

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ЛЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (2019-nCoV)

А.В. Печерский

Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И.И.

Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Статья была написана 16.04.2020 в качестве предложений по обновлению пятого выпуска временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)».

Печерский Александр Викторович, д.м.н., доцент, Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, кафедра урологии, 193015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная 41, e-mail: a_pechersky@mail.ru.

Причиной летальных исходов пациентов с новой коронавирусной инфекцией наравне с дыхательной недостаточностью является инфекционно-токсический шок, осложнённый полиорганной недостаточностью. Воспаление, сопровождающееся образованием провоспалительных цитокинов, способствует ограничению распространения локальной инфекции. При развитии синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) избыточное образование провоспалительных цитокинов и тромбообразование способны привести к гибели макроорганизма. Формирование гиперэргического или гипоэргического типа системной воспалительной реакции зависит, в том числе, от сходства или различия микробных антигенов с антигенами групп крови человека [1, 2]. При появлении признаков синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) назначение ингибиторов ферментов свёртывания крови (препаратов гепарина) вместе с противовирусной, антибактериальной и дезинтоксикационной терапией способно предотвратить развитие диссеминированного внутрисосудистого свёртывания, вызванного интоксикацией и ответом иммунной системы на микробные / вирусные антигены, изменённые вирусом антигены собственных тканей. Ввиду того, что причиной возникновения синдрома системной воспалительной реакции

является интоксикация, приводящая к увеличению антигенной нагрузки, то проведение дезинтоксикационной терапии вместе с противовирусной / антибактериальной терапией, переливанием плазмы, заготовленной от доноров, переболевших коронавирусной инфекцией, является более предпочтительным по сравнению с назначением препаратов, подавляющих иммунный ответ (кортикостероидов и иммуносупрессантов). Назначение иммуносупрессивных препаратов повышает риск прогрессирования воспалительного процесса. В меньшей степени таким эффектом обладают селективные ингибиторы иммунных реакций, например, ингибиторы рецепторов IL-6.

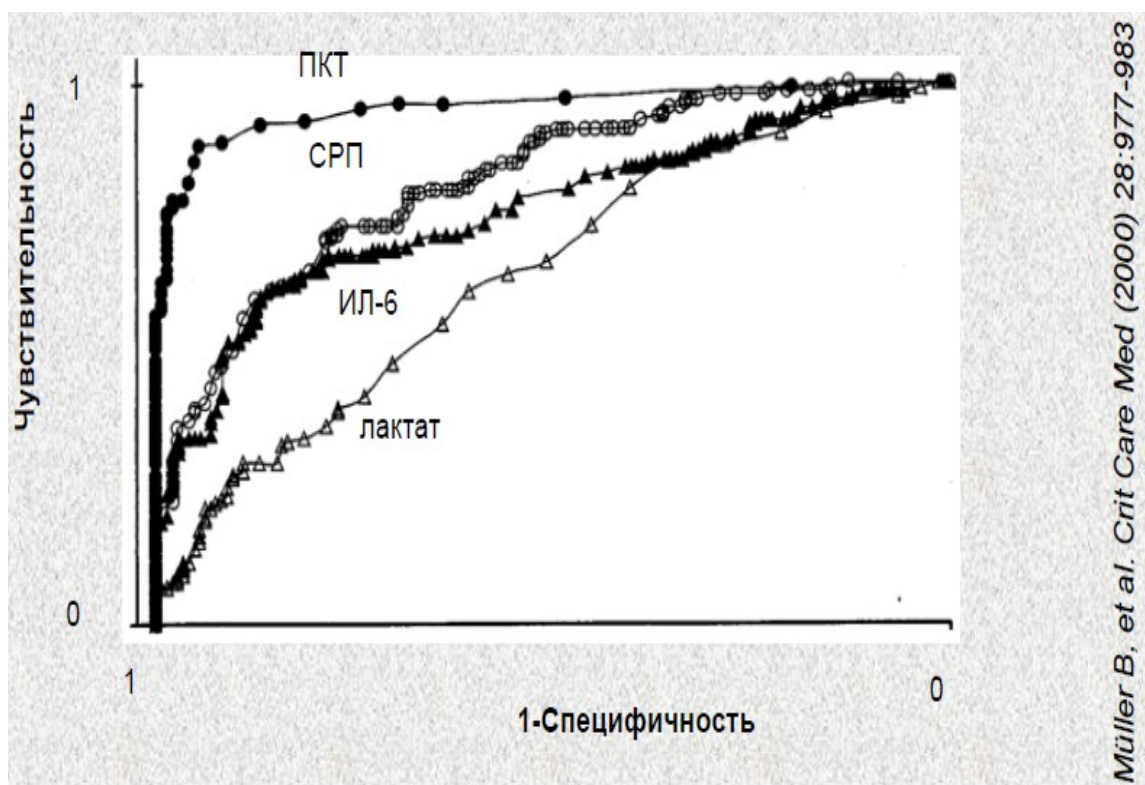
Признаки синдрома системной воспалительной реакции (SIRS / ССВР):

- ЧСС >90 уд/мин
- ЧДД >20 дд/мин
- $36,0 > T > 38,0$
- $4,0 \times 10^9 > Leu > 12,0 \times 10^9$ или >10% юных форм

Кроме вышеуказанных признаков на развитие синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) указывает повышение прокальцитонина. Прокальцитонин, кроме известного гормонального действия, уменьшает выраженность макрофагальной реакции – первичного ответа врождённого иммунитета на микробные / вирусные антигены и изменённые вирусом антигены собственных тканей. Повышение прокальцитонина является компенсаторной реакцией организма, направленной на коррекцию избыточного иммунного ответа [2].

Назначение препаратов гепарина будет эффективно в начале развития синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) до появления ДВС-синдрома. При развитии ДВС-синдрома с появлением признаков полиорганной недостаточности (указанных в шкале SOFA) и с повышением лактата (из-за перехода аэробного гликолиза в анаэробный гликолиз при ишемии тканей на фоне блокады микроциркуляторного русла множественными тромбами [2]), назначение гепарина необходимо дополнить

тромболитической терапией (активаторами плазминогена, урокиназой, стрептокиназой), используемой при тромбозах вен и артерий, включая инфаркт миокарда. Это может предотвратить нарастание полиорганной недостаточности с необратимыми изменениями в жизненно-важных органах из-за образования множественных тромбов и участков некроза в их тканях. Для профилактики кровотечений при коагулопатии потребления ДВС синдрома с целью возмещения плазменных факторов свёртывания крови дополнительно можно рекомендовать переливание плазмы (заготовленной от доноров, переболевших коронавирусной инфекцией для достижения двойного эффекта).



Развитие полиорганной недостаточности на фоне ДВС-синдрома сопровождается ишемией почечной ткани и ответным повышением образования ренина, активный метаболит которого – ангиотензин II приводит к системному спазму артериол и к ещё большему нарушению микроциркуляции. Назначение блокаторов образования ангиотензина II или его рецепторов при развитии нефрогенной гипертензии, вызванной осложнениями коронавирусной инфекции, может повысить эффективность проводимой комплексной терапии.

Синдром системной воспалительной реакции и респираторный дистресс-синдром связанные при новой коронавирусной инфекции, но разные патологические состояния, имеющие принятые стандарты диагностики и лечения. Игнорирование синдрома системной воспалительной реакции - SIRS приведёт к поздней диагностике сепсиса и к повышению летальности.

Для развития инфекционного заболевания необходим контакт организма с определённым количеством возбудителя. Количество возбудителей ниже порогового значения к развитию инфекционного процесса не приводит из-за противодействия им факторов врождённого иммунитета. При этом при участии макрофагов, других антиген-представляющих клеток, Т-хелперов, клеток иммунологической памяти, Т-киллеров и антител формируется приобретённый иммунитет. Контакт большого числа людей с возбудителем в количестве ниже порогового значения при воздушно-капельном пути передачи, вероятно, приводит к формированию популяционного иммунитета и к прекращению эпидемии / пандемии. Люди, получившие количество вирусов, превышающее пороговое значение, заболевают. По этой причине имеет большое значение ношение масок (в том числе на улице из-за трудности соблюдения безопасной дистанции на остановках, в потоке пешеходов и в других ситуациях). В тех случаях, когда маски не обеспечивают предотвращения контакта людей с вирусами, они способны существенно уменьшить число вирусов, контактирующих с человеком и, соответственно, могут обеспечить иммунизацию без развития заболевания. Массовые обследования показали, что число заболевших существенно меньше общего числа контактировавших с вирусами и иммунизированных ими людей. Данная закономерность приводит к выживанию видов в природе при пандемии. На введении возбудителей, число которых было ниже порогового значения, были основаны первые практики вакцинации (например, при оспе). Одной из первых в России такую вакцинацию прошла не заболев Екатерина II.

Использование живых вакцин с ослабленными возбудителями или с возбудителями, вызывающими заболевания у других видов, но имеющие сходные антигены (например, при той же оспе), появились позднее.

В зависимости от презентуемых антигенов Т-хелперы формируют определённый тип иммунного ответа: клеточный или гуморальный. При формировании иммунного ответа одного типа подавляется иммунный ответ другого типа. Так при формировании клеточного иммунного ответа с активацией Т-хелперами Т-киллеров подавляется гуморальный иммунный ответ. При формировании гуморального иммунного ответа с активацией Т-хелперами В-клеток, образующих антитела, подавляется клеточный иммунный ответ. При вирусных заболеваниях формируется преимущественно клеточный иммунный ответ с активацией Т-хелперами Т-киллеров, имеющих тканеспецифичные рецепторы к изменённым вирусными антигенам собственных клеток. В меньшей степени при вирусных заболеваниях формируется гуморальный иммунный ответ с активацией Т-хелперами В-клеток, образующих антитела к антигенам самих вирусов. По этой причине не у всех переболевших коронавирусной инфекцией определяются антитела к коронавирусу. Формирование у значительной части населения клеточного иммунного ответа к антигенам изменённых коронавирусом тканей (в настоящее время не определяемого при скрининговых исследованиях) и гуморального иммунного ответа к антигенам самого коронавируса (с 5 – 7 % долей в популяции, определяемой на основании выявленных антител к коронавирусу) обуславливает прекращение пандемии коронавируса (несмотря на одинаковые противоэпидемические мероприятия в начале и в конце пандемии). Поэтому для выявления численности иммунизированных лиц необходимо определять не только антитела к антигенам коронавируса, но и Т-киллеры к антигенам изменённых коронавирусом собственных тканей, а также способность клеток иммунологической памяти (Т-хелперов, Т-киллеров и В-клеток, сенсibilизированных к данным антигенам) после контакта с данными

антигенами к инициации образования антител или пролиферации Т-киллеров. Для практического применения ввиду необходимости обеспечения совместимости применимо только использование плазмы, содержащей антитела к антигенам коронавируса, заготовленной у доноров, переболевших коронавирусной инфекцией (несмотря на меньшее число пациентов со сформированным гуморальным иммунным ответом по сравнению пациентами со сформированным клеточным иммунным ответом).

После перенесённой пневмонии при реабилитации для профилактики пневмофиброза и обструктивной болезни лёгких можно рекомендовать для стимуляции регенерации и десенсибилизации препараты, содержащие животные (ксено-) антигены тканей лёгких и сосудов (аналогичные препарату простатилен с антигенами тканей предстательной железы, препаратам с антигенами тканей печени и другими антигенами, стимулирующими регенерацию). С аналогичной целью можно рекомендовать ингаляции с аэрозолями хемоаттрактантов (водной взвеси прополиса и других), привлекающих макрофаги с лизирующими фиброзную ткань протеолитическими ферментами. Макрофаги являются антиген-представляющими клетками, иницирующими после контакта с Т-хелперами направленную миграцию стволовых клеток для регенерации погибших от коронавирусной инфекции эпителиальных клеток лёгочной ткани. Прополис представляет собой древесные масла, собранные и ферментированные пчёлами. Древесные масла, в частности дегтярная мазь, являющаяся основным компонентом мази Вишневского, широко применяются в качестве разрешающих воспаление средств [2, 3, 4, 5, 6].

Для улучшения регенерации лёгочной ткани пациентам старше 40 лет, перенёвшим пневмонию, целесообразно рекомендовать восстановление пула стволовых клеток посредством трансфузии моноклеарной фракции периферической крови, заготовленной от молодых доноров 18-23 лет, одного пола и групп крови с реципиентами (патент РФ № 2350340). Восстановление пула стволовых клеток у людей старше 40 лет дополнительно будет

способствовать снижению у них риска развития онкологических заболеваний и увеличению продолжительности их жизни (включая активный период), поскольку при замещении погибших старых клеток достаточным количеством клеток-предшественников не будет происходить компенсаторного увеличения продукции клеточных ростовых факторов, стимулирующих деление клеток-предшественников и являющихся промоторными факторами канцерогенеза [2, 3, 4, 5, 6, 7].

Тяжёлое течение коронавирусной инфекции и её осложнений наблюдается у больных пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями, что в существенной степени обусловлено имеющимся у них метаболическим синдромом. Снижение половых гормонов у людей после 35 лет является важнейшим патогенетическим фактором развития метаболического синдрома, включающего инсулинорезистентность (приводящую к диабету II типа), ожирение, артериальную гипертензию, атеросклероз [8]. Метаболический синдром сопровождается нарушением микроциркуляции и иммунологической резистентности. Также снижение продукции половых гормонов и нарушение физиологического импульсного (циркадного) режима их образования, повышает риск развития опухолей тканей, имеющих рецепторы половых гормонов. Например, у мужчин при возрастном снижении продукции тестостерона повышается риск развития опухолей предстательной железы из-за нарушения деления и дифференцировки её андроген-зависимых клеток [9]. Назначение заместительной терапии половыми гормонами пациентам с коронавирусной инфекцией и недостаточностью половых гормонов (препаратами тестостерона у мужчин и тиболона у женщин) может существенно улучшить эффективность лечения больных новой коронавирусной инфекцией старших возрастных групп, уменьшив риск развития осложнений. Гормон-заместительная терапия половыми гормонами при возрастном гипогонадизме должна проводиться постоянно, поэтому после выздоровления пациентов от коронавирусной инфекции такая терапия должна быть продолжена под

наблюдением уролога / гинеколога или эндокринолога. Важным является методология проведения заместительной терапии половыми гормонами [10, 11, 12]. Так при подборе дозы препарата тестостерона необходимо учитывать нормальную суточную продукцию тестостерона у мужчин – 7 мг/сут., а также скорость снижения продукции тестостерона у всех мужчин после 35 лет, составляющую 1% в год. Возрастное снижение продукции тестостерона у всех мужчин обусловлено нарушением обновления тканей яичек, которое в свою очередь связано со снижением пула стволовых клеток, начинающимся у всех людей в 35 лет и прогрессирующим со скоростью 1% в год. При использовании препаратов тестостерона в виде дермальных гелей необходимо учитывать, что при нанесении на кожу в кровь поступает 10% тестостерона. Например, мужчине 55 лет, имеющему 20% снижение тестостерона, необходимо возмещать в сутки 20% от нормальной суточной продукции тестостерона (от 7 мг/сут), то есть ежедневно ему необходимо возмещать 1,4 мг тестостерона. Учитывая 10% всасывание, суточная доза тестостерона в дермальном геле для него должна составлять 14 мг/сут. Дермальный гель тестостерона 1% выпускается в пакетиках по 5 мл, содержащих по 50 мг тестостерона. В 1мл 1% дермального геля содержится 10 мг тестостерона. Соответственно необходимые 14 мг тестостерона содержатся в 1,4 мл 1% дермального геля тестостерона. Для нанесения рассчитанной дозировки дермального геля тестостерона можно использовать дозатор, состоящий из двух шприцев 10 мл и 1 мл, имеющих резиновые герметичные поршни. Шприцы соединяются резиновым переходником (например, из половины резиновой части системы для трансфузий). Заполнение шприца 10 мл производится с тыльной стороны после извлечения поршня. Шприц 1 мл, имеющий разметку в десятых частях миллилитра, используется для набора необходимой дозы дермального геля тестостерона. Дермальный гель тестостерона наносится на кожу живота в проекции жировой ткани для депонирования в ней с последующим равномерным поступлением в плазму крови на протяжении суток. Наносить дермальный

гель тестостерона необходимо утром, поскольку утром в норме наблюдается наибольшая продукция тестостерона и наибольшая потребность в нём. Рассчитанное значение дозы дермального геля тестостерона является среднестатистическим, поэтому через месяц после начала тестостерон-заместительной терапии необходимо сделать контрольные гормональные исследования (такие же, как и перед началом терапии): ЛГ, ФСГ, пролактин, общий + свободный тестостерон, 5 α -дигидротестостерон, 17 β -эстрадиол, глобулин, связывающий половые гормоны, ПСА общ. При контрольном исследовании через 1 мес. от начала тестостерон-заместительной терапии нормальное значение ЛГ будет означать сохранение собственной продукции тестостерона у пациента в физиологическом импульсном режиме, а нормальное значение ФСГ будет свидетельствовать о сохранении гипофизарной регуляции сперматогенеза у пациента. При адекватно-подобранной дозе препарата тестостерона будет наблюдаться снижение первоначально повышенных уровней 5 α -дигидротестостерона и 17 β -эстрадиола. Снижение ЛГ ниже нормы будет свидетельствовать об избыточности назначенной дозы препарата тестостерона. Для женщин наиболее предпочтительными для гормон-заместительной терапии являются препараты-предшественники с действующей субстанцией «тиболон» (прегненолон), из которой под влиянием собственных ферментов пациенток в физиологических пропорциях образуются все три необходимых им половых гормона: эстрадиол, прогестерон и тестостерон. Две другие группы препаратов для гормон-заместительной терапии у женщин: препараты короткого действия, не оказывающие системного эффекта, и препараты, имеющие завышенное содержание прогестерона, менее предпочтительны. В период предменопаузы женщинам гинекологами могут назначаться препараты, содержащие фитоэстрогены. Учитывая существенное влияние снижения половых гормонов на развитие метаболического синдрома и опухолей гормон-зависимых тканей, содержащих рецепторы половых гормонов, а также снижение половых гормонов у всех людей старше 35 лет

гормон-заместительная терапия половыми гормонами показана большей части населения старших возрастных групп. В настоящее время среди препаратов половых гормонов нет ни одного, производимого в РФ. Это вызывает сожаление. Для мужчин, наравне с дермальным гелем, перспективным для производства является препарат для приёма внутрь (патент РФ № 2316328). Для женщин перспективным для производства является препарат на основе тиболона (прегненолона).

При пневмонии, вызванной коронавирусной инфекцией и вторично присоединившейся микрофлорой, в комплексное лечение необходимо включать физиотерапию (например, прогревание в инфракрасном спектре с постепенным увеличением температуры) для восстановления микроциркуляции и разрешения воспаления. Аналогичное лечение (по описанию популяризатора науки Поля де Крайфа, автора книги «Охотники за микробами») успешно применялось в начале XX века врачом Чарльзом Робертом Эллиотом из Сан-Франциско у женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями малого таза, а также доктором А. Залмановым, предложившим прогревающие ванны и обёртывания для лечения воспалительных заболеваний.

Для профилактики коронавирусной инфекции, кроме самоизоляции, дезинфекции и ношения средств индивидуальной защиты, можно было бы рекомендовать наравне с препаратами интерферона применение индукторов интерферона (амиксина, когацела, ингавирина и других, поскольку они оказывают доказанное повышение образования эндогенного интерферона) и витаминные препараты, включающие аскорбиновую кислоту (Vit C).

Список литературы

[1] Kosyakov PN. Human Isoantigens and isoantibodies in norm and pathology. *Medicine (Moscow)*. 1974: 3-360.

- [2] Pechersky AV, Pechersky VI, Vilyaninov VN, Pecherskaya OV, Semiglazov VF. Regeneration's role in the development of desensitization and immunological tolerance. *Journal of Stem Cells* 2019; 14(2): 75-102 (submitted July 19, 2019).
- [3] Pechersky AV, Pechersky VI, Aseev MV, Droblenkov AV, Semiglazov VF. Several aspects of the regeneration process carried out by means of pluripotent stem cells. *Tsitologiya* 2008; 50(6): 511-520 (submitted July 06, 2007).
- [4] Pechersky AV, Pechersky VI, Aseev MV, Droblenkov AV, Semiglazov VF. Immune system and regeneration. *Journal of Stem Cells* 2016; 11 (2): 69-87.
- [5] Pechersky AV. Revisiting Terminology and Characteristics of Stem Cells. *Journal of Stem Cells* 2016; 11 (2): 63-67.
- [6] Pechersky AV, Pechersky VI, Shpilenya ES, Gaziev AH, Semiglazov VF. Regeneration and Cicatrization. *Journal of Stem Cells* 2016; 11(2): 89-97.
- [7] Pechersky AV, Pechersky VI, Smolyaninov AB, Vilyaninov VN, Adylov ShF, Shmelev AYu, Pecherskaya OV, Semiglazov VF. Regeneration and carcinogenesis. *Journal of Stem Cells* 2015; 10(4): 255-270.
- [8] Pechersky AV. Role of partial androgen deficiency of aging men in development of the metabolic syndrome. *American Research Journal of Urology* 2016; 1: 1-13.
- [9] Pechersky AV. The influence of partial androgen deficiency in aging men (PADAM) on the development of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *American Research Journal of Urology* 2019; 3(1): 1-16.
- [10] Pechersky AV, Semiglazov VF, Loran OB, Karpishenko AI, Pechersky VI, Mazurov VI. The influence of partial androgen deficiency (PADAM) on the impulse regime of incretion of several hormones and mitotic activity. *Tsitologiya* 2006; 48 (10): 862-866.
- [11] Pechersky AV. Features of diagnostics and treatment of partial androgen deficiency of aging men. *Central European Journal of Urology* 2010; 67 (4): 397-404.

[12] Pechersky AV. Influence of violation of regeneration in people over 35-40 years old on decrease in production of sexual hormones. *Journal of Stem Cells* 2016; 11 (2): 99-109.