

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 6. С. 75-81.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 6. P. 75-81

Научная статья
УДК: 616.98:616.24-002:612.751.3
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-6-75-81

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Юлия Николаевна Москалева¹, Юлия Борисовна Хаманова²,
Павел Леонидович Кузнецов³, Руслан Салаватович Галеев⁴

¹⁻⁴ ГАУЗ СО «Городская клиническая больница № 40», Екатеринбург, Россия

^{2,3} ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

¹ juliya-m@bk.ru

² yngi@inbox.ru

³ kupal@mail.ru

⁴ galeev.ruslan2011@yandex.ru

Аннотация

Введение. Соединительная ткань встречается в организме человека повсеместно, наследственные нарушения соединительной ткани затрагивают несколько систем и органов, недифференцированная дисплазия соединительной ткани часто не диагностируется, протекает под маской другой патологии, а патогенетической основой COVID-19 является системное заболевание, связанное с воспалением сосудов и повреждением эндотелия. **Цель работы** — установить клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции у пациентов с дисплазией соединительной ткани. **Материалы и методы.** Исследование включало 117 пациентов с диагнозом «новая коронавирусная инфекция COVID-19» в возрасте от 35 до 65 лет, госпитализированных в инфекционный стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40» города Екатеринбурга. Пациенты были разделены на 2 группы: основная группа (n=90) — с наличием стигм дисплазии соединительной ткани и группа сравнения (n=27) — без признаков дисплазии соединительной ткани. Критерии включения: наличие стигм дисплазии соединительной ткани, наличие подтвержденной инфекции COVID-19 (ПЦР мазка из носо- и ротоглотки на SARS-CoV-2). Критерии исключения: возраст старше 65 лет, сопутствующая патология: заболевания опорно-двигательного аппарата, хроническая болезнь почек, беременность, ВИЧ-инфекция, онкогематологические и лимфопролиферативные заболевания. **Результаты.** Течение новой коронавирусной инфекции на фоне дисплазии соединительной ткани характеризуется: 1) лихорадкой у 100% больных; 2) поражением легких более 50% легочной ткани с признаками дыхательной недостаточности у 63%; 3) выраженным синдромом системного воспалительного ответа, проявляющимся значительным повышением С-реактивного белка и креатинфосфокиназы. **Обсуждение.** Анализ полученных результатов показал, что одним из предикторов тяжести течения COVID-19 инфекции может быть наличие соединительнотканых маркеров дисплазии (отношение шансов 7,4, 95% ДИ 2,6-21,3). **Заключение.** Новая коронавирусная инфекция COVID-19 протекает на фоне дисплазии соединительной ткани тяжелее с выраженным интоксикационным синдромом с ранним и более длительным проявлением острой дыхательной недостаточности. **Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, дисплазия соединительной ткани, симптомы, воспаление.

Для цитирования: Клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Ю. Н. Москалева, Ю. Б. Хаманова, П. Л. Кузнецов, Р. С. Галеев // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 75-81. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-75-81>.

@ Москалева Ю.Н., Хаманова Ю.Б., Кузнецов П.Л., Галеев Р.С.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Julija N. Moskaleva ¹, Julija B. Khamanova ², Pavel L. Kuznetsov ³, Ruslan S. Galeev ⁴

¹⁻⁴ City Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia

^{2, 3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

¹ juliya-m@bk.ru

² yngi@inbox.ru

³ kupal@mail.ru

⁴ galeev.ruslan2011@yandex.ru

Annotation

Introduction. Connective tissue is ubiquitous in the human body, hereditary connective tissue disorders affect several systems and organs, undifferentiated connective tissue dysplasia is often not diagnosed, proceeds under the guise of another pathology, and the pathogenetic basis of COVID-19 is a systemic disease associated with vascular inflammation and endothelial damage. The goal is to study the clinical and laboratory features of a new coronavirus infection in patients with connective tissue dysplasia. **Materials and methods.** The study included 117 patients diagnosed with a new coronavirus infection COVID-19 aged 35 to 65 years, hospitalized in an infectious diseases hospital City Clinical Hospital No. 40 in Ekaterinburg. The patients were divided into 2 groups: the main group (n=90) people with the stigmas of connective tissue dysplasia and the comparison group: (n=27) people without signs of connective tissue dysplasia. Inclusion criteria: the presence of stigma of connective tissue dysplasia, the presence of a confirmed infection with COVID-19 (PCR of nasopharyngeal and oropharyngeal swabs for SARS-CoV-2). Exclusion criteria: age over 65, comorbidities: diseases of the musculoskeletal system, chronic kidney disease, pregnancy, HIV infection, oncohematological and lymphoproliferative diseases. **Results.** The course of a new coronavirus infection against the background of connective tissue dysplasia is characterized by: 1) fever in 100% of patients; 2) damage to the lungs of more than 50% of the lung tissue with signs of respiratory failure in 63%; 3) a pronounced systemic inflammatory response syndrome, manifested by a significant increase in C-reactive protein and creatine phosphokinase. **Discussion.** An analysis of the results showed that one of the predictors of the severity of the course of COVID-19 infection may be the presence of connective tissue markers of dysplasia (odds ratio 7.4, 95% CI 2.6-21.3). **Conclusion.** The new coronavirus infection COVID-19 proceeds against the background of connective tissue dysplasia more severely with a pronounced intoxication syndrome with an early and longer manifestation of acute respiratory failure.

Keywords: new coronavirus infection, connective tissue dysplasia, symptoms, inflammation.

For citation:

Clinical and laboratory features of the new coronavirus infection COVID-19 in patients with connective tissue dysplasia / Ju. N. Moskaleva, Ju. B. Khamanova, P. L. Kuznetsov, R. S. Galeev // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 75-81. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-75-81>.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), впервые появившаяся в декабре 2019 года, на сегодняшний день является второй пандемией 21 века, количество зараженных в мире составило 232 059 303 человека, из которых погибло 4 750 062 человек [1].

Возбудителем COVID-19 является SARS-CoV-2 — это бета-коронавирус, который состоит из длинной одноцепочечной молекулы РНК, окруженной липидной оболочкой, которая закрепляет многие структурные вирусные гликопротеины, наиболее важным из которых является шиповидный гликопротеин [2]. Входными воротами для вируса является эпителий верхних дыхательных путей и кишечника, SARS-CoV-2 использует свой белок Spike для проникновения в клетки-хозяева путем связывания с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (ACE2) на мембране клетки-хозяина [3-6].

Полный патогенез SARS-CoV-2 еще не изучен. Считается, что вирус в виде аэрозоля попадает в дыхательные пути через слизистые оболочки носоглотки. Примерно в 80% случаев вирус находится в верхних дыхательных путях, что приводит к

активации врожденного иммунного ответа, но который может быть недостаточным и требуется симптоматическая терапия. В остальных 20% случаев болезнь протекает в тяжелой форме: вирус диффузно вторгается и разрушает альвеолярные клетки легких, что приводит к системной воспалительной реакции в виде «цитокинового шторма» с последующим заживлением и фиброзом [7, 8]. Что касается внегочных проявлений, вирус может распространяться в кровотоке и поражать органы, экспрессирующие рецепторы ACE2, такие как легкие, сердце, почки и желудочно-кишечный тракт [9, 10].

Тяжесть заболевания варьирует от бессимптомного до тяжелого, причем последнее связано с более пожилым профилем пациентов и наличием сопутствующих заболеваний [4, 11]. Основной и быстро достижимой целью для вируса являются альвеолярные клетки 2 типа легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения. Не до конца изучены вопросы поражения желудочно-кишечного тракта при SARS-CoV-2, хотя предполагают, что развивается местный воспалительный процесс в стенке кишечника [12].

Дисплазия соединительной ткани (МКБ-10 M35.8) — это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формирования органов и систем, имеющие прогрессирующее течение, определяющие особенности ассоциированной патологии, а также фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств.

В настоящее время принято выделять наследственные нарушения соединительной ткани и недифференцированные формы. К дифференцированным формам относят синдромы Марфана и Элерса-Данло, несовершенный остеогенез и др.

Популяционная частота недифференцированных дисплазий соединительной ткани (НДСТ) на территории РФ составляет в среднем 8-9%, но отдельные признаки определяются у 80% населения [13]. У детей в популяции дисплазия соединительной ткани (ДСТ) наблюдаются у 20-70% [14]. ДСТ характеризуется множеством клинических проявлений — от субклинических форм до полисистемной патологии [15, 16]. Классификация внешних и внутренних морфологических признаков ДСТ унифицирована [17-19], но диагностика сложна из-за многообразной картины морфологических признаков, не всегда удается выделить ведущие отдельные симптомы на раннем этапе [20]. Известно, что наличие сопутствующих заболеваний связано с худшим прогнозом COVID-19, к ним, в частности, относятся сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, респираторные заболевания и курение [21, 22].

Поскольку соединительная ткань встречается в организме человека повсеместно, наследственные нарушения соединительной ткани затрагивают несколько систем органов, недифференцированные дисплазии соединительной ткани часто не диагностируются, протекают под маской другой патологии, а патогенетической основой COVID-19 является системное заболевание, связанное с воспалением сосудов и повреждением эндотелия, была поставлена цель изучить клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Цель работы — установить клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены материалы и результаты открытого проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбурге в 2020-2021 годах. Под наблюдением находилось 117 человек с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» в возрасте от 35 до 65 лет, госпитализированных в стационар ГАУЗ СО «ГКБ № 40» г. Екатеринбург.

Критериями включения в группу наблюдения были подтвержденная инфекция COVID-19 (выявление РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот), наличие у пациентов соединительнотканых диспластических признаков [23].

Критерии исключения: возраст старше 65 лет, сопутствующая патология: заболевания опорно-двигательного аппарата, хроническая болезнь почек, беременность, ВИЧ-инфекция, онкогематологические и лимфопролиферативные заболевания.

Пациенты были разделены на две группы: основная группа (n=90) — с симптомами дисплазии соединительной ткани, в группу сравнения (n=27) вошли пациенты, не имеющие признаков соединительно-тканной дисплазии. Всем пациентам проводился комплекс клинического обследования, включающий сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование носоглоточной слизи методом полимеразно-цепной реакции, пульсоксиметрия с измерением SpO₂ для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии, электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях, общий анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, альбумин, креатинфосфокиназа (КФК), лактатдегидрогеназа, С-реактивный белок (СРБ), коагулограмма, компьютерная томография легких (КТ). Согласно временным методическим рекомендациям, версия 3-11 [24-32].

Соблюдение этических стандартов: работа одобрена Этическим комитетом в декабре 2020 года.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ AtteStat, версия 12.5, описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Для проверки наличия нормального распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Сравнение независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводилось с использованием классического или модифицированного критерия Стьюдента. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости «р» был принят равным <0,05. Результаты представлены в виде среднего арифметического значения M и ошибки среднего значения m. Рассчитан показатель отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ), который позволил оценить во сколько раз вероятность тяжелого течения инфекционного процесса в основной группе выше или ниже, чем в контрольной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время нет общепринятой классификации дисплазии соединительной ткани, что объясняется многообразием ее форм и проявлений. Они могут быть ограничены изменениями органов в пределах одной системы (кости, сердце, система крови и т. д.) либо сочетаться с изменениями в разных тканях и органах, что и определяет клиническую симптоматику [33-34].

Из 90 пациентов в основной группе преобладали лица женского пола (67%), мужчины составили 33%. Средний возраст составил 51 год (52,8±8,3).

В основной группе пациентов проявления дисплазии соединительной ткани были разнообразны (табл. 1), обращало внимание, что преобладали изменения в сосудистой стенке (телеангиоэктазии у 61,2% и варикозное расширение

вен нижних конечностей у 31,5%), поражение опорно-двигательного аппарата (плоскостопие у 54,9%, гипермобильность суставов у 20,7%, вальгусная деформация I пальца у 12,6%), висцеральные диспластические проявления встречались реже (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы у 16,2%, пролапс митрального клапана у 11,1%).

В нашей работе с целью унификации данных мы учитывали наличие фоновой патологии согласно критериям индекса коморбидности Charlson [35].

Половина пациентов в каждой группе не имели коморбидной патологии, треть больных в двух группах имели незначительную фоновую патологию, соответствующую 1 баллу и менее чем у 20% сопутствующая патология соответствовала 2 баллам по индексу коморбидности Charlson, группы были сопоставимы по коморбидной патологии (табл. 2).

Клиническая картина новой коронавирусной инфекции была типичной, острое начало, легочные и внелегочные проявления болезни сопровождалась интоксикацией. Наиболее частыми симптомами COVID-19 инфекции в основной группе были лихорадка у 100% и кашель у 70% больных (табл. 3, 4). Температура тела повышалась преимущественно до 38,0С и длительность лихорадочного периода составила 21,2±4,1 дней, в группе сравнения температурная реакция сохранялась до 8 дней ($p<0,05$). 70% пациентов с соединительнотканной дисплазией предъявляли жалобы на сухой и малопродуктивный кашель, который сохранялся до 15 дней, в группе сравнения длительность кашля была короче в 2,5 раза ($p<0,05$). Снижение сатурации отмечалось с 6,1±1,02 дня болезни у 63% больных основной группы, в группе сравнения признаки легочного повреждения появлялись позже (8,2±0,6 дня болезни, $p<0,05$) и были зафиксированы у 21% больных ($p<0,05$).

Симптомы инфекционного токсикоза мы фиксировали у подавляющего большинства пациентов основной группы (92%), миалгия встречалась у 28%, нарушение сна — у 22%, в группе сравнения эти же симптомы встречались реже (49%, 6% и 4% соответственно, $p<0,05$).

В основной группе была выражена лейкопения ($p<0,05$), относительные показатели нейтрофилов и лимфоцитов были сопоставимы в двух группах ($p>0,05$). Изменения уровня тромбоцитов при сравнении двух групп мы не обнаружили (табл. 6).

Одним из маркеров активности процесса в легких при новой коронавирусной инфекции является С-реактивный белок (СРБ), который повышался у всех пациентов, но при наличии признаков соединительнотканной дисплазии данный показатель был выше 2,6 раза ($p<0,05$), возможно это связано с тем, что в основной группе было 58% больных с объемом поражения легких, трактуемых как КТ-2. Наблюдалось повышение активности креатинфосфокиназы при COVID-19 на фоне ДСТ в два раза по сравнению с группой без признаков ДСТ ($p<0,05$), не исключается, что изменение уровня этого фермента отражает воспалительный процесс в легких и скелетной мускулатуре, поскольку среди наблюдаемых больных миокардит не был диагностирован.

Изменения легочной ткани при COVID-19-инфекции по данным компьютерной томографии встречались в виде многочисленных двусторонних субплевральных уплотнений по типу «матового стекла», в том числе с консолидацией (табл. 5). Как видно из таблицы, в основной группе пациентов у 58% преобладали интерстициальные изменения с вовлечением до 50% поражения легких (КТ-2) по сравнению с группой сравнения (22%, $p<0,05$).

Таблица 1

Частота соединительнотканых стигм в основной группе пациентов, n=90

Стигмы	Абс.	%, доля
Телеангиоэктазии	68	61,2
Плоскостопие	61	54,9
Варикозное расширение вен нижних конечностей	35	31,5
Линейные дермальные рубцы	30	27
Гипермобильность суставов	23	20,7
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы	18	16,2
Идиопатическая гипотония	16	14,4
Вальгусная деформация I пальца	14	12,6
Пролапс митрального клапана	10	11,1
Сросшаяся мочка уха	8	7,2
Варикоцеле	6	5,4
Грыжа белой линии живота	3	2,7
Пупочная грыжа	3	2,7

Таблица 2

Сравнительная характеристика фоновой патологии при COVID-19 инфекции, n (%)

Шкала коморбидности (баллы)	Основная группа, n= 90		Группа сравнения, n= 27		p
	абс.	%	абс.	%	
0 баллов	46	51	14	52	>0,05
1 балл	31	37	9	31	>0,05
2 балла	13	12	4	17	>0,05

Таблица 3

Частота ведущих клинических симптомов новой коронавирусной инфекции, n (%)

Симптомы	Основная группа, n= 90		Группа сравнения, n= 27		p
	абс.	%	абс.	%	
Субфебрильная t С	70	78	5	19	<0,05
Фебрильная t С	20	22	3	11	<0,05
Кашель	63	70	6	21	<0,05
Тахикардия	34	38	4	17	<0,05
Снижение сатурации	57	63	6	21	<0,05
Диарея	33	52	5	19	<0,05
Головная боль	78	87	6	23	<0,05
Тошнота	53	59	3	12	<0,05
Общая слабость	83	92	12	49	<0,05
Мышечные боли	25	28	2	6	<0,05
Бессонница	20	22	1	4	<0,05

Таблица 4

Длительность ведущих клинических симптомов в двух группах, дни (M±m)

Симптомы	Основная группа, n= 90	Группа сравнения, n= 27	p
Лихорадка	21,2±4,1	8,1±1,6	<0,05
Кашель	15,4±2,1	6,3±0,9	<0,05
Тахикардия	11,3±1,4	5,2±0,8	<0,05
Снижение сатурации	19,1±2,8	9,1±1,04	<0,05
Диарея	12,2±1,3	6,2±0,7	<0,05
Головная боль	16,1±2,4	5,1±1,01	<0,05
Тошнота	8,3±0,6	4,2±0,9	<0,05
Слабость	24,2±4,2	11,2±1,3	<0,05
Мышечные боли	12,3±1,8	6,1±1,02	<0,05
Бессонница	7,1±1,1	4,4±1,8	<0,05

Таблица 5

Поражение легких при новой коронавирусной инфекции в двух группах, n (%)

Степень поражения	Основная группа, n= 90		Группа сравнения, n= 27		p
	абс.	%	абс.	%	
КТ-1	21	23	18	68	<0,05
КТ-2	52	58	6	22	<0,05
КТ-3	14	16	3	10	>0,05
КТ-4	3	3	-	-	

Таблица 6

Показатели гемограммы при новой коронавирусной инфекции в двух группах, M±m

Показатель	Основная группа, n= 90	Группа сравнения, n= 27	p
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,6±0,5	5,6 ±0,4	<0,05
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	228,3±76,2	224,6±71,3	>0,05
Нейтрофилы, %	71,4±13,2	55,2±15,6	>0,05
Лимфоциты, %	27,5±11,2	36,8±14,9	>0,05

Таблица 7

Маркеры системного воспалительного ответа при новой коронавирусной инфекции, M± m

Показатель	Основная группа, n= 90	Группа сравнения, n= 27	p
СРБ, мг/л	42,5± 6,1	16,7±6,6	<0,05
КФК, Ед/л	286,7±22,3	160±18,2	<0,05
ЛДГ, Ед/л	303,3±13,7	228,1±72,0	>0,05

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из главных сторон современной медицины вообще и в частности является стремление к раннему выявлению патологических состояний с тем, чтобы предпринять своевременные меры профилактики заболевания с максимальным благоприятным прогнозом для пациента. Еще в 20-х годах прошлого столетия известный физиолог А.А. Богомолец отметил, что состояние здоровья или болезни определяется состоянием соединительной ткани, которая выполняет множество жизненно важных функций, обеспечивая структуру органов и тканей, тканевую проницаемость, водно-солевое равновесие, иммунологическую защиту [36]. До сих пор, не в полной мере освещены вопросы взаимодействия дисплазии соединительной ткани и острого инфекционного процесса, в том числе и при новой коронавирусной инфекции.

Анализ клинических маркеров ДСТ в основной группе пациентов с COVID-19 инфекцией выявил I степень дисплазии у 25%, II степень дисплазии у 68%, III степень у 7%. Полученные данные сопоставимы с наблюдениями других авторов распространенности ДСТ в популяции и при других неинфекционных патологиях [13, 14].

В нашем исследовании половина пациентов с дисплазией соединительной ткани имели признаки вовлечения в патологический процесс пищеварительной системы в виде тошноты, отсутствия аппетита, жидкого водянистого стула без патологических примесей, которые сохранялись больше 10 дней, против 6 дней в группе сравнения, $p < 0,05$. Согласно данным метаанализа Cheung K. S. et al., в который вошли 4243 пациента из 60 исследований, совокупная распространенность желудочно-кишечных симптомов отмечена у 17,6% пациентов с COVID-19 (95%, ДИ 12,3-24,5). Не исключается, что при новой коронавирусной инфекции имеет место изменение качественного и количественного состава нормальной и патогенной микрофлоры, так как SARS-CoV2 может напрямую влиять на гомеостаз кишечника, поражая энтероциты [37], с другой стороны, известно, что при ДСТ имеется нарушение проницаемости клеток ЖКТ, что возможно усугубляет развитие патологических процессов как местного, так и системного уровней [38].

Изменения в гемограмме не отличались от литературных данных [8,11]. Анализ клинко-лабораторных данных показал, что тяжелая форма COVID-19 регистрировалась у 64% пациентов с ДСТ, а в группе пациентов без наличия соединительно-тканной дисплазии — у 27%, $p < 0,05$.

Китайские исследователи показали, что при COVID-19 распространенность гипертонии, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета составляют 17,1%, 16,4% и 9,7% соответственно, и они являются предикторами неблагоприятного течения [39]. Наблюдаемые нами группы были сопоставимы по фоновой патологии согласно критериям индекса коморбидности Charlson, но при этом имелись различия по объему поражения легких — в основной группе пациентов у 58% преобладали интерстициальные изменения с вовлечением до 50% поражения легких (КТ-2) по сравнению с группой сравнения (22%, $p < 0,05$), также группы различались и по развитию дыхательной недостаточности (63% в основной группе пациентов против 21% в группе сравнения), в связи с этим для количественной оценки вклада факта наличия соединительно-тканной дисплазии в риск тяжелого течения COVID-19 инфекции было рассчитано отношение шансов и его 95% доверительный интервал. Установлено, что одним из предикторов тяжелого течения COVID-19 инфекции может быть наличие соединительнотканых маркеров дисплазии ($OR = 7,4 [2,6-21,3]$), возможно одним из механизмов является изменение проницаемости клеточного матрикса у данной категории пациентов на фоне острой вирусной инфекции, что объясняет большую частоту поражения желудочно-кишечного тракта и объема патологических изменений легочной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новая коронавирусная инфекция COVID-19 у пациентов с ДСТ протекала на фоне дисплазии соединительной ткани II степени у 68%, при этом среди клинических маркеров соединительно-тканной дисплазии преобладали изменения сосудистой стенки (телеангиоэктазии у 61,2%, варикозное расширение вен нижних конечностей у 31,5%) и имела отличительные признаки: увеличение частоты интоксикационного (43%), диарейного (33%) синдромов с ранним и более длительным проявлением острой дыхательной недостаточности. Тяжелая форма COVID-19 регистрировалась у 64% пациентов с ДСТ (в группе сравнения — у 27%, $p < 0,05$). Определена прогностическая роль наличия дисплазии соединительной ткани в качестве маркера тяжести инфекционного процесса у пациентов с COVID-19, при наличии симптомов ДСТ риск тяжелого течения увеличивался в 7,4 раза ($OR 7,4 [2,6-21,3]$). Очевидна необходимость продолжения изучения причин, определяющих прогноз и тяжесть заболевания у пациентов с проявлениями дисплазии соединительной ткани.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Коронавирус — онлайн карта коронавируса и статистика. [URL: <https://koronavirus-today.ru>]
2. Heaton NS, Randall G. Multifaceted roles for lipids in viral infection. *Trends Microbiol.* 2011;19(7):368-375. doi:10.1016/j.tim.2011.03.007
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579(7798):270-273
4. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):457-460. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
5. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.abb2507
6. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein [published correction appears in *Cell.* 2020 Dec 10;183(6):1735]. *Cell.* 2020;181(2):281-292.e6. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
7. Zahedipour F, Hosseini SA, Sathyapalan T, et al. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytother Res.* 2020;34(11):2911-2920. doi:10.1002/ptr.6738
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648

9. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727-732. doi:10.1080/22221751.2020.1746199
10. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol.* 2020;5(4):562-569. doi:10.1038/s41564-020-0688-y
11. Jin H, Liu J, Cui M, Lu L. Novel coronavirus pneumonia emergency in Zhuhai: impact and challenges. *J Hosp Infect.* 2020;104(4):452-453. doi:10.1016/j.jhin.2020.02.005
12. Харченко Е.П. Коронавирус SARS-CoV-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии. *Журнал: Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 2020; 19 (2): 13-30.
13. Дедова, В.О., Доценко, Н.Я., Боев, С.С., Шехунова, И.А., & Герасименко, Л.В. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы). *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2011; (2): 6.
14. Стяжкина С.Н., Егорова Э.Е. Статистика заболеваемости дисплазией соединительной ткани. *Журнал: Международный студенческий научный вестник*, 2016; 6: 73.
15. Национальные рекомендации Российского научного общества внутренней медицины (РННИМ) по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани, 2016.
16. Castori M, Morlino S, Ghibellini G, Celletti C, Camerota F, Grammatico P. Connective tissue, Ehlers-Danlos syndrome(s), and head and cervical pain. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169C (1):84-96. doi:10.1002/ajmg.c.31426
17. Земцовский Э.В., Малев Э.Г., Реева С.В., Лунева Е.Б., Парфенова Н.Н., Рудой А.С., Беляева Е.Л., Лобанов М.Ю. Диагностика наследственных нарушений соединительной ткани. *Трансляционная медицина*. 2015;(5):73-82.
18. Евтушенко С. К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение). *Руководство для врачей / С. К. Евтушенко, О. С. Евтушенко, Е. В. Лисовский. — М., 2009*
19. Кадурина, Т. И., Аббакумова, Л. Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*, 2008; 10 (2): 15-20.
20. Кадурина Т.И., Гусаев С.Ф., Аббакумова Л.Н. и соавт. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики. Тактика ведения проект российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при российском научном обществе терапевтов. *Медицинский вестник Северного Кавказа*, 2015; 10: 5-35.
21. Stein RA. COVID-19: Risk groups, mechanistic insights and challenges. *Int J Clin Pract.* 2020;74(8): e13512. doi:10.1111/ijcp.13512
22. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis.* 2020; 18:20. Published 2020 Mar 20. doi:10.18332/tid/119324
23. Национальные рекомендации Российского научного общества внутренней медицины (РННИМ) по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани, 2016 г.
24. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3».
25. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 4».
26. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 5».
27. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6».
28. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7».
29. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 8».
30. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9».
31. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10».
32. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11».
33. Российские рекомендации наследственных нарушений соединительной ткани, 2012 г.
34. Национальные рекомендации РНМО терапевтов по диагностике и лечению ДСТ, 2016 г.
35. Charlson ME Pompei P, Ales KL McKenzie CR A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation *J Chron Dis* 1987; 40(5): 373-383.
36. Богомолец А.А. Избранные труды. Киев, 1957. Т.2.
37. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020 Jul;159(1):81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
38. Kelly D, Mulder I.E. Microbiome and immunological interactions. *Nutr. Rev.* 2012; 70 (Suppl 1): S18-S30; Tamburini S, Shen N, Wu H.C., Clemente J.C. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med.* 2016; 22 (7): 713-722.
39. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531-538. doi:10.1007/s00392-020-01626-9

Сведения об авторах:

Ю.Н. Москалева — заведующая приемным отделением инфекции
 Ю.Б. Хаманова — доктор медицинских наук, доцент
 П.Л. Кузнецов — кандидат медицинских наук, доцент
 Р.С. Галеев — врач-стажер приемного отделения инфекции

Information about the authors

Ju. N. Moskaleva — head of the admission department of infection
 Ju. B. Khamanova — Doctor of Medicine, Associate Professor
 P. L. Kuznetsov — MD, Associate Professor
 R. S. Galeev — intern in the admission department of infection

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 03.11.2021; одобрена после рецензирования 14.12.2021;
 принята к публикации 27.12.2021.
 The article was submitted 03.11.2021; approved after reviewing 14.12.2021;
 accepted for publication 27.12.2021.