

УДК 616.5:578.76

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ КОЖНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ COVID-19

Кузьмина Т.С.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Чебоксары,
e-mail: romashka152@mail.ru

На фоне высокого роста заболеваемости пациентов коронавирусной инфекцией за последние два года отмечаются кожные высыпания разного характера – эритематозные, везикулярные, аллергические, ангиитные и др. При этом они мало изучены, поэтому являются предметом исследований ряда авторов. В основе данной работы клинический материал, представленный пациентами с COVID-19 (n = 80). В зависимости от степени тяжести больные разделены на две группы. Первая группа (клинического сравнения, n = 40) – больные с легкой тяжестью коронавирусной инфекции. Вторая группа (основная, n = 40) – пациенты с тяжелой формой COVID-19. Применены клинические и лабораторные методы исследования. В результате анализа за клинических и лабораторных показателей исследуемых пациентов с коронавирусной инфекцией в раннем периоде, установлено, что формирование кожных высыпаний сопровождается нарушениями системы гомеостаза (эндогенная интоксикация, активация перекисного окисления липидов и фосфолипазной системы, гемостатических расстройств – гипокоагуляции и гипофибринолиза). Выраженность данных отклонений была достоверно (p = 0,01) сопряжена с формой тяжести заболевания. При легкой степени инфекции гомеостатические нарушения были меньше выражены, а при тяжелой – протекали тяжелее. Установлено, что на фоне развития инфекции COVID-19 регистрируются кожные высыпания – пятнистые, папулезные, везикулярные, папуло-везикулярные, пустулезные. Частота данных нарушений была достоверно ассоциирована с изменениями системы гомеостаза (эндотоксикозом, оксидативным стрессом, фосфолипазной активацией, гемостатическими нарушениями). Большое количество наблюдалось среди пациентов основной группы (с тяжелой формой коронавирусной инфекции).

Ключевые слова: COVID-19, интоксикация, пятна, папулы, везикулы, пустулы

PATHOGENETIC MECHANISMS OF SKIN MANIFESTATIONS IN COVID-19

Kuzmina T.S.

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, e-mail: romashka152@mail.ru

Against the background of a high increase in the incidence of coronavirus infection in patients over the past 2 years, they have skin rashes of various types – erythematous, vesicular, allergic etc. Because of the seemingly high incidence of reports for these skin reactions, there is demand for more research. This work is based on clinical material presented by patients with COVID-19 (n = 80). The patients are divided into 2 groups based on severity. The first group (clinical comparison, n = 40) – patients with mild severity of coronavirus infection. The second group (main, n = 40) – patients with severe COVID-19. Clinical and laboratory research methods have been adopted. Analyzing the clinical and laboratory parameters of the studied patients with coronavirus infection in the early period, it was found that the formation of skin rashes is accompanied by violations of the homeostasis system (endogenous intoxication, activation of lipid peroxidation and phospholipase system, hemostatic disorders – hypocoagulation and hypofibrinolysis). The severity of these deviations was significantly (p = 0.01) conjugated with the severity of the disease. With a mild degree of infection, homeostatic disorders were less pronounced. With a high degree of infection, they were more prominent. It was found that against the background of the development of COVID-19 infection, manifestations of skin rashes are recorded – spotted, papular, vesicular, papulo-vesicular, pustular. The frequency of these disorders was significantly associated with changes in the homeostasis system (endotoxemia, oxidative stress, phospholipase activation, hemostatic disorders). A large number was observed among patients of the main group (with severe coronavirus infection).

Keywords: COVID-19, intoxication, spots, papules, vesicles, pustules

В последние два года наблюдается рост научных исследований о клиническом течении коронавирусной инфекции (COVID-19), ее осложнениях, лечебных и профилактических мерах [1, 2].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время COVID-19 зафиксирована в 226 странах, частота встречаемости равняется примерно 444 млн во всем мире, количество летальных исходов – 6 млн. В Российской Федерации встречаемость коронавирусной инфекции составила 16,5 млн, летальный исход – 355 тыс. [3, 4].

До настоящего времени патогенетические механизмы коронавирусной инфекции недостаточно изучены. Поэтому исследователи находятся в активном поиске [5, 6]. С другой стороны, в источниках отмечено, что каскад патогенеза коронавирусной инфекции заключается в альвеолярном повреждении, формировании цитокинового ответа и эндотелиопатии, пониженной концентрации кислорода в клетках, развитии эндотоксикоза и дисфункции разных органов и систем организма (печени, легких и др.) [7].

В последнее время у больных коронавирусной инфекцией наблюдалось фор-

мирование кожных высыпаний разного характера (эритематозных, везикулярных, аллергических, ангиитных (петехиальных) и др.). S.B. Recalcarti, итальянский дерматолог, является одним из первых авторов, описавших первые кожные патологии у больных COVID-19. В своей работе он отметил, что среди 20,1 % пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдалось развитие кожных высыпаний, у 9,0% до госпитализации и у 11,3% после поступления в клинику. Данные больные имели разные формы кожных сыпей: эритематозные (77,8%), аллергические (16,6%), везикулярные (5,5%). У данных пациентов наблюдались субъективные ощущения в виде слабовыраженного зуда [8]. A. Estébanez и соавт. показали, что кожные проявления являются одними из основных симптомов прогрессирования коронавирусной инфекции [9]. С.Л. Су и С.Н. Lee по ходу исследований наблюдали, что кожные высыпания: диффузная крапивница, эритематозная сыпь, везикулезные высыпания, проявлявшиеся при ветряной оспе – регистрировались у 20,0% больных инфекцией COVID-19 [10, 11].

Несмотря на достигнутые преимущества в изучении кожных высыпаний на фоне коронавирусной инфекции и ее осложнений, до сих пор отмечается активный поиск в исследованиях их патогенетических, диагностических и терапевтических аспектов.

Цель работы – определить основные патогенетические факторы формирования кожных высыпаний у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы исследования

В основу данной работы положен клинический материал, представленный пациентами с COVID-19 ($n = 80$). Исследование проведено на базе кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары.

Критерии набора пациентов: персональное согласие на участие в исследовании; клинический диагноз «Коронавирусная инфекция. Кожная сыпь»; верификация диагноза проведена клинико-биохимически-инструментальными методами; возраст от 21 до 78 лет; разные виды сыпи; легкая и тяжелая степень тяжести по системе Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II).

Критерии исключения из исследования: отказ от исследования; возраст моложе 21 и старше 78 лет; аллергия к компонентам терапии; использование хирургических операций; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (злокачественных и психологических), беременность, время лактации.

В зависимости от степени тяжести больные разделены на две группы. Первая группа (клинического сравнения, $n = 40$) – больные с легкой тяжестью коронавирусной инфекции. Вторая группа (основная, $n = 40$) – пациенты с тяжелой формой COVID-19.

Сравнение изучаемых параметров проведено с референсными значениями. Для этого обследованы 15 условно здоровых лиц (женщин было 8 (53,3%), мужчин – 7 (46,7%)), средний возраст $30,2 \pm 3,88$ лет.

Определение степени тяжести пациентов проводилось при их госпитализации в клинику при помощи APACHE-II. Результаты данной балльной шкалы показали, что полученные баллы в группе сравнения составили $3,8 \pm 0,09$, а в основной группе – $16,4 \pm 0,88$, что по данным литературы соответствует легкой и тяжелой степени [12].

Во время наблюдения больным назначена традиционная терапия, в которую вошли инфузионно-детоксикационный, антикоагулянтный, антибактериальный, десенсибилизирующий и др. компоненты.

В работе использованы следующие методы.

Клинические исследования.

Лабораторные исследования. Таксация выраженности эндотоксикоза по содержанию гидрофильных (молекул средней массы (МСМ – $\lambda = 254$ нм) и гидрофобных метаболитов (эффективная (ЭКА) концентрации альбумина и резерва (РСА) связывания альбумина) в плазме крови. Оценка активности процессов липоперекисления с помощью значения триеновых (ТК) конъюгатов, малонового (МДА) диальдегида и фосфолипазы A_2 (ФЛ A_2). Определение функционального состояния системы гемостаза тромбозластографом TEG® 5000 (США) по значению следующих параметров: реактивное время (РВ) и процесс лизиса сгустка (ПЛС).

Контрольные сроки – первые сутки поступления.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью цифровых программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 12.0, использовались t-критерий Стьюдента и критерий Харди – Вайнберга.

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническое обследование показало, что средний возраст исследуемых пациентов составил $65,2 \pm 5,27$ лет, в первой группе $39,8 \pm 6,5$ лет, а во второй – $61,8 \pm 6,14$ лет.

Изучаемые пациенты помимо основного диагноза имели и сопутствующие заболевания: патологии сердечно-сосудистой (ишемические, гипертонические и др.), дыхательной (тонзиллит, бронхит, пневмония), желудочно-кишечной (гастрит, язвенная болезнь),

мочевыделительной (мочекаменная болезнь), нервной (инсульт, психические расстройства) систем. Они наблюдались у 5 (12,5%), 2 (5,0%), 8 (20,0%), 3 (7,5%) пациентов группы сравнения соответственно и у 15 (37,5%), 6 (15,0%), 4 (10,0%) и 7 (17,5%) пациентов основной группы соответственно.

При изучении синдрома эндогенной интоксикации у пациентов установлено,

что ранний период коронавирусной инфекции сопровождался снижением концентрации гидрофобных метаболитов и увеличением гидрофильных токсинов в сыворотке крови. В группе сравнения содержание ОКА и РСА было ниже нормы 19,6 и 24,6% ($p = 0,01$). В то же время количество МСМ превосходило референсный параметр на 28,2% ($p = 0,01$) (рис. 1).

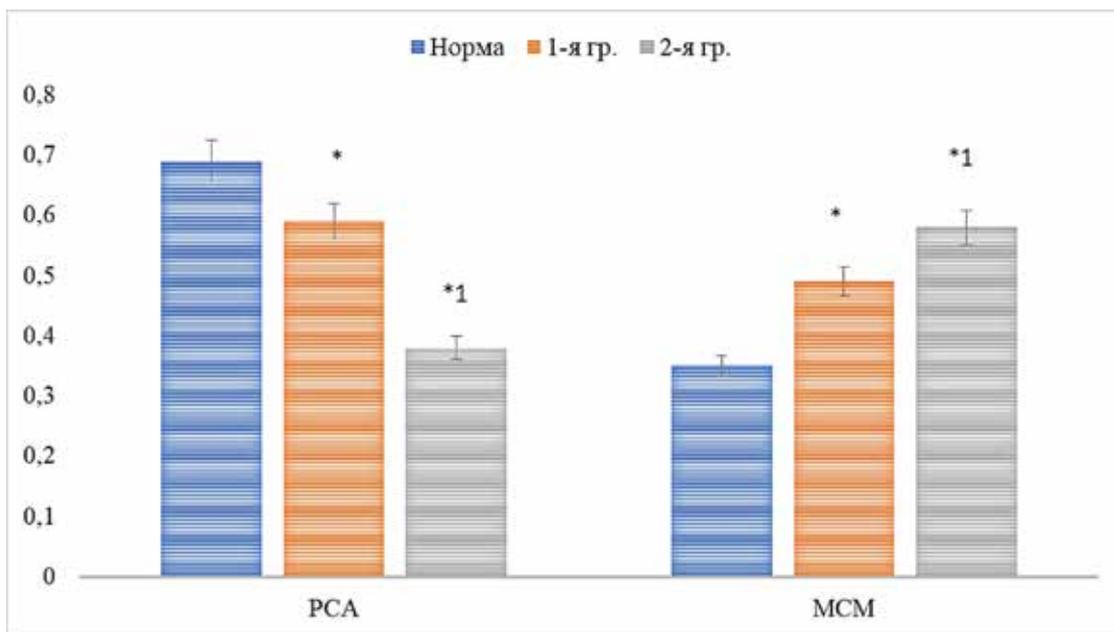


Рис. 1. Показатели эндотоксикоза

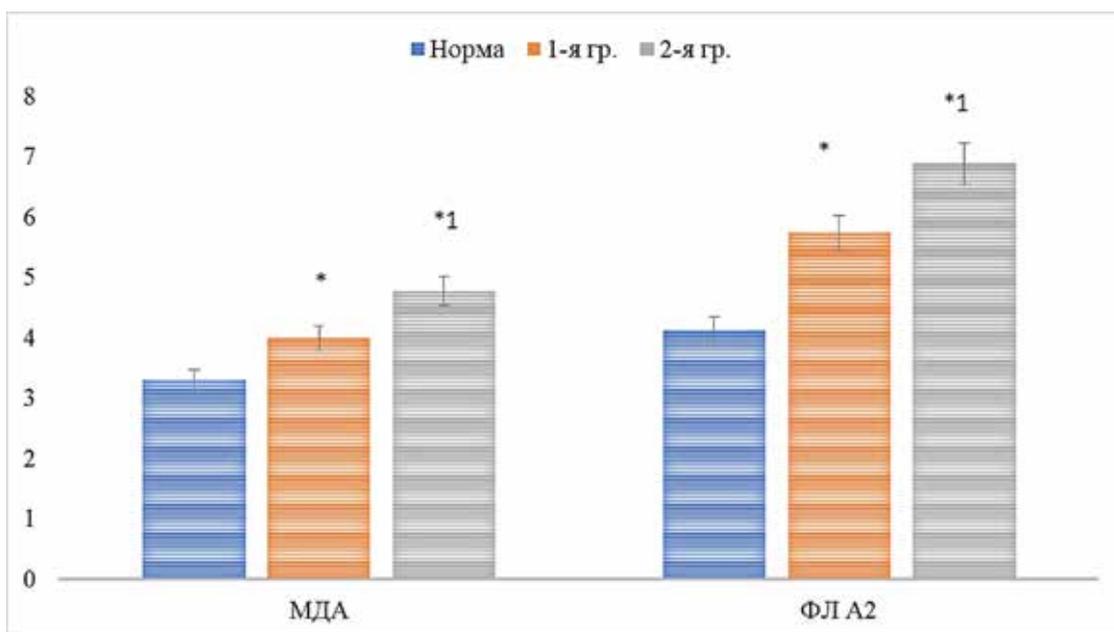


Рис. 2. Показатели липоперекисления

У больных основной группы значение общей концентрации альбумина и его резервной формы было снижено относительно нормы в день госпитализации на 32,5 и 48,1% ($p = 0,01$). В тот же день содержание молекул средней массы ($\lambda = 254$ нм) превосходило референсный показатель на 55,4% ($p = 0,01$) (рис. 1).

Изучение результатов исследований выявило, что в начальной стадии COVID-19 отмечена активация перекисного окисления липидов и фосфолипазной системы.

Итак, на первые сутки наблюдения у пациентов первой группы (с легкой степенью коронавирусной болезни) обнаружено повышение уровня ТК и МДА на 21,6 и 28,4% ($p = 0,01$). В группе с тяжелой формой COVID-19 (второй) содержание триеновых конъюгатов и малонового диальдегида превосходило исходное значение на 41,2 и 69,5% ($p = 0,01$) (рис. 2).

Формирование эндогенной интоксикации и перекисного окисления липидов характеризовалось фосфолипазной активностью (рис. 2).

В день поступления пациентов концентрация ФЛ A_2 превышала нормальный показатель как в первой группе на 21,8% ($p = 0,01$), так и во второй – 56,4% ($p = 0,01$) (рис. 2).

Данными исследований выявлено, что патогенетические процессы, развивающиеся в раннем периоде коронавирусной болезни, вызывают серьезные изменения в системе гомеостаза, с одной стороны, и тяжелые осложнения, с другой [13, 14].

В группе с легкой тяжестью COVID-19 наблюдалось усиление коагуляционной реакции свертывающей системы крови при сохранении фибринолитической активности (реактивное время было снижено на 20,7%, $p = 0,01$, процесс лизиса сгустка был в пределах исхода) (рис. 3).

У пациентов основной группы (с тяжелой формой коронавирусной инфекции) обнаружены гипокоагуляционные и гипофибринолитические проявления. Значение РВ и ПЛС было удлинено относительно нормы на 48,2 и 37,5% ($p = 0,01$).

Важно подчеркнуть, что выраженность гомеостатических нарушений (эндотоксикоза, активации липопериокисления, гемостатических расстройств) коронавирусной болезни была сопряжена со степенью тяжести состояния (рис. 1–3). Результаты исследования показали, что уровень эндотоксикоза, липопериокисления и гемостатических расстройств во второй группе (с тяжелой формой COVID-19) превышал первую (с легкой степенью инфекции) в день госпитализации. Установлено, что содержание ОКА, ЭКА было выше в основной группе при сравнении с группой сравнения на 19,4 и 25,6% ($p = 0,01$), МСМ – больше на 31,7% ($p = 0,01$), ТК, МДА и ФЛ A_2 – больше на 21,5; 27,3 и 34,2% ($p = 0,01$), длительность РВ и ПЛС – длиннее на 22,9 и 18,6% ($p = 0,01$).

По ходу изучения клинических данных установлено, что в первые сутки поступления в клинику у больных исследования наблюдались сыпи разного характера: пятна, папулы, везикулы, пустулы.

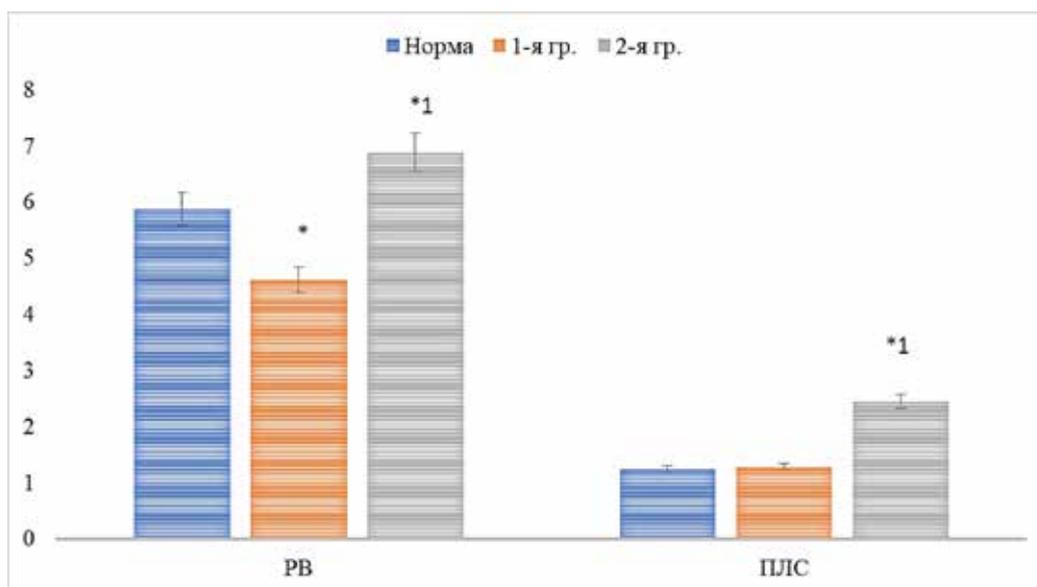


Рис. 3. Показатели системы гемостаза

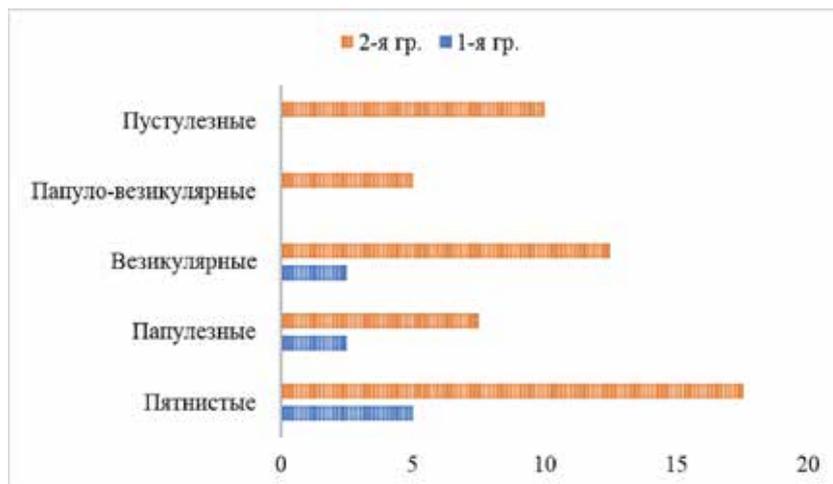


Рис. 4. Встречаемость кожных поражений

В группе сравнения кожные поражения были зарегистрированы у 4 (10,0%) пациентов: пятнистые высыпания – у 2 (5,0%), папулезные – у 1 (2,5%), везикулярные – у 1 (2,5%). В основной группе дермальные высыпания обнаружены у 21 (52,5%) в виде пятен (7 (17,5%)), папул (3 (7,5%)), везикул (5 (12,5%)), папуло-везикул (2 (5,0%)), пустул (4 (10,0%)) (рис. 4).

Согласно данным литературы выявлено, что формирующиеся при коронавирусной инфекции воспалительная реакция и эндогенная интоксикация вызывают дилатацию капилляров, застой крови, увлечение проницаемости сосудов, формирование отека эпидермиса, некроз глубоких слоев кожи и их дистрофию.

Проведение анализа корреляционной зависимости показало достоверную ассоциацию между частотой встречаемости кожных покровов с показателями системы гомеостаза (рис. 4).

Установлено, что в основной группе показатели эндогенной интоксикации (ОКА, РСА, МСМ), липопериокисления (ТК, МДА), фосфолипазной активности (ФЛ А2), коагуляционной активности свертывания крови (РВ) и ее фибринолиза (ПЛС) были сопряжены с частотой встречаемости кожных высыпаний ($p = 0,01$, рис. 5).

В группе сравнения взаимосвязь кожных изменений была зарегистрирована с некоторыми показателями системы гомеостаза (рис. 5).

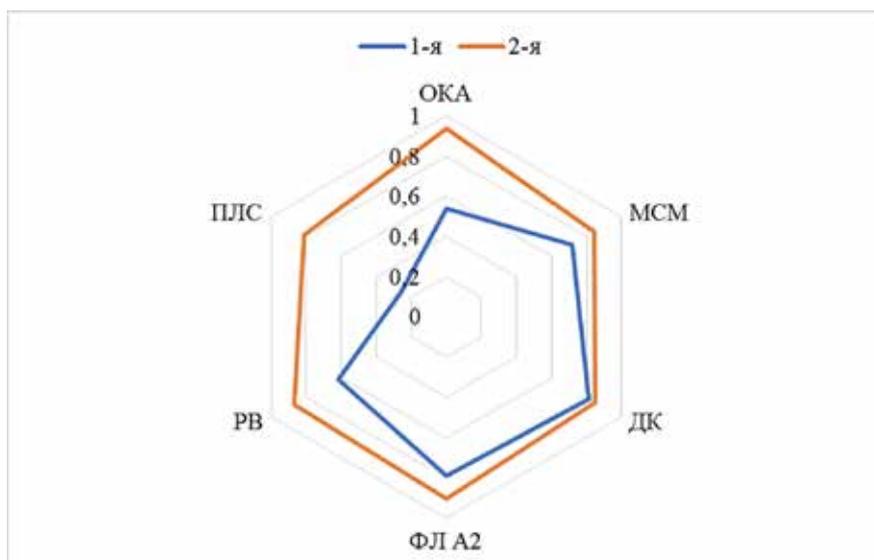


Рис. 5. Корреляционная зависимость кожных высыпаний с показателями системы гомеостаза при коронавирусной инфекции

Выводы

1. Анализируя клинические и лабораторные показатели исследуемых пациентов с коронавирусной инфекцией в раннем периоде, установлено, что формирование данной патологии сопровождается нарушениями системы гомеостаза (эндогенная интоксикация, активация перекисного окисления липидов и фосфолипазной системы, гемостатические расстройства – гипокоагуляция и гипофибринолиз).

2. Выраженность данных отклонений была достоверно ($p = 0,01$) связана с формой тяжести заболевания. При легкой степени инфекции гомеостатические нарушения были меньше выражены, а при тяжелой – протекали тяжелее.

3. Установлено, что на фоне развития инфекции COVID-19 регистрируются кожные высыпания – пятнистые, папулезные, везикулярные, папуло-везикулярные, пустулезные. Частота данных нарушений была достоверно ассоциирована с изменениями системы гомеостаза (эндотоксикозом, оксидативным стрессом, фосфолипазной активацией, гемостатическими нарушениями). Большое количество наблюдалось среди пациентов основной группы (с тяжелой формой коронавирусной инфекции).

Список литературы

1. Java A., Apicelli A.J., Liszewski M.K., Coler-Reilly A., Atkinson J.P., Kim A.H., Kulkarni H.S. The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight*. 2020. No. 5 (15). P. e140711. DOI: 10.1172/jci.insight.140711.
2. Lazzaroni M.G., Piantoni S., Masneri S., Garrafa E., Martini G., Tincani A., Andreoli L., Franceschini F. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021. No. 46. P. 100745. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100745.
3. Сметанина С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика // *Московская медицина*. 2020. № S2 (36). С. 14–15.
4. Супотницкий М.В. Новый коронавирус sars-cov-2 в аспекте глобальной эпидемиологии коронавирусных инфекций // *Вестник войск ПХБ защиты*. 2020. Т. 4. № 1. С. 32–65.
5. Tang H.J., Lai C.C. The association between corticosteroid uses and mortality among severe COVID-19 patients. *J Infect*. 2021. No. 82 (2). P. e24. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.09.005.
6. Taleghani N., Taghipour F. Diagnosis of COVID-19 for controlling the pandemic: A review of the state-of-the-art. *Biosens Bioelectron*. 2021. No. 174. P. 112830. DOI: 10.1016/j.bios.2020.112830.
7. Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W., Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020. No. 12 (4). P. 372. DOI: 10.3390/v12040372.
8. Hembram P. An outline of SARS-CoV-2 pathogenesis and the complement cascade of immune system. *Bull Natl Res Cent*. 2021. No. 45(1). P. 123. DOI: 10.1186/s42269-021-00582-2. Epub 2021 Jul 9.
9. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. № 34 (5). P. e212-e213. DOI: 10.1111/jdv.16387.
10. Estébanez A., Pérez-Santiago L., Silva E., Guillen-Climent S., García-Vázquez A., Ramón M.D. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. No. 34 (6). P. e250-e251. DOI: 10.1111/jdv.16474.
11. Su C.J., Lee C.H. Viral exanthem in COVID-19, a clinical enigma with biological significance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. № 34 (6). P. e251-e252. DOI: 10.1111/jdv.16469.
12. Юшук Н.Д. Инфекционные болезни: синдромальная диагностика / Под ред. Н.Д. Юшук, Е.А. Климовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970440452.html> (дата обращения: 04.07.2022).
13. Заболотских И.Б., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Проценко Д.Н. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020. № S1. P. 9–120.
14. Barbosa L.C., Gonçalves T.L., de Araujo L.P., Rosario L.V.O., Ferrer V.P. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. *Vascul Pharmacol*. 2021. № 137. № 106829. DOI: 10.1016/j.vph.2021.106829.
15. Gencer S., Lacy M., Atzler D., van der Vorst E.P.C., Döring Y., Weber C. Immunoinflammatory, Thrombohaemostatic, and Cardiovascular Mechanisms in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020. № 120. P. 1629–1641. DOI: 10.1055/s-0040-1718735.