

ПРИРОДА И ПОСЛЕДСТВИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Н.А.Беляков, О.Е.Симакина, Т.Н.Трофимова

NATURE AND CONSEQUENCES OF POST-COVID-19 SYNDROME

N.A.Belyakov, O.E.Simakina, T.N.Trofimova

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова,
belyakov.akad.spb@yandex.ru*

COVID-19 постепенно переходит в стадию пролонгированных заболеваний, которая обозначена как «постковидный синдром». Клиника этих негативных явлений достаточно разнообразна, охватывает дисфункции многих органов и систем и характеризуется полиморфизмом вторичных и отсроченных заболеваний, осложнений, синдромов и симптомов. Патогенез их развития в должной мере неясен, вероятно, в их основе лежат последствия перенесенной острой фазы воспаления, системные пролонгированные метаболические и структурные нарушения, включая изучаемые генетические расстройства. По мере стихания пандемии увеличивается число людей с клиническими последствиями перенесенного заболевания, которые становятся доминирующими и требуют расширения реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, патогенез постковидного синдрома, клинические проявления, последствия

Для цитирования: Беляков Н.А., Симакина О.Е., Трофимова Т.Н. Природа и последствия постковидного синдрома // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. 2022. №1(126). С. 25-31. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).25-31](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).25-31)

COVID-19 is gradually moving into the stage of prolonged diseases, which is designated as post-COVID-19 syndrome. The clinical picture of these negative phenomena is quite diverse, covers dysfunctions of many organs and systems and is characterized by polymorphism of secondary and delayed diseases, complications, syndromes, and symptoms. The pathogenesis of their development is not clear enough; probably, they are based on the consequences of the acute phase of inflammation, systemic prolonged metabolic and structural disorders, including the studied genetic disorders. As the pandemic subsides, the number of people with clinical consequences of the disease increases, which become dominant and require the expansion of rehabilitation measures.

Keywords: new coronavirus infection, pathogenesis of Post-COVID-19 syndrome, clinical manifestations, consequences

For citation: Belyakov N.A., Simakina O.E., Trofimova T.N. Nature and consequences of post-covid-19 syndrome // Vestnik NovSU. Issue: Medical Sciences. 2022. №1(126). P. 25-31. DOI: [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).25-31](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).25-31)

Завершение острой стадии коронавирусной инфекции имеет несколько вариантов продолжения. Около одной трети больных благополучно переносят острый период воспаления, который завершается без каких-то последствий. У основной части пациентов с выраженными или стертыми клиническими проявлениями следуют различные симптомы, нарушающие здоровую жизнь и профессиональные функции. Чаще всего эти остаточные явления пропорциональны тяжести острого периода, но в ряде случаев они не зависят от течения острой фазы воспаления. У трети больных людей на протяжении нескольких месяцев остаточные проявления или вторичные синдромы существенно влияют на качество жизни, требуют особого внимания и специальной коррекции. Симптоматика этих негативных явлений достаточно разнообразна, охватывает дисфункции многих органов и систем и заслуживает формулировки *полиморфизма вторичных и отсроченных осложнений*. Термин полиморфизм может быть отнесен к любому фенотипическому признаку (морфологическому, физиологическому, биохимическому, поведенческому), в том числе, если признак контролируется генами, аллелями и последовательностями генов.

Многочисленные наблюдения позволили выделить временной промежуток в 3-4 недели как рефе-

рентный, в течение которого имеются симптомы заболевания или появляются новые, поскольку редко репликация SARS-CoV-2 сохраняется дольше этого периода. Многие авторы определяют постострый COVID-19 как стойкие симптомы, отсроченные или долгосрочные осложнения инфекции SARS-CoV-2 по истечении 4 недель с момента появления симптомов.

Далее комплекс клинических проявлений разделяется:

— на подострый, или продолжающийся симптоматический COVID-19, который включает симптомы и отклонения, проявляющиеся в течение 4–12 недель после острого COVID-19;

— хронический, или постCOVID-19 синдром, который включает симптомы и отклонения, сохраняющиеся или присутствующие после 12 недель от начала острого периода и не связанные с альтернативными диагнозами [1,2].

По мере завершения значительного количества острых случаев COVID-19 после года пандемии эти вторичные последствия становятся все более актуальными для пациентов и общества, которые стремятся вернуться к условиям здорового и трудоспособного общества людей, способных восстановить личностные, семейные и общественные потери длительного периода ограничений и лишений.

Поражения органов и систем с характерными клиническими проявлениями в постковидный период

Пораженные органы и системы	Заболевания, синдромальные и клинические проявления	Частота, %
Сердечно-сосудистая система	Инфаркты, аритмии, гипер-и гипотензионные синдромы, сердечная недостаточность, тромбозы и эмболии различной локализации	32-75
Органы дыхания	Одышка, бронхиты, боли в межреберьях, кашель. Фиброз характерен для перенесенного РДС, пневмония разрешается чаще успешно	До 90
Органы пищеварения	Кишечник страдает на ранних стадиях COVID-19; у части больных сохраняются нарушения пищеварения и обострение ранее существующих заболеваний. Морфологические изменения в ЖКТ при COVID-19 соответствуют проявлениям гастроэнтерита и заключаются в повышении плотности лимфоплазмозитарного клеточного инфильтрата и отеке в собственной пластинке слизистой оболочки кишки. При наличии коморбидного фона — печеночная и кишечная дисфункция	25-34
Нервная система, психические заболевания	Депрессивные состояния, головные боли, бессонница, когнитивные нарушения в виде снижения памяти, профессиональных навыков, забывчивости. К психическим нарушениям помимо перенесенного острого воспаления у людей приводят: изменения в образе жизни, новые вынуждающие правила жизни; бездействие; изоляция, одиночество; сведения о масштабах пандемии, болезни и смерти родных и близких; страх заразиться; беспокойство о здоровье близких; потеря работы или снижение привычного уровня дохода	50-75
Нервная система, неврология	Неспецифические системные неврологические симптомы, инсульты, расстройства обоняния и вкуса, проявления энцефалопатии, энцефалит, геморрагическая некротизирующая энцефалопатия, синдром Гийена-Барре, цереброваскулярные осложнения и др.	22-31
Почки	Если пациент ранее имел почечное заболевание и болеет COVID-19, как правило, у него наблюдается ухудшение выделительной функции и повышение уровня креатинина и может проявляться ХПБ. Острый период почечной недостаточности может перейти в хроническую стадию	12-22
Эндокринная система	Описаны эндокринные и метаболические нарушения, которые могут рассматриваться как факторы риска, приводящие к дисбалансу гомеостаза как в острый период, так и после COVID-19. Ряд эндокринных органов, видимому, могут стать мишенью для коронавируса — поджелудочная и щитовидная железы, яичники, надпочечники и гипофиз, поскольку их эпителий экспрессирует рецептор АПФ2	До 33
Опорно-двигательный аппарат	Мышечные, суставные, иррадиирующие боли. Отдаленные последствия не изучены	5-10
Онкология	Пациенты со злокачественными заболеваниями относятся к группе риска тяжелого течения COVID-19 и онкологического заболевания. Обсуждается роль перенесенного воспаления и не оказанной должной онкологической помощи в период пандемии	
Иммунная система, костный мозг, кровь	Иммунопатогенез COVID-19 связан с развитием несбалансированного иммунного ответа на вирус с недостаточным и отсроченным синтезом интерферона в начале заболевания, но с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, служащей причиной неадекватно сильного воспаления в легочной ткани с развитием острого поражения легких и других органов, определяющих развитие острого процесса и вторичных заболеваний. Сочетанное патогенное воздействие вируса на все три ростка системы гемопоэза с угнетением или стимуляцией эритропоэза, изменением тромбоцитов, с отсутствием реактивного лейкоцитоза на острое воспаление, уменьшением числа моноцитарных фагоцитов и лимфоидных клеток. Эти изменения могут влиять на прогноз и последствия заболевания	30-65

Негативные явления после острого периода COVID-19 принято именовать «постковидным синдромом» (*Post-COVID-19 syndrome или Long Covid*) — как последствия коронавирусной инфекции, при которой до 20% людей, перенёсших острый период инфекции, страдают от симптомов, длящихся до 12 недель и более. Постковидный синдром внесён в Международный классификатор болезней МКБ-10 в формулировке «*Post COVID-19 condition*» [3,4].

В декабре 2020 г. Национальным институтом здоровья Великобритании (NICE) была предложена следующая классификация постковидных состояний, которая в целом была поддержана Всемирной организацией здравоохранения:

— *острый COVID-19* (симптомы, длящиеся до четырёх недель);

— *продолжающийся симптоматический COVID-19* (симптомы, длящиеся от 4 до 12 недель);

— *постковидный синдром* (симптомы свыше 12 недель, необъяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

Для тщательной систематизации требуется более длительный период наблюдений и анализа сведений. Частота этих синдромов по отношению к общей популяции переболевших COVID-19 пациентов показана в таблице.

Общие представления о патогенезе и клинике нарушений

COVID-19 через вирус SARS-CoV-2 и комплекс вторичных воспалительных процессов в органах и тканях обнажает наиболее слабые места в здоровье инфицированного человека. В таблице приведены многие проявления болезни, которые имели продолжение после стихания первичного респираторного синдрома в виде бронхолегочного поражения с различной тяжестью. В данном случае уместно объединить все проявления термином полиморфизм, под которым следует понимать многообразие проявлений (симптомов, синдромов и болезней).

На настоящем этапе изучения COVID-19 можно полагать, что полиморфизм проявлений обусловлен тропностью вируса ко многим тканям, поскольку они имеют рецепторы АПФ2 и корецепторы к SARS-CoV-2 и вовлекаются в первичный воспалительный процесс. Кроме этого, на проявления болезни могут влиять выявленные системные генетические, неврологические, гормональные и иные нарушения регуляции функций. Частичное совпадение последствий постострого COVID-19 с последствиями SARS и MERS может быть объяснено филогенетическим сходством между ответственными патогенными коронавирусами. Совпадение идентичности геномной последовательности SARS-CoV-2 составляет 79% с SARS-CoV-1 и 50% с MERS-CoV [5,6]. Преобладающие патофизиологические механизмы острого COVID-19 включают следующие факторы:

- прямая вирусная токсичность;
- повреждение эндотелия и повреждение микрососудов;

— нарушение регуляции иммунной системы и стимуляция гиперовоспалительного состояния;

— гиперкоагуляция с последующим тромбозом *in situ* и макротромбозом;

— системная ишемия и эндотоксемия;

— дезадаптация пути ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) 2.

Вероятная патогенетическая последовательность развития COVID-19 [6,7]:

1. Контакт человека с вирусом SARS-CoV-2.

2. Адгезия вируса на слизистых оболочках верхних дыхательных путей.

3. Рецепторное проникновение вируса в клетки, имеющие АПФ2.

4. Репродукция вируса и распространение по органам и тканям.

5. Начало системных воспалительных реакций, соотносящихся с клиническими проявлениями COVID-19:

— активация моноцитов/макрофагов с освобождением БАВ;

— «цитокиновый шторм»;

— усиление перекисных процессов;

— активация системы комплемента;

— гиперкоагуляция;

— повышение проницаемости клеточных барьеров (эндотелиальных, эпителиальных, ГЭБ, капилляров почек, эпидимы, кишечной стенки и др.).

6. Отек интерстициальных пространств с нарушением их дренажа.

7. Нарушение функций и структур органов с развитием синдромов:

— гипоксического (ОРДС);

— сердечно-сосудистого;

— почечного;

— интоксикационного;

— эндокринного;

— психоневрологического и др.

8. Благоприятное разрешение COVID-19 спонтанное, через лечение, реабилитацию или тяжелое с осложнениями или летальным исходом.

Повреждающие факторы острой фазы достаточно изучены на большом клиническом материале. Они были описаны как непосредственное действие вируса в процессе прогрессирования воспаления и его репродукции, комплекса опосредованных реакций через участие в процессе про- и противовоспалительных цитокиновых реакций, перекисных процессов, активации клеточных ферментов, свертывающей системы эндотелия и крови и др., что показано в ряде работ, включая ранее опубликованные нами обзоры и книги [5,6,8,16].

Возможная классификация факторов, влияющих на патофизиологию пролонгированного COVID-19, может выглядеть следующим образом:

— вирус-специфические патофизиологические изменения;

— иммунологические aberrации и воспалительное повреждение в ответ на острую инфекцию;

— аутоиммунные нарушения;

— гормональная дисфункция как компонент нарушенной тканевой регуляции;

— дисфункция вегетативной регуляции вследствие нарушений центральной и периферической нервной системы;

— вероятные генетические расстройства.

Все эти процессы сплетаются в единый клубок уже в острой стадии воспаления, проявляясь в зависимости от тяжести, индивидуальных качеств пациента, наличия сопутствующей патологии, пола и возраста.

Последствия диссеминированных микроциркуляторных расстройств

При COVID-19 экспрессия АПФ2 и сосудистые нарушения являются основными предпосылками очевидного полиморфизма отсроченных или вторичных поражений органов и систем. Большинство исследователей указывают, что максимальная экспрессия АПФ2 наблюдается не только в альвеоцитах II типа, но и в эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках артерий, клетках головного мозга, клетках предстательной железы, проксимальных почечных канальцев, энтероцитах и т.д. Таким образом, можно предположить, что данные органы и системы органов являются своеобразным депо комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2 [6,7,8,10]

Системная дисфункция эндотелия, развивающаяся при COVID-19, во многом определяет и нарушения системы гемостаза. Предпосылки интенсивной адгезии тромбоцитов к эндотелию, их агрегации и образованию тромбоцитарных тромбов, нарушение функциональной активности системы фибринолиза могут определяться активацией эндотелия, а сохранение антикоагулянтной активности крови отличает коагулопатию у таких больных от типичного ДВС-синдрома.

Влияние вирусного и токсического компонентов воспаления

Обсуждается вопрос продолжительного персистрирования вируса вне легких в клетках органов и тканей, страдающих от COVID-19, после перенесенной стадии воспаления [6]. В данном случае на первичные нарушения микроциркуляции и метаболизма в органах и тканях наслаиваются негативные влияния длительно персистирующего вируса. Это положение поэтапно требует подтверждения для страдающих органов после перенесенного воспаления. Косвенным подтверждением является обнаружение SARS-CoV-2 в кишечном отделяемом, ткани слюнных желез, продолжительные болевые проявления и функциональные нарушения со стороны головного мозга, эндокринных и др. органов.

Экспрессия АПФ2 как основного рецептора для SARS-CoV-2

Ангиотензин-превращающий фермент 2 (АПФ2) представляет собой цинксодержащий металлофермент с молекулярной массой 92,5 кДа, экспрессируется в большинстве тканей. Главным образом, белок находится на мембранах слизистых оболочек бронхиального дерева, альвеоцитах II типа, энтероцитах тонкой кишки, эндотелиоцитах артерий и вен, также на гладкомы-

шечных клетках в органах. АПФ2 содержится в клетках коры головного мозга, глии, полосатого тела, гипоталамуса и ствола головного мозга. Наличие АПФ2 на нейронах головного мозга и астроцитах, микроглиоцитах, олигодендроцитах и др. делает головной мозг уязвимым к инфицированию SARS-CoV-2, что приводит к потере обоняния, развитию когнитивного, психиатрического и неврологического дефицита при заболевании COVID-19 [7-10].

За счёт конвертации ангиотензин II может играть важную роль в функции сердечно-сосудистой системы, участвует в транспорте аминокислот, взаимодействуя с транспортёром SL6A19 в кишечнике и регулируя его перенос, экспрессию на поверхности клеток и его каталитическую активность [6].

Морфологические изменения и нарушение функции органов

Исследуя проблему полиморфизма изменений при коронавирусной инфекции в комплексе поражения органов и систем как определяющую, следует рассматривать несколько вероятных или очевидных ее компонентов. Рецепторы АПФ2 широко представлены по органам, но не во всех из них патологические процессы одинаково выражены. На первом месте по уязвимости находятся легкие, которые за исключением бессимптомных форм, как правило, вовлекаются в воспалительный вирусный процесс с явлениями интерстициального пневмонита или пневмонии разной степени тяжести вплоть до ОРДС [7].

Первенство этого органа по интенсивности и очередности повреждений можно объяснить несколькими обстоятельствами:

— SARS-CoV-2 исходно является респираторным вирусом и находит в бронхах и легких высокую концентрацию рецептора АПФ2 и тропные для репродукции клетки эндотелия и эпителия,

— здесь протекает первая волна и пик инфекционного процесса с максимальными условиями для распространения во внешнюю среду для поиска нового биологического хозяина.

— вероятно, что роль легких предопределена вирусом для репродукции, несмотря на то, что и другие органы способны реализовать и страдать от активности вируса [7,9].

Сердечно-сосудистая система находится на втором месте и, проявляя себя системно в виде микроциркуляторных расстройств, выбирает в качестве основной мишени сердце [10].

В свою очередь, снижение сердечного выброса ведет к редукции тканевого кровотока в других частях организма, что усугубляет тканевую гипоксию. Перераспределение кровотока поддерживает более устойчивую перфузию головного мозга, почек и печени, что, по-видимому, в определенной мере снижает их тканевые повреждения вследствие гипоксии.

Такая логика суждений неприемлема для описания патогенеза у людей преклонного возраста или с наличием коморбидности в виде атеросклероза, диабета, ожирения, почечной патологии, или при наличии нарушений функций головного мозга. В этих ус-

ловиях в результате циркуляторной гипоксии и реологических расстройств повреждаются уже спровоцированные болезнью органы и системы [6].

Второе: опираясь на эти суждения и статистику ранних осложнений COVID-19, можно заключить, что наличие АПФ2 рецепторов в тканях является важным, но не главенствующим фактором возможных осложнений и острого, и отсроченного периода после перенесенной болезни [6].

Третье: для развития отсроченных вторичных заболеваний или обострения уже существующих фактор вирусного воспаления остается анамнестическим, и пациент сталкивается с последствиями перенесенного тяжелого воспаления, которое могло спровоцировать появление ранее компенсированных функциональных отклонений, что достаточно часто проявляется в психоневрологической патологии в период стресса и стигматизации, разного рода трофических и метаболических нарушениях, которые частично могут уйти после восстановительного периода или остаться надолго, о чем мы пока не знаем [7].

Четвертое положение связано с неспецифическими механизмами повреждения, вызывающими органоспецифические последствия [6,7]. Все повреждающие факторы, имеющие место при COVID-19, будь то ишемия, действие перекисных или цитокиновых продуктов, токсикогенная роль вируса, — влияют на все тканевые структуры независимо от наличия рецепторов к проникновению SARS-CoV-2, вызывая общую картину воспалительной токсемии, от которой страдает большинство клеток, включая органоспецифические, определяющие последующие расстройства в период острой фазы болезни и после. Этот неспецифический повреждающий эффект суммируется с прямым токсическим воздействием вируса на структуры, имеющие соответствующие рецепторы проникновения в цитоплазму и реализующие репродукцию вируса клетками.

Влияние генетических факторов, инициирующих наследственные предрасположенности

За время, прошедшее с начала пандемии SARS-CoV-2, генетические исследования биологического материала, полученного от пациентов, были нацелены, главным образом, на выявление структурных особенностей гено типа, обуславливающих восприимчивость к новой коронавирусной инфекции или предрасполагающих к тяжёлому течению заболевания. Применяя полногеномное секвенирование (genome-wide association studies; GWAS), исследователи в первую очередь искали связь вариантов течения болезни с такими индикаторами, как гаплотипы HLA, группы крови AB0 и так называемой полигенной совокупностью риска. Вскоре стало очевидно, что требуется существенно расширить перечень возможных факторов, от которых зависит клинический фенотип при COVID-19. Одновременно выяснилось, что существенные различия в стратегии обследования пациентов приводят к заметным различиям в определении вариантов этого фенотипа [11,12].

Этот поиск может идти по нескольким направлениям, но наиболее продуктивными представляются три вопроса, на которые следует ответить:

а) какие данные указывают на конкретные генетические особенности организма-хозяина, обуславливающие развитие вторичной патологии, а значит, играющие важную роль в общей картине заболевания.

б) какие клинические наблюдения позволяют предположить активацию определённых метаболических путей, лежащих в основе коморбидных состояний при COVID-19.

в) насколько хорошо мы знаем детали взаимодействия SARS-CoV-2 с организмом человека.

В пользу этого говорят результаты десятков исследований, однако попытки лечения пациентов, заразившихся SARS-CoV-2, препаратами, угнетающими действие АПФ-2, оказались малоэффективными. Уже в октябре 2020 г. появились сведения, указывающие на рецептор трансферрина (рТФ), присутствующий на поверхности клеток самых различных органов, как на «ворота» для проникновения SARS-CoV-2.

Следует иметь в виду, что функционирование любой системы организма практически всегда контролируется ансамблем генов, между компонентами которого в норме соблюдается тонкий баланс. Как правило, часть генов одного ансамбля функционально участвует в другом ансамбле или сразу в нескольких. Это известное свойство генома стало основой для поисков генных ансамблей, общих для развития различных коморбидных патологий при COVID-19 [6].

Выше выделено несколько основных коморбидных состояний, при которых COVID-19 принимает тяжёлую форму и нередко заканчивается летальным исходом. Это патология сердечно-сосудистой системы, почечная недостаточность, диабет, заболевания лёгких, дисфункция печени и др. Для каждого из этих коморбидных состояний характерны свои генные ансамбли, но восемь генов присутствуют во всех пяти: *APOA1*, *APOE*, *CTLA4*, *HMOX1*, *F5*, *F2*, *B2M* и *STAT3*.

Выявление генов, функционально причастных к развитию коморбидных состояний при COVID-19, показало, что существенное большинство клинических фенотипов, обусловленных их участием, вызвано вовлечением иммунной или кровеносной системы, включая процесс свёртывания крови. Обобщив сведения о молекулярных и клеточных механизмах развития различных нозологических форм, можно выделить три основных категории таких фенотипов:

- с участием Т-клеток (т.е. с наиболее выраженной активацией иммунных процессов),
- с преобладанием ответов на воспаление или инфекцию,
- с кардиоваскулярной дисфункцией, включая нарушения в свёртывающей системе.

Сведения об участии генов с различными функциями кодируемых ими белков в формировании разнообразных клинических фенотипов, т.е. разных коморбидных состояний, постепенно стали допол-

няться анализом участия этих генов (генных ансамблей) в специфических биологических процессах.

Несколько сигнальных путей с участием интерлейкинов активированы как в случае собственно инфекции SARS-CoV-2, так и при развитии почти всех наблюдавшихся коморбидных состояний. В частности, имеется достаточно сведений об участии генных ансамблей, включающих *STAT3*, в развитии вторичных патологий. Продукт этого гена — белок *STAT3* — регулирует транскрипцию интерлейкина-6 (ИЛ-6), контролирующего воспаление. Другой интерлейкин — ИЛ-12 — продуцируется в ответ на инфекцию и активирует сигнальный путь JAK-STAT, включающий *STAT3*, что вызывает активацию Т- и NK-клеток (naturalkillers). Именно эти клетки запускают цитокиновый сигнальный путь, компонентом которого является гамма-интерферон.

Предполагается, что тяжёлое течение COVID-19 вызвано развивающейся одновременно с проникновением в организм SARS-CoV-2 острой дыхательной недостаточностью, обусловленной цитокинами, выброс которых запускается через ангиотензиновую сигнальную систему. Такой механизм кажется вероятным, учитывая его реализацию через активацию гена *STAT3* — неперенного участника в развитии типичных для COVID-19 коморбидных состояний. Неудивительно, что в качестве возможной терапевтической мишени при COVID-19 был предложен сигнальный путь JAK-STAT. Это представляется тем более целесообразным, что *STAT3* участвует в формировании клинических фенотипов всех пяти вариантов коморбидных состояний.

Нарушения свёртывания крови, вызывающие серьезные осложнения, наблюдались у многих пациентов с тяжёлым течением COVID-19. У ряда тяжёлых больных такие нарушения появлялись на фоне активации системы комплемента. Как указывалось выше, два гена, *F2* и *F5*, регулирующие активность свёртывающей системы, а также *APOA1*, *APOE* и *HMOX1*, входят в состав ансамблей, типичных для пяти основных коморбидных состояний. Отмечено, что уровень *APOA1* достоверно понижен при тяжёлой форме COVID-19, вероятно, из-за низкого уровня транскрипции соответствующего гена. Не вполне ясно, какие конкретные последствия это снижение имеет для метаболических звеньев, лежащих в основе развития тяжёлого процесса, но в целом понятно, что такой биохимический признак подаёт сигнал о достаточно быстро произошедших серьёзных сдвигах в липидном обмене. Наличие у пациента аллеля *e4* гена *APOE* может быть связано с тромбозом глубоких вен конечностей, и этот же аллель ассоциирован с тяжёлым течением COVID-19. *F2* и *F5* регулируют формирование фибрина, а каскад свёртывания взаимодействует с сигнальным путём комплемента, что образует «мостик» между процессами воспаления и гемостаза. Вполне вероятно, что этим объясняются результаты изучения сывороточного протеома в когорте из 28 пациентов с тяжёлой формой COVID-19: из девяноста белков, синтезируемых без явной зависимости друг от друга, пятьдесят можно отнести к какой-либо из трёх функциональных кате-

горий, причём одна из них — связь с дегрануляцией тромбоцитов. Это указывает на существование генетического механизма, общего для всех пяти основных коморбидных состояний и способствующего развитию тяжёлой формы COVID-19. Реализация такого механизма происходит с использованием сигнального пути, регулирующего гемостаз [13-15].

Заключение

По мере нарастания пандемии и накопления клинического материала о постковидных изменениях у пациентов становится все более очевидным опасность пролонгирования болезни или появления после ее отсроченных нарушений, захватывающих большинство органов и систем. Вырисовывается картина полиморбидного развития остаточных явлений или осложнений с превалированием тех или иных симптомов или синдромов. При этом нередко имеет место сложное сочетание нескольких доминантов системных поражений кровообращения, дыхания, пищеварения, нервной и гуморальной регуляции. У большинства участников обследования в течение года после перенесенной новой коронавирусной инфекции было четыре или более симптомов, у половины — более десяти, все пациенты сообщали о постоянных или периодических проблемах с повседневной или производственной активностью.

В процессе развития пандемии и накопления числа больных, перенесших острый период, врачи первичного звена, специалисты по направлениям и патологоанатомы видят все многообразие заболеваний у пациентов различного пола и возраста. Этот полиморфизм с клинической точки зрения может быть объясним различными разнородными причинами:

- обострения или декомпенсация ранее существующих заболеваний,
- реализация болезней, к которым существовала предрасположенность,
- пролонгирование в виде затяжного процесса органических поражений в остром периоде коронавирусного воспаления,
- провокация болезней в период ограниченной активности и социальной изоляции при сглаженном течении COVID-19,
- ускорение течения процессов старения, в первую очередь у пожилых людей,
- аутоиммунные, аллергические, вегетативные и генетически обусловленные механизмы, которые трудно проследить в остром и последующих периодах COVID-19.

Накопленные к данному моменту сведения дают общее представление, но недостаточны для формирования полноценной картины межсистемных, клеточных или молекулярных событий при COVID-19, в частности, сложных взаимосвязей между генными ансамблями, участвующими в регуляции течения болезни. Приведённые сведения показывают, что разработаны и используются разумные подходы к категоризации коморбидных состояний и, соответственно, к выявлению наиболее вероятных механизмов, лежащих в основе этих состояний [16].

1. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care // *Brit. Med. J.* 2020. Vol.370. Article number: m3026. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
2. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // *Brit. Med. J.* 2021. Vol.372. Article number: n136. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>
3. 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: 14.11.2021).
4. Inoue S. et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions // *Acute Med. Surg.* 2019. Vol.6(3). P.233-246. DOI: <https://doi.org/10.1002/ams2.415>
5. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. Начало эпидемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 360 с.
6. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. Эволюция пандемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.
7. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // *Судебная медицина.* 2020. Т.6(2). С.8-30. DOI: <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
8. Рассохин В.В., Самарина А.В., Беляков Н.А. и др. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2020. Т.12. №2. С.7-30.
9. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Патоморфология органов при COVID-19 // *Эволюция пандемии COVID-19: монография.* СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. С.311-348.
10. Петрищев Н.Н., Халепю О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2020. Т.19(3). С.90-98. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>
11. Dinnes J., Deeks J.J., Adriano A. et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol.8. Article number: CD013705. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705>
12. Murray M.F., Kenny E.E., Ritchie M.D. et al. COVID-19 outcomes and the human genome // *Genetics in Medicine.* 2020. Vol.22. P.1175-1177.
13. Dolan M.E., Hill D.P., Mukherjee G. et al. Investigation of COVID-19 comorbidities reveals genes and pathways coincident with the SARS-CoV-2 viral disease // *Sci. Reports.* 2020. Vol.10. Article number: 20848. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77632-8>
14. Shen B., Yi X., Sun Y. et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera // *Cell.* 2020. Vol.182. P.59-72.e15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>
15. Zhu S., Wang Z., Wu X. et al. Apolipoprotein E polymorphism is associated with lower extremity deep venous thrombosis: color-flow Doppler ultrasound evaluation // *Lipids Health Dis.* 2014. Vol.13. P.21. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-21>
16. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В. и др. Постковидный синдром — полиморфизм нарушений при новой коронавирусной инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2021. №4. С.7-17.
2. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long-term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit. Med. J.*, 2021, vol. 372, art. no. n136. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>
3. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (accessed 14.11.2021).
4. Inoue S., et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med. Surg.*, 2019, vol. 6(3), pp. 233-246. doi: <https://doi.org/10.1002/ams2.415>
5. Bagnenko S.F., Belyakov N.A., Rassokhin V.V., et al. Nachalo epidemii COVID-19 [The beginning of the COVID-19 epidemic]. St. Petersburg, Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr, 2020. 360 p.
6. Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. Evolution of the COVID-19 pandemic [Evolutsiya pandemii COVID-19]. St. Petersburg, Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr, 2021. 410 p.
7. Kogan Ye.A., Berezovskiy YU.S., Protchenko D.D., et al. Patologicheskaya anatomiya infektsii, vyzvannoy SARS-CoV-2 [Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2]. *Sudebnaya meditsina – Forensic medicine*, 2020, vol. 6(2), pp. 8-30. doi: <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
8. Rassokhin V.V., Samarina A.V., Belyakov N.A. Epidemiologiya, klinika, diagnostika, otsenka tyazhe-sti zabolevaniya COVID-19 s uchetom soputstvuyushchey patologii [Epidemiology, clinic, diagnosis, assessment of the severity of COVID-19 disease, considering comorbidity]. *VICH-infektsiya i immunosupressii – HIV infection and immunosuppression*, 2020, vol. 12, no. 2. pp.7-30.
9. Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., et al. Patomorfologiya organov pri COVID-19. *Evolutsiya pandemii COVID-19: monografiya* [Pathological morphology of organs in COVID-19. Evolution of the COVID-19 pandemic: monograph]. St. Petersburg: Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr, 2021, pp. 311-348.
10. Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Yu.A., Vlasov T.D. COVID-19 i sosudistyye narusheniya (obzor literatury) [COVID-19 and vascular disorders (literature review)]. *Regional'noye krovoobrashcheniye i mik-rotsirkulyatsiya – Regional blood circulation and microcirculation*, 2020, vol. 19(3), pp. 90-98. doi: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>
11. Dinnes J., Deeks J.J., Adriano A. et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020, vol. 8, art. no. CD013705. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013705>
12. Murray M.F., Kenny E.E., Ritchie M.D. et al. COVID-19 outcomes and the human genome. *Genetics in Medicine*, 2020, vol. 22, pp.1175-1177.
13. Dolan M.E., Hill D.P., Mukherjee G. et al. Investigation of COVID-19 comorbidities reveals genes and pathways coincident with the SARS-CoV-2 viral disease. *Sci. Reports*, 2020, vol. 10, art. no. 20848. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77632-8>
14. Shen B., Yi X., Sun Y. et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera. *Cell*, 2020, vol. 182, pp. 59-72.e15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.032>
15. Zhu S., Wang Z., Wu X. et al. Apolipoprotein E polymorphism is associated with lower extremity deep venous thrombosis: color-flow Doppler ultrasound evaluation. *Lipids Health Dis.*, 2014, vol. 13, p. 21. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-21>
16. Belyakov N.A., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., et al. Postkovidnyy sindrom — polimorfizm narusheniy pri novoy koronavirusnoy infektsii [Post-covid syndrome — a polymorphism of disorders in a new coronavirus infection]. *VICH-infektsiya i immunosupressii – HIV infection and immunosuppression*, 2021, no. 4, pp. 7-17.

References