

не имевших диагноза АГ, имеют средний (4%) или высокий (5%) риск вероятности сердечной смерти в течение ближайших 10 лет.

Выводы: Избыточная масса тела (индекс массы тела более 25 кг/м), гиперхолестеринемия, гипертрофия левого желудочка являются наиболее распространенными факторами риска, влияющих на прогноз у больных с артериальной гипертензией. Процент лиц, попадающих под категорию «предгипертензия», составляет подавляющее большинство обследованных лиц с нормальным АД (86%). Средний (4%) или высокий (5%) риск вероятности сердечной смерти в течение ближайших 10 лет имеют в когорте 62,5% мужчин с традиционно понимаемым нормальным АД, не имевших установленно-го диагноза АГ (при среднем возрасте когорты 55,6 ± 6,7 лет).

Список литературы

1. Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Галеева Н.Ю. Артериальная гипертензия и когнитивные функции // *Consilium Medicum*. 2015. № 1. С. 5-8.
2. Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремина О.В. Характеристика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией // *КВТиП*. 2008. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakteristika-kognitivnyh-narusheniy-u-bolnyh-arterialnoy-gipertoniey> (дата обращения: 24.12.2021).
3. Остроумова Т.М., Остроумова О.Д. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: фокус на пациентов среднего возраста // *Лечебное дело*. 2021. № 2. С. 21-22.
4. Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и когнитивные функции: значение антигипертензивной терапии и контроля артериального давления // *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2018. № 2., С. 17-19.
5. Полятыкина Т.С., Мишина И.Е., Булычев Г.И., Геллер В.Л., Севастьянова Г.И., Китаева Л.В., Колобова О.Е. Оценка влияния на когнитивную функцию психоэмоциональную сферу, эффективность и безопасность антигипертензивной терапии препаратом метопролол пролонгированного действия у женщин с мягкой и умеренной артериальной гипертензией // *АГ*. 2006. № 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-vliyaniya-na-kognitivnyuyu-funktsiyu-psichoemotsionalnuyu-sferu-effektivnost-i-bezopasnost-antigipertenzivnoy-terapii> (дата обращения: 20.12.2021).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ В КОЖЕ ПРИ COVID-19

Корнеева В.В., Пономаренко Е.В.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», Пермь, e-mail: rector@psma.ru

С начала пандемии COVID-19 многочисленные исследования показали, что тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом (SARS-CoV-2), связан с дерматологическими проявлениями. В статье делается попытка обобщения опыта наблюдения за пациентами с COVID-19, имеющими кожные проявления и взаимосвязи между характером кожных проявлений и тяжести течения COVID-19. Также в статье приводятся данные о продолжительности признаков и симптомов дерматологических проявлений при COVID-19, используя международный регистр дерматологических проявлений.

Проблема COVID-19 затрагивает множество вопросов, в том числе касающихся и дерматологической помощи пациентам. Учитывая, что инкубационный период COVID-19 может длиться до 14 дней, кожные проявления в этот период могут стать единственным индикатором данной инфекции. Знание врачей о кожных симптомах, связанных с COVID-19, имеет решающее значение для своевременной диагностики заболевания. Многообразие клинических дерматологических проявлений требует глубокого анализа с целью правильной интерпретации и дифференциальной диагностики поражений кожи при COVID-19 и других инфекционных заболеваниях.

COVID-19 отличается огромным многообразием симптомов. Вирус нарушает работу практически всех органов и систем, и кожа – не исключение. Примерно каждого пятого пациента с коронавирусной инфекцией беспокоят те или иные кожные высыпания. Самым интригующим для всех врачей-дерматологов является вопрос о наличии специфических кожных проявлений COVID-19. В настоящее время понимание о дерматологических аспектах коронавирусной инфекции расширилось.

Тем не менее частоту и сроки возникновения кожных проявлений COVID-19 трудно установить. Кроме того, остается неясной взаимосвязь некоторых кожных симптомов со степенью тяжести заболевания. Также нельзя исключить, что наблюдаемые кожные проявления могут представлять собой реакцию на многочисленные методы лечения COVID-19.

В настоящее время известно, что кожные высыпания наблюдаются у 0,2–20,4% пациентов с коронавирусной инфекцией [2]. Латентный период между продромальными клиническими симптомами и кожными проявлениями может составлять от 2 до 14 дней, однако у некоторых пациентов поражения появляются за несколько дней до появления симптомов COVID-19. В ряде случаев поражение кожи и слизистых является единственным симптомом при бессимптомном течении COVID-19. Ситуация осложняется тем, что средняя продолжительность всех дерматологических проявлений варьирует в широких пределах – в среднем около 12 суток, однако некоторые из них могут сохраняться более 5 месяцев.

Совместно с Американской академией дерматологии и Международной лигой дерматологических обществ (the American Academy of Dermatology and the International League of Dermatological Societies) в апреле 2020 года был создан международный регистр дерматологических проявлений COVID-19. Информация о вновь фиксируемых случаях регулярно направляется врачами со всего мира в данный онлайн-регистр, что способствует быстрому и статистически достоверному ана-

лизу данных по формированию общей картины заболевания.

В период с 8 апреля по 8 октября 2020 года в данном регистре было зарегистрировано 1030 случаев дерматологических проявлений из 41 страны, причем 331 пациент имел лабораторное подтверждение COVID-19. Средняя продолжительность общих симптомов составила 13 дней, с кореподобными элементами – в среднем 7 дней, крапивница длилась около 4 дней, папулоскопомозные высыпания – 20 дней, кожные проявления по типу ложных обморожений конечностей (pernio) – в среднем 15 дней [2].

Около 7% из 103 случаев у пациентов с ложным обморожением кожные проявления длились более 60 дней. Так, один из пациентов, у которого в течение 20 дней наблюдался кашель и астения, первоначально имел отрицательный результат ПЦР-теста на COVID-19. Спустя 6 недель у него появились дерматологические изменения по типу ложных обморожений конечностей и были обнаружены IgM к SARS-CoV-2, причем данные дерматологические проявления сохранялись более 133 дней. Дополнительное исследование через 24 дня после появления дерматологических симптомов, показало реактивность IgA к полному спайковому белку SARS-CoV-2. Это открытие подтверждает тот факт, что у данного пациента действительно была инфекция SARS-CoV-2. Другой пациент, у которого через 1 месяц после контакта с ПЦР-положительным членом семьи SARS-CoV-2 появились дерматологические изменения и подобные проявления сохранялись более 150 дней [2,3].

В случаях COVID-19 сообщалось о поражениях кожи с признаками васкулита, варьирующих от легких или бессимптомных до крайне тяжелых форм. Васкулиты кожи – дерматозы воспалительно-аллергического характера, которые вызваны воспалением стенок сосудов. Одной из разновидностей васкулитов являются акральные поражения кожи пальцев ног, проявляющиеся от округлых, четко очерченных эритематозных форм до фиолетовых бляшек или узелков, похожих на ложное обморожение, также известных как «ковидные пальцы». По внешнему виду высыпания на пальцах стоп и кистей рук похожи на обморожение или травму, хотя пациенты отрицают такие повреждения. Нередко они выявляются у молодых людей и детей. Так несколько десятков случаев «ковидных пальцев» у детей и подростков с COVID-19 без респираторной симптоматики были зарегистрированы детскими дерматологами из итальянского города Барии [4]. У этих пациентов кожные поражения COVID-19 представлены васкулитными изменениями с периваскулярным отёком и воспалительной лимфоцитарной инфильтрацией, что в дальнейшем может привести к су-

жению просвета сосуда. В этом же исследовании сообщалось, что у ребенка с кожными проявлениями COVID-19, наблюдались бессимптомные изменения сосудов глазного дна, типичных для васкулита сетчатки.

Преобладающие кожные проявления у взрослых с тяжелой пневмонией COVID-19 отличаются от васкулитных изменений, наблюдаемых у пациентов с легким течением заболевания. Некротические поражения кожи были зарегистрированы у 6% пациентов в пожилом возрасте и были связаны с тяжелым течением заболевания [5]. В другом исследовании у 5% пациентов с тяжелой респираторной недостаточностью COVID-19, поражения кожи характеризовались как васкулопатия с активацией терминального компонента комплемента в стенках сосудов и отложением белка SARS-CoV-2 [6]. В некоторых из этих зарегистрированных случаев наблюдался обширный тромбоз на фоне воспаления сосудистой стенки, позволяющий предположить, что активация комплемента была вторичной по отношению к тромбозу. Активация комплемента совпадает с ишемическим реперфузионным повреждением в эксперименте у мышей [7]. В другом отчете о пациенте с COVID-19 и сетчатым ливедо, имитирующим васкулит, четко выявлен обширный тромбоз сосудов, отсутствие воспалительных клеток и экспрессия терминальных компонентов комплемента в стенках сосудов [7].

В ретроспективном исследовании, в котором участвовали 7 пациентов в критическом состоянии с COVID-19 и акроишемией (включая цианоз пальцев рук или ног, образование пузырей и гангрену), патофизиология кожных поражений была признана неясной. В качестве возможных механизмов поражения рассматривали нарушение регуляции иммунитета, васкулит, тромбоз сосудов, неопангиогенез или состояние гиперкоагуляции [8]. Однако у четырех из этих пациентов был диагностирован ДВС-синдром.

Отличим между случаями тяжелой пневмонии COVID-19 с проявлениями кожного васкулита, и лёгким течением заболевания является отсутствие ответа интерферона I типа (IFN). Отсутствие ответа IFN I типа на вирус сопровождается повышением выработки цитокинов (вырабатываемых в попытке сдержать инфекцию), которые вызывают тяжелый PIC-синдром (синдром пост-интенсивной терапии) [9].

Дерматологические симптомы у пациентов с COVID-19 весьма разнообразны, частота встречаемости зависит от возраста, сопутствующей патологии и особенностей медикаментозного лечения пациентов [10].

На севере Италии Recalcati S. (2020) наблюдал кожные проявления у 18 (20,4%) из 88 госпитализированных пациентов. При проведении данного исследования предварительно были ис-

ключены 60 (40,5%) из 148 пациентов с положительным ПЦР-тестом на COVID-19, которые уже принимали лекарственные препараты в течение предшествующих 15 дней. С появлением первых клинических симптомов COVID-19 экзантема появилась у 8 (44%) из 18 пациентов, у остальных – после выписки из стационара. Кожные проявления имели характер эритематозной сыпи (у 14 пациентов), а у 3 пациентов – в виде распространенной крапивницы и везикул, сходных с проявлениями ветряной оспы. У пациентов с COVID-19 также описаны петехиальные и ретикулярные высыпания, обнаруживаемые на слизистой оболочке щек, десен, в преддверии полости рта, на слизистой губ [11].

Исследование во Франции показало, что у пациента появилась крапивница в сочетании с артралгией за 48 часов до появления первых симптомов и ПЦР-подтверждения COVID-19. Это необычное проявление крапивницы перед появлением более известных симптомов говорит о том, что кожные высыпания могут быть одним из ранних симптомов COVID-19 [12].

У пациентов в США с COVID-19 было зарегистрировано множество случаев высыпаний, похожих на сетчатые ливедо [13]. Было высказано предположение, что SARS-CoV-2 индуцирует образование иммунных комплексов с воспалением и васкулитом. При исследовании биоптата кожи был выявлен тромбоз мелких сосудов без присутствия вируса в коже, доказывая то, что тканевые изменения вызваны системной токсичностью и неадекватным иммунным ответом, а не прямым вирусным повреждением. Другая гипотеза заключается в том, что сам вирус вызывает повреждение сосудов, связываясь с АПФ-2, который широко экспрессируется в эндотелиальных клетках [14]. Раннее распознавание этих кожных поражений позволит быстро начать лечение, поскольку несвоевременное его начало может привести к серьезным системным поражениям [15].

На сегодняшний день в России, как и в других странах накоплены данные о частоте встречаемости и особенностях кожных проявлений COVID-19, в связи с чем предложено их разделение на несколько групп в зависимости от причины и механизма развития:

- Ангииты кожи
- Папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай
- Кореподобная сыпь и инфекционные эритемы
- Папуло-везикулезные высыпания
- Уртикарные высыпания и артериальные поражения
- Токсидермии [16]

Заключение

Анализ доступных на сегодняшний день литературных данных демонстрирует ограниченное количество исследований о различных кож-

ных поражениях при COVID-19. Тем не менее, своевременное выявление и точная диагностика кожных проявлений при COVID-19 может сыграть ключевую роль в ранней диагностике и лечении заболевания. Тщательное ведение документации и своевременная отчетность о кожных поражениях, связанных с COVID-19, необходимы для улучшения понимания эпидемиологии и механизмов проявления болезни. Своевременная диагностика кожных проявлений, сопутствующих заболеваний и усовершенствование методов лечения повысит уровень оказания качественной медицинской помощи.

Список литературы

1. Freeman EE, McMahon DE, Fitzgerald ME, et al. The American Academy of Dermatology COVID-19 registry: crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 509–10.
2. McMahon DE, Gallman AE, Hruza GJ, Rosenbach M, Lipoff JB, Desai SR, French LE, Lim H, Cyster JG, Fox LP, Fassett MS, Freeman EE. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet* 2021; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30986-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30986-5)
3. Hubiche T, Le Duff F, Chiaverini C, Giordanengo V, Passeron T. Negative SARS-CoV-2 PCR in patients with chilblain-like lesions. *Lancet Infect Dis* 2020; June 18. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30518-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30518-1).
4. McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, James F M Meaney, Wataad A. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. *Lancet* 2021; [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30420-3](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30420-3).
5. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol* 2020; 183: 71–77.
6. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* 2020; 220: 1–13.
7. Lee JS, Park S, Jeong HW, et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020
8. Zhang Y, Cao W, Xiao M, et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020; 41: 302–07.
9. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102537.
10. А.С. Дворников, А.А. Силин, Т.А. Гайдина, В.Н. Ларина, П.А. Скрипкина, Е.В. Клева Кожные проявления при коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19); 2020; 10 (6): 422-429.
11. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(5): e212-e213.
12. Tang, K., Wang, Y., Zhang, H., et al. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A brief review. *Dermatol Therap.* 2020; 33 (4): e13528.
13. Manalo, I.F., Smith, M.K., Cheeley, J., and Jacobs, R.A. Dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Amer Acad Dermatol.* 2020; 83 (2): 700.
14. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M., et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203 (2): 631-637.
15. Babazhitsu, M., Adegoke, O.O., Abayomi, S.A., and Adeboro, B. Pathologic changes in patients infected with SARS-CoV-2; Oct 2021; Vol.22 No.4; 22 (4): 423-429
16. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Версия 8.1 (01.10.2020)) [Электронный ресурс]. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19.