

МАРИНА СЕРГЕЕВНА
МЫЛЬНИКОВА

**ОБЗОРНЫЕ
МАТЕРИАЛЫ
ПО ПАТОГЕНЕЗУ
COVID-19**

Марина Сергеевна Мыльникова
Обзорные материалы
по ПАТОГЕНЕЗУ COVID-19

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=63619521

ISBN 9785005302021

Аннотация

Данная книга содержит теоретический обзор материалов из различных источников, которые могут помочь врачу в изучении патогенеза COVID-19, в практическом анализе факторов, влияющих на тяжесть его течения и исход.

Обзорные материалы по ПАТОГЕНЕЗУ COVID-19

Марина Сергеевна
Мыльникова

© Марина Сергеевна Мыльникова, 2020

ISBN 978-5-0053-0202-1

Создано в интеллектуальной издательской системе Ridero

**ОБЗОРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ПО ПАТОГЕНЕЗУ
COVID-19**

Содержание

–	Содержа-
ние.....	стр. 3
–	Аннота-
ция.....	стр.
–	Введени-
е.....	стр. 4

– Ангиотензинпревращающий фермент и его генетические особенности, влияющие на течение COVID – 19.....	стр.6
– Кашель при COVID – 19.....	стр.15
– Нарушение функции почек при лечении ИАП-Ф.....	стр.19
– Ангионевротический отек при приеме ИАП-Ф.....	стр. 20
– Связь COVID-19 с половыми различиями.....	стр.29
– Связь коронавирусной болезни с расовыми признаками.....	стр.33
– Связь тяжести COVID – 19 с группами крови.....	стр.
– Никотин и COVID – 19.....	стр.39
– Уязвимость молодых, физически крепких людей.....	стр.57
– Некоторая зависимость ожирения от генотипа АПФ.....	стр.60
– Эндорфины в механизмах защиты при COVID-19.....	стр.61
– Влияние эндогенных опиатов на иммунитет.....	стр.62
– Защитное участие Дофамина в патогенезе COVID-19.....	стр.65

–	Алкоголь	и	COVID	–
19.....				стр.66
–	Синкопальные состояния	при	COVID	–
19.....				стр.67
–	Секс	и	коронави-	
рус.....				стр. 70
–	Активация каналов	акупунктуры	при	
COVID-19.....				стр. 71
–	Стресс	и	течение	
COVID-19.....				стр. 72
–	Элементы «металлической лихорадки» в клини-			
ке.....				стр.74
–	Аутоиммунная гаптенная гемолитическая ане-			
мия.....				стр.78
–	Описание случая синдрома Рейно	при		
COVID-19.....				стр.80
–			Выво-	
ды.....				стр
–			Литерату-	
ра.....				стр. 91

Аннотация

Изучение доступных теоретических материалов и статей по практической работе с больными COVID-19 позволило сделать на их основе некоторые выводы о патогенезе это-

го заболевания. В картине COVID-19 присутствует синдром аутоиммунной гаптеновой гемолитической анемии, о котором еще ничего не сказано в доступных источниках, а так же синдром избытка брадикинина, вследствие которой необходимо срочно изъять из лечения заразившихся коронавирусной инфекцией препараты из группы Ингибиторов АПФ и, вероятно, Блокаторы рецепторов Ангиотензина.

Так же следует сделать заключение о присутствии в клинике COVID-19 симптомов «металлической лихорадки», развивающейся вследствие массивного распада эритроцитов в легочной ткани и освобождения трехвалентного железа. Неоспоримо вовлечение в патогенез системы эндорфинов, вероятно, что складывается их нехватка из-за дефицита потребления АПФ.

Введение

Вспышка впервые была зафиксирована в Ухане, Китай, в декабре 2019 года[4][5]. 30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта – пандемией[6][7]. По состоянию на 30 ноября 2020 года, в ходе пандемии было зарегистрировано свыше 63,4 млн случаев заболевания по всему миру; более 1,471 млн человек скончалось и более 43,8 млн выздоровело[8]. [1.]

Данная работа предназначена как для практических врачей, защищающих на переднем крае борьбы жизнь пациентов с коронавирусной инфекцией, так и для научных работников, занимающихся поиском эффективных методов лечения и лекарственных средств против COVID – 19.

Ангиотензинпревращающий фермент и его генетические особенности

Ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ). Выявление мутации Alu Ins/Del (регуляторная область гена)

Название гена – *ACE*

[OMIM +106180](#)

Локализация гена на хромосоме – 17q23.3

Функция гена

Ген *ACE* кодирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) – циркулирующий во внеклеточном пространстве белок (карбоксипептидаза), который играет важную роль в регуляции кровяного давления и баланса [электролитов](#), катализируя расщепление неактивного ангиотензина I до активного ангиотензина II.

Генетический маркер Alu Ins / Del

В 16-м интроне гена *ACE* выявлен инсерционно-делеционный (I/D) [полиморфизм](#), заключающийся во вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар [нуклеотидов](#). Делеция Alu-повтора приводит к по-

вышению экспрессии гена *ACE*.

Возможные генотипы

- I/I
- I/D
- D/D

Ассоциация маркера с заболеваниями

- Инфаркт миокарда,
- ишемическая болезнь сердца,
- ишемический инсульт,
- болезнь Альцгеймера,
- хроническая почечная недостаточность,
- остеопороз,
- возрастная макулярная дегенерация,
- атеросклероз.

Общая информация об исследовании

В регуляции артериального давления у человека участвует ренин-ангиотензиновая система (РАС).

Работа РАС тесно связана с электролитами, они поддерживают гомеостаз, что необходимо для регуляции сердечной функции, баланса жидкости и многих других процессов. Один из компонентов РАС-системы – гормон ангиотензин II, который вызывает сужение сосудов, повышение артериального давления и является основным регулятором синтеза альдостерона, образующегося в клубочковой зоне коры надпочечников, единственного поступающего в кровь минералокортикоида человека. Конечным результатом такого

действия является увеличение объема циркулирующей крови и повышение системного артериального давления.

Превращение неактивного ангиотензина I (представляет собой декапептид – последовательность из 10 аминокислот Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu) в активный октапептид ангиотензин II (путем удаления 2 аминокислот-His-Leu) контролирует ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) – циркулирующий во внеклеточном пространстве белок (карбоксипептидаза). Вторая важная функция АПФ – деактивация брадикинина.

Кроме регуляции кровяного давления, АПФ участвует в различных процессах, происходящих в организме. Его синтезируют клетки многих тканей, таких как васкулярные эндотелиальные клетки, почечные эпителиальные клетки, тестикулярные клетки Лейдига и т. д.

В норме у разных людей уровень АПФ в плазме крови может различаться до 5 раз. У конкретного же человека уровень АПФ достаточно стабилен. Такие колебания уровня АПФ между людьми вызваны полиморфизмом гена ACE. В 16-м интроне гена выявлен инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм, заключающийся во вставке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов. Делеция Alu-повтора приводит к повышению экспрессии гена ACE и увеличению концентрации АПФ в крови, лимфе и тканях, что является фактором, повышающим риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ний (инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца), болезни почек, атеросклероза, болезни Альцгеймера.

У лиц, гомозиготных по аллелю D (генотип D/D), уровень АПФ повышен в 2 раза по сравнению с I/I генотипом. Ассоциация D/D-генотипа с гипертрофией левого желудочка сильнее у мужчин, чем у женщин, таким образом, инсерционно-делеционный полиморфизм может выступать как маркер риска развития гипертрофии левого желудочка у мужчин среднего возраста.

Выявлена ассоциация полиморфизма с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) – основной причиной потери зрения в пожилом возрасте. Генотип I/I встречается в 4,5 раза чаще у здоровых людей, чем у пациентов, страдающих ВМД, и, по-видимому, защищает от ВМД.

Ассоциации полиморфизма ACE с уровнем систолического и диастолического кровяного давления не выявлено, кроме случаев злокачественной формы гипертонической болезни (быстро прогрессирующая и тяжело протекающая, со значительным повреждением сосудов почек и сетчатки), при которой генотип D/D встречается чаще.

Также D-аллель связан с риском развития нефропатии у больных сахарным диабетом.

Аллель I ассоциирован с повышенной устойчивостью организма к физическим нагрузкам. Низкая минеральная плотность костной ткани и мышечная слабость являются ос-

новными факторами риска переломов костей у женщин при остеопорозе в постменопаузе. Выявлено, что наличие в генотипе женщины аллеля I положительно влияет на эффективность тренировки мышц (у пациенток с генотипом I/I она оказалась в 2 раза выше, чем у женщин с генотипом D/D) в ответ на физические нагрузки, на фоне гормональной терапии. [2.]

Исследования также показывают, что у высококлассных спортсменов-стайеров увеличена частота аллеля I, ассоциированная с выносливостью.

Норма ангиотензинпревращающего фермента Анализ должен показать результаты, отображаемые в единицах ед/л. Нормы фермента у пациентов разных возрастных категорий отличаются. Значение для детей младше 12 лет составляет от 9,4 до 37 ед/л. Подростки 13—16 лет имеют уже чуть меньше активного АПФ в крови. Для них норма от 9,0 до 33,4 ед/л. Для взрослых людей хорошими показателями считаются значения от 6,1 до 26,6 ед/л. [3.]

Вот нормативы из другого источника: Нормальное количество вещества зависит от возраста: у детей до 6 лет – 18—90 U/I 7—14 лет – 25—121 U/I от 15 до 18 лет – 18—101 U/I После 18 лет уровень АФП стабилизируется, и находится в пределах 9—67 U/I. [4.]

Повышение АПФ2 наблюдается при следующих заболеваниях:

Гистоплазмоз

Грибковое поражение органов дыхательной системы, чаще всего легких. Развивается у людей с пониженным иммунитетом и ВИЧ-инфицированных.

Бронхит (острый, хронический) Воспалительный процесс в бронхах, вызванный вирусами и бактериями.

Ревматоидный артрит Заболевание, поражающее соединительные ткани и суставы. Может развиваться ревматоидное поражение легких, почек, васкулит.

Лепра В древности известна как проказа. Хроническое образование гранулем на коже, вызванное микробактериями. Диагностировать лепру по внешним симптомам достаточно сложно из-за схожести с другими заболеваниями (дерматомиозит, узловатая эритема).

Легочный фиброз Это образование рубцовой ткани вследствие воспалительных процессов в легких (туберкулез, альвеолит, саркоидоз, пневмония). Для точного диагноза необходимо проводить комплексное обследование (рентген, МРТ, биопсия).

Шейный лимфаденит Воспалительный процесс в лимфатических узлах, вызванный перенесенными вирусными и инфекционными заболеваниями. [4.]

Что общего между этими заболеваниями? Все они протекают в соединительной ткани и на фоне измененного иммунитета. Повышение АПФ2 не может быть пустяком в течении этих заболеваний, организм не любит напрасных трат.

АПФ2 здесь может быть только компенсаторной, приспособительной реакцией на какие-то изменения. Какие? В патогенезе этих заболеваний имеют значение сужение микроциркуляторного русла, дисплазия соединительной ткани, гиперили гипореактивность иммунной системы либо смена гиперреактивности на гипореактивность, а так же нарушение баланса брадикинина. Эти же особенности патогенеза мы видим и при COVID-19.

Отчетливо проявляется связь между возрастным содержанием АПФ2 и тяжестью заболевания. Мы уже убедились, что легче всего болеют дети от 7 лет и молодые люди, люди старшего возраста, которые получали Ингибиторы АПФ по различным показаниям, болеют наиболее тяжело. То есть существует прямая связь между содержанием АПФ2 и тяжестью течения COVID-19.

В 1990 г. был обнаружен полиморфизм гена АПФ, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) в 16-м интроне 287 пар нуклеотидов [37]. Этот полиморфизм был ассоциирован с уровнем АПФ в плазме крови, более высоким он оказался у гомозигот по аллелю D. Так, в исследовании [38] у 80 здоровых лиц показано, что уровень АПФ в крови у носителей генотипов II, ID и DD существенно различается и составляет соответственно 299, 393 и 494 мкг/л. Аналогичные данные получены в работе [2]: у больных с АГ с генотипом DD концентрация АПФ была в 2 раза больше, чем у больных с генотипом

II/ID. [5.]

Ген АПФ картирован в хромосоме 17q23. В качестве маркера полиморфизма гена АПФ используется присутствие или отсутствие (делеция/вставка; D/I) 287bp фрагмента в 16 интроне гена. Полиморфизм этот не является структурным, но видимо влияет на степень экспрессии данного гена. Это подтверждается рядом исследований в которых было показано, что у здоровых лиц с DD генотипом определяется максимальный уровень АПФ крови, у людей с II генотипом уровень АПФ крови вдвое ниже, а у гетерозигот уровень фермента крови промежуточный (Rigat B.1990). [6.]

В исследовании ELSA при обследовании 320 больных артериальной гипертонии у больных с DD генотипом была выявлена достоверно большая толщина ИМ сонных артерий и большая распространенность атеросклероза сонных артерий, по сравнению с больными, имеющими II и ID генотип. Интересна также работа Amant и соавт., проанализировавших риск развития рестеноза после стентирования у 146 больных ИБС в зависимости от генотипа. По данным полугодового наблюдения у больных с DD генотипом наблюдалась наибольшая степень уменьшения просвета коронарных сосудов по данным количественной коронарографии. [6]

Уровень ангиотензин-превращающего фермента в крови, лимфе и тканях коррелирует с наличием D аллеля. Концентрация ACE в сыворотке у здоровых людей, гомозигот-

ных по D аллелю, почти в два раза выше, чем у гомозиготных по I аллели и имеет среднее значение у гетерозиготных – ID генотип. Полиморфизм ACE считают фактором риска возникновения инфаркта миокарда, спазма коронарных сосудов, гипертрофии левого желудочка, а также высоким риском развития атеросклероза, эссенциальной гипертонии и ишемической болезни сердца. [7.]

По данным же литературы, связь D аллеля ACE с повышением диастолического давления была установлена в Фрименгамском исследовании достаточно большой популяции, однако, присутствовала только у мужчин. У женщин же такой закономерности не наблюдалось. Отмечалось сопряжение полиморфизмов ACE с наличием абдоминального ожирения (табл. 2) определяемого по χ^2 Пирсона ($p = 0,030$), отношению правдоподобия ($p = 0,024$). Связь была линейной ($p = 0,010$), симметричной, средней силы ($\gamma = 0,53$; $p = 0,004$). Здесь, также как и при гипертонии, присутствовала тенденция снижения аллеля дикого типа I и увеличения аллеля D при наличии абдоминального ожирения (АО) [7.]

Генетическая предрасположенность к АГ проявляется с возрастом человека: по мере старения увеличивается доля больных, у которых АГ имеет вторичный характер – это больные с метаболическим синдромом, атеросклерозом, почечной патологией, у которых по мере прогрессирования заболевания присоединяются патогенетические механизмы развития АГ. Так, в работе [1] отмечают, что генотип DD

в развитии АГ имеет большее значение у молодых лиц. Разделение больных с гипертонической болезнью на три возрастные группы (1-я – до 35 лет, 2-я – 35—48 лет и 3-я – старше 48 лет) показало разную встречаемость генотипа DD: соответственно 33,9; 44,4 и 19,1%. Более высокую встречаемость генотипа DD во 2-й группе автор объясняет феноменом накопления признака. Это предположение подтверждается тем, что генотип DD обнаруживали у 36,5% больных, у которых гипертоническая болезнь возникала в возрасте до 35 лет, и у 21,6% больных, у которых гипертоническая болезнь возникала в возрасте 35—48 лет. Меньшую встречаемость этого генотипа в 3-й возрастной группе автор связывает с возможно большей летальностью после инфаркта миокарда, а также «разбавлением» за счет накопления тех больных, у которых полиморфизм гена АПФ в развитии АГ имеет меньшее значение. [5.]

Однако возможно, что тот факт, что люди с гипертензией чаще болеют тяжелыми и осложненными формами COVID – 19, обусловлен не собственно гипертензией, а тем, что чаще всего при гипертензиях в настоящее время назначают Ингибиторы АПФ. Обнаружено в исследованиях, проведенных ранее, обнаружено, что АГ обусловлена генотипом DD чаще у молодых людей.

Еще в одном проведенном исследовании по терапии артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом отмечено следующее. В группах больных, для которых терапия

ингибиторами АПФ была эффективной, преобладали генотипы I/D и D/D, тогда как в группе больных, для которых терапия препаратами этой группы оказывалась неэффективной, было выражено преобладание генотипа I/I. Это может быть объяснено тем, что для генотипа I/I гена ACE, характерна относительно низкая активность АПФ в плазме крови, в то время как для генотипа D/D напротив характерна высокая активность фермента в тканях и крови. Можно предположить, что развитие артериальной гипертензии больных носителей генотипа I/I определяется, по-видимому, другими факторами патогенеза, что делает их не чувствительными к терапии ингибиторами АПФ. [8.]

Снижение показателя протромбинового индекса свидетельствует об ускорении образования сгустка у пациентов с DD генотипом. *(Возможно, в случае развития COVID – 19 у этой группы будет раньше развиваться нарушение свертывания.)* Подтверждением является увеличение ФМК, свидетельствующее о возрастании в плазме комплексов фибрин-мономеров с продуктами деградации фибриногена. Это свидетельствует об активации свертывания крови, что согласуется с литературными данными о повышенном уровне фибриногена в крови больных гипертензией и АО, в том числе и об активации гемостатических функций в целом. В этом случае повышенный уровень ангиотензина II, обусловленный реализацией мутантного гомозиготного генотипа в виде увеличения концентрации АПФ в крови, должен индуциро-

вать продукцию и секрецию адгезивных молекул, стимулировать образование свободных радикалов, что ведет к активации функции тромбоцитов, в том числе вследствие подавления активности оксида азота. [7.]

Итак, мы можем по степени воздействия Ингибиторов АПФ судить о том, преимущественно какой генетический тип преобладает в какой-либо группе людей.

Существует много исследований частоты и выраженности побочных эффектов ИАПФ. Предполагая, что коронавирусная инфекция **в осложненных случаях** вызывает дефицит АПФ2, мы провели сравнительный анализ побочных эффектов ИАПФ и наиболее часто встречающихся **осложнений** при коронавирусной инфекции.

Кашель при COVID – 19

Применение Ингибиторов АПФ по происхождению иногда вызывает недостаточность АПФ2. У людей, имеющих генетическую или приобретенную недостаточность АПФ2, развиваются при этом симптомы, очень похожие, практически идентичные симптомам передозировки Ингибиторов АПФ. Например, появление сухого кашля. Причины этого кашля тесно связаны с генетическим полиморфизмом АПФ2. Без симптомов многие болеют потому, что у значительной части населения генотипы II или ID АПФ2. [5.]

Японские ученые изучали влияние ингибиторов АПФ

на развитие кашля в зависимости от I/D полиморфизма гена АПФ [43]. Исследование включало 20 здоровых лиц с генотипами II и DD (по 10 участников в каждой группе), которые принимали ингибитор АПФ цилазиприл в течение 4 нед. Частота развития кашля в этих группах существенно различалась. Исследовали также кожную реакцию на внутрикожное введение брадикинина, которая у носителей генотипа II значительно усилилась после применения ингибитора АПФ, а у лиц с генотипом DD практически не изменилась. Таким образом, носители генотипа II более предрасположены к развитию кашля при применении ингибитора АПФ, и это связано с изменением тканевого уровня брадикинина. [5.]

Таким образом, анализ данных литературы свидетельствует, что большинство исследователей, изучавших связь I/D полиморфизма гена АПФ с уровнем АД и развитием АГ, считают аллель D ассоциированным с этой патологией. Некоторые авторы связывают с АГ аллель I, другие считают, что только комбинация полиморфизмов различных генов имеет диагностическое значение в ряде работ не обнаружена ассоциация I/D полиморфизма гена АПФ с АГ. По-видимому, различия в результатах этих работ можно объяснить тем, что на генетическую предрасположенность к заболеванию могут влиять расовые различия. Частота выявления аллеля D гена АПФ в разных популяциях может существенно варьировать, факторы среды, в условиях высокогорья, связанных с гипоксией, аллель I может давать преиму-

щества в физической выносливости); половая принадлежность также влияет на связь I/D полиморфизма гена АПФ с АД, возможно влияние возрастного фактора на частоту встречаемости генотипа DD у больных с АГ [5].

Так как для расовой принадлежности могут быть характерны те или иные аллели, были проведены исследования ALLHAT изучающие зависимость частоты отека Квинке у европеоидов, монголоидов, и негроидов после применения различных гипотезивных средств. Отек Квинке наблюдался у 8 из 15 255 (0,1%), 3 из 9048 (<0.1%) и 38 из 9054 (0,4%) больных из групп хлорталидона, амлодипина и лизиноприла соответственно /39/. Значительная разница выявлялась при сравнении препаратов лизиноприла и хлорталидона: у чернокожих пациентов (2 из 5369 [<0,1%] для хлорталидона, 23 из 3210 [0,7%] для лизиноприла; $P < 0,001$) и у европеоидов и монголоидов (6 из 9886 [0,1%] для хлорталидона и 15 из 5844 для лизиноприла [0,3%]; $P < 0,002$). Единственная смерть от отека Квинке зарегистрирована в группе лизиноприла. Прием ингибиторов АПФ здоровыми лицами не должен вызывать смерть, а пациенты с легкими формами гипертонической болезни практически являются здоровыми и не имеют патологических симптомов. Большинству больных с отеком Квинке в результате применения ингибиторов АПФ требуется лечение в условиях реанимационного отделения. *Отек Квинке чаще возникает у чернокожих больных, поэтому при назначе-*

нии таким пациентам ингибиторов АПФ требуется соблюдать осторожность. Предпочтительнее применять блокатор АТ. [9.]

Так, частота развития кашля при приеме ИАПФ у лиц разной расовой принадлежности выявил более частое появление кашля у лиц черной расы. Принадлежность к определенным расам (негроидной и желтой) является фактором риска развития кашля на фоне терапии ИАПФ. (Так же в настоящее время принадлежность к черной и желтой расе является фактором риска при COVID – 19.) Так, исследование, проведенное в Гонконге у больных китайцев с сердечной недостаточностью, установило, что стойкий кашель развивается у 44% получавших ИАПФ (у 46% больных, получавших каптоприл, и у 41,8% больных, получавших эналаприл). При этом не установлено взаимосвязи между дозой ИАПФ и развитием кашля.

Причина расовых различий в частоте появления кашля на фоне терапии ИАПФ точно не установлена. Обсуждаются расовые различия в фармакокинетике и фармакодинамике ИАПФ, а также чувствительности кашлевого рефлекса. Однако мы можем достоверно указать на то, что у больных с ХСН кашель развивается достоверно чаще, чем у пациентов с артериальной гипертонией, в 26% и 15% случаев, соответственно. Кашель, обусловленный ИАПФ, при ХСН обычно появляется раньше, чем при гипертонии. Считается, что

ни одна из гипотез о причинах развития кашля на фоне терапии ИАПФ не может адекватно объяснить природу этого побочного эффекта. (Мы же предполагаем, что кашель является маркером возникшего дефицита АПФ2.) Наиболее частым механизмом считают повышение на фоне ингибирования АПФ уровня брадикинина. Ингибирование АПФ в легких может приводить к накоплению брадикинина в верхних дыхательных путях, способствуя развитию кашля. Брадикинин стимулирует немиелинизированные афферентные чувствительные С волокна за счет воздействия на рецепторы J типа, участвующие в кашлевом рефлекс. [10.]

(Ниже мы рассмотрим данные о том, что вследствие нарушения иннервации появляется синдром дискинезии трахеи и бронхов.)

Деградация субстанции Р – нейротрансмиттера для афферентных чувствительных нервов, и особенно С волокон – также осуществляется за счет АПФ. Следовательно ингибирование АПФ может сопровождаться усилением влияния этой субстанции. Синтез простагландина Е, вызываемый брадикинином и субстанцией Р, может оказывать бронхо-констрикторное действие. Предполагается наличие генетической предрасположенности к развитию кашля на фоне терапии ИАПФ. Изучение полиморфизма гена АПФ выявило, что примерно 16% людей являются гомозиготными по длинному аллелю этого гена. Так что частота возникновения кашля среди пациентов, получающих ИАПФ, примерно

совпадает с частотой выявления гомозиготности по длинному аллелю гена АПФ/ [10.]

(Пациенты, являющиеся гомозиготами по этому аллелю, имеют более низкие концентрации АПФ. Меньшая концентрация АПФ может обуславливать более высокие уровни брадикинина, субстанции Р и простагландинов, что и приводит к развитию кашля при COVID-19 вследствие дефицита потребления АПФ2. Кашель, вызываемый ИАПФ, обычно характеризуется ощущением щекотания в задней стенке глотки. При коронавирусной инфекции наблюдается именно такой кашель в начале заболевания. Это так же доказывает, что коронавирус может вызвать дефицит потребления АПФ2, особенно у тех людей, у которых есть фактор снижения АПФ2 – прием Ингибиторов АПФ, а так же наследственные особенности генотипа.)

Кашель обычно сухой, отрывистый, длительный и пароксизмальный. Он может усиливаться в горизонтальном положении и быть настолько сильным, что вызывает охриплость, рвоту и недержание мочи в момент кашля. Кашель не сопровождается значимым изменением функции легких, признаками бронхиальной обструкции или гиперчувствительности. Появление кашля, вероятно, не зависит от дозы ИАПФ, и он может возникать при низких дозах. Тем не менее, в одном исследовании было отмечено, что снижение дозы ИАПФ приводит к уменьшению выраженности кашля. Кашель бы-

вает настолько выраженным, что влияет на согласие больного продолжать лечение ИАПФ. [10.]

Доказано, что среди больных, у которых на фоне ИАПФ развился кашель, качество жизни хуже, а уровень депрессивности выше по сравнению с пациентами, у которых кашель не возникал.

(Косвенно это может позволить предположить в данной категории дефицит эндогенных опиатов.)

Патогенетическим средством лечения такого кашля будет Кромогликат натрия. Он тормозит как раннюю, так и позднюю стадии аллергической реакции, препятствуя дегрануляции тучных клеток и выделению из них медиаторов воспаления (гистамина, брадикинина, медленнореагирующей субстанции, лейкотриенов, простагландинов). Благодаря этим свойствам Интал предупреждает бронхоспазм, вызванный контактом с аллергеном или другим провоцирующим фактором (холодный воздух, физическое напряжение, стресс). Кроме того, он позволяет уменьшить прием других антиастматических средств (бронхолитиков, глюкокортикостероидов). [10.]

Нарушение функции почек при лечении ИАПФ

Все ИАПФ, ингибируя синтез ангиотензина II в почках, способны вызвать ухудшение функции почек. Однако в большинстве случаев оно является бессимптомным и об-

ратимым. Нарушение функции почек, вызванное ИАПФ, во многих случаях не прогрессирует, несмотря на продолжение терапии ИАПФ.

Длительно существующая застойная сердечная недостаточность сама по себе часто сопровождается значительным ухудшением функции почек, поэтому не всегда легко отличить негативное влияние ИАПФ на функцию почек от почечной дисфункции, вызванной основным заболеванием. И все-таки, в некоторых случаях последствия ухудшения функции почек, вызванного терапией ИАПФ, могут быть серьезными и даже угрожающими жизни.

Ухудшение функции почек (повышение уровня креатинина плазмы более чем на 0,5 мг/дл) произошло у 16% больных в группе эналаприла и у 12% пациентов группы плацебо, то есть, больные, получавшие эналаприл, имели на 4% большую вероятность развития нарушения функции почек. При мультивариационном анализе более пожилой возраст, терапия диуретиками и сахарный диабет оказались факторами, способствующими снижению функции почек на фоне лечения ИАПФ, в то время как терапия β -блокаторами и более высокая ФИ ЛЖ выступали как ренопротективные факторы. [10.]

Ангioneвротический отек при приеме ИАПФ

Здесь очень уместно привести к сведению эффекты бра-

дикинина.

Схема функций гистамина и брадикинина а) Гистамин образуется в тканевых тучных клетках и базофилах. Его секреция стимулируется комплексами антиген – антитело (IgE) (аллергическая реакция I типа), активированным компонентом (C3a, C5), при ожогах, воспалении и некоторыми лекарственными средствами. В редких случаях повышенная секреция гистамина обусловлена тучноклеточной опухолью (мастоцитомой). Высвобождение гистамина подавляется через цАМФ адреналином, PGE2 и самим гистамином через H2-рецепторы. Гистамин вызывает высвобождение NO в эндотелии, который через H2-рецепторы расширяет артерии и вены и повышает в клетках эндотелия внутриклеточную концентрацию Ca²⁺. Через H2-рецепторы гистамин вызывает расширение мелких сосудов, состояние которых не зависит от продукции NO. Расширение периферических сосудов приводит к резкому падению АД, несмотря на гистамин-опосредованную стимуляцию сердечной сократимости (H2-рецепторы), ЧСС (H2-рецепторы), секрецию катехоламинов (H1-рецепторы) и сокращение больших сосудов (H1-рецепторы). Гистамин повышает проницаемость капилляров для белка. В результате белки плазмы выходят из сосудистого русла, градиент онкотического давления по обе стороны от стенки капилляра падает, развиваются отеки. Это обуславливает гиповолемию и падение АД. Отек голосовых складок приводит к сужению голосовой щели и может стать

причиной асфиксии. Гистамин, кроме того, способствует сокращению гладких мышц кишечника, матки и бронхов, что увеличивает сопротивление дыхательных путей (бронхоспазм) и вызывает колики в животе. За счет стимуляции периферических нервных окончаний возможен зуд кожи. Через H₂-рецепторы гистамин стимулирует секрецию HCl в желудке. При лечении язвы желудка эффективны антагонисты H₂-рецепторов. Симптомы аллергии I типа (падение АД, отек кожи/крапивница, ринит и конъюнктивит) в основном обусловлены гистамином.

б) Брадикинин. Для синтеза брадикинина необходим калликреин. Последний образуется из калликреиногена при воспалениях, ожогах, повреждении тканей (особенно при панкреатите), активации свертывания крови (фактор XIIIa), а также под действием пептидаз и некоторых токсинов. Калликреин способен активироваться по механизму аутоактивации посредством стимуляции фактора XIIIa. В крови калликреин очень быстро разрушается (менее чем за 1 мин) при участии киназ.

в) Эффекты брадикинина близки к таковым у гистамина: расширение кровеносных сосудов, повышение сосудистой проницаемости, падение АД, тахикардия, повышение сократительной способности сердечной мышцы, увеличение секреции катехоламинов и стимуляция сократимости бронхов, кишечника и матки. В отличие от гистамина брадикинин вызывает боль в области нервных окончаний. Он активирует кишечную секрецию и секрецию желез, обладает мочегонным

свойством. Брадикинин участвует в процессах воспаления (часто при панкреатите), развитии отеков (особенно при отеке Квинке), служит медиатором боли. – [30.]

Из этих свойств брадикинина и гистамина складывается большая часть симптомов COVID-19.

Ангионевротический отек как побочный эффект Ингибиторов АПФ встречается с частотой 0,1—0,3% и является потенциально угрожающим жизни побочным эффектом.

Данное осложнение обычно проявляется локальным отеком губ, языка, слизистой ротовой полости, гортани, носа и других частей лица.

Механизм развития этого побочного эффекта ИАПФ связывают с действием брадикинина или одного из его метаболитов. Ангионевротический отек может быть обусловлен продукцией простагландинов, которые вызывают высвобождение гистамина.

Таким образом, данное побочное действие является проявлением фармакологического действия ИАПФ, которое, возможно, становится избыточным у лиц с генетически повышенной чувствительностью.

Все ИАПФ могут вызывать это осложнение. Чаше оно развивается в начале терапии ИАПФ, но может появляться и при длительном лечении. При анализе 163 сообщений о развитии ангионевротического отека на фоне терапии ИАПФ у 21% больных он развивался в течение 24 ч. от на-

чала лечения, а у 20% – через 6 мес. и более. В среднем же, развитие ангионевротического отека отмечалось через 3 нед. от начала терапии.

Ангионевротический отек был отмечен также и на фоне лечения ИАПФ с наиболее безопасным профилем – периндоприлом. Хотя частота его выявления при анализе данных больного с артериальной гипертонией, участвовавших в постмаркетинговом исследовании, была невысокой и составляла всего 0,006%, при лечении 320 пациентов с ХСН она достигала 0,3%. Существуют данные о большей предрасположенности лиц негроидной расы к развитию ангионевротического отека, что согласуется с данными о существовании расовых различий и в частоте возникновения других побочных эффектов ИАПФ [36]. *(И это так же соответствует данным о большей частоте осложнений при COVID – 19 у лиц черной расы.)*

Обычно данное осложнение проявляется умеренной симптоматикой, которая проходит в течение нескольких дней после прекращения терапии ИАПФ.

Однако в редких случаях ангионевротический отек может проявляться такими выраженными симптомами, как респираторный дистресс синдром, вызванный ларингоспазмом, отеком гортани и обструкцией воздухоносных путей и приводить к летальному исходу. Причем, даже при развитии выраженного ангионевротического отека, обусловленного терапией ИАПФ, требующего лечения в условиях отделения

интенсивной терапии, в большинстве случаев взаимосвязь отека с терапией ИАПФ не распознается, особенно, когда ангионевротический отек развивается в отдаленный период от начала терапии ИАПФ. Некоторые авторы указывают на то, что истинная частота ангионевротического отека, обусловленного терапией ИАПФ, выше, чем это принято считать. Так, при анализе 4970 случаев обращения к аллергологу ангионевротический отек был диагностирован в 122 случаях и в 10 из них он был обусловлен терапией ИАПФ, то есть, в 8,2% случаев ангионевротического отека его причиной оказалась терапия ИАПФ.

К редкой локализации ангионевротического отека относят тонкий кишечник. Ангионевротический отек кишечника может развиваться как в сочетании с отеком лица и ротовой полости, так и в виде изолированного висцерального ангионевротического отека.

Chase M.P. et al. описывают два эпизода этого осложнения у 72-летней женщины, которые проявлялись жалобами на боли в животе, рвоту и диарею.

Компьютерная томография во время обоих эпизодов выявляла отек стенки тонкого кишечника. Анализ анамнестических данных показал, что за 1 мес. до первого эпизода больная начала лечение лизиноприлом, доза которого увеличивалась за 24 ч. до каждого эпизода ангионевротического отека. После отмены ИАПФ эпизоды ангионевротического отека не повторялись в течение 1 года наблюдения.

Больные, у которых на фоне терапии ИАПФ отмечались проявления ангионевротического отека любой выраженности (включая и легкие симптомы), не должны в дальнейшем получать терапию ИАПФ.

Больные с указанием на идиопатический ангионевротический отек в анамнезе могут иметь повышенный риск развития этого осложнения при приеме ИАПФ. [10.]

Риск отека Квинке при приеме ингибиторов АПФ у темнокожих пациентов в 4,5 раза выше, чем у белых. Однако сам по себе риск ангионевротического отека остается невелик, поэтому прием этих препаратов (при более внимательном врачебном контроле и без дополнительных источников риска) представляется возможным.

Проявления ангионевротического отека соответствуют клинике большинства осложнений коронавирусной инфекции. Проведем аналогию побочных эффектов ингибиторов АПФ, которые многие пациенты из группы риска получают, и клинической картины осложнений COVID – 19. Что есть общее?

1) Кашель возникает при коронавирусе и приеме ингибиторов АПФ. Этот кашель значительно чаще (44 -46%) встречается у людей желтой и черной рас, и эти же расы чаще подвергаются осложнениям и смерти.

2) Кожная сыпь возникает и там, и там, причем сходная по внешнему виду. Высокая частота развития кожной сыпи была выявлена в начальных исследованиях каптоприла. При

этом считалось, что она связана с наличием сульфгидрильной группы в составе молекулы каптоприла. Однако оказалось, что высокая частота сыпи в этих исследованиях была, скорее всего, обусловлена большой дозой каптоприла (600—1200 мг/сут). Последующие исследования, в которых применялись меньшие дозы (<150 мг/сут), выявляли меньшую частоту сыпи. *(Факт выявления сыпи при получении слишком большой дозы косвенно говорит о дефиците АПФ2 при COVID – 19.)*

Сыпь появляется у 1—5% больных, получающих ИАПФ по поводу артериальной гипертонии. Кожная сыпь, обусловленная терапией ИАПФ, в большинстве случаев представляет собой зудящую макулопапулезную сыпь, локализирующуюся на руках и верхней части туловища. Сыпь обычно развивается в течение первых 4-х нед. от начала терапии (наиболее часто – в течение первых нескольких дней). Сыпь чаще бывает преходящей, сохраняющейся только несколько часов или дней, поэтому ее появление не всегда требует отмены ИАПФ.

3) Респираторный дистресс синдром может быть как при коронавирусе, так и при приеме ИАПФ. Ангионевротический отек был отмечен также и на фоне лечения ИАПФ с наиболее безопасным профилем – периндоприлом. Хотя частота его выявления при анализе данных 47 351 больного с артериальной гипертонией, участвовавших в постмаркетинговом исследовании, была невысокой и составляла все-

го 0,006%, при лечении 320 пациентов с ХСН она достигала 0,3%. Существуют данные о большей предрасположенности лиц негроидной расы к развитию ангионевротического отека, что согласуется с данными о существовании расовых различий и в частоте возникновения других побочных эффектов ИАПФ [36]. *(Так же это согласуется с данными об относительно высокой смертности среди людей черной расы при COVID – 19.)*

Обычно данное осложнение проявляется умеренной симптоматикой, которая проходит в течение нескольких дней после прекращения терапии ИАПФ, хотя в редких случаях может приводить к смерти.

4) Боли в животе, рвота и диарея – тоже могут быть в обоих случаях. К редкой локализации ангионевротического отека относят тонкий кишечник. Ангионевротический отек кишечника может развиваться как в сочетании с отеком лица и ротовой полости, так и в виде изолированного висцерального ангионевротического отека.

Chase M.P. et al. [38] описывают два эпизода этого осложнения у 72-летней женщины, которые проявлялись жалобами на боли в животе, рвоту и диарею.

Компьютерная томография во время обоих эпизодов выявляла отек стенки тонкого кишечника. Анализ анамнестических данных показал, что за 1 мес. До первого эпизода больная начала лечение лизиноприлом, доза которого увеличивалась за 24 ч. до каждого эпизода ангионевротическо-

го отека. После отмены ИАПФ эпизоды ангионевротического отека не повторялись в течение 1 года наблюдения.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.