

COVID-19: ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ ФГБУ ФСНКЦ ФМБА РОССИИ)

В. Г. Абрамов, Т. В. Гайгольник, А. О. Фетисов, В. Н. Пинжина, Т. М. Осипова, А. Ф. Безденежных, Д. Н. Морозов

ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», г. Красноярск, Россия

Введение: статья посвящена вопросам выявления внелегочных проявлений COVID-19 с использованием малозатратной по времени, специально разработанной для этой цели авторами анкетой, заполняемой самим пациентом. **Материалы и методы:** всего в исследование было включено 93 пациента, выразивших готовность сотрудничать. Анкета, включает в себя демографические данные (пол, возраст), 3 вопроса, касающихся симптомов, беспокоящих пациента в открытой (свободной форме), и 92 вопроса, указывающих на симптом в закрытой форме (пациент в случае наличия симптома должен был поставить галочку в соответствующем окошке). Фактически все симптомы (перечисленные в закрытом блоке) можно классифицировать на 9 больших доменов (групп): болевые, лихорадочные, респираторные, неврологические, гастроэнтерологические, дерматологические, нефроурологические, кардиологические, и отдельно выделена группа апатии и астении. **Результаты и обсуждение:** наиболее распространенными симптомами у пациентов являются апатия и астения, лихорадочный синдром, респираторные явления. Формально, несколько меньшую распространенность имеют поражение нервной и пищеварительной систем, а также сердечно-сосудистые явления. Однако, при небольшом изменении методики подсчета (включение апатии, астении и головной боли), распространенность неврологических проявлений приближается к 97,75%, и выходит на первое место. Симптомы, указывающие на вовлечение почек и кожи, имели существенно меньшую распространенность. **Выводы:** подавляющее большинство пациентов имеют внелегочные проявления заболевания. Авторами намечены направления для дальнейшей поисковой активности (подтверждение полученных данных результатами лабораторных и инструментальных обследований, изучение связи с проводимой терапией) и организации медицинской помощи пациентам с COVID-19 (включение разнопрофильных узких специалистов в состав бригад инфекционных госпиталей во время подъема заболеваемости и переход к консультированию узкими специалистами по мере спада заболеваемости в дальнейшем).

Ключевые слова: COVID-19, внелегочные проявления, неврологические поражения, болевые синдромы, гастроэнтерологические симптомы, апатия и астения, гипосмия, организация медицинской помощи

Статья получена: 09.07.2020 **Статья принята к печати:** 13.08.2020 **Опубликована онлайн:** 22.09.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.013

COVID-19: EXTRAPULMONARY IMPAIRMENTS (OWN DATA OF INFECTION HOSPITAL OF FSBI FSSCC FMBA OF RUSSIA) AND EXPERIENCE OF USE DIFFERENT PROFILE SPECIALISTS TO WORKING IN HOSPITALS

Abramov VG, Gaygolnik TV, Fetisov AO, Pinzhina VN, Osipova TM, Bezdenezhnykh AF, Morozov DN

Federal State Financed Institution Federal Siberian Research Clinical Centre, Federal Medical-Biological Agency of Russia

Abstract. The article dwells upon the identification of extrapulmonary manifestations of COVID-19 using a time-saving, questionnaire specially designed by the authors to be filled out by the patients themselves. The introduction: sets out the relevance of exploratory studies of extrapulmonary lesions of this disease, identifies the main links in the pathogenesis of extrapulmonary lesions, and theoretically identifies possible targets in the body. It also includes the data, available in the literature at present, on the causative agent COVID-19 and other coronaviruses. Potential targets (in addition to the lungs) can be the nervous, digestive, cardiovascular and urinary systems, and the skin. The materials and methods: describe the questionnaire itself, its subdivision into domains, and include the data on the patient population. The results and discussion section sets out the researchers' own data. The most common symptoms in patients are apathy and asthenia, febrile syndrome, and respiratory symptoms. Formally, lesions of the nervous and digestive systems, as well as cardiovascular events, are less common. However, with a slight change in the counting technique (including apathy, asthenia and headache into it), the prevalence of neurological manifestations approaches 97.75%, and becomes the first in occurrence frequency rating. Symptoms indicating involvement of kidneys and skin were significantly less common. On the one hand, with the appearance of more severe cases of the disease, this percentage should increase, and on the other hand, its identification by the method of questioning in more severe patients is less important, especially since the main vital indicators of such patients are monitored. **Conclusions:** the authors outline directions for further search activity (confirmation of the data obtained by the results of laboratory and instrumental examinations, studying the connection to the therapy) and medical care organization for patients with COVID-19 (including particular specialists in the teams of infectious hospitals during the rise in the incidence and transition to counseling conducted by the specialists as the incidence subsides in the future).

Keywords: COVID-19, extrapulmonary manifestations, neurological lesions, pain syndromes, gastroenterological symptoms, apathy and asthenia, hyposmia, medical care organization

Received: 09.07.2020 **Accepted:** 13.08.2020 **Published online:** 22.09.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.013

Введение

Появление в декабре 2019 года заболевания, вызванного новым коронавирусом («coronavirus disease 2019», COVID-19, КОВИБ-19), стало чрезвычайной ситуацией международного значения. Распространенным клиническим проявлением новой инфекции являются пневмония и респираторный дистресс-синдром. По данным ВОЗ, по состоянию на середину июня 2020, количество зараженных в мире превысило 6 миллионов человек. Появляется все больше данных, посвященных анализу особенностей клинического течения, диагностике и лечению пневмонии

у больных COVID-19. Однако, данных, касающихся отдаленных последствий влияния на дыхательную систему у пациентов, перенесших данное заболевание в настоящее время, не столь много. Еще менее изученным являются внелегочные поражения, развивающиеся при COVID-19. На момент начала работы над исследованием, описанным в данной статье, четких данных, касающихся внелегочных проявлений заболевания, было недостаточно, в основном, они касались сообщений в СМИ или описаний отдельных клинических случаев, реже небольших наблюдательных исследований (в КНР и Евросоюзе). Полноценных данных релевантных российской популяции не было.

Коронавирусы проникают в клетки-хозяева посредством взаимодействия белков спайка (SP) с мембранными рецепторами. Известно минимум 3 мишени: ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) [1], дипептидилпептидаза 4 (DPP4) [2] и CD147 [3]. После прикрепления вирус сливается с клеточной мембраной, и геном РНК внедряется в цитоплазму для трансляции и репликации белка. Вирусный тропизм, очевидно, связан с экспрессией упомянутых рецепторов по всему организму [4]. Таким образом, коронавирусы не всегда ограничиваются дыхательными путями, они могут поражать структуры центральной нервной системы (ЦНС) [5, 6, 7].

Вирус SARS-Cov-2 (вызывающий заболевание COVID-19) может достигать ЦНС через кровотоки (проникая сквозь гематоэнцефалический барьер) или через обонятельную луковицу (мигрируя по аксонам, проходящим через решетчатую пластинку в ЦНС). В экспериментах с другим представителем семейства коронавирусов — вирус гепатита мыши (MHV) поражал ЦНС после интраназальной доставки. При этом, предварительное удаление обонятельных нервных клеток предупреждало инфекцию ЦНС после назальной инокуляции культуры вируса MHV (Perlman S, et al. 1990). Интересен тот факт, что в ткани мозга умерших пациентов с атипичной пневмонией (вирус SARS-Cov) в начале 2000-х годов [5, 6, 7], Gu J обнаружили наличие вирусной РНК SARS-CoV в головном мозге всех 8 пациентов, подвергшихся вскрытию в данном исследовании.

Существуют и иные возможности поражения нервной системы коронавирусной инфекцией. Ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) представляет собой фактор защиты сердечно-сосудистой системы и головного мозга, существующий в различных органах, включая нервную систему и скелетные мышцы, и играющий основную роль в регуляции артериального давления [8]. Связываясь с рецепторами ACE2, вирусы могут вызывать повышение артериального давления и увеличивать риск кровоизлияния в мозг. Учитывая, что спайковый белок SARS-Cov-2 может взаимодействовать с ACE2, экспрессируемым в капиллярном эндотелии, вирус может также повредить гематоэнцефалический барьер и проникнуть в ЦНС, атакуя сосудистую систему [4].

Проявления неврологических симптомов у пациентов с COVID-19 включают не только ЦНС, но и периферическую нервную систему (ПНС). При этом наличие общемозговой неврологической симптоматики (в первую очередь — нарушение сознания) предполагает худший прогноз, так в 22% у умерших впоследствии пациентов отмечалось нарушение сознания по сравнению только с 1% пациентов, среди выживших [9]. Симптомы поражения центральной нервной системы, такие как головная боль, головокружение, нарушение сознания, атаксия, острые цереброваскулярные заболевания и судорожные синдромы были основными формами неврологического повреждения у пациентов с COVID-19, которые были у 53 из 218 (24,8%) пациентов в китайской когорте. С другой стороны, вовлечение ПНС было отмечено у 19 пациентов (8,9%) и гипосмия и дизгевзия были наиболее распространенным симптомом, затрагивающим 11 (5,1%) и 12 (5,6%), соответственно.

В Европейской популяции в исследовании [10] у 85,6% пациентов, независимо от наличия или отсутствия заложенности носа, отмечалась гипосмия, у 88% дизгевзия. В краткосрочной перспективе лишь у 44%;

произошло восстановление функций. Безусловно, любой системный инфекционный процесс может сопровождаться поражением ЦНС и/или ПНС, однако, именно поэтому эти вопросы требуют фундаментальных исследований.

Отдельно стоит отметить, что нарушение обоняния и вкуса, может быть и центрального и периферического происхождения, и это требует обсуждения. Абсолютно неоднозначным кажется и представление о процессе поражения обоняния, как начального симптома коронавирусных заболеваний. Так, в 2006 году, описан случай полной аносмии, развившейся только через три недели после появления первого симптома инфекции SARS-CoV. Пациентка — 27-летняя женщина — у которой, после улучшения состояния верхних дыхательных путей, развилась полная двухсторонняя аносмия с различными запахами с обеих сторон полости носа. Все это может свидетельствовать либо о хронизации процесса (персистенция вируса?), либо об отсроченном повреждении в результате активации иммунной системы.

Описаны случаи энцефалитов (3), связанных с COVID-19. Исследование обнаружило наличие SARS-Cov-2 у пациента в ликворе. [11], что не позволяет объяснить энцефалит иммунной реакцией организма. Аналогично Moriguchi T и коллеги (2020) сообщили о случае менингита / энцефалита, при котором специфическая РНК SARS-Cov-2 не была обнаружена в мазке из носоглотки, но была обнаружена в ликворе (анализ был проведен в связи с изменениями на КТ по типу матового стекла, что относительно специфично для данной инфекции) пациента [12]. Неврологические проявления коронавирусной инфекции также включают случаи острого диссеминированного энцефаломиелита (ОРЭМ) [13].

Почти у 40% пациентов с COVID-19 развивается головная боль, нарушение сознания и другие симптомы дисфункции головного мозга. Результаты аутопсии указывают, что отек был характерен для мозга пациентов с COVID-19. [7]. Можно обоснованно предположить, что COVID-19 может вызывать инфекционную токсическую энцефалопатию.

Наконец, в обсуждении возможного влияния SARS-Cov-2 на ЦНС следует учесть потенциальную возможность хронизации патологии. ЦНС имеет плотную паренхиматозную структуру, и обычно свойства гематоэнцефалического барьера препятствуют вирусной инвазии. Однако, если вирус получает доступ к ЦНС, иммунной системе трудно его элиминировать [14]. Из-за отсутствия основных антигенов комплекса гистосовместимости в нервных клетках уничтожение вирусов зависит, преимущественно, от роли цитотоксических Т-клеток, альтернативным механизмом является апоптоз нейронов. Кроме того, характеристики гомеостаза клеток в ЦНС также способствуют продолжению существования вируса [14]. Если учитывать модель элиминации вируса путем апоптоза, то возникает вопрос про отдаленное влияние на процессы развития нейродегенеративных заболеваний (возникших независимо или, возможно неких специфически ассоциированных, с хроническим поражением ЦНС коронавирусом).

Иммунологическим аспектом влияния на ЦНС коронавирусов является синдром цитокинового шторма, который может быть фактором развития острых цереброваскулярных событий [9, 15]. Кроме того, у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19 часто наблюдается повышенный уровень D-димера и значительное снижение уровня тромбоцитов, что делает

этих пациентов особенно уязвимыми к сосудистым катастрофам [3].

Касательно воздействия на ПНС, Zhao H [16] описал ассоциацию синдрома Гийена-Барре (GBS) и COVID-19. У 61-летней женщины появились жалобы на острую слабость в обеих ногах и сильную усталость. Примечательно, что симптомокомплекс ОРЗ развился только через 7 дней после появления симптомов синдрома Гийена-Барре. Ротоглоточные мазки были положительными на SARS-Cov-2 методом ОТ-ПЦР [16]. В Италии описаны случаи, когда у пяти пациентов, поступивших с новой коронавирусной инфекцией, развился синдром Гийена-Барре; только у четырех из них были обнаружены COVID-позитивные назофарингеальные мазки в момент манифестации неврологической симптоматики. В последствие у всех пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден серологически. При этом у всех пациентов вирус не был выявлен в ликворе с помощью ПЦР. Период от первых симптомов инфекции до развития синдрома Гийена-Барре составлял от 5 до 10 дней, т.е. аналогично периодам развития данного синдрома после других инфекций [17]. Так же описаны 2 случая развития синдрома Миллера-Фишера с офтальмоплегией, атаксией и арефлексией у пациентов с COVID-19 [18]

Таким образом, резюмируем имеющиеся сведения, касающиеся связи COVID-19 и поражений ЦНС и ПНС.

В ЦНС могут развиваться:

1. энцефалиты (менингоэнцефалиты?), вызванные непосредственно вирусом;

2. инфекционно-токсическая энцефалопатия;

3. цереброваскулярные осложнения (инсульты, ТИА);

4. демиелинизирующие поражения (ОРЭМ);

В ПНС могут развиваться:

1. синдром Гиен-Барре;

2. синдром Миллера-Фишера.

Возможными механизмами проникновения являются:

1. прямое повреждение нервных тканей (ольфакторный путь);

2. занос с кровотоком, с проникновением через ГЭБ.

Механизмами повреждения могут быть:

1. прямое цитопатическое действие вируса;

2. гипоксия, развивающаяся при тяжелом течении заболевания;

3. цитокиновый шторм;

4. изменение коагуляционно-реологических характеристик крови с развитием цереброваскулярных катастроф;

5. поражение антителами острой фазы;

6. поражение активированными макрофагами и микроглией, и связанное с ними хроническое воспаление;

7. изменение системного артериального давления в результате воздействия на систему ACE2 с развитием цереброваскулярных катастроф.

Поскольку, как было указано выше, вирус тропен к любым тканям, содержащим ACE2 рецептор, то могут поражаться кишечник [19], ткани сердца [20, 6, 21]. Рецептор-мишень, в основном, экспрессирован в легких (альвеоцитах 2 типа), холангиоцитах печени, толстой кишки, кератиноцитах пищевода, подвздошной кишки, прямой кишки, эпителиальных клеток желудка и проксимальных канальцев почек. У некоторых пациентов наблюдаются явления почечной и печеночной недостаточности, из чего можно предполагать, что COVID-19 неким образом затрагивает и эти органы. Описан случай коллапсирующей гломерулонефрии на фоне COVID-19 [22]. Посредством анализа данных, были идентифицированы органы риска,

такие как легкое, сердце, пищевод, почка, мочевой пузырь и подвздошная кишка, и локализованы специфические типы клеток (т.е. альвеолярные клетки II типа (AT2), клетки миокарда, проксимальные клетки канальцев почечных клеток, эпителиальные клетки подвздошной кишки и пищевода и уротелиальные клетки мочевого пузыря), которые уязвимы для вирусной инфекции. В исследовании, включающем 204 пациента с подтвержденным COVID-19 из больниц в провинции Хубэй (КНР), 99 пациентов (48,5%) предъявляли пищеварительные симптомы в качестве основной жалобы, включая 7 случаев, когда респираторные симптомы отсутствовали [19]. Длительное время обсуждаются взаимодействия микробиоты организма и ее влияние на иммунную систему, а так же на воспалительные и противовоспалительные факторы. Уже достаточно распространенным стал термин ось «кишечник-мозг» и доказано значение микробиоты в развитии рассеянного склероза [23].

Однако, в настоящее время можно говорить и об оси «кишечник-легкие» [24]. Предполагается, что ось кишечника-легкое является двунаправленной, то есть эндотоксины, микробные метаболиты могут воздействовать на легкие через кровь, и наоборот, когда воспаление возникает в легком, оно также может влиять на микробиоту кишечника [25]. Можно предположить, что SARS-Cov2 также может оказывать влияние на микробиоту кишечника. Фактически, несколько исследований продемонстрировали, что респираторные инфекции связаны с изменением состава микробиоты кишечника. Естественно и логично предположить, что и все осложнения и формы COVID-19 также зависят от микробиоты кишечника, и наоборот, влияние вируса может и должно приводить к гастроэнтерологической симптоматике.

Материалы и методы

Учитывая изложенные выше данные, логичным было изучить реальную распространенность различных симптомов у пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционный госпиталь ФГБУ ФСНКЦ ФМБА. Для этого коллективом авторов была разработана форма для заполнения (анкета), включающая в себя демографические данные (пол, возраст), 3 вопроса, касающихся симптомов, беспложающих пациента в открытой (свободной форме), и 92 вопроса, указывающих на симптом в закрытой форме (пациент в случае наличия симптома должен был поставить галочку в соответствующем окошке). Фактически все симптомы (перечисленные в закрытом блоке) можно классифицировать на 9 больших доменов (групп): болевые, лихорадочные, респираторные, неврологические, гастроэнтерологические, дерматологические, нефроурологические, кардиологические, и отдельно выделена группа апатии и астении. Симптомы частично дублировались, так, например, в домене лихорадочных симптомов отдельно указывались «повышение температуры», «лихорадка», «озноб». Это связано с возможностью применения пациентами различных семантических конструкций в процессе формирования отчета о собственном состоянии. Аналогично были построены вопросы в других доменах. Исследование получило одобрение Локального этического комитета учреждения. В течение мая-июня 2020 года госпитализированные пациенты, при наличии их согласия, получали для заполнения анкеты. В исследовании приняли участие 93 человека, по разным причинам анкеты 4 человек были неполными, и они были исключены из анализа. Среди

участников исследования женщины составили 57 человек (64,04%), мужчины 32 человека (35,96%). Средний возраст составил $50,80 \pm 13,55$ лет, самый младший участник — 20 лет, самый старший — 94 года. Анкеты заполнялись в различные сроки от начала заболевания, самый ранний срок в день заболевания, самый поздний на 35 день. В среднем, этот показатель был $15,55 \pm 9,96$ дней.

Результаты и обсуждение

Учитывая описанные особенности составления анкеты (частичное перекрытие указанных в закрытой части симптомов), наибольший интерес представлял собой не анализ суммы баллов во всех доменах (или одном домене, поскольку формальная сумма положительных ответов, не всегда свидетельствует о тяжести состояния), а, в первую очередь, распространенность симптомов того или другого домена. Если пациент отмечал хотя бы один симптом из домена, симптоматика считалась наличествующей. Результаты, для удобства восприятия, представлены на Рис. 1.

Как можно видеть из представленного графика, наиболее частыми симптомами были апатия и астения (92,13%). Их наличие нельзя объяснить только лихорадкой, поскольку ее представленность была ниже. Возможно, здесь имеют значение различные аспекты кроме лихорадки, включая воздействие инфекции на ЦНС и психоэмоциональные реакции пациентов. На втором месте по частоте была лихорадка (88,76%) (подразумевая любое повышение температуры, включая субфебрильное), что вполне ожидаемо для инфекционного заболевания. Третье место поделили болевой синдром и респираторные проявления (оба по 80,90%). Следующими по частоте явились гастроэнтерологические симптомы (77,53%) и признаки поражения ЦНС (без учета апатии, астении и головной боли) (74,16%). Далее идут симптомы кардиологического (51,69%) и нефроурологического (20,22%) доменов, и замыкает распространенность дерматологический домен (6,74%).

Если рассматривать внутреннюю структуру доменов, то для домена апатии и астении 83,15% пациентов указали наличие общей слабости. Далее шли вялость (47,19%) и апатия (41,57%).

Лихорадочный синдром особых комментариев не требует. В 55,06% он сопровождался ознобом.

В структуре болевого синдрома преобладали головная боль (48,31%) (что косвенно может указывать на поражение ЦНС), боли в груди (38,20%) (что легко объяснимо характером заболевания и легочными проявлениями) и миалгия (35,96%) (что предполагает интоксикацию и/или реакцию иммунной системы). Однако, имелись интересные находки — боли в поясничной области (16,85%), что настораживает в отношении почечных поражений, боли в правом подреберье (11,24%) (поражение печени?) и боли в животе (19,10%) (вовлечение кишечника?). В будущем авторы попытаются ретроспективно установить наличие или отсутствие корреляции этих жалоб с результатами лабораторных обследований.

Среди респираторных симптомов преобладали кашель (55,06%), затруднение дыхания (35,96%) и одышка (30,34%). Интересным было относительно редкая встречаемость насморка (11,24%), что значительно ниже, чем представленность симптома неврологического домена — гипосмии (40,45%). Это подтверждает преимущественно нейрогенный характер гипосмии.

Среди гастроэнтерологических симптомов доминировали неспецифические — снижение аппетита (53,93%) и тошнота (40,45%). Рвота присутствовала в 24,72%. Эти цифры указывают на наличие в практике обоснованных теоретически симптомов поражения ЖКТ. Диарея встречалась в 28,09%, а вздутие живота в 19,10%. Эта симптоматика может указывать на вовлечение в процесс кишечника и/или микробиоты кишечника. Желтуха отмечалась в 4,49%, а горечь во рту была в 20,22%, что так же может свидетельствовать о поражении печени. Авторы пытаются установить корреляцию данных симптомов и сопутствующей терапии.

Отдельное внимание следует уделить симптомам неврологического поражения (представлены в таблице 1).

Из таблицы следует, что нарушения вкуса и обоняния (46,07%) являются характерным и распространенным симптомом при COVID-19. Частыми являются аффективные нарушения (38,20%) и координаторные расстройства (31,46%).

Прочие симптомы встречаются существенно реже, однако, в целом они так же подтверждают возможность

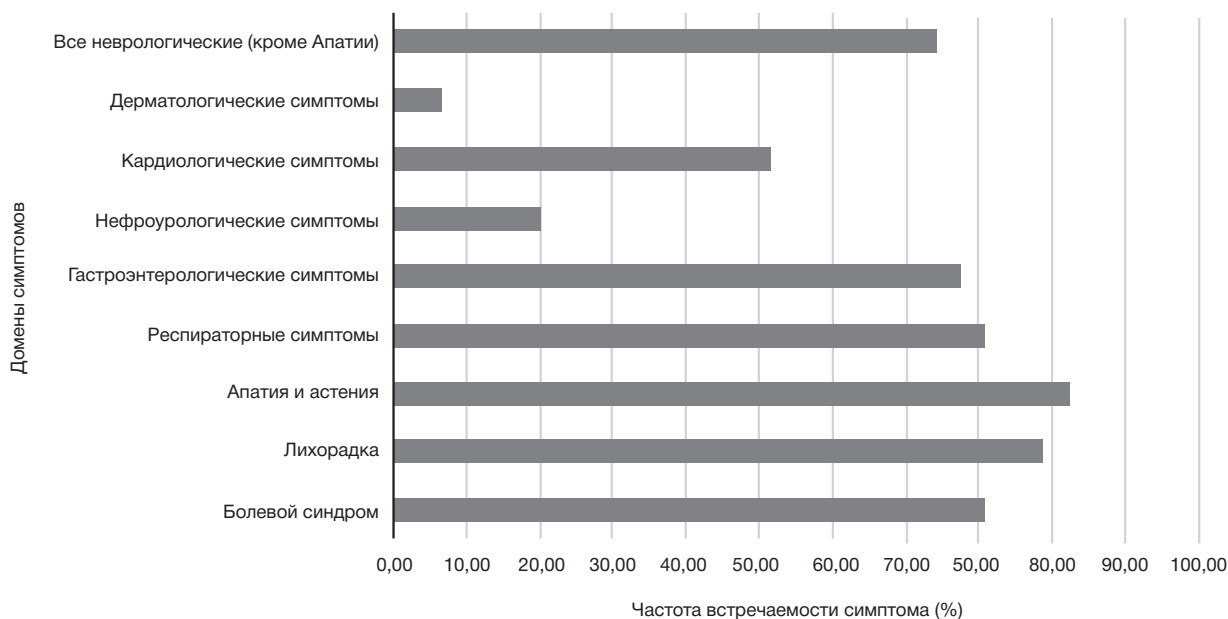


Рис. Частота встречаемости симптомов различных доменов

Таблица 1. Симптомы неврологического домена (за исключением апатии, астении и головной боли)

Симптомы и возможная топика поражения	Частота %
Искажение вкуса (дисгевзия) и обоняния (гипосмия) (обонятельный и вкусовой анализаторы)	46,07
Моторные симптомы (локальные формы слабости, переходящая асимметрия лица) (пирамидные пути, периферические нервы)	26,97
Экстрапирамидные симптомы (преимущественно тремор) (базальные ганглии)	13,48
Зрительные нарушения и глазодвигательные симптомы (II, III, IV, VI пары черепно-мозговых нервов и структуры среднего мозга)	13,48
Слуховые нарушения (VIII пара (улитковая часть))	12,36
Координаторные расстройства (атаксии) (VIII пара (преддверная часть), мозжечок, его связи, проприоцептивные пути)	31,46
Бульбарные расстройства: дизартрия, дисфагия (IX, X пары черепно-мозговых нервов)	4,49
Чувствительные расстройства, гипестезия, парестезия, крампи (ствол мозга и периферические нервы)	16,85
Аффективные расстройства (раздражительность, тревога, нарушения сна, депрессия) (структуры лимбической системы)	38,20
Когнитивные нарушения (утрата внимания и памяти, дезориентация, элементы моторной и сенсорной афазии) (кора и ее связи)	14,61

поражения различных, в первую очередь, стволовых структур, в том числе, экспрессирующих ACE2 рецептор (цитопатическое действие вируса?) и периферических структур (иммунноопосредованное поражение?). Обращает на себя внимание общая частота поражения нервной системы — без учета апатии/астении и головной боли составляет 74,16%, а случае их учета — 97,75%. Таким образом, неврологические поражения, в зависимости от распределения симптомов по доменам, могут выходить на первое место, не по выраженности, но по распространенности.

Симптомы кардиологического домена представлены преимущественно повышением давления (24,72%) и тахикардией (20,22%), что, учитывая патогенез заболевания в целом, ожидаемо. Так же в 13,48% пациенты жаловались на субъективные ощущения перебоев в работе сердца. Однако, здесь требуются дальнейшие исследования, как для объективного подтверждения, так и для оценки влияния терапии. В таком же проценте случаев (13,48%) отмечалось падение АД. Это может быть следствием развития вегетативной недостаточности, что возвращает нас к вопросу реальной распространенности неврологических симптомов при COVID-19.

В отношении нефроурологических симптомов наибольшее распространение имели частое мочеиспускание (14,61%), затруднения при мочеиспускании (4,49%) и боли при мочеиспускании (2,25%). В целом, можно считать, что данные явления встречаются не очень часто. Аналогично в дерматологическом домене в 4,49 % случаев имелась синюшность или покраснение кожных покровов. Синяки, петехии, и аналогичные поражения отсутствовали, что косвенно свидетельствует о корректном поддержании реологических и коагуляционных свойств крови лечащими врачами. Следует однако предполагать, что по мере накопления тяжелых пациентов, процент распространенности симптомов нефроурологического и дерматологического доменов может увеличиться.

Если рассматривать открытую часть анкеты, то все полученные ответы по возможности систематизировались. Очевидно, что не во всех случаях семантика, использованная пациентом спонтанно (без индукции), позволила четко классифицировать наиболее дискомфортную жалобу: «одновременное и очень сильное действие всех симптомов сразу», «тело как клетки замерцали». Приблизительно в 47,14% случаев лихорадочный синдром отмечался пациентами, как наиболее беспокоящий. На втором месте была слабость 14,29%, третьи поделили боли и одышка (по 11,43%). Остальные симптомы, в качестве наиболее беспокоящих, были указаны реже. Тем не менее, отмечено в двух случаях — как тошнота, и в одном, как диарея — что

указывает на значимость этих проявлений для конкретных больных.

В целом, пациентам было сложно в открытом интервью изложить свои жалобы, что увеличивает ценность анкеты с закрытыми вариантами ответа, как инструмента, позволяющего доктору быстро оценить палитру симптомов заболевания, без существенного увеличения временных затрат.

Выводы

Таким образом, для большинства пациентов, особенно с тяжелым течением, наибольшую непосредственную опасность представляет собой респираторные поражения (в первую очередь — легочные), однако, подавляющее большинство пациентов имеет и внелегочную симптоматику. Наиболее часто встречаются явления апатии и астенизации, болевой синдром, поражения желудочно-кишечного тракта и нервной системы; несколько реже встречались поражения кардиоваскулярной системы. Вирус может поражать иные системы, но это происходит существенно реже. Персонал госпиталей, обеспечивающий лечение пациентов с COVID-19, должен быть ориентирован во внелегочной симптоматике данного заболевания. Широкая представленность специалистов различного профиля, на временной основе переориентированных на лечение COVID-19, не только не оказывает негативного влияния на обеспечение медицинской помощи, но и, напротив, обеспечивает при корректной организации работы дополнительные возможности для консультации узкими специалистами внелегочных проявлений заболевания. По мере разрешения ситуации эпидемиологического подъема COVID-19 («волна»), и соответствующего сокращения количества заболевших, количества коек и персонала, необходимо разработать подходы к обеспечению этих пациентов специализированной помощи (консультанты).

Авторы полагают необходимым продолжение исследований, касающихся отдаленных последствий COVID-19 — как легочных, так и внелегочных. Подавляющее большинство пациентов, принявших участие в исследовании, выражали готовность к дальнейшему сотрудничеству в данном направлении. В данной связи была подана заявка на грант в РФФИ №20-04-60548 «COVID-19: Оценка отдаленных последствий легочных и внелегочных поражений (неврологических, гастроэнтерологических, нефрологических, иммунологических) с учетом влияния кишечной микробиоты; их математическое моделирование, прогнозирование и поиск путей минимизации ущерба». В настоящий момент заявка находится на рассмотрении. Также мы полагаем, что широкая информированность

врачей различных специальностей о наличии соответствующих внелегочных симптомов позволит эффективнее оказывать специализированную медпомощь

в амбулаторном и стационарном звене, своевременно выявляя пациентов с COVID-19, попавших на прием с внелегочными жалобами.

Литература

- Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor //Cell. – 2020.
- Raj V. S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC //Nature. – 2013. – Т. 495. – №. 7440. – С. 251–254.
- Wang K. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein //BioRxiv. – 2020.
- Baig A. M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2 //CNS neuroscience & therapeutics. – 2020. – Т. 26. – №. 5. – С. 499.
- Ding Y. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways //The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. – 2004. – Т. 203. – №. 2. – С. 622–630.
- Gu J. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS //Journal of Experimental Medicine. – 2005. – Т. 202. – №. 3. – С. 415–424.
- Xu X. et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series BMJ, 368 (2020), p. m606
- Miller A. J., Arnold A. C. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications //Clinical Autonomic Research. – 2019. – Т. 29. – №. 2. – С. 231–243.
- Chen T. L. et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study //The Journals of Gerontology: Series A. – 2020.
- Lechien J. R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2020. – С. 1–11.
- Zhou L. et al. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system //Travel Med Infect Dis. – 2020. – Т. 101642. – №. 10.1016.
- Moriguchi T. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 //International Journal of Infectious Diseases. – 2020.
- Yeh E. A. et al. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis //Pediatrics. – 2004. – Т. 113. – №. 1. – С. e73-e76.
- Reinhold A.K., Rittner H.L Barrier function in the peripheral and central nervous system — a review Pflugers Arch, 469 (2017), pp. 123–134
- Mehta P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression //Lancet (London, England). – 2020. – Т. 395. – №. 10229. – С. 1033.
- Zhao H. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? //The Lancet Neurology. – 2020. – Т. 19. – №. 5. – С. 383–384.
- Toscano G. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 //New England Journal of Medicine. – 2020.
- Gutiérrez-Ortiz C. et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 //Neurology. – 2020.
- Leung W. K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection //Gastroenterology. – 2003. – Т. 125. – №. 4. – С. 1011–1017.
- Dimitrov D. S. The secret life of ACE2 as a receptor for the SARS virus //Cell. – 2003. – Т. 115. – №. 6. – С. 652–653.
- Oudit G. Y. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS //European journal of clinical investigation. – 2009. – Т. 39. – №. 7. – С. 618–625.
- Kissling S. et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient //Kidney International. – 2020.
- Кожиева М. X. и др. Кишечная микробиота человека и рассеянный склероз //Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2017. – Т. 117. – №. 10. – С. 11–19.
- Keely S. et al. Activated fluid transport regulates bacterial-epithelial interactions and significantly shifts the murine colonic microbiome //Gut microbes. – 2012. – Т. 3. – №. 3. – С. 250–260.
- Dumas A. et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases //Cellular microbiology. – 2018. – Т. 20. – №. 12. – С. e12966.

References

- Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor //Cell. – 2020.
- Raj V. S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC //Nature. – 2013. – Т. 495. – №. 7440. – С. 251–254.
- Wang K. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein //BioRxiv. – 2020.
- Baig A. M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2 //CNS neuroscience & therapeutics. – 2020. – Т. 26. – №. 5. – С. 499.
- Ding Y. et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways //The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. – 2004. – Т. 203. – №. 2. – С. 622–630.
- Gu J. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS //Journal of Experimental Medicine. – 2005. – Т. 202. – №. 3. – С. 415–424.
- Xu X. et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series BMJ, 368 (2020), p. m606
- Miller A. J., Arnold A. C. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications //Clinical Autonomic Research. – 2019. – Т. 29. – №. 2. – С. 231–243.
- Chen T. L. et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study //The Journals of Gerontology: Series A. – 2020.
- Lechien J. R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study //European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2020. – С. 1–11.
- Zhou L. et al. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system //Travel Med Infect Dis. – 2020. – Т. 101642. – №. 10.1016.
- Moriguchi T. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 //International Journal of Infectious Diseases. – 2020.

13. Yeh E. A. et al. Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis // *Pediatrics*. – 2004. – Т. 113. – №. 1. – С. e73-e76.
14. Reinhold A.K., Rittner H.L Barrier function in the peripheral and central nervous system — a review *Pflugers Arch*, 469 (2017), pp. 123–134
15. Mehta P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet* (London, England). – 2020. – Т. 395. – №. 10229. – С. 1033.
16. Zhao H. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? // *The Lancet Neurology*. – 2020. – Т. 19. – №. 5. – С. 383–384.
17. Toscano G. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 // *New England Journal of Medicine*. – 2020.
18. Gutiérrez-Ortiz C. et al. Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 // *Neurology*. – 2020.
19. Leung W. K. et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection // *Gastroenterology*. – 2003. – Т. 125. – №. 4. – С. 1011–1017.
20. Dimitrov D. S. The secret life of ACE2 as a receptor for the SARS virus // *Cell*. – 2003. – Т. 115. – №. 6. – С. 652–653.
21. Oudit G. Y. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS // *European journal of clinical investigation*. – 2009. – Т. 39. – №. 7. – С. 618–625.
22. Kissling S. et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient // *Kidney International*. – 2020.
23. Kozhieva M.H. i dr. Human intestinal microbiota and multiple sclerosis // *Journal of Neurology and Psychiatry*. SS Korsakova. Special issues. - 2017. - Т. 117. - No. 10. - S. 11–19.
24. Keely S. et al. Activated fluid transport regulates bacterial-epithelial interactions and significantly shifts the murine colonic microbiome // *Gut microbes*. – 2012. – Т. 3. – №. 3. – С. 250–260.
25. Dumas A. et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases // *Cellular microbiology*. – 2018. – Т. 20. – №. 12. – С. e12966.