

КЛІНІКА ТА УСКЛАДНЕННЯ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19 З ЕЛЕМЕНТАМИ ПАТОГЕНЕЗУ

Проф. В. П. МАЛИЙ, І. В. АНДРУСОВИЧ

Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Висвітлено проблему пандемії коронавірусної інфекції COVID-19, клінічний перебіг захворювання і його варіанти, класифікацію комп'ютерно-томографічних ознак пневмонії, ризики несприятливого прогнозу, ускладнення, наслідки хвороби.

Ключові слова: коронавірусна інфекція, COVID-19, варіанти клінічного перебігу, ступінь тяжкості, пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром.

На теперішній час пандемія коронавірусної (КВ) інфекції не тільки не відступає, а навпаки, продовжує наступати. Згідно з офіційними даними, кількість інфікованих осіб у світі на початок цієї осені за приблизними підрахунками налічує понад 30 млн осіб, при цьому близько 950 тис. із них померли. У багатьох країнах на регіональному рівні спостерігається суттєве зростання поширеності КВ інфекції. Більше того, Генеральний секретар ООН Антоніу Гутерреш заявив (16.09.2020 р.), що її спалах виходить із-під контролю, за його словами, натепер пандемія є «загрозою номер один» для глобальної безпеки. Фахівці ВООЗ, зокрема голова програми з надзвичайних ситуацій у галузі охорони здоров'я, передрікають світові тривалий шлях цієї пандемії. До того ж експерти зробили екстрену заяву щодо розвитку пандемії коронавіруса, вже у жовтні ситуація може стати критичною і не слід розраховувати на те, що кількість хворих скоротиться найближчим часом.

За період пандемії досягнуто значних успіхів у вивченні нової КВ інфекції (nCoV), що спричиняється SARS-CoV-2: установлено етіологію, особливості епідеміології, патогенезу, клініки, діагностики, а також патогенетичної терапії та профілактики.

Нині вже добре відомо, що КВ інфекція характеризується поліморфізмом клінічних проявів. У різних країнах світу, де зареєстровано її спалах, у населення переважають ті чи інші симптоми захворювання. Якщо на початку пандемії деякі з них трактувалися як атипові, то вже зараз їх розцінюють як притаманні для цієї хвороби.

КВ інфекція COVID-19 — це потенційно тяжке гостре респіраторне захворювання, що спричиняється новітнім штамом коронавірусу (SARS-CoV-2), характеризується високою контагіозністю, швидким розповсюдженням збудника, що зумовив пандемію, клінічно — відносно повільним розвитком респіраторного грипоподібного синдрому, а в більш тяжких випадках — інтерстиціальною пневмонією, гострим респіраторним дистрес-синдромом (ГРДС) та/або дихальною недостатністю (ДН) із різким порушенням газообміну та небезпекою для життя, переважно у групах ризику.

Інкубаційний період триває від 2 до 14 дн, хоча існують спостереження, що він може тривати до трьох тижнів. У більшості випадків клініка виявляється на 5-й день після зараження, рідко — через 2 дн (2,5%). У 97,5% пацієнтів симптоми хвороби виявляються протягом 11,5 дн. Імовірно, що багато випадків зараження не супроводжуються появою симптомів.

Клінічний перебіг. Наразі можна виділити такі варіанти клінічного перебігу COVID-19 (Е. Г. Камкин, 2020 [1]; наказ МОЗ України № 827, 2020, [2]):

- 1) вірусносієство;
- 2) субклінічний;
- 3) стертий;
- 4) неускладнений, із наявністю ознак легкого або помірного перебігу з ураженням тільки верхніх дихальних шляхів (ВДШ);
- 5) пневмонія легкого ступеня тяжкості без дихальної недостатності (ДН);
- 6) тяжкі/ускладнені варіанти:
 - з пневмонією, що ускладнилася гострою ДН (тяжкий перебіг пневмонії);
 - ГРДС;
 - сепсис;
 - септичний (інфекційно-токсичний) шок;
 - інші можливі ускладнення;
 - мікст-інфекція за участі COVID-19 у групах ризику.

Згідно з даними Китайського центру контролю і профілактики захворювань зареєстровано такі клінічні форми COVID-19 (Z. Wu et al., 2020) [3]:

- безсимптомна інфекція — 1% (позитивний результат лабораторного обстеження без симптоматики);

- легкий перебіг — 80% (випадки без пневмонії або з пневмонією середньотяжкого перебігу);
- тяжкий перебіг — 15% (гостра ДН (частота дихальних рухів > 30/хв, SpO₂ ≤ 93%, PaO₂/FiO₂ ≤ 300, вогнища дифузних інфільтративних змін > 50% легеневої тканини, що виникли через 24–48 год після початку хвороби);

- вкрай тяжкий перебіг — 3% (гостра ДН, септичний шок, синдром поліорганної недостатності (СПОН)).

Період розпаду. Клінічний перебіг хвороби залежить від ступеня тяжкості (табл. 1).

Важливо відзначити, що гарячка, загальна інфекційна інтоксикація, а також дифузні ураження легень та інших паренхіматозних органів із подальшим розвитком їх функціональної недостатності зумовлені первинною вірусемією і системним специфічним ендоваскулітом. Із цієї особливості вірусу пов'язаний факт високого показника летальності в осіб похилого віку і пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи (ССС) — ішемічною хворобою серця, атеросклерозом тощо.

Нетяжкі/помірні форми nCoV типово виявляються частим підвищенням температури тіла до 38 °С, рідше — без її підвищення, респіраторними симптомами: сухим кашлем, який спочатку має легкий перебіг, а потім стає більш інтенсивним; закладеністю носа або рідко нежиттю (K.S. Cheung et al., 2020; D. Wang et al., 2020 [4, 5]). Пацієнти з нетяжким перебігом можуть також скаржитися на сухість у роті, яка переростає у біль у горлі. Серед інших можливих перших (стандартних) проявів COVID-19 слід зазначити появу неврологічних симптомів: таких як головний біль, міалгії, прискорене серцебиття та загальне нездужання. Головний біль описується як відчуття здавлювання і зазвичай посилюється при кашлі й лихоманці. У подальшому відчуття здавленості зростає з підвищенням ступеня тяжкості хвороби.

Пацієнти зі слабо або помірно вираженими симптомами й невисокою температурою тіла становлять понад 90%. У значній кількості осіб (80–85%) така симптоматика йде на спад приблизно до 7-го дня хвороби.

Ще однією ознакою ранньої фази хвороби є висипи на тілі (C. G. Casa et al., 2020 [6]), які залежно від регіону, за різними даними, можуть реєструватися майже в кожного п'ятого інфікованого коронавірусом. Окремо описуються еритема кінцівок, інші варіанти локальної висипки на різних ділянках тіла. Висипи можуть з'являтися на слизовій оболонці рота у вигляді плям, пухирців, які іспанські лікарі реєстрували у 28,5% випадків і відносили до найбільш ранніх ознак хвороби, при цьому інші симптоми з'являлися за кілька днів пізніше. Можлива депігментація нігтів на руках і ногах.

Іноколи ранньою діагностичною ознакою хвороби вважається кон'юнктивіт, тому з метою профілактики COVID-19 виправданим є повне закриття обличчя й оберігання очей. При цьому також слід зазначити, що очна рідина містить вірус, і, отже, такі пацієнти можуть стати потенційним джерелом інфекції для оточуючих. Доведено, що збудник у цій рідині може залишатися життєздатним досить довго, навіть після того, як він уже перестав виділятися з носа.

У 10–15%, а за деякими даними значно частіше (50–60%) при різних формах КВ інфекції (переважно нетяжких, коли вірус ще локалізується у ВДШ), хворі перестають розрізняти запахи (аносмія) та відчувати смакові властивості їжі (агевзія). Аносмія пов'язана з білком, що виробляється клітинами нюхового епітелію носа і який там експресується. Більша кількість цих білків — рецепторів АПФ2 і протеази TMPRSS2 — формується у старших вікових групах населення, тобто вони потенційно сприяють їх зараженню і розвитку запалення. Запалення в ДШ і розвиток в них набряку призводять до втрати зв'язку рецепторних клітин із нервовими закінченнями і, як наслідок, до аносмії та агевзії. Агевзія може розвинути при патологічних процесах у кіркових центрах смаку. Зазначене необхідно брати до уваги при обстеженні пацієнтів, особливо за відсутності респіраторних ознак хвороби. Втрата смаку й нюху вважається повноправною ранньою ознакою COVID-19, хоча вона виявляється не у всіх інфікованих.

Якщо до закінчення зазначеного терміну хвороби (тобто 7-го дня) температура тіла досягає 39 °С і вище, вона супроводжується ознобом та тремтінням, «туманом у голові» або «помутнінням», як характеризують цей стан самі хворі, виникають проблеми з диханням, що стає утрудненим, виникають задишка при фізичному навантаженні (ходьбі) або у спокої, тяжкість у грудях, відчуття нестачі повітря (C. Huang et al., 2020; D. Wang et al., 2020), то це свідчить про ураження нижніх дихальних шляхів (НДШ) і *початок другої фази захворювання, перебіг якої уже розцінюється як тяжкий* [5, 7]. Припускають, що в таких випадках вірус ініціює розвиток другої атаки, спричиняючи суттєве погіршення стану хворого.

Таблиця 1

Критерії оцінки ступеня тяжкості хвороби COVID-19

Критерії	Ступінь тяжкості			
	легкий	середній	тяжкий	вкрай тяжкий
Вираженість інтоксикації	+	++	+++	++++
Температура тіла	< 38 °С	38–38,9 °С	39–39,9 °С	≥ 40 °С
Домінуючий синдром	ГРВІ (гостра респіраторна вірусна інфекція)	ГРВІ, пневмонія легкого або помірного перебігу	ГРВІ, пневмонія тяжкого перебігу	Пневмонія тяжкого перебігу з гострою ДН, ГРДС, СПОН, сепсисом
Обтяжливі обставини	Відсутні	Їх наявність підвищує ступінь тяжкості		

Поява зазначених симптомів свідчить про те, що здоров'я пацієнтів у небезпеці і вони потребують негайної допомоги. Зазвичай за сприятливого перебігу такий стан триває ще два тижні. Ця фаза реєструється у приблизно 15% інфікованих, і термін одужання становить у середньому 21 дн.

Тяжкі форми хвороби можуть також виявлятися незвичними для цієї інфекції симптомами, коли на фоні вже вказаних ознак приєднуються порушення координації рухів, невиразне мовлення тощо. При цьому у хворих підвищується або залишається підвищеною температура тіла, їх турбують сухий кашель, закладеність носа, сильний головний біль (у деяких осіб у вигляді мігрені), слабкість, у тому числі й у м'язах. У від 1 до 4% пацієнтів розвивається психоз, який виявляється переважно у вигляді галюцинацій. У людей похилого віку COVID-19 може супроводжуватися такими атиповими симптомами, як марення, тахікардія, зниження артеріального тиску. Але грипозоподібні симптоми можуть бути й відсутніми, що не є показником легкого перебігу хвороби.

Деякі лікарі звернули увагу на особливості COVID-19, які виникають під час пандемії зі смертельними наслідками, коли пацієнти з підтвердженим КВ інфікуванням засинали й більше не прокидалися. При такому небезпечному перебігу захворювання без серйозних симптомів ураження респіраторного тракту може закінчуватися летально.

При *вкрай тяжкому перебігу* COVID-19 з ураженням легень, наявністю ГРДС тощо інфекційний процес прогресує надто швидко й одужання є надзвичайно проблематичним.

Слід також зазначити, що в осіб із КВ інфекцією нового типу реєструється висока частота інших, здавалося б «нетипових», ознак хвороби, зокрема ураження травного тракту. Хоча ця атиповість умовна, коронавірус нерідко виявляється у випорожненнях хворих. Опубліковані дані свідчать про те, що половина пацієнтів із COVID-19 звертаються до лікаря через проблеми з боку шлунково-кишкового тракту. Більшість із них скаржаться на втрату апетиту, 30% – на діарею. У частини пацієнтів спостерігаються нудота, блювання, стійка гикавка, дискомфорт або біль у животі. При цьому зазначені симптоми передують появі власне респіраторних симптомів або виникають після них. У частини таких хворих ознаки ураження респіраторного тракту взагалі не виявляються, тому їх госпіталізація і цілеспрямована терапія, як правило, відбуваються із запізненням. Причому стан здоров'я пацієнтів нерідко розцінюється як більш тяжкий, одужання триває довше.

Таким чином, хвороба COVID-19 виявляється як звичайна застуда протягом 7–10 дн, однак із кінця вказаного строку й приблизно до 14-го дня ситуація якісно може змінюватися у зв'язку з приєднанням вірусної пневмонії. Якщо ж ситуація залишається неконтрольованою, то хвороба прогресує, настає більш небезпечний етап із роз-

витком ГРДС, шоку, ДН із можливим летальним кінцем. За відсутності ураження легень прогноз КВ інфекції сприятливий.

Першим інструментальним дослідженням при COVID-19, яке демонструє наявність КВ ураження легень і дає змогу оцінити його тяжкість та/або несприятливість подальшого розвитку, є комп'ютерна томографія (КТ). Навіть у контактних осіб без клінічних проявів хвороби фіксуються вогнищеві ураження легеневої тканини за даними цього дослідження. Первинним КТ-патерном COVID-19 є картина інфільтрації окремих вторинних легневих часточок, що виявляється *мультифокальними затемненнями* (multifocal patchy shadows) або затемненнями типу «матового скла» (ground glass opacities), тобто симптомом «сухого листа», що розташовується на периферії легень, субплевральній ділянці та обох нижніх частках. Довга вісь ураження здебільшого паралельна плеврі. За сприятливого розвитку хвороби об'єм ураження зменшується, за несприятливого – зростає: приєднується КТ-картина «моцешної бруківкою» (рос. «бульжної мостовой», англ. *crazy paving sign*), яка підтверджується появою «матового скла» альвеолярної інфільтрації. Ці ознаки є передвісниками розвитку ГРДС. Пізніше на фоні затемнення у вигляді «матового скла» відбуваються подальше потовщення міжчасточкових перетинок та внутрішньочасточкове інтерстиційне потовщення як прояв субплеврального склерозу, визначається патерн «моцешної бруківкою». У невеликій кількості випадків візуалізуються солітарні локальні або вузлувато-плямисті ураження, які розташовані відповідно до певного бронха/сегмента із затемненням типу «матового скла». Це все корелює з несприятливими подальшими перебігом і наслідком хвороби. Прогресування хвороби зазвичай відбувається протягом 7–10 дн із розширенням ділянки ураження та збільшенням щільності цих уражень порівняно з попередніми зображеннями, а також зливними ураженнями типу «повітряної бронхограми» (air bronchogram sign). У критичних випадках може спостерігатися подальше об'єднання вогнищевих уражень, при цьому зростає щільність легень, що зумовлює дифузне затемнення, іноді відоме як «біла легеня» (white lung).

У разі покращення стану пацієнта затемнення «матового скла» можуть повністю зникнути, а деякі об'єднані зливні ураження залишають фіброзні смуги або субплевральний склероз. У пацієнтів із множинним лобулярним ураженням, особливо у тих, у яких відбувалось об'єднання зливних уражень, слід очікувати погіршення стану.

Подані дані свідчать про значущість таких змін, як «матове скло», консолідація, ретикулярні зміни й площа ураження. Ці ознаки відображають тяжкість захворювання й дають змогу прогнозувати його подальший розвиток, але їх комбінація широко обговорюється, з'являється багато класифікацій тяжкості ураження легень за даними КТ. Для практичного користування більш придатна

класифікація, запропонована Т. П. Трофімовою та ін., 2020 [8] (табл. 2).

На клініко-діагностичну значущість КТ органів грудної клітки у хворих на COVID-19 указує те, що під час обстеження пасажирів славнозвісного круїзного лайнера Diamont Princess у 53,0% клінічно здорових людей на КТ у легенях виявилися вказані патологічні зміни. В осіб із симптомами КВ інфекції зміни на КТ реєструвалися вже у 78,5%. Можливі ситуації, коли у людей із первинними негативними результатами лабораторного тестування на коронавірус відзначаються зміни на КТ різного ступеня вираженості. У подальшому інфекція вже підтверджується лабораторними методами дослідження.

Ускладнює епідеміологічну ситуацію *безсимптомне носійство вірусу*, яке реєструється досить часто. Учені із Сінгапуру заявляють, що від 50 до 70% інфікованих переносять коронавірус безсимптомно. У Росії таких хворих нараховувалося близько 30%. Загальновідомо, що чим більше обстежується людей, тим частіше виявляються пацієнти з безсимптомним перебігом інфекційних хвороб, у тому числі й COVID-19.

У разі відсутності симптомів носійство SARS-CoV-2, згідно з результатами деяких досліджень, може відбуватися до 4 і навіть до 7 тиж (термін спостереження) з розповсюдженням вірусу. Як відзначають експерти, з часом може вироблятися імунітет до вірусу без маніфестації хвороби, що свідчить про субклінічний її перебіг. Останнім часом у численних дослідженнях було показано, що передача nCoV від людини до людини при субклінічних варіантах інфекції можлива, але вона не є основною. При цьому під сумнів поставлено занепокоєння, що спалахи КВ інфекції важко стримувати через безсимптомних носіїв. Водночас

фахівці ВООЗ повідомляють, що безсимптомне й досимптомне розповсюдження КВ інфекції (що відбувається буквально в останні години перед появою симптомів) залишається небезпечним у межах родини, колективу або в будинках для людей літнього віку.

Інфікованість дітей у загальній структурі захворюваності на COVID-19 на початку пандемії становила $\leq 2\%$, пізніше збільшилась до 7,5%. Це відбувається переважно за рахунок підлітків старше 15 років: у віковій групі від 15 до 18 років бракує схильності дотримуватись обмежувальних заходів. У Китаї в дітей відзначалися гарячка, адинамія, блювання. Порівняно з дорослими у них набагато рідше виявлялися симптоми ураження легень (J. F. Ludvigsson, 2020) [9]. У немовлят можуть з'являтися висипи без підвищення температури тіла. У цілому перебіг хвороби порівняно з дорослими значно легший (J. G. Deville et al., 2020) [10].

Несприятливі та сприятливі фактори перебігу

Слід зазначити, що серед хворих на COVID-19 реєструються *випадки коінфекції*, що обтяжує перебіг, зокрема інфікування іншими респіраторними вірусами, враховуючи те, що пандемія КВ інфекції реально може нашаровуватися на епідемію грипу або навпаки. Так, в одному дослідженні при обстеженні 517 таких хворих у кожного п'ятого виявлялося поєднання коронавірусу з риновірусами, аденовірусами, грипом А і В, з іншими респіраторними вірусами, а також із кількома типами пневмоній (дослідження проводилося фахівцями приватного Стенфордського університету, Каліфорнія, США). Відсутність інформації про можливість коінфекції призводить до постановки помилкового діагнозу

Таблиця 2

Класифікація результатів комп'ютерної томографії залежно від ступеня виявлених змін при COVID-19

Ступінь змін	Основні прояви вірусної пневмонії	Обсяг ураження
КТ-0 (нульовий)	Норма або відсутність КТ-ознак вірусної пневмонії на тлі типової клінічної картини й відповідного епідеміологічного анамнезу	
КТ-1 (легкий)	«Матове скло» без інших ознак	Залучення паренхіми легені менше 25%
КТ-2 (середньотяжкий)	«Матове скло» без інших ознак	Залучення паренхіми легені 25–50%
КТ-3 (тяжкий)	«Матове скло» з ділянками консолідації	Залучення паренхіми легені 50–75%. Збільшення об'єму ураження на 50% за 24–48 год на тлі дихальних порушень, якщо дослідження виконуються в динаміці
КТ-4 (критичний)	Дифузне ущільнення легеневої тканини за типом «матового скла» і ділянок консолідації у поєднанні з ретикулярними змінами. Гідроторакс двобічний, переважає зліва	Залучення паренхіми легені > 75%

з наслідками, що з цього випливають. У деяких випадках пацієнти з респіраторними симптомами можуть бути спочатку обстежені на наявність вірусів, не пов'язаних із COVID-19. Якщо вже існує діагноз грипу або інших гострих респіраторних вірусних інфекцій і хворий не обстежується на КВ інфекцію, то це може бути небезпечно у плані прогнозу й профілактики останньої.

Стали відомі *соматичні хвороби, які підвищують ризик смерті від КВ інфекції* (CDC, 2020). Найбільш небезпечним є інфікування осіб із захворюваннями ССС (С. Huang et al., 2020) [7]. Новий коронавірус може змінювати фізіологічні параметри серця. У зв'язку із цим особи із серцево-судинними захворюваннями мають підвищений ризик більш тяжкого перебігу. Фахівці відзначають дві головні проблеми: серцеву недостатність і аритмію, що можуть бути спричинені як дією самого коронавірусу, так і лікарських засобів, які призначають із метою лікування COVID-19. Важливо зазначити, що серцева недостатність обумовлена кількома причинами: системною запальною реакцією у відповідь на інфекцію, підвищенням тиску в малому колі кровообігу й перенавантаженням його, а також міокардитом. Існує думка, що як ураження серця, так і легень спричиняються системним васкулітом через КВ інфекцію. Електролітні порушення, зокрема гіпокаліємія, розглядаються як причина раптово виникаючих аритмії, фібриляції і, як наслідок, миттєвої зупинки серця. Захворювання ССС майже в 4,5 рази збільшують смертність від коронавірусу нового типу.

До групи ризику входять також особи, які страждають на діабет. У цій категорії пацієнтів загроза смертельного наслідку зростає на 7%. Ризик смерті підвищується і при хронічних захворюваннях респіраторного тракту (на 6,5%), при гіпертонічній хворобі (на 5,6%).

Фактором надзвичайного ризику є також тютюнопаління. Відповідно до даних китайських лікарів, пацієнти, що палять, у відділення інтенсивної терапії переводяться на 30–40% частіше.

Згідно з попередніми даними, тяжкість інфекції, різноманітність симптомів, а можливо, й сама вірогідність інфікування досить сильно залежать від генетичних факторів, тобто від спадковості. Так, зокрема, встановлений зв'язок між групою крові та вірогідністю захворіти на COVID-19. Люди з групою крові А (II) піддаються найбільшому ризику розвитку пневмонії, спричиненої новою КВ інфекцією. Максимальну стійкість щодо коронавірусу показали люди з 0(I) групою крові.

Водночас існує група людей, яка може бути нечутливою до КВ інфекції нового типу. До них належать особи, які перехворіли атиповою пневмонією у період її спалаху в 2003 р. Інфікування вірусом SARS-CoV дає змогу організму утворювати антитіла (Ат), які націлені на S-білок, що відповідає за стикування коронавірусу з рецепторами на поверхні клітини. Причому одне Ат, що отримало назву S309, потужно нейтралізує

SARS-CoV-2. Згідно з цим положенням виходить, що люди, які перенесли гострий респіраторний синдром, мають шанси не заразитися коронавірусом. Учені довели, що коктейлі з Ат, включаючи S309, поряд з іншими Ат додатково посилюють нейтралізацію SARS-CoV-2.

Ускладнення

Ускладненнями COVID-19, які можуть виникати у хворих, є такі: отит, синусит, сепсис, ГРДС, тромбоемболія, міокардит, бронхолегенева інфекція тощо.

Серед них найбільшу увагу привертають ГРДС і судинний тромбоз.

ГРДС часто ускладнює критичний випадок захворювання (D. Wang et al., 2020; C. Wu et al., 2020) [5, 11]. Його виявляють на підставі трьох критеріїв: гострого початку (протягом тижня), двобічних затемнень на рентгенографії грудної клітки, співвідношення $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (тиск кисню артеріальної крові до тиску кисню у вдихуваному повітрі) ≤ 300 при позитивному тиску в кінці видиху або постійному позитивному тиску в ДШ (CPAP) ≥ 5 см H_2O . Діагностичні чинники ГРДС:

- тяжкий стан хворого;
- низька сатурація крові киснем;
- гостра ДН;
- диспное;
- збільшення частоти дихання;
- легенева крепітація.

Тромбоемболічні ускладнення (зокрема, легенева емболія різних гілок легеневої артерії, гострий інсульт) можна спостерігати у 30% тяжкохворих, навіть в осіб не старше 50 років за відсутності факторів ризику (G. B. Danci et al., 2020; E. A. Klok et al., 2020) [12, 13].

Період реконвалесценції. Наслідки хвороби

Після перенесеної КВ інфекції можливі тяжкі наслідки: у пацієнтів порушується процес дихання, функція легень знижується на 20–30% за рахунок ураження легеневої тканини (за даними спіральної КТ), що зберігається на невизначений термін, і, ймовірно, зумовлено масивним пневмофіброзом. Адже добре відомо, що прародич SARS-CoV-2, який спричинив епідемію атипової пневмонії, призводив до ураження легень у третини пацієнтів, і ознаки ураження легеневої тканини у вигляді рубцювання (фіброз) виявлялися протягом 15 років.

У 12% осіб, які перехворіли на nCoV, формується серцева недостатність. Після виписки зі стаціонару ще деякий час у хворих можуть залишатися порушення функції печінки.

Стало відомо, що COVID-19 здатний спричинити розвиток діабету у раніше здорових людей. На думку фахівців, це, можливо, нова форма захворювання, яку важко віднести до 1-го або 2-го типу діабету. Такі висновки міжнародної групи експертів, що займаються вивченням зв'язку КВ інфекції з порушенням засвоєння глюкози у межах

дослідницького проекту. Ймовірно, це пов'язано з білком АПФ2, за допомогою якого вірус проникає всередину клітин. АПФ2 міститься не тільки у легенях, але також в органах, які беруть участь у метаболізмі глюкози: рапстеас, тонкій кишці, печінці та нирках. Дослідники припускають, що, потрапляючи в такі органи і руйнуючи або знижуючи функцію цих клітин, вірус може спричинити множинні порушення метаболізму глюкози.

Багато пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, скаржаться на появу ознобу незалежно від погоди, їх знобить і в літню спеку. Часто це явище сприймають за повторне захворювання і починають використовувати лікарські засоби. Фахівці після обстеження таких людей дійшли висновку про наявність порушень у центральній нервовій системі, зокрема в центрі терморегуляції, що пов'язано з безпосереднім ураженням коронавірусом.

Учені зі США заявили про підвищення ризику зниження когнітивних функцій і розвиток різного стану деменції, включаючи хворобу Альцгеймера, у міру старіння організму. Зазначені ефекти можуть виникати під впливом вірусу на тканини мозку, але це твердження потребує доведення.

Крім очевидних неврологічних симптомів, учені виділяють і довгострокові наслідки COVID-19 у вигляді синдрому хронічної втоми, синдрому Гієна — Барре, який при тяжкому перебігу може призвести до паралічу (в останньому випадку імунна система вражає власні периферичні нерви). Цей синдром може спостерігатися вже через 5–10 дн після початку хвороби (G. Toscano, 2020 [14]).

Порушення нюху й смаку, що виникають у період розпалу хвороби, купіруються, але в рідких випадках залишаються надовго, тому їх можна повернути за допомогою медикаментозного лікування, фізіотерапії і спеціальних тренувань.

Після перенесеного інфікування COVID-19 у деяких пацієнтів, частіше у жінок, починає випадати волосся. Фахівці заявляють, що це пов'язано зі специфічною хворобою *Telogen effluvium* — патологічним станом шкіри голови, при якому людина швидко втрачає величезну кількість волосся.

COVID-19 може провокувати тривале зниження рівня лімфоцитів, навіть через 11 тиж після хвороби; вони, як відомо, є одними із ключових клітин імунітету. І це незважаючи на те, що вірус не розмножується в клітинах імунної системи, що відбувається, наприклад, при ВІЛ-інфекції. Отже, коронавірус досить глибоко порушує функцію імунної системи, тому для її відновлення необхідний певний час.

У деяких випадках реєструються *повторні випадки хвороби*, хоча така інформація суперечлива. За даними південнокорейських учених, майже у половини реконвалесцентів у цій країні вірус виявлявся повторно. Але достеменно невідомо: це подовжене носійство, реінфекція чи реактивація, у зв'язку з чим їм навіть рекомендувалося проводити обсервацію ще два тижні після виписки зі стаціонару. Згідно із заявами Південнокорейсько-

го центру контролю і профілактики інфекційних захворювань, мова йде, скоріше, про реактивацію вірусу, ніж про нове зараження. Існують припущення від фахівців, що коронавірус може залишатися в латентному стані у клітинах організму, після чого знову реактивуватися. Але останнім часом уже доведено повторні випадки зараження COVID-19 з проведеними генетичними дослідженнями збудників. Припускають, якщо перебіг КВ інфекції відбувається в легкій формі, то шанс на повторне зараження підвищується, оскільки тут значну роль відіграють клітини пам'яті.

У цілому у світі загальна смертність від КВ-інфекції у першій половині 2020 р. у середньому становила близько 6,5%. Але залежно від ситуації цей показник у тому чи іншому регіоні може змінюватися. Висока смертність людей похилого віку пов'язана зі зниженою функцією легень. Летальність хворих віком від 70 років і старше досягає 8%, старше 80 років — від 15%.

У 90% випадках безпосередньою причиною смерті з підтвердженою КВ-інфекцією є ГРДС. На інші 10% припадають: тромбоемболія легеневої артерії, гостра ДН, набряк легень, набряк головного мозку, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, сепсис, гостра серцево-легенева недостатність, гострий інфаркт міокарда 2-го типу.

Активізація вірусспецифічних В-клітин приводить до їх диференціації у плазматичні клітини, які послідовно продукують специфічні Ат класу IgM і IgG. У процесі розвитку COVID-19 їхня концентрація в сироватці крові збільшується від 7-го до 20-го дня хвороби (I. Thevarajan et al., 2020) [15]. Антитіла IgM до 12-го тижня від початку хвороби вже не виявляються, а IgG зберігаються протягом значного періоду, визначаючи рівень захисту від повторного інфікування.

Результати останніх досліджень дають змогу розраховувати, що у преморбідно здорових людей специфічний постінфекційний імунітет напружений і тривалий, тому можна використовувати плазму крові перехворілих, рекомбінантні моноклональні Ат людини для проведення специфічної імунотерапії. При субклінічних і стертих формах інфекції, а також в ослаблених осіб імунітет нестійкий, у зв'язку з чим у них можливе повторне інфікування. Установлено також, що у реконвалесцентів імунітет до інших представників сімейства коронавірусу не формується.

Для одужання критично важливим є клітинний імунітет за участі Т-лімфоцитів, що регулюють механізми захисту, руйнуючи чужорідні клітини. Розвиток nCoV також супроводжується надмірною активністю клітинного імунітету на фоні зниження популяції CD4⁺ і NK-клітин у периферичній крові хворих. Вважається, що зниження кількості саме CD4⁺ Т-клітин є характерною ознакою COVID-19 (C. Qin et al., 2020) [16]. Рівень цитотоксичних Т-клітин починаючи із 7-го дня хвороби швидко збільшується і зменшується після 3 тиж захворювання. Достатньо швидкий приріст популяції

цитотоксичних CD38⁺HLA-DR⁺CD8⁺ Т-клітин до 7–9-го дня захворювання сприяє саногенезу COVID-19 (I. Thevarajan et al., 2020) [15].

У хворих на COVID-19 відзначаються великий вміст прозапальних CCR6⁺Th17-клітин, надмірна активація Th17-клітин і надзвичайно високий рівень цитотоксичності CD8⁺ Т-клітин, що лежать в основі тяжкості імунного пошкодження легеневої тканини.

Таким чином, клініка КВ хвороби COVID-19 характеризується відносно повільним розвитком

інфекційного процесу з найчастішим ураженням ВДШ, а при більш тяжких формах – НДШ із розвитком пневмонії, спричиненої безпосередньо дією вірусу. Ступінь тяжкості хвороби залежить від вираженості інтоксикації, домінуючого синдрому та обтяжливих обставин. Клініка КВ інфекції, спричиненої SARS-CoV-2, характеризується поліморфізмом проявів залежно від ступеня ураження тих чи інших внутрішніх органів (дихальної, нервової або серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту тощо).

Список літератури

1. Камкин Е. Г. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID 2019): метод. рек. 2020. № 6. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf
2. Наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)» (у редакції наказів МОЗ України від 09.04.2020 № 827 та від 23.04.2020 № 953): Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». URL: <https://dec.gov.ua/mtd/koronavirusna-hvoroba-2019-covid-19>
3. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *Jama*. 2020. № 323 (13). P. 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
4. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis / K. S. Cheung et al. // *Gastroenterology*. 2020. pii: S0016-5085(20)30448-0. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
5. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang et al. // *JAMA*. 2020. № 323 (11). P. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
6. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases / C. Galván Casa et al. // *Br. J. of Dermatology*. 2020. № 183 (1). P. 71–77.
7. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang et al. // *The Lancet*. 2020. № 395 (10223). P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Коронавирусная инфекция COVID-19. Ч. 5: Лучевые методы исследования при COVID-19 и вирусных пневмониях / Т. Н. Трофимова и др. 2020. URL: http://1spbmgmu.ru/images/home/covid1/обучение_врачей
9. Ludvigsson J. F. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults // *Acta Paediatrica*. 2020. № 109 (6). P. 1088–1095. doi: 10.1111/apa.15270
10. Deville J. G., Song E., Ouellette C. P. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in children. 2020. URL: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-considerations-in-children>. doi: <https://doi.org/10.5222/mmj.2020.77675>
11. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu et al. // *JAMA Internal Medicine*. 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
12. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? / G. B. Danzi et al. // *European Heart J*. 2020. Vol. 41 (19). P. 1858–1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254
13. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok et al. // *Thrombosis Research*. 2020. pii: S0049-3848(20)30120-1. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
14. Guillain – Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 / G. Toscano et al. // *New England J. of Medicine*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009191
15. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19 / I. Thevarajan et al. // *Nature Medicine*. 2020. Vol. 26 (4). P. 453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2
16. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin et al. // *Infect. Dis*. 2020. Mar 12. ctaa248. doi: 10.1093/cid/ctaa248

КЛИНИКА И ОСЛОЖНЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ COVID-19 С ЭЛЕМЕНТАМИ ПАТОГЕНЕЗА

В. П. МАЛЫЙ, И. В. АНДРУСОВИЧ

Освещены проблема пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, клиническое течение заболевания и его варианты, классификация компьютерно-томографических признаков пневмонии, риски неблагоприятного прогноза, осложнения, последствия болезни.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, варианты клинического течения, степень тяжести, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром.

**CLINIC AND COMPLICATIONS OF COVID-19 CORONAVIRUS DISEASE
WITH PATHOGENESIS ELEMENTS**

V. P. MALYI, I. V. ANDRUSOVICH

The problem of pandemic coronavirus infection COVID-19, the clinical course of the disease and its variants, the classification of computer tomography signs of pneumonia, the risks of adverse prognosis, complications, consequences of the disease have been described.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, clinical variants, severity, pneumonia, acute respiratory distress syndrome.

Надійшла 14.08.2020