

УДК 612

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМНЫХ ДИСРЕГУЛЯЦИЙ

© 2023 г. О. А. Гомазков*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

*e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.01.2023 г.

После доработки 10.01.2023 г.

Принята к публикации 17.01.2023 г.

Анализируются основные процессы постковидного синдрома как версии продленной патологии острого респираторного заболевания COVID-19. Учитывая разнообразие проявлений постковидной патологии, выделяются основные блоки системных, клеточных и молекулярных дисрегуляций. В качестве основных причин рассматриваются последствия органичных поражений в острой фазе COVID-19, персистентная активность “затаенных” патогенов и измененный статус иммунных систем больного. Постковидная патология, как мультисистемный синдром, отражает нарушения основных систем регуляции: стохастическую дезорганизацию иммунных ответов, дисфункцию сосудистого эндотелия, клеточное воспаление, дисбаланс систем свертывания и антитромбоза, девиацию аутоиммунных процессов и др. Эти выводы ориентируют на новые клеточные и биохимические мишени своевременной терапии. Разнообразный характер патогенеза предполагает избирательное использование средств терапии.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, дисфункция эндотелия, иммунотромбоз, аутоиммунные процессы, персистенция патогенов, васкулярная патология

DOI: 10.31857/S0042132423030067, **EDN:** QQAOKZ

ВВЕДЕНИЕ

Большой массив клинических наблюдений свидетельствует, что у части пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 развиваются симптомы новой формы патогенеза. Термин “Long COVID-19” (“продленный ковид”) используется для обозначения постковидного синдрома (ПКС) и может носить персистивный, рецидивирующий характер.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра МКБ-10, постковидный синдром соответствует следующим критериям: возникает у лиц с подтвержденным вирусом SARS-CoV-2, у лиц с подозрением на коронавирусную инфекцию, обнаруживается обычно через 3 мес. после острого периода COVID-19. Заболевание сопровождается симптомами, которые манифестируются в течение продолжительного периода без определенного диагноза (Методические..., 2021).

Новой формой анализа публикаций по этой проблеме служит использование информационных баз с наборами полнотекстовых статей, иллюстраций и аналоговых подсказок (Кокрановская библиотека, база данных JBI EBP, Medline, Embase, PsycInfo, CINAHL, база данных медресе Ovid, Journals@Ovid, SciLit, EuropePMC и CoronaCentral и др.). В этом изобилии присут-

ствуют клинические публикации, гипотезы о патофизиологии и экспериментальной патофизиологии ПКС, ориентирующие ремарки, редакционные сентенции, концептуальные обобщения (Castanares-Zapatero et al., 2022)

Большой объем и многообразие материалов, связанных с новой формой патологии, представляют затруднения в клиническом анализе ситуации. Следует признать, что в настоящее время нет единого мнения о классификации ПКС. Патогенез этого заболевания характеризуется как многофакторный синдром. Клиническая картина демонстрирует последствия поражений в период острого COVID-19, зависящие от типологических, фенотипических и возрастных характеристик пациента. Сложности представляют отличия постковидного синдрома с его “размытой” симптоматикой от повторных, рецидивирующих заболеваний острым COVID-19 (Khoshkam et al., 2021; Mantovani et al., 2022). Отмечается поспешность ряда публикаций, которые включают разнообразные материалы об особенностях проявления симптомов без уточненных данных тяжести и временных рамок заболевания.

В статье будут рассмотрены основные процессы, характеризующие ПКС как сложную версию

продленной патологии COVID-19. С точки зрения патофизиологии и биохимии COVID-19 есть диссонанс большого числа компонентов, которые при вирусной агрессии работают как последовательная система уничтожения. Явления биохимических и клеточных дезорганизаций, вызываемых коронавирусом SARS-CoV-2, отражают ключевые моменты патогенеза, которые могут служить ориентирами для выбора стратегии терапии. В целом, основные линии патогенеза ПКС можно классифицировать по следующим направлениям: персистенция SARS-CoV-2; реактивация других вирусов; цитовоспаление и дисфункция эндотелия; измененная активность врожденных и адаптивных компонентов иммунной системы; сосудистые расстройства с нарушениями микрогемодинамики. В последующем изложении рассматриваются процессы, связанные с дисфункцией сосудистого эндотелия, инверсией компонентов иммунной защиты, нарушениями системы гемодинамики (сосудистый комплекс, гемостаз, микроциркуляция).

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Исследования больных COVID-19 средней и тяжелой степени демонстрируют разнообразные доказательства нарушений легких, сердца, головного мозга, желудочно-кишечного тракта и других органов, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев после выписки из больницы. Для патогенеза ПКС характерны разнообразные по длительности и зонам поражения манифестации. В качестве общей исходной позиции следует зафиксировать: 1) Постковидный синдром — полисистемное заболевание, которое может развиваться независимо от сроков, тяжести и формы предшествующей истории COVID-19; 2) В качестве основных причин рассматриваются последствия острой фазы COVID-19 в виде системных заболеваний и органных поражений, персистентная активность “затаенных” патогенов, измененный статус защитных иммунных систем. Предшествующие истории коморбидных состояний пациента, а также особенности формирования аутоиммунных антител могут иметь значение в развитии форм, сроков, тяжести ПКС.

Классификация определяет следующие сроки патогенеза постковидного синдрома: латентная фаза (до 4–5 нед.); острые постковидные проявления (5–12 нед.); длительные и стойкие манифестации (до 24 нед. и более). В качестве наиболее распространенных симптомов отмечаются: общий сниженный тонус, боли в груди и суставах, одышка, кашель, учащенное сердцебиение, нарушения обоняния и вкуса, миалгия, головная боль, желудочно-кишечные расстройства, когнитивные и психические нарушения. В связи с разнообраз-

ным характером симптоматики Йонг и Лью (Yong, Liu, 2021) предлагают выделение клинических подтипов ПКС, первостепенно диагностируемых клиницистами. А именно: нетяжелые полиорганные последствия COVID-19, синдром хронической усталости, постуральная ортостатическая тахикардия, синдром постинтенсивной терапии. На основании рентгенологических исследований документируются нарушения легких, сердца, головного мозга, печени и почек, которые сохраняются в течение как минимум 2–3 мес. после выписки из больницы (Raman et al., 2021). Для ПКС установлены факты респираторных, диабетических и сердечно-сосудистых расстройств и в последующие 140 дней после острой фазы инфекционного процесса (Ayoubkhani et al., 2021).

В общей интерпретации диагностика ПКС представляет два периода продленного патогенеза COVID-19: структурные и органные нарушения на фоне клеточного гипертрофического воспаления, которое возникает как остаточная репликация вируса SARS-CoV-2, и масштабные полиорганные расстройства, включающие сосудистые нарушения и иммунодеструктивные процессы. Второй период постковидной патологии может включать состояния, отличные от поражений во время острого периода COVID-19 (Datta et al., 2020).

Важным компонентом развития ПКС служит персистенция (возобновляемая активность) вируса SARS-CoV-2, выраженность которой зависит от тяжести патологии COVID-19 и иммунокомпрометированного статуса пациента (Болиева и др., 2022). Сохранение в тканях пациента вируса SARS-CoV-2 и других патогенов служит перманентным фактором постковидной патологии. Реактивация патогенов и потенциация аутоиммунитета вследствие молекулярной мимикрии патоген–белки хозяина оказываются дополнительным скрытым оружием патогенеза. Постковидные проявления могут также формироваться как следствие аутоиммунных процессов в качестве вторичных клинических симптомов на фоне первоначальной реабилитации (Amenta et al., 2020).

В целом, следует резюмировать:

1. ПКС отражает основные черты острой фазы COVID-19. Сформулированный ранее образ “Дьявол кроется в деталях”, как полифония системного патогенеза, вызванного SARS-CoV-2 (Гомазков, 2021; DiSabato et al., 2016), находит свое продолжение и новые формы.

2. Диагностика ПКС представляется достаточно сложной, поскольку выраженность клинических проявлений носит “мозаичный”, неоднозначный характер.

3. Проявления ПКС в значительной степени повторяют общий принцип зависимости от клинического фенотипа острых проявлений COVID-19: возрастного статуса пациента, наличия в анамне-

зе коморбидных прецедентов, активации скрытых патогенов на фоне иммунных и аутоиммунных проявлений.

В постковидный период симптоматика ПКС выглядит менее драматической, чем при остром или тяжелом COVID-19. Тем не менее, спектр поражений, сочетание различных форм патологии, а также их непредсказуемая продолжительность во времени представляют затруднения в диагностике и подборе средств терапии.

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ И ДИСФУНКЦИЯ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ

В начальной стадии вирусной инфекции COVID-19 легочный эндотелий представляет основную мишень поражения. Взаимодействие структурных сайтов SARS-CoV-2 и ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа (АПФ2) оказывается наиболее эффективным при внедрении в клетки хозяина в сравнении с другими штаммами коронавируса (Siddiqi et al., 2021). Избирательное связывание коронавируса с АПФ2 провоцирует дисбаланс множества систем. Активированные эндотелиальные клетки подвержены тканевому воспалению с гиперактивацией иммунных компонентов, привлекаемых к инфицированным тканям. Дисфункция сосудистого эндотелия ассоциируется с пролиферацией, нарушениями вазодилатации, развитием системного тромбогенеза и полиорганной недостаточности.

Особенностью острой фазы COVID-19 оказывается комплекс поражения, обозначаемый как ШТОРМ-2 (Гомазков, 2021; Gomazkov, 2021). Генерализованный диссонанс регулирующих систем включает индукцию цитовоспаления, потерю сосудистого контроля, иммунотромбоз, повреждения уязвимых органов и систем пациента, перерастающие в системную патологию.

Дисфункция сосудистого эндотелия. Явные и скрытые формы постковидной патологии

Картина острого респираторного дистресс-синдрома COVID-19 оставляет последствия в периоды условного выздоровления — разные по остроте и длительности фазы ПКС. Отмечались перманентные нарушения микрососудистой сферы: насыщенности капиллярного русла, структурных ветвлений в сочетании с высоким уровнем микроангиопатии (Jud et al., 2021; Ambrosino et al., 2022).

У пациентов с симптомами ПКС выявлены изменения индекса реактивной гиперемии и профилей биомаркеров, отвечавших клиническим параметрам эндотелиальной дисфункции. Тестирование вазоактивных биомаркеров — эндотелина-1, ангиопозитина-2, эндосана-1, интерлейкина-8 — указывало на включение новых звеньев па-

тогенеза в подгруппах пациентов с ПКС (Haffke et al., 2022). Просматривается причинная связь между уровнем эндотелина-1 и обострением гипертензивного состояния: увеличенная ригидность артерий, ремоделирование сосудов и пониженное артериальное давление (Kostov, 2021).

В отличие от острого COVID-19, для патогенеза ПКС характерна микроваскулярная эндотелиопатия, обусловленная скрытыми вирусными агентами, фрагментами РНК, влияющими на реактивацию латентных патогенов и экспрессию провоспалительных цитокинов. Персистирующее инфицирование структур, связанных с микроциркуляторным руслом, служит одним из механизмов повреждения микрососудов в этот период. Следует отметить, что возобновленная эндотелиопатия служит стимулом образования тромбина и, соответственно, включения механизма нарушения гемостаза. Очевидно, эти результаты следует учитывать при выборе реабилитационных мероприятий ПКС (Ahamed, Laurence, 2022). Понимание постковидного синдрома включает клинические состояния, которые демонстрируют эндотелиопатию и микротромбоз независимо от уровня системного воспаления. И хотя на фоне реабилитации клинически оцениваемая функция эндотелия улучшается, активность факторов свертывающей системы крови (ось фактор Виллебранда—ADAMTS-13, см. ниже) может оставаться повышенной (Babkina et al., 2022; Fogarty et al., 2022).

Клинические данные ПКС свидетельствуют, что у значительной части пациентов выявляются признаки непривычной усталости и хронической боли. Эти проявления оказываются схожими с симптомами миалгического энцефаломиелимита/синдрома хронической усталости, которые сопряжены с проявлениями эндотелиальной дисфункции (Wirth et al., 2021). Клинические наблюдения подтверждают наличие этого синдрома у пациентов с ПКС в течение длительного времени, когда выявляется повторное развитие эндотелиальной дисфункции, соответствующее обострению заболевания (Scherbakov et al., 2020).

Циркулирующие эндотелиальные клетки как маркеры и реконструкторы дисфункции

Циркулирующие эндотелиальные клетки — поврежденные структуры эндотелия, попадающие в кровотоки, служат диагностическими биомаркерами дисфункции (Liew et al., 2006). По классическому представлению, являясь редкой популяцией в периферической крови, циркулирующие клетки эндотелия отражают сосудистые заболевания: инфаркт миокарда, острый ишемический инсульт, атеросклероз, васкулит (Chang et al., 2010; Sen et al., 2011). С другой стороны, у пациентов с характеристиками ПКС повышенный уровень циркулиру-

ющих эндотелиальных клеток служит компенсаторному восстановлению системы после острой фазы патогенеза COVID-19 (Chioh et al., 2019). В качестве механизма мобилизации компенсаторного эндотелиогенеза у выздоравливающих пациентов отмечается стимулирующая роль факторов роста (EGF, LIF, PDGF-BB, PIGF-1), имеющих отношение к регенерации и ремоделированию клеток в условиях повреждения, вызванного вирусной инвазией и перегрузкой цитокинов.

По мнению ряда авторов, феномен рилизинга прогениторных эндотелиальных клеток, которые формируются из предшественников гемопоэтических структур, свидетельствует о вероятной роли в репарации поврежденных зон эндотелия (Koutroumpi et al., 2012; Fujisawa et al., 2019). Повышенный уровень циркулирующих прогениторных клеток у пациентов с ПКС коррелировал с Т- и В-клетками группы интерлейкинов, MIP-1 α и RANTES, что указывает на высокий иммунный ответ при эндотелиальной дисфункции (Koutroumpi et al., 2012).

В целом, отмечаемый в клинических работах аномально повышенный уровень циркулирующих эндотелиальных клеток может также рассматриваться как последствие вирусной и цитокиновой персистенции постковидного патогенеза. Опыт наблюдений больных с острой и постковидной формами патогенеза COVID-19 позволяет констатировать, что уязвимость системы эндотелия оказывается ключевым механизмом сосудистых осложнений. Профилирование циркулирующих эндотелиальных структур может быть использовано в мониторинге, дополняющем гематологическую оценку эндотелиальных поражений у лиц с высоким риском заболевания.

Дилемма: тканевая органотропность коронавируса и вариабельность иммунных ответов

Весьма распространенным принято толкование иницирующей роли вируса SARS-CoV-2 в отношении клеток эндотелия и эпителия респираторной системы организма. Серия иммуносопряженных процессов (цитокиновый шторм, клеточное воспаление и дисфункция эндотелия, дисрегуляция контроля свертывающей системы крови, иммунотромбоз) рассматривается как ведущая линия патогенеза, которая затрагивает и другие органы. Клинико-аналитические исследования описывают внелегочные повреждения, вызванные инфекцией SARS-CoV-2 (Puelles et al., 2020; Sarkesh et al., 2020; Priya et al., 2022). Взаимосвязь между присутствием вируса, признаками повреждения органов и особенностями иммунного ответа также свидетельствует о механизме вирусного органотропизма во внелегочных регионах COVID-19 (Gupta et al., 2020). В исследовании Дорварда с соавт. предпринята попытка определить органотро-

пизм SARS-CoV-2 и индуцируемые воспалительные реакции. При картировании с помощью мультиплексной иммунофлуоресценции выявлялись aberrantные иммунные реакции, топологически не связанные с вирусом, но затрагивающие легкие и ретикулоэндотелиальную систему (Dorward et al., 2021).

Исследования с применением иммунохимического картирования показали, что распределение РНК SARS-CoV-2 в респираторной области больных COVID-19 не обязательно соответствует воспалительной реакции в легких. Высказано предположение, что клеточное воспаление, вызываемое патогенами пораженных тканей, развивается как следствие вирусной цитотоксичности, усугубленной измененными реакциями иммунной системы. В этом контексте существенно замечание, почему противовирусная терапия оказывается недостаточно эффективной в продленной фазе COVID-19, хотя противовоспалительная терапия представляется в этот период более действенной (Welte, 2021).

Концепция вирусного нейротропизма, как механизма поражающего действия в патогенезе COVID-19, была обоснована группой клинических и экспериментальных исследований. Анализ на уровне субклеточных органоидов нейронов показал высокую селективность поражающей активности SARS-CoV-2. Клинические исследования также свидетельствуют, что астроциты и микроглия оказываются особыми мишенями коронавируса. Нейродеструктивные процессы при COVID-19 могут быть связаны с проявлениями сосудистого воспаления, иммунотромбоза и стать причиной неврологических и психических расстройств как в острую фазу COVID-19, так и в постковидный период (Гомазков, 2022).

ИММУННАЯ ДИСРЕГУЛЯЦИЯ КАК ПРИЧИНА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Патогенные инициаторы вирусной инфекции SARS-CoV-2 способны сохраняться длительное время в постковидный период заболевания. Вирус или его фрагменты могут скрываться в тканевых резервуарах, являясь причиной возобновления или обострения патологии. Клинический анализ показывает, что пациентам, инфицированным SARS-CoV-2, подчас не удается избавиться от последствий активации патогена в течение нескольких недель и месяцев заболевания (Liotti et al., 2020; Sun et al., 2020).

Механизмы персистенции: “затаенность” патогенов в тканевых нишах

Персистенция вируса SARS-CoV-2 в форме “затаенности” (stealth) и за счет инверсии иммун-

ной защиты сохраняется в различных тканевых нишах. Помимо дыхательных путей, вирусные патогены обнаружены в сердце и почках, желудочно-кишечном тракте, мышцах, головном мозге, лимфатических узлах (Stein et al., 2021; Mehandru, Merad, 2022). Реактивация патогенов сопровождается изменениями иммунного контроля. При остром и тяжелом COVID-19 дезорганизация иммунной защиты — ингибирование макрофагов, естественных киллеров (NK-клеток), дендритных клеток, иммунных рецепторов — оказывается ведущей причиной продленной вирусной патологии, такой как ПКС.

Появление новых патогенов приводит к экспрессии провоспалительных интерлейкинов, нейтрофилов и миелоидных клеток, гиперактивность которых ведет к реактивации ранее приобретенных пациентом патогенов (Kemp et al., 2021; Proal, VanElzakker, 2021; Tehrani et al., 2021). Активность персистентных возбудителей, сохраненных у больного, может предопределять новые клеточные и органые поражения, вызывая хронические симптомы ПКС. Иммуноферментное исследование больных через 12–24 нед. выявило различия уровней врожденных (NK-клетки, нейтрофилы LD, моноциты CXCR3+) и адаптивных иммунных популяций (Т-хелперы) по сравнению со здоровым контролем (Ryan et al., 2022). Согласно гипотезе (Jacobs, 2021), на персистентную инфекцию указывает сохранение патогенов вирусной РНК, которая запускает механизмы, связанные с инверсией иммунных реакций. Суперантиген вируса может активно стимулировать антивирусный иммунный ответ и парадоксальным образом способствует сохранению вируса в ткани.

Противоречивый механизм аутоиммунных процессов

Согласно клиническому анализу, у пациентов с ПКС диагностируется увеличенная продукция аутоантител, участвующих в широком спектре процессов. Отмечаются ответы на интерфероны, цитокины острой фазы, трафик лейкоцитов и активация лимфоцитов. “Профильные” аутоантитела определенных типов сосудистых клеток (эндотелиальный фактор адгезии, регулятор ангиогенеза RSPO3, метаболитный рецептор глутамата и другие) демонстрировали специфичность, соответствующую клиническим параметрам ПКС. Дотан с соавт. образно формулируют: совокупная сумма стохастически образующихся аутоантител может объяснить множество клинических вариаций у пациентов с продленным ковидом (Dotan et al., 2021). В рамках обобщенной концепции Вуджами с соавт. дифференцируют механизмы вирусной внешней агрессии и внутренней защиты организма, подчеркивая значение аутоиммунных процессов. Лабораторные исследования показывают, что ауто-

иммунитет, индуцированный вирусом, может быть сопряжен с различными клеточно-биохимическими механизмами, включая распространение эпителиев, молекулярную мимикрию и персистенцию патогенов (Fujinami et al., 2006). Применительно к мозаичной картине продленного ковида была установлена особая изменчивость иммунологических ответов; имеет значение тяжесть и длительность предшествующей фазы COVID-19. Ранее перенесенные заболевания могут оказывать влияние на выраженность адаптивных иммунных реакций, соответствуя выявлению маркеров аутоиммунитета (García-Abellán et al., 2022).

Рассматриваются особенности иммунных и клеточных ответов в процессе выздоровления после тяжелой или средней формы COVID-19 (Khoshkam et al., 2021). Речь идет о вероятности повторного заражения после COVID-19 и готовности иммунной системы к этим событиям. Положения этой концепции могут быть полезны в определении клинических позиций ПКС: деление пациентов на группы в соответствии с диагностируемым уровнем гуморального и клеточного иммунитета, а также инфицированных лиц без какого-либо значимого иммунитета, позволяет маневрировать в терапевтической стратегии предотвращения повторного заражения. В целом следует вывод, что разнообразный характер симптомов ПКС предполагает избирательное применение терапевтических подходов в соответствии с выявляемым диагнозом.

Следует принять во внимание, что у многих пациентов с ПКС была в свое время проведена вакцинация против COVID-19. Тема образования стимулированных вакцинацией антител имеет особый аспект (Chen et al., 2022) и не рассматривается здесь в рамках иммунокомпетентных механизмов патогенеза ПКС.

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ И ВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Общая схема нарушения гемососудистой регуляции, развития системной васкулопатии и иммунотромбоза определяется как ведущая причина органических поражений при остром COVID-19. Клеточные и молекулярные механизмы сосудистой системы, включающие функции эндотелия, тонуса сосудистой стенки, системы тромбо- и иммуногенеза рассматриваются как основа нормального гомеостаза. В условиях постковидной дезорганизации эти сопряженные системы становятся причиной реновации патогенеза. Первостепенная значимость гемососудистой системы оказывается одним из основных объектов диссеминированного патогенеза ПКС.

Реактивации патогенов и диссонанс защитных комплексов иммунной системы определяют нарушения в системе гомеостаза, тромбоцитов, фиб-

ринолиза, приводя к расстройствам в новой форме заболевания. Как отдельный синдром, описан мультисистемный воспалительный процесс, который служит следствием эндотелиальной и клеточной дисфункции сосудистой системы (Maltezou et al., 2021).

*Тромботическая микроангиопатия —
механизм сосудистой дисфункции*

В условиях острого COVID-19 поражение легочного эндотелия включает сосудистое воспаление, коагулопатию и фибринозный микротромбоз в альвеолярных капиллярах (Zhang et al., 2020). Тромботическая микроангиопатия, внутрисосудистое свертывание крови и поражение крупных сосудов оказываются основными причинами неблагоприятного прогноза этого заболевания (Ackermann et al., 2020; Iba et al., 2020).

В условиях постковидного синдрома изменения перфузии микрососудов также рассматриваются в качестве ведущей причины разнообразных манифестаций заболевания. С помощью количественного исследования МРТ были выявлены нарушения микроваскулярного русла у пациентов с персистирующими нарушениями сердечно-сосудистой системы. Ограничение коронарной перфузии миокарда может быть связано с нарушенной функцией эндотелия и, следовательно, послужить причиной симптомов, выявляемых через несколько месяцев после острого периода COVID-19 (Doebelin et al., 2022). Нарушения трансфузии в капиллярах вследствие эндотелиита или скопления лейкоцитов сокращают время кровотока и ведут к снижению кислородного обмена в ткани (Ostergaard, 2021).

В качестве новой концепции обсуждается триада коронавирус—эндотелий—тромбоцит как патогенетический механизм тромботической диссеминации в условиях ПКС. Предложена позиция, согласно которой SARS-CoV-2 играет первичную роль в развитии хронической патологии за счет тромбовоспалительных последствий (Bogdanov, Khirmanov, 2022). Связка коронавирус—эндотелий—тромбоцит рассматривается как концепция, объединяющая различные механизмы дисрегуляции гемоваскулярного гомеостаза в постковидной фазе заболевания. Состояние гиперкоагуляции, ассоциированное с эндотелием и микротромбами в капиллярном русле, вызывая снижение кислородного обеспечения, ведет к недостаточному, анаэробному, метаболизму ткани.

В патогенез COVID-19 вовлечена целостная биохимическая система гемоваскулярного контроля. По классическому представлению, активация фактора Виллебранда, одного из ключевых белков регуляции свертывания крови, ассоциируется с повышенной адгезивностью тромбоцитов в отношении структур эндотелия. Активация

этого фактора была установлена как в острой фазе COVID-19, так в постковидном периоде заболевания (Ladikou et al., 2020). При тяжелом течении COVID-19 повреждение клеток эндотелия сопровождается активацией фактора Виллебранда (VWF) при участии металлопротеиназы ADAMTS-13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13). Эта биохимическая связка регуляторных молекул, точнее их диаметрально отношения, отражают уровень коагулопатии и рассматриваются как маркер патогенеза COVID-19 (Prasannan et al., 2022). У пациентов с ПКС анализ этих параметров показал отличное от нормы соотношение, свидетельствуя о сохранении опасности гиперкоагуляции (Макацария и др., 2021).

*Микросгустки и микрочастицы эндотелия
как факторы сосудистого патогенеза*

На фоне гиперактивации тромбоцитов у пациентов с ПКС формируются устойчивые к фибринолизу микросгустки в форме амилоидных отложений. Отмечается значительное увеличение $\alpha(2)$ -антиплазмина, цепей фибриногена, а также сывороточного амилоида А на фоне ослабленного фибринолиза (Kell et al., 2022; Kruger et al., 2022). Создаются, таким образом, вероятные прецеденты для обострения амилоидной патологии, спровоцированной условиями ПКС.

В качестве еще одного механизма микрососудистого патогенеза ПКС рассматривается роль высвобождаемых из эндотелия везикулярных микрочастиц, высвобождаемых из поврежденных клеток (Che Mohd Nassir et al., 2021). С помощью фосфатидилсерина, экспонированного на поверхности микрочастиц, образуется платформа для каскада факторов коагуляции, которая способствует формированию тромба. В итоге формирование этой молекулярной конструкции микрогранул из поврежденного эндотелия вызывает приток лейкоцитов и закупорку капилляров (Lowenstein, Solomon, 2020).

Таким образом, сосудистые осложнения, которые служат ведущей причиной множества симптомов признаков ПКС, включают: 1) явления гиперкоагуляции из-за увеличенного уровня воспалительных молекул и активированных тромбоцитов; 2) затруднения микрогемодинамики как следствие циркулирующих в крови микросгустков и везикулярных частиц эндотелия; 3) нарушения динамического равновесия систем свертывания крови и регуляторов тонуса сосудов — факторов Хагемана/Виллебранда и ферментов, участвующих в образовании кининов и ангиотензинов; 4) активации компонентов иммунотромбоза — лимфоидных Т- и В-клеток, нейтрофилов, сетевых нейтрофильных ловушек и др. Эти выводы ориентируют на новые клеточные и биохимические мишени своевременной антикоагулянтной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большой объем и многообразие материалов, связанных с постковидным синдромом (ПКС), вызывают затруднения в клиническом анализе. У части пациентов развиваются стойкие симптомы патологии, спровоцированной коронавирусом SARS-CoV-2 или его фрагментами, которые не исчезают из тканей в течение длительного времени. Анализ публикаций, посвященных этой проблеме, позволяет определить ведущие направления патогенеза. Комплекс иммунной дисрегуляции, скрытая вирусная персистенция, эндотелиальная дисфункция, расстройство компонентов гемоваскулярного гомеостаза следует считать основными факторами мозаичной картины поражений. ПКС представляет в этом отношении более усложненную версию COVID-19, поскольку разнообразие симптомов, активация скрытых патогенов, измененный иммунный статус, коморбидность клинических историй пациента создают значительные сложности врачебного подхода. Инфицирующая избыточность молекулярных патогенов влияет на развитие симптомов, которые захватывают новые зоны дисрегуляции с включением объектов клеточного и молекулярного диссонанса. Имеющиеся данные свидетельствуют, что персистенция патогенов, унаследованных от предыдущих заболеваний, реактивация других вирусов, неконтролируемое клеточное воспаление, дисрегуляция иммунитета являются основными детерминантами ПКС.

С точки зрения патофизиологии, постковидная патология, как мультисистемный синдром, отражает нарушения клеточно-молекулярных систем регуляции: стохастическую дезорганизацию иммунных ответов, дисфункции сосудистого эндотелия, дисбаланс систем свертывания и анти-тромбоза, девиации аутоиммунных процессов и др. Представленный анализ иллюстрирует основные процессы, которые позволяют фиксировать мишени поражения и терапии. Речь идет о процессах, связанных с дисбалансом иммунной системы, формированием антител, с явлениями хронического цитовоспаления, расстройств биохимических комплексов гемостаза, нарушений микрогемодинамики и, как обобщенные последствия, — с системными органными дисфункциями. В данном случае терапевтическая стратегия представляется “ситуационной”, приспособляемой к специфичности таргетной терапии и учета предшествующей клинической истории пациента.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор благодарит профессора, чл.-корр. РАН В.В. Поройкова за долговременное сотрудничество и помощь в работе над этой статьей.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) № 121102900156-6.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов изучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Болиева Л.З., Малявин А.Г., Вялкова А.Б. Длительная персистенция вируса SARS-CoV-2 в организме как возможный механизм патогенеза долгого COVID-19 // Терапия. 2022. Т. 8 (10). С. 90–97.
- Гомазков О.А. Covid-19. Патогенез сосудистых поражений, или дьявол кроется в деталях. 2021. М.: ИКАР, 72 с.
- Гомазков О.А. Нейротропизм как механизм поражающего действия коронавируса // Успехи соврем. биол. 2022. Т. 142 (4). С. 404–416.
- Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 // Акушерство, гинекол. репрод. 2021. 15 (5). С. 499–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>
- Методические рекомендации “Особенности течения Long-COVID-19 инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия” / Ред. А.И. Мартынов (утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021). 217 с.
- Ackermann M, Verleden S.E., Kuehnle M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // N. Engl. J. Med. 2020. V. 383 (2). P. 120–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Ahamed J., Laurence J.J. Long COVID endotheliopathy: hypothesized mechanisms and potential therapeutic approaches // Clin. Invest. 2022. V. 132 (15). P. e161167.
- Ambrosino P., Bachetti T., D’Anna S.E. et al. Mechanisms and clinical implications of endothelial dysfunction in arterial hypertension // J. Cardiovasc. Dev. Dis. 2022. V. 9 (5). P. 136. <https://doi.org/10.3390/jcdd9050136>
- Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C. et al. Post-acute COVID-19: an overview and approach to classification // Open Forum Infect. Dis. 2020. V. 7 (12). P. ofaa509. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
- Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study // BMJ. 2021. V. 372. P. n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>

- Babkina A.S., Ostrova I.V., Yadgarov M.Y. et al.* The role of von Willebrand factor in the pathogenesis of pulmonary vascular thrombosis in COVID-19 // *Viruses*. 2022. V. 14 (2). P. 211.
<https://doi.org/10.3390/v14020211>
- Bogdanov V.Y., Khirmanov V.N.* SARS-CoV-2, platelets, and endothelium: coexistence in space and time, or a pernicious ménage à trois? // *Vasc. Biol.* 2022. V. 4 (1). P. R35–R43.
<https://doi.org/10.1530/VB-22-0004>
- Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L. et al.* Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review // *Ann. Med.* 2022. V. 54 (1). P. 1473–1487.
<https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901>
- Chang H.W., Leu S., Sunet C.K. et al.* Level and value of circulating endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty: *in vivo* and *in vitro* studies // *Transl. Res.* 2010. V. 156 (4). P. 251–263.
<https://doi.org/10.1016/j.trsl.2010.07.010>
- Che Mohd Nassir C.M.N., Hashim S., Wong K.K. et al.* COVID-19 infection and circulating microparticles – reviewing evidence as microthrombotic risk factor for cerebral small vessel disease // *Mol. Neurobiol.* 2021. V. 58 (8). P. 4188–4215.
<https://doi.org/10.1007/s12035-021-02457-z>
- Chen Y., Xu Z., Wang P. et al.* New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination // *Immunology*. 2022. V. 165 (4). P. 386–401.
<https://doi.org/10.1111/imm.13443>
- Chioh F.W., Fong S.W., Young B.E.* Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation // *Elife*. 2021. V. 10. P. e64909.
<https://doi.org/10.7554/eLife.64909>
- Datta S.D., Talwar A., Lee J.T.* A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications // *JAMA*. 2020. V. 324 (22). P. 2251–2252.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.22717>
- DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P.* Neuroinflammation: the devil is in the details // *J. Neurochem.* 2016. V. 139. Sup. 2. P. 136–153.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
- Doebelin P., Steinbeis F., Scannell C.M. et al.* Brief research report: quantitative analysis of potential coronary microvascular disease in suspected long-COVID syndrome // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. V. 9. P. 877416.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.877416>
- Dorward D.A., Russell C.D., Um I.H. et al.* Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021. V. 203 (2). P. 192–201.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202008-3265OC>
- Dotan A., Muller S., Kanduc D. et al.* The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2021. V. 20 (4). P. 102792.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>
- Fogarty H., Ward S.E., Townsend L. et al.* Sustained VWF-ADAMTS-13 axis imbalance and endotheliopathy in long COVID syndrome is related to immune dysfunction // *J. Thromb. Haemost.* 2022. V. 20 (10). P. 2429–2438.
<https://doi.org/10.1111/jth.15830>
- Fujinami R.S., von Herrath M.G., Christen U., Whitton J.L.* Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: infections and autoimmune disease // *Clin. Microbiol. Rev.* 2006. V. 19. P. 80–94.
<https://doi.org/10.1128/CMR.19.1.80-94.2006>
- Fujisawa T., Tura-Ceide O., Hunter A. et al.* Endothelial progenitor cells do not originate from the bone marrow // *Circulation*. 2019. V. 140. P. 1524–1526.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042351>
- García-Abellán J., Fernández M., Padilla S. et al.* Immunologic phenotype of patients with long-COVID syndrome of 1-year duration // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. P. 920627.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.920627>
- Gomazkov O.A.* Damage of the vascular endothelium as a leading mechanism of COVID-19 systemic pathology // *Biol. Bull. Rev.* 2021. V. 11 (6). P. 559–566.
<https://doi.org/10.1134/S2079086421060049>
- Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19 // *Nat. Med.* 2020. V. 26. P. 1017–1032.
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Haffke M., Freitag H., Rudolf G. et al.* Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) // *J. Transl. Med.* 2022. V. 20. P. 138.
<https://doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>
- Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J.* Coagulopathy in COVID-19 // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18 (9). P. 2103–2109.
<https://doi.org/10.1111/jth.14975>
- Jacobs J.J.L.* Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19 // *Med. Hypotheses*. 2021. V. 149.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110538>
- Jud P., Gressenberger P., Muster V. et al.* Evaluation of endothelial dysfunction and inflammatory vasculopathy after SARS-CoV-2 infection – a cross-sectional study // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. V. 8. P. 750887.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.750887>
- Kell D.B., Laubscher G.J., Pretorius E.* A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications // *Biochem. J.* 2022. V. 479 (4). P. 537–559.
<https://doi.org/10.1042/BCJ20220016>
- Kemp S.A., Collier D.A., Datir R.P. et al.* SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection // *Nature*. 2021. V. 592 (7853). P. 277–282.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03291-y>
- Khoshkam Z., Aftabi Y., Stenvinkel P. et al.* Recovery scenario and immunity in COVID-19 disease: a new strategy to predict the potential of reinfection // *J. Adv. Res.* 2021. V. 31. P. 49–60.
<https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.12.013>
- Kostov K.* The causal relationship between endothelin-1 and hypertension: focusing on endothelial dysfunction, arterial stiffness, vascular remodeling, and blood pressure regulation // *Life (Basel)*. 2021. V. 11 (9). P. 986.
<https://doi.org/10.3390/life11090986>
- Koutroumpi M., Dimopoulos S., Psarra K. et al.* Circulating endothelial and progenitor cells: evidence from acute

- and long-term exercise effects // *World J. Cardiol.* 2012. V. 4 (12). P. 312–326.
<https://doi.org/10.4330/wjc.v4.i12.312>
- Kruger A., Vlok M., Turner S. et al. Proteomics of fibrin amyloid microclots in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) shows many entrapped pro-inflammatory molecules that may also contribute to a failed fibrinolytic system // *Cardiovasc. Diabetol.* 2022. V. 21 (1). P. 190.
<https://doi.org/10.1186/s12933-022-01623-4>
- Ladikou E.E., Sivaloganathan H., Milne K.M. et al. Von Willebrand factor (vWF): marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? // *Clin. Med.* 2020. V. 20 (5). P. e178–e182.
<https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0346>
- Liew A., Barry F., O'Brien T. Endothelial progenitor cells: diagnostic and therapeutic considerations // *Bioessays.* 2006. V. 28 (3). P. 261–270.
<https://doi.org/10.1002/bies.20372>
- Liotti F.M., Menchinelli G., Marchetti S. et al. Assessment of SARS-CoV-2 RNA test results among patients who recovered from COVID-19 with prior negative results // *JAMA Int. Med.* 2020. V. 181. P. 702–704.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7570>
- Lowenstein C.J., Solomon S.D. Severe COVID-19 is a microvascular disease // *Circulation.* 2020. V. 142 (17). P. 1609–1611.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354>
- Maltezou H.C., Pavli A., Tsakris A. Post-COVID syndrome: an insight on its pathogenesis // *Vaccines (Basel).* 2021. V. 9 (5). P. 497.
<https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
- Mantovani A., Morrone M.C., Patronoet P. et al. Long Covid: where we stand and challenges ahead. Covid-19 Commission of the Accademia Nazionale dei Lincei // *Cell Death Differ.* 2022. V. 29 (10). P. 1891–1900.
<https://doi.org/10.1038/s41418-022-01052-6>
- Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul Covid // *Nat. Immunol.* 2022. V. 23. P. 194–202.
<https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y>
- Ostergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation // *Physiol. Rep.* 2021. V. 9 (3). P. e14726.
<https://doi.org/10.14814/phy2.14726>
- Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms // *Front Microbiol.* 2021. V. 12. P. 698169.
- Prasannan N., Heightman M., Hillman T. et al. Impaired exercise capacity in post-COVID-19 syndrome: the role of VWF-ADAMTS13 axis // *Blood Adv.* 2022. V. 6 (13). P. 4041–4048.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006944>
- Priya S.P., Sunil P.V., Varmaet S. et al. Direct, indirect, post-infection damages induced by coronavirus in the human body: an overview // *Virusdisease.* 2022. V. 33 (4). P. 429–444.
<https://doi.org/10.1007/s13337-022-00793-9>
- Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 // *New Engl. J. Med.* 2020. V. 383. P. 590–592.
<https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>
- Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge // *EclinicalMedicine.* 2021. V. 31. Art.100683.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683>
- Ryan F.J., Hope C.M., Masavuli M.G. et al. Long-term perturbation of the peripheral immune system after SARS-CoV-2 infection // *BMC Med.* 2022. V. 20 (1). P. 26.
<https://doi.org/10.1186/s12916-021-02228-6>
- Sarkesh A., Sorkhabi A.D., Sheykhsaran E. et al. Extrapulmonary clinical manifestations in COVID-19 patients // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020. V. 103 (5). P. 1783–1796.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0986>
- Scherbakov N., Szklarski M., Hartwiget J. et al. Peripheral endothelial dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *ESC Heart Fail.* 2020. V. 7 (3). P. 1064–1071.
<https://doi.org/10.1002/ehf2.12633>
- Sen S., McDonald S.P., Coates P.T.H., Bonder C.S. Endothelial progenitor cells: novel biomarker and promising cell therapy for cardiovascular disease // *Clin. Sci. (Lond.).* 2011. V. 120. P. 263–283.
<https://doi.org/10.1042/CS20100429>
- Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. COVID-19 – a vascular disease // *Trends Cardiovasc. Med.* 2021. V. 31 (1). P. 1–5.
<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>
- Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioliet A. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain // *Nature.* 2022. V. 612 (7941). P. 758–763.
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y>
- Sun J., Xiao J., Sunet R. et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. V. 26. P. 1834–1838.
<https://doi.org/10.3201/eid2608.201097>
- Tehrani H.A., Darnahal M., Nadji S.A., Haghighil S. COVID-19 re-infection or persistent infection in patient with acute myeloid leukaemia M3: a mini review // *New Microb. New Infect.* 2021. V. 39. P. 100830.
<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100830>
- Welte T. SARS-CoV-2-triggered immune reaction: for COVID-19, nothing is as old as yesterday's knowledge // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021. V. 203 (2). P. 156.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202011-4194ED>
- Wirth K.J., Scheibenbogen C., Friedemann P. An attempt to explain the neurological symptoms of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *J. Transl. Med.* 2021. V. 19 (1). P. 471.
<https://doi.org/10.1186/s12967-021-03143-3>
- Yong S.J., Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies // *Rev. Med. Virol.* 2021. V. 32 (4). P. e2315.
<https://doi.org/10.1002/rmv.2315>
- Zhang J., Tecson K.M., McCullough P.A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy // *Rev. Cardiovasc. Med.* 2020. V. 21 (3). P. 315–319.
<https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.12>

Post-Covid Syndrome: Pathophysiology of Systemic Disregulations

O. A. Gomazkov*

Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

**e-mail: oleg-gomazkov@yandex.ru*

The main processes that characterize the post-COVID syndrome are analyzed as a version of the “prolonged” pathology of acute COVID-19. Considering the variety of manifestations of post-covid pathology, the main blocks of systemic, cellular and molecular dysregulations are distinguished. As the main reasons, the following are considered: the consequences of systemic and organ damage in the acute phase of COVID-19, the persistent activity of “hidden” pathogens and the altered status of the patient’s protective immune systems. Long-term pathology, as a multisystem syndrome, reflects disturbances in the main cellular and molecular regulatory systems: stochastic disorganization of immune responses, vascular endothelial dysfunction, cellular inflammation, imbalance of coagulation and antithrombosis systems, deviations in autoimmune processes, etc. These findings orient new cellular and biochemical targets for timely therapy. The varied nature of the symptoms suggests a selective use of therapeutic approaches.

Keywords: COVID-19, post-covid syndrome, endothelial dysfunction, immunothrombosis, autoimmune processes, persistence of pathogens, vascular pathology