

COVID-19: ОРВИ или кишечная инфекция?

Коронавирусная инфекция
глазами ветеринаров
и математиков

Согласно общепринятым представлениям, COVID-19 – это потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2. Но по мнению ветеринарных инфекционистов, десятилетиями сталкивающихся с широким спектром коронавирусных инфекций у животных, в этом случае речь идет о вершине айсберга с точки зрения и эпидемиологии, и клиники. Основой для такого вывода служит тот факт, что эти вирусы размножаются в основном в кишечнике и (или) носоглотке, и в этом смысле респираторный ковид у человека может представлять собой обострение и нетипичный ответ на коронавирусную инфекцию. На основе своего опыта авторы оценивают опасность условно бессимптомного вирусоносительства и дают прогнозы о последствиях этой инфекции для человечества

Слева – культура клеток человека, зараженная частицами вируса SARS-CoV-2 штамма Omicron (оранжевым цветом). Сканирующая микроскопия. Public Domain/NIAID

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, постковид, диагностика, коронавирусные инфекции, ОРВИ, кишечные инфекции, ветеринария, носоглотка, тимус, иммунитет.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, postcovid, diagnosis, coronavirus infections, acute respiratory viral infections, intestinal infections, veterinary medicine, nasopharynx, thymus, immunity

В.Н. АФОНЮШКИН, И.Р. АКБЕРДИН, А.С. КИЛЬП, В.С. ЧЕРЕПУШКИНА

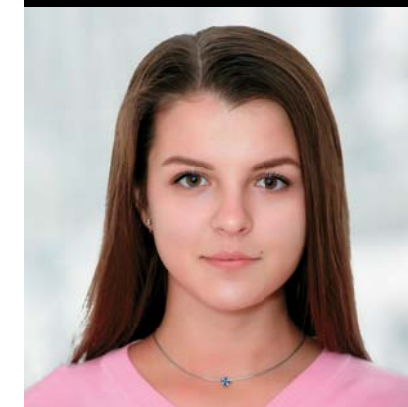
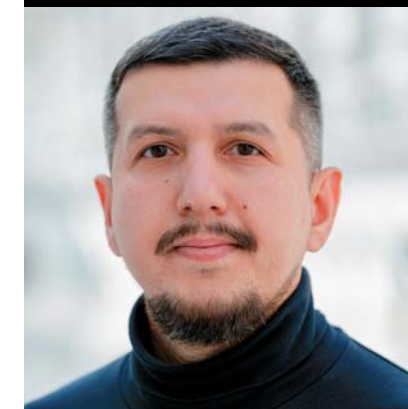
АФОНЮШКИН Василий Николаевич – ветеринарный врач, кандидат биологических наук, заведующий сектором молекулярной биологии Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий РАН, сотрудник лаборатории фармакогеномики Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор 140 научных работ и 20 патентов

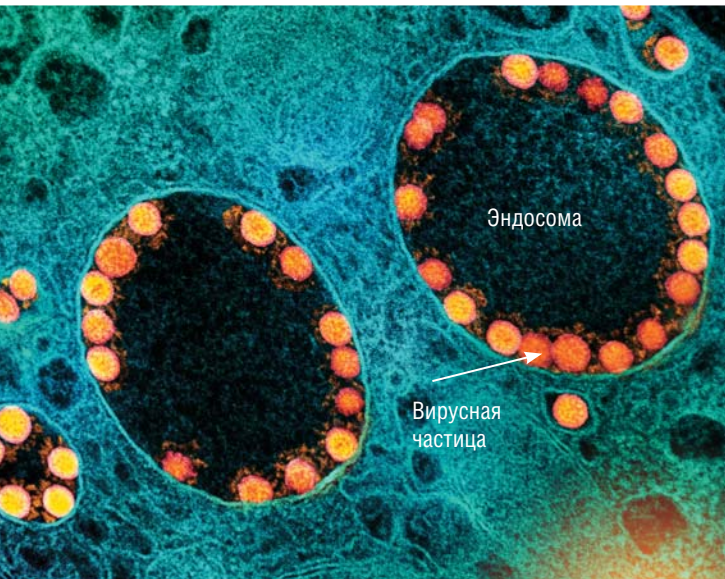
АКБЕРДИН Илья Ринатович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник направления «Вычислительная биология» Научного центра генетики и наук о жизни Университета «Сириус», научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических систем Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН (Новосибирск). Автор и соавтор более 40 научных работ и 6 авторских свидетельств
Фото Медиадом «Сириус»

КИЛЬП Анна Сергеевна – научный сотрудник сектора молекулярной биологии Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий (р.п. Краснообск). Автор и соавтор 17 научных работ и 3 патентов

ЧЕРЕПУШКИНА Виктория Сергеевна – младший научный сотрудник сектора молекулярной биологии Сибирского федерального научного центра агробиотехнологий (р.п. Краснообск). Автор и соавтор 39 научных работ и 2 патентов

© В.Н. Афонюшкин, И.Р. Акбердин, А.С. Кильп, В.С. Черепушкина, 2025





Частицы вируса SARS-CoV-2 в эндосомах (транспортных мембранных клеточных органеллах) инфицированных клеток обонятельного эпителия полости носа. Просвечивающая электронная микроскопия. © CC BY 2.0/ NIAID

Из носоглотки — в кишечник

И все же почему COVID-19 — это кишечная инфекция, если мы заражаемся воздушно-капельным путем, при попадании вируса в *верхние дыхательные пути* — на слизистую оболочку *носовой полости* и *глотки*?

Здесь нужно вспомнить, что в воздухоносных путях и *ротовой полости* вырабатывается в сутки до 2 л слизистого секрета, включая слюну. Осевшие на слизистых оболочках чужеродные частицы и микроорганизмы выводятся оттуда вместе со слизью благодаря колебательным движениям ресничек особых эпителиальных клеток.

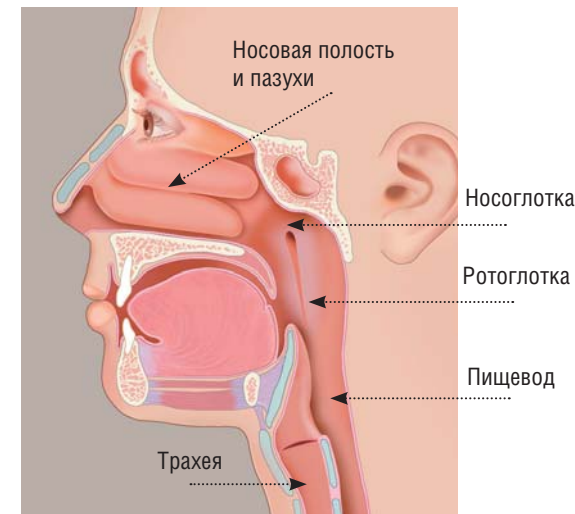
Этот механизм (*мукоцилиарный клиренс*) обеспечивает местную защиту от патогенов при прохождении через воздухоносные пути ~ 12 м³ воздуха. Работает он постоянно, и если вирусные частицы, проникшие в очень небольшом количестве в *нижние дыхательные пути* (*трахею* и *бронхи*), не начнут в них активно размножаться, то будут вынесены с током слизи в ротовую полость и проглочены.

Попавшие в организм воздушно-капельным путем типичные возбудители ОРВИ, такие как *вирусы гриппа* и *аденовирусы*, действительно способны быстро размножиться в нижних дыхательных путях, накапливаясь в бронхах и ткани *легких*. В результате со временем численность этих вирусов в нижних дыхательных путях не падает, а растет, в отличие от многих возбудителей коронавирусных инфекций человека и животных.

Так и коронавирус SARS-CoV-2: за исключением современных *омикрон*-подобных штаммов, он размножается на слизистой трахеи и бронхов с низкой эффективностью (Nakakubo, Kishida, Okuda *et al.*, 2023). Однако добивается успеха на другом фронте.

Как известно, слизистая оболочка полости носа и носовых пазух человека занимает немалую площадь — около 120–200 см², причем до 15 % ее клеток составляют вырабатывающие слизь *бокаловидные клетки*. И в этих клетках, как было установлено, SARS-CoV-2 способен размножаться (Sungnak, Huang, Bécavin *et al.*, 2020).

Носоглоточная область производит в сутки примерно 400–500 мл слизи. Часть ее, по-видимому, высыхает, увлажняя поступающий воздух, но остальная стекает из глубоких отделов носовых пазух в глотку, контактируя с миндалинами. Так что вирусные частицы SARS-CoV-2, попавшие на поверхность верхних дыхательных путей, вместе с этой слизью довольно быстро проглатываются и следуют далее в желудочно-кишечный тракт.



Заражение воздушно-капельным путем

Накопление вирусных частиц в носоглотке и продвижение со слизью в пищевод и желудок

Активное размножение и накопление вирусных частиц в кишечнике

Принципиальная схема, описывающая, по мнению авторов, механизм развития у человека COVID-19, включая пути проникновения, накопления и перераспределения вирусных частиц SARS-CoV-2 в организме. Предполагается, что интерстициальное поражение легочной ткани (пневмонит), которое проявляется рядом нарушений, в первую очередь воспалением стенок альвеол и эндотелия (внутренней клеточной выстилки) легочных капилляров, носит вторичный характер. Основным же источником вирусных частиц в организме является слизистая кишечника

Верхние дыхательные пути включают полость носа и глотку, которая состоит из носоглотки и ротоглотки. Носоглотка — относительно небольшая, но очень важная верхняя часть глотки, ее функция — обеспечивать проведение воздуха в нижние дыхательные пути и первой противостоять атаке патогенов, поступающих воздушно-капельным путем

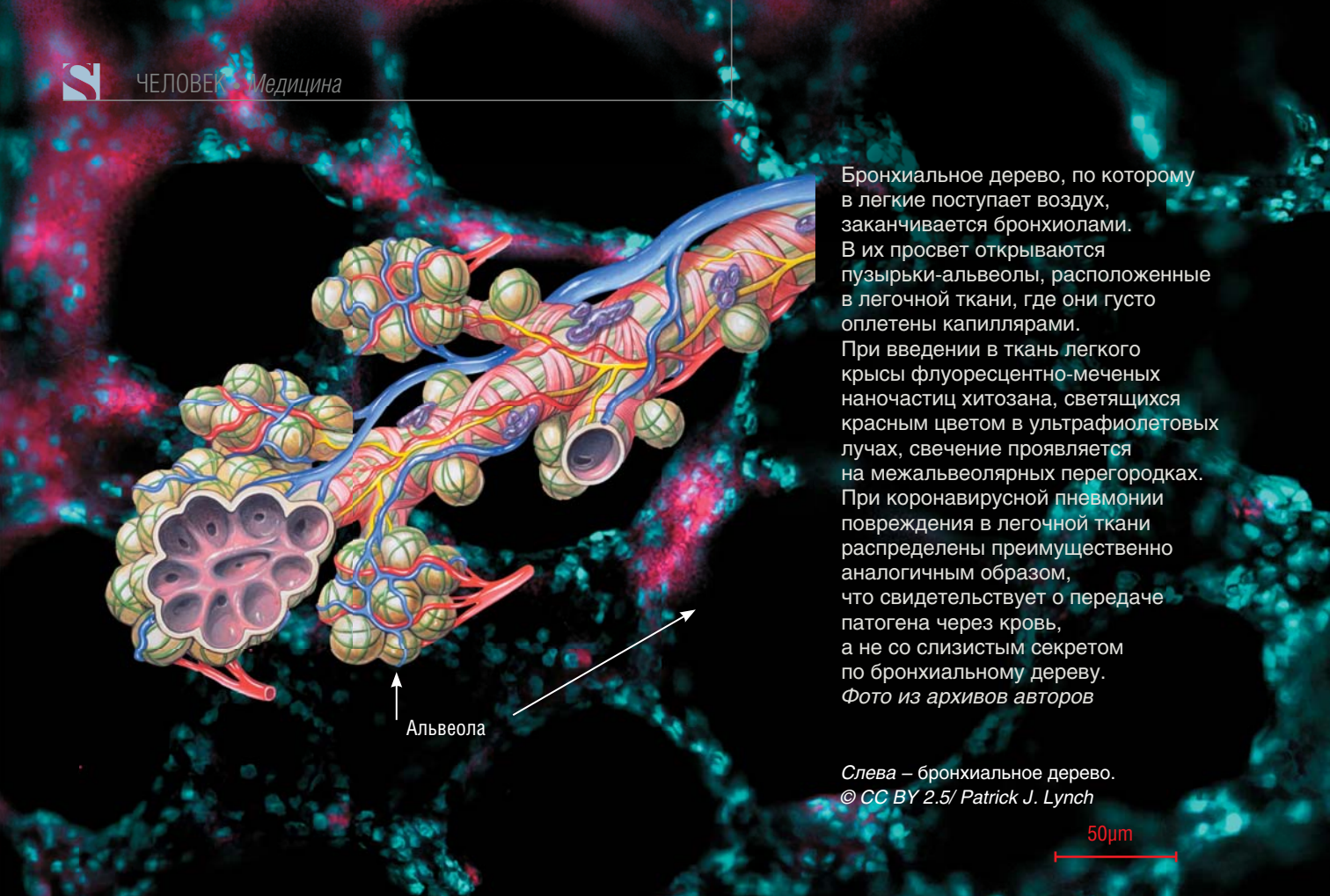
Проникновение вируса по кровеносным сосудам в легкие

Проникновение вируса в кровеносную и лимфатическую систему и далее в малый круг кровообращения, в первую очередь в правое предсердие и желудочек сердца

В первом приближении COVID-19 действительно предстает типичной *острой респираторной вирусной инфекцией* (ОРВИ). Яркие признаки поражения легких, гибель людей с признаками дыхательной недостаточности, сам факт заражения воздушно-капельным путем заставляют отнести болезнь именно к этой группе. Для практических целей такая классификация в целом оправдана: эпидемиологам, заботящимся об ограничении распространения инфекции, важен путь передачи, а реаниматологам нужно спасти человека, задышающего в палате интенсивной терапии.

Неудивительно, что высказанная нами еще в 2019 г. идея, что COVID-19 является скорее кишечной, преимущественно хронической вирусной инфекцией, вызывала недоумение. Позже стало очевидно, что многие процессы в организме человека, зараженного SARS-CoV-2, такие как динамика и последовательность проявления симптомов, можно предсказать исходя из предположения о преимущественном размножении коронавируса в носоглотке и кишечнике. Но хотя эта мысль уже не является крамольной для специалистов, мнение о респираторной природе этой инфекции до сих пор широко бытует даже среди врачей.

И в этом есть немалая опасность. Ведь если относиться к недавней пандемии COVID-19 как к эпидемии острой респираторной инфекции, такой как *грипп*, то можно ожидать, что на некоторое время (после достижения коллективного иммунитета к конкретным патогенам) болезнь отступит. Но при хронической кишечной инфекции мы имеем дело с латентной угрозой — скрытым вирусоносительством.



Бронхиальное дерево, по которому в легкие поступает воздух, заканчивается бронхиолами. В их просвет открываются пузырьки-альвеолы, расположенные в легочной ткани, где они густо оплетены капиллярами. При введении в ткань легкого крысы флуоресцентно-меченых наночастиц хитозана, светящихся красным цветом в ультрафиолетовых лучах, свечение проявляется на межальвеолярных перегородках. При коронавирусной пневмонии повреждения в легочной ткани распределены преимущественно аналогичным образом, что свидетельствует о передаче патогена через кровь, а не со слизистым секретом по бронхиальному дереву. Фото из архивов авторов

Слева – бронхиальное дерево.
© CC BY 2.5/ Patrick J. Lynch

50 μm

Недооценивать носоглоточную область как источник вирусных частиц явно не стоит, но мы это поняли не сразу...

В начальной фазе (4–5 дней от проявления симптомов) инфекционного процесса в мокроте из носоглотки концентрация вирусных частиц SARS-CoV-2, измеряемая по числу копий вирусной РНК (наследственного материала вируса), достигает 10^8 на 1 мл. Что соответствует суточной продукции вирусных частиц в количестве около 10^{10} – 10^{11} копий (Hui, Cheung, Pefera *et al.*, 2020). Это большая величина: попадание в желудочно-кишечный тракт эквивалентного количества вирусных частиц будет сопровождаться активным инфицированием кишечного эпителия.

А дальше все идет по нарастающей. Как известно, объем производства новых вирусных частиц пропорционален числу восприимчивых к патогену клеток, умноженному на их «производственные мощности» (секреторную и белок-синтетическую клеточную активность). Очень большая (100 – 300 м^2) площадь слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в сочетании с активным клеточным синтезом, а также с довольно высокой (2–3 дня) скоростью обновления ткани будут способствовать активному размножению и накоплению в просвете кишечника значительного числа вирусных частиц.

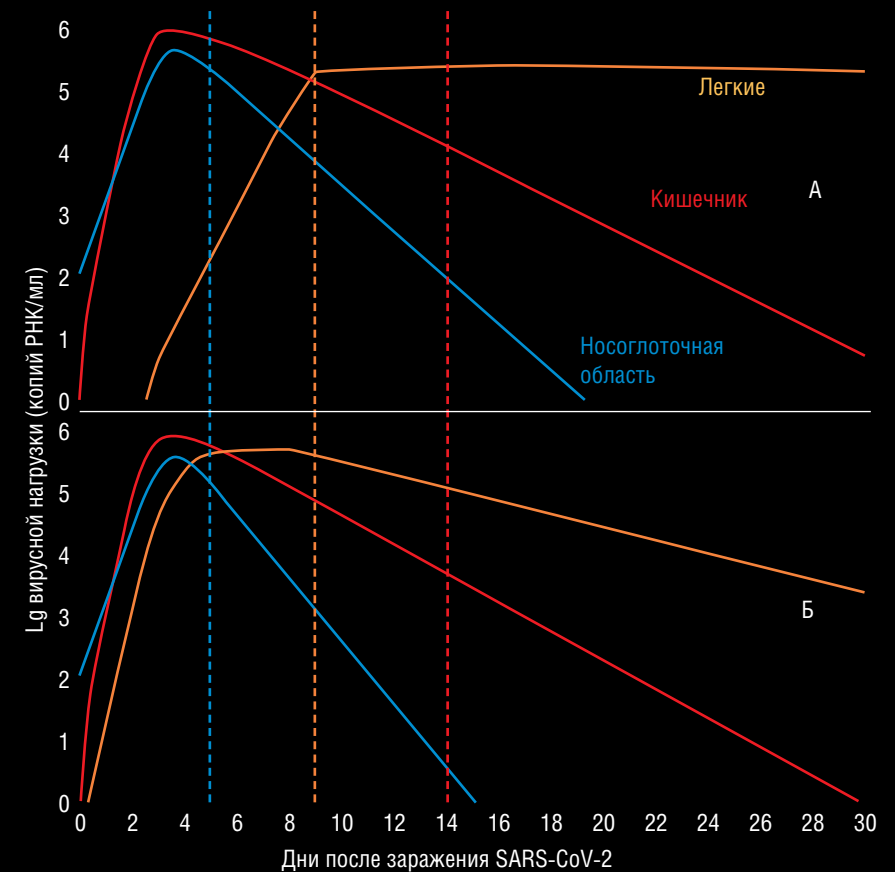
Средний объем секрета, выделяемого слизистой оболочкой нижних дыхательных путей, составляет 10 – 100 мл в сутки, и величина накопленных вирусных частиц в легких теоретически может достигать 10^9 – 10^{10} , т. е. на порядок меньше, чем в кишечнике. При этом, в отличие от желудочно-кишечного тракта, респираторный эпителий легких обновляется реже – примерно каждые 22–35 дней. Соответственно, и скорость белкового синтеза в его клетках, как и скорость очищения альвеол от погибшего эпителия и другого содержимого, включая вирусные частицы, также значительно меньше, чем для слизистой кишечника.

Таким образом, хотя повреждения клеток респираторного эпителия легких могут быть для организма драматичны, совершенно неочевидно, что именно эти клетки являются основным источником вируса не только в организме, но даже в самих легких.

Из кишечника – в легкие

Если интегрировать результаты измерений концентрации SARS-CoV-2 в различных органах и системах с соответствующими данными по количеству и биосинтетическому потенциалу восприимчивых к заражению клеток, то становится очевидно, что накопление вирусных частиц в легких идет преимущественно путем

Математическая модель развития COVID-19 у человека учитывает размножение вируса в трех органах (носоглотке, кишечнике и легких) и транспорт вирусных частиц между ними. На основе численного анализа модели была оценена динамика изменений вирусной нагрузки во время болезни при разных начальных условиях: низком (А) и высоком (Б) поступлении вирусных частиц из носоглотки и кишечника в легкие. Увеличение транспорта в кровоток вирусных частиц из мест с интенсивным размножением вируса приводит к более быстрому росту и достижению более высокого пика численности вируса в легких (Б) по сравнению с его преимущественным эндогенным накоплением в этом органе (А), что согласуется с результатами экспериментов на животных. Пунктирные линии соответствуют времени начала защитного гуморального иммунного ответа в конкретной системе. По: (Afonyushkin, Akberdin, Kozlova *et al.*, 2022)



поступления их с кровью и лимфой, а не из верхних дыхательных путей.

Кстати сказать, аналогичные механизмы перекрестного инфицирования кишечника и легких уже описаны, к примеру, для типичных ОРВИ, вызванных *риновирусами*, а также для инфекции, возбудителем которой служит коронавирус OC43, заражающий людей и крупный рогатый скот (Openshaw, 2009).

Для математического моделирования таких, как выяснилось, неочевидных процессов накопления вирусных частиц мы изучили на лабораторных животных перераспределение внутри легочной ткани инертных микрочастиц вирусных размеров и скорость их выведения из легких.

Как известно, трахея заканчивается *бронхами* – воздухопроводящими путями, которые, разделяясь на все более мелкие ветви, образуют в легких *бронхиальное дерево*. Заканчиваются эти «веточки» *бронхиолами*, в которые открываются просветы *альвеол* – концевой части дыхательного аппарата легких в виде пузырьков, где и осуществляется газообмен с легочными капиллярами.

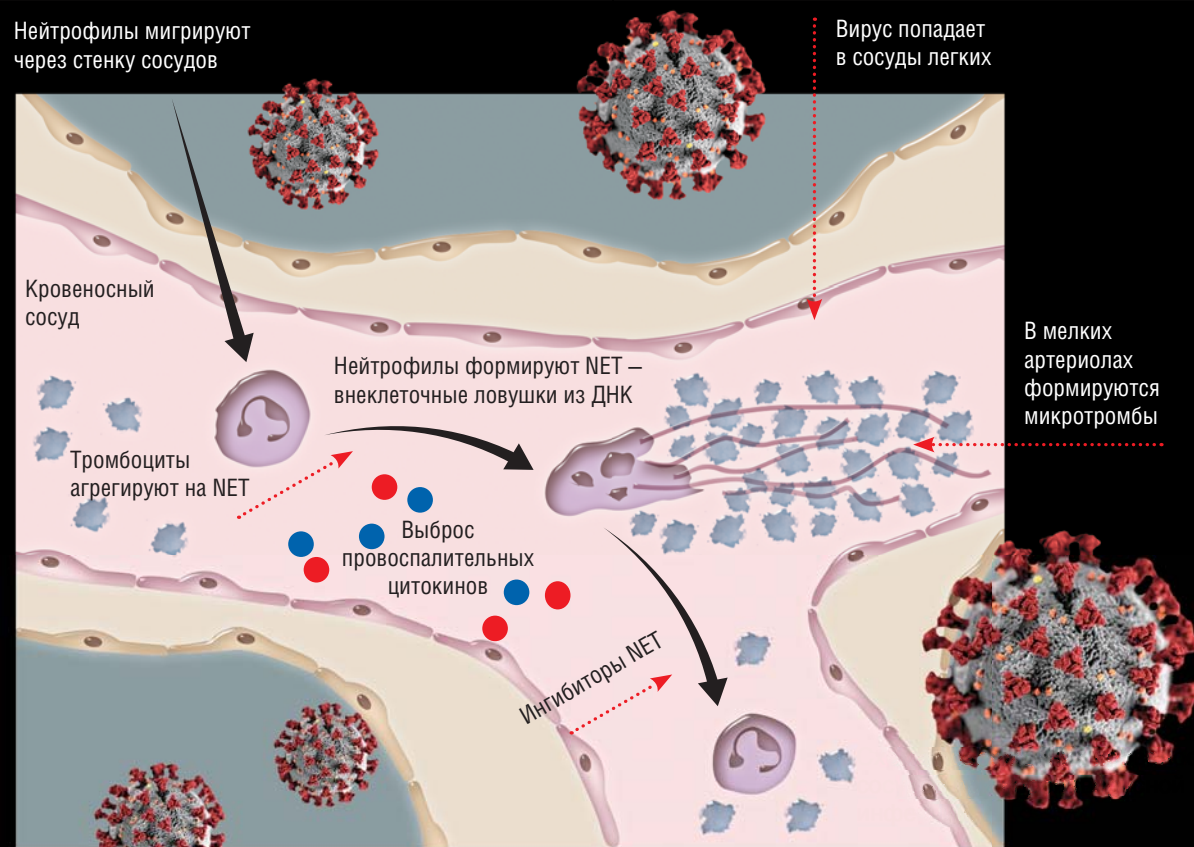
Оказалось, что наночастицы при проникновении непосредственно в легочную ткань сохранялись и перемещались преимущественно в *интерстиции* (заполненном тканевой жидкостью пространстве между клетками респираторного эпителия). Если же они попадали сразу

в просвет *альвеолярных мешочков*, то относительно быстро выводились в бронхиальное дерево.

Полученные результаты означают, что даже альвеолы легких не становятся ловушкой для наноразмерных объектов, не говоря уже о бронхах и бронхиолах, у которых есть механизмы для их удаления. В пользу этого вывода говорят и эксперименты с аэрозольным введением *бактериофагов* (вирусов бактерий, заведомо не способных размножаться в клетках животных), демонстрирующие довольно успешную работу бронхов по очистке от вирусов (Afonyushkin, Akberdin, Kozlova *et al.*, 2022). Турбулентное движение воздуха через разветвленное бронхиальное дерево обеспечивает очень эффективную сорбцию микрочастиц на липкую слизь на стенках трахеи и бронхов. А упомянутый выше мукоцилиарный клиренс удаляет всю прилипшую «грязь» и микроорганизмы.

Так что залогом развития пневмонии при попадании вируса с частицами аэрозоля будет либо способность патогена размножаться непосредственно в клетках бронхов, либо его транспортировка туда, где он сможет успешно размножаться, достигая высокой численности. И для коронавирусов такое место – кишечник.

Довольно быстро с начала коронавирусной пандемии в научной литературе стали появляться данные, что в кровеносных сосудах легких, включая крупные



Подсемейство *Orthocoronavirinae* включает 7 вирусов, способных заражать человека. Из них, помимо пандемийного коронавируса SARS-CoV-2, особо опасны SARS-CoV-1 – вирус атипичной пневмонии, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (атипичную пневмонию), и MERS-CoV – вирус, вызывающий легочные пневмонии (ближневосточный респираторный синдром). Остальные коронавирусы являются возбудителями легких и среднетяжелых ОРВИ

Попадание частиц коронавируса в кровеносную систему легких (через стенку альвеол либо с кровью со стороны кишечника) стимулирует миграцию в сосуды **нейтрофилов** – клеток врожденного иммунитета, при этом сам процесс их проникновения через сосудистые стенки довольно травматичен. Есть версия, что **пневмонии (пневмониту)** предшествует длительный (минимум 5 суток при первичном заражении) инкубационный период, в ходе которого накапливаются специфические Т-лимфоциты, выделяющие провоспалительные белки-цитокины, способные привлечь нейтрофилов. Одна из реакций нейтрофилов состоит в том, что они выбрасывают нити своей ДНК, на которые «нанизаны» антимикробные белки, формируя внеклеточные ловушки (NET, *neutrophil extracellular trap*). На эти нити «прилипают» **тромбоциты** (клетки, инициирующие тромбообразование), активированные все теми же цитокинами. Сомнительно, что эти клетки двигались бы обратно току крови, но при заносе вируса с кровью (к примеру, из кишечника) они могут закупорить артериолы, питающие альвеолы. Считается, что именно нейтрофилы являются ключевым звеном тромбообразования и цитокинового шторма, губительных для заболевших. В качестве противовоспалительного средства при COVID-19 рассматривают антибиотик **доксикалин**, способный тормозить процесс преодоления стенки сосудов нейтрофилами. Он давно используется при коронавирусных инфекциях у животных, однако только врач может оценить риски его применения у человека

Схема повреждения кровеносных сосудов нейтрофилами при коронавирусной инфекции. По: (Con Yost, Zimmerman, Middleton, 2016)

артерии, образуются или наблюдаются **тромбы** или **тромбоэмболы**, блокирующие кровеносные сосуды. Но наивно предполагать, что вирусные частицы из респираторного эпителия легочных альвеол устремляются навстречу току крови и провоцируют тромбообразование (Roog, 2021). Как известно, в этом случае ключевым звеном патологического инфекционного процесса становится вовлечение в тромбообразование клеток крови **нейтрофилов**, которые провоцируют и **цитокиновый шторм** – агрессивную иммунную реакцию организма, приводящую

к развитию обширного системного воспаления (Con Yost, Zimmerman, Middleton, 2016).

Животная «параллель»

При появлении любой новой инфекционной болезни главная задача – максимально быстро понять закономерности ее развития и распространения. Это именно та ситуация, когда фундаментальные исследования и накопленный практический опыт должны предельно быстро превратиться в инструкции, как выжить и спасти людей. Если вы не успели распознать болезнь своевременно, то опоздали, так как локализовать эпидемический очаг уже невозможно. Все, что остается, – приложить все усилия к снижению смертности в условиях почти неограниченного эпидемического процесса.

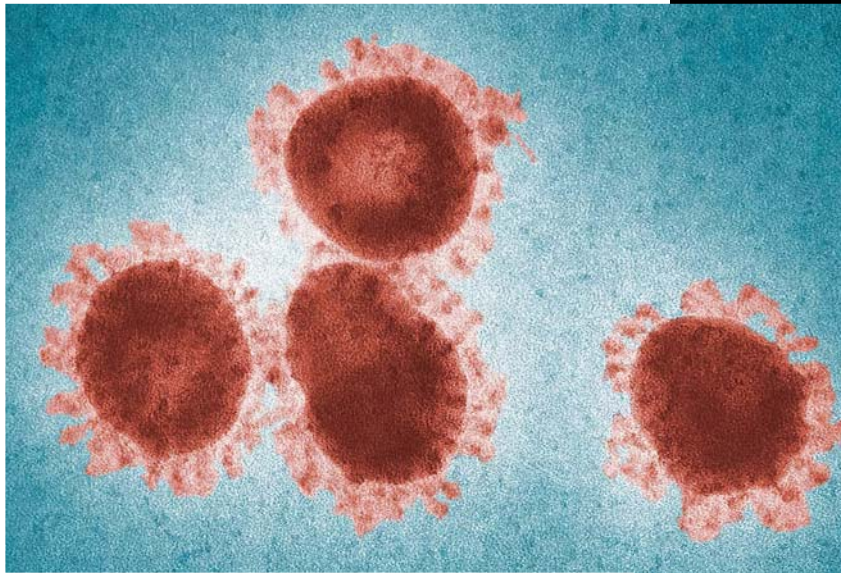
В свое время в Китайской Народной Республике успели вовремя распознать новую инфекцию и локализовать очаг, добившись эффективной ликвидации эпидемии с последующей тотальной иммунизацией населения. Остальной мир не справился с этой задачей.

Обширное подсемейство *Orthocoronavirinae*, к которому относится SARS-CoV-2, входит в семейство *Coronaviridae*. К этому же подсемейству относится целый ряд других коронавирусов, поражающих диких и домашних животных. Коронавирусы вызывают заболевания у многих млекопитающих (летучих мышей, грызунов, кошек, собак, свиней, крупного рогатого скота), а также у птиц (кур, индеек, фазанов, голубей, буревишников и др.)

Когда и как именно COVID-19 пришел в РФ, мы не знаем, и это одна из причин такой высокой цены за эту эпидемию.

Новая, т. е. **эмерджентная**, инфекция – это, по сути, новое научное знание, в том числе фундаментальное. Если опираться только на уже имеющийся научный задел и узких специалистов инфекционного профиля, то вы обязательно пропустите такую инфекцию, что и произошло в большинстве стран мира.

Для своевременного выявления новых инфекций нужна тесная и быстрая кооперация рядовых специалистов – медиков, ветеринаров, муниципальных



Вирусные частицы (вирионы) коронавируса, вызывающего инфекционный бронхит птиц (IBV). Этот высокозаразный патоген поражает домашнюю птицу всех возрастов, влияя на многие системы организма, включая респираторную и половую. *Public Domain/CDC/ Dr. Fred Murphy; Sylvia Whitfield*

Внизу – аномальные яйца всмятку, которые несли куры во время вспышки инфекционного бронхита, вызванного коронавирусом IBV, в родительском стаде. © CC BY-SA 3.0 L. Mahin



администраторов – с учеными и противоэпидемическими службами. Однако опыт и знания людей разных специальностей необходимы и в условиях стационарного неблагополучия, когда «зараза» уже распространилась по стране/миру, особенно на начальном этапе совершенствования путей профилактики и лечения.

Что в этой ситуации могут дать ветеринары? Коронавирусные инфекции домашних животных и птиц достаточно давно известны и являются серьезнейшей проблемой в ветеринарии. И мы можем найти здесь целый ряд параллелей с COVID-19.

Как известно, резкий рост размеров свинокомплексов и птицефабрик шел параллельно с урбанизацией, а концентрация поголовья кур и свиней всегда была (и на сегодня остается) более высокой, чем плотность населения даже в крупных городах. При этом коронавирусные инфекции проявили себя довольно ярко как у кур и свиней, так и у людей именно на фоне увеличения плотности популяции. Так что на примере коронавирусных инфекций у этих сельскохозяйственных животных можно делать прогнозы для человечества.

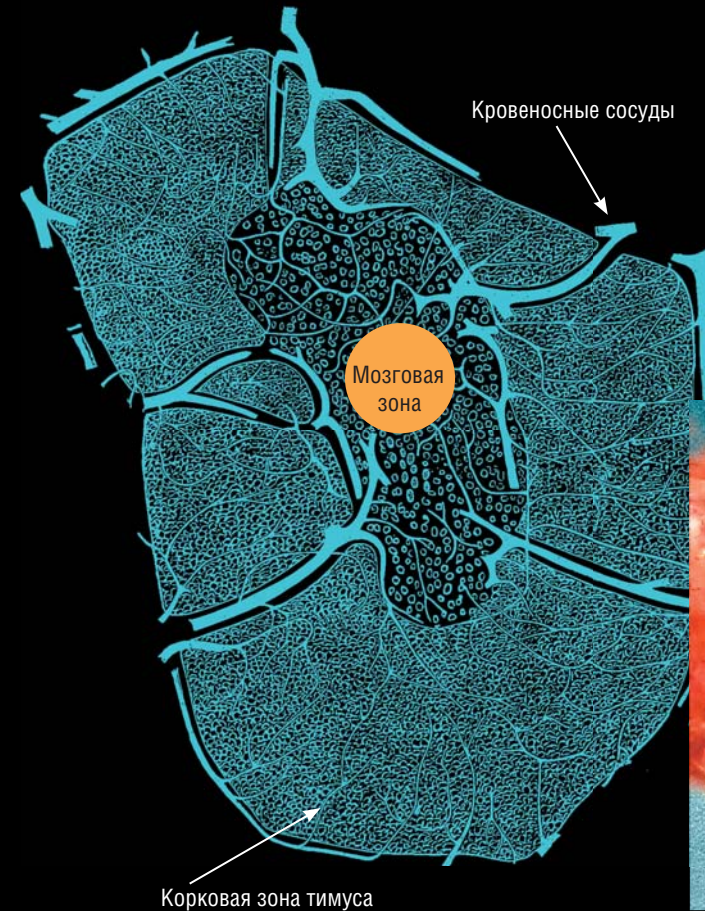
Коронавирусы у свиней и кур

Трансмиссивный гастроэнтерит – известная вирусная инфекция свиней, возбудителем которой является один из коронавирусов (TGEV). В свиноводстве эта болезнь уносит жизни множества животных, в первую очередь молодых. Однако после появления новых штаммов коронавирусов, больше тяготеющих к респираторной системе, ущерб от этой инфекции значительно сократился (Wesley, Woods, Cheung, 1991). Здесь напрашивается явная параллель с резким снижением смертности

среди населения от COVID-19 при возникновении уже упомянутых омикрон-подобных вариантов SARS-CoV-2, «тяготеющих» к верхним дыхательным путям.

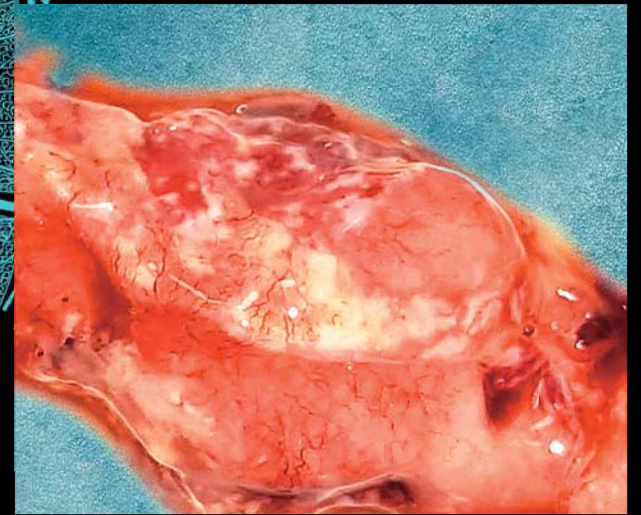
Кажется, что это плюс, однако на самом деле все не так просто. Наряду с такими менее опасными штаммами среди свиней сохранились и традиционные высоковирулентные штаммы TGEV. Для этих вирусов отмечены высокая генетическая изменчивость и способность заражать другие виды. Одна из разновидностей, названная CCoV-HuPn-2018, была обнаружена у собак, а также у пациентов с ОРВИ из Малайзии (Wesley, Woods, Cheung, 1991; Chen, Zhang, Wang *et al.*, 2023).

Если же продолжить аналогию, но уже с курами, то ситуация будет еще менее утешительной. Только благодаря массовой и регулярной вакцинопрофилактике в птицеводстве вспышки массовых коронавирусных инфекций с 80%-й летальностью ушли в прошлое. Постоянно появляются новые штаммы вируса *инфекционного бронхита кур* (IBV) с новыми свойствами, что требует создания соответствующих вакцин. Гонка между патогенами и ветеринарами ведется с переменным успехом. К счастью, среди кур, как и среди ветеринаров, нет антиваксеров...



Тимус (вилочковая железа) млекопитающего состоит из корковой и мозговой зон. *Рис. из кн. H. Gray, T. Pickering «Anatomy, descriptive and surgical» (1887). Public Domain*

Внизу – воспаление тимуса у котенка, зараженного коронавирусами SARS-CoV-2 и FCoV – возбудителем вирусного перитонита кошек. Фото из архивов авторов



Приподнять завесу нашего будущего могут и результаты изучения особенностей протекания коронавирусных инфекций у домашних животных. Так, известно, что вирус IBV поражает *тимус* (вилочковую железу) – один из центральных органов иммунной системы. В его *корковой зоне* размножаются и дифференцируются *Т-лимфоциты* (*Т-клетки*) – ключевые клетки адаптивного иммунитета, играющие центральную роль в защите организма от вирусов, бактерий, раковых клеток и других патогенов. Созревшие Т-лимфоциты мигрируют в центральную *мозговую зону* тимуса, где они проходят *негативную селекцию*, необходимую для уничтожения тех из них, которые могут атаковать собственные клетки организма. Такие лимфоциты, подобно истинным самураям, в норме должны совершить *апоптоз* – программируемое самоубийство.

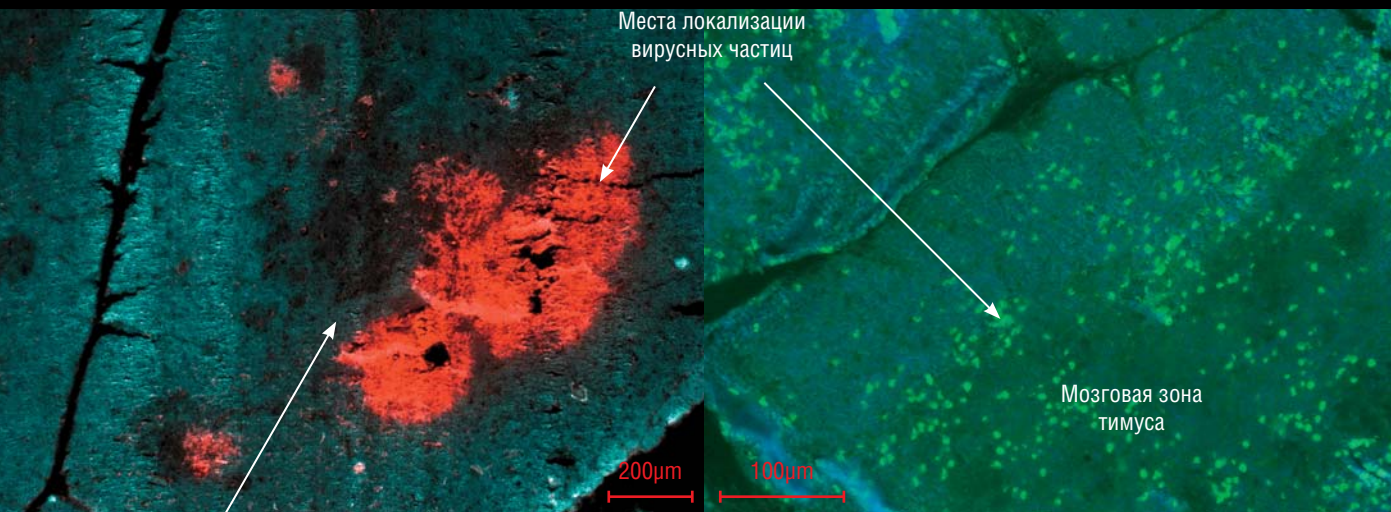
Любопытно, что коронавирус кур весьма избирательно поражает именно мозговую зону тимуса, почти не затрагивая корковую. И нацеленные на него Т-клетки при встрече там с вирусными белками, скорее всего, также самоликвидируются.

Что касается роста аутоиммунных реакций при ковиде, то поражение мозговой зоны в любом случае не может не отразиться на механизмах предотвращения

подобной патологии. Но главное здесь то, что сам коронавирусный «суперантиген» резко повышает риск аутоиммунных реакций, стимулируя все Т-лимфоциты без разбора.

Наш прогноз о поражении тимуса у людей оказался верным, о чем свидетельствует ряд публикаций, причем механизм повреждения был связан в том числе и с упомянутым выше сценарием (Lins, Smaniotto, 2021; Rosichini, Bordoni, Silvestris *et al.*, 2023; Rizvi, Sadhu, Dandotiya *et al.*, 2024). Массовый апоптоз Т-лимфоцитов в тимусе действительно уменьшает спектр инфекционных агентов, которые могут выявить эти иммунные клетки. Не в этом ли кроется причина наблюдаемого сейчас бурного роста заболеваемости такими вирусными инфекциями, как *корь*, сезонный *грипп типа А* и *полиомиелит*?

Важно, что величина тимуса у человека и других позвоночных меняется с возрастом. Он увеличивается до наступления половой зрелости, а затем начинается процесс инволюции: у 70-летнего человека вес тимуса вдвое меньше, чем у новорожденного, и это ведет к ослаблению иммунитета. Очевидно, что нарушение функции этого органа в молодом возрасте чревато долгосрочными эффектами. Каким вырастет нынешнее



Мозговая зона тимуса

С помощью флуоресцентно-меченых антител (слева) и аптамеров (справа) к антигену коронавируса показано, что вирусные частицы локализуются преимущественно в мозговой зоне тимуса. Фото из архивов авторов

поколение детей, столкнувшееся с SARS-CoV-2, покажут только время и дальнейшие исследования.

Хроническое зло

Из всего вышесказанного можно сделать вывод, что коронавирусы с преимущественно кишечной локализацией (т. е. значительная часть штаммов SARS-CoV-2) никуда не денутся. И в этом смысле коронавирусные пневмонии стоит рассматривать как некое осложнение или обострение более классической и массовой кишечной или *назофарингеальной* (носоглоточной) формы заболевания.

Массовая заболеваемость населения привела к формированию специфического иммунитета, благодаря которому встречаемость острых форм COVID-19 резко снизилась. Разница между остро протекающей инфекцией и хронической (к примеру, между гриппом и туберкулезом) есть, и на первый взгляд вторым вариантом болеть «комфортнее». Однако болезнь с длительным течением не может пройти без последствий для организма. В долгосрочной перспективе хронические бактериальные и вирусные инфекции столь же сокрушительно влияют на здоровье и увеличивают риск преждевременной смерти, как и острые.

Но и это еще не все. Любой эпидемический процесс сопровождается резким снижением заболеваемости не только из-за роста числа людей с антителами против патогена, но и в результате появления больных с хроническими формами инфекции без ярко выраженных симптомов. Как правило, «хроника» обусловлена работой *регуляторных Т-лимфоцитов*, ограничивающих

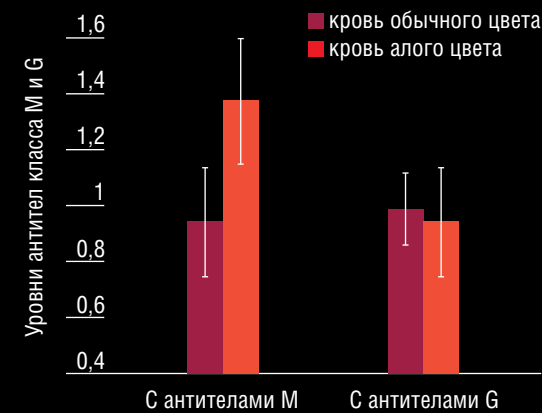
иммунный ответ и интенсивность воспалительных реакций. Длительный контакт с инфекционным агентом начинает стимулировать эти клетки в ущерб *цитотоксическим лимфоцитам* и *В-лимфоцитам*, продуцирующим вируснейтрализующие антитела.

Хронизация инфекции создает иллюзию улучшения: воспаление исчезает, вирусных частиц в организме становится меньше. Однако в некоторых органах и тканях, где работа иммунитета затруднена (головной мозг, яички, почки, суставы), патогены могут сохраняться длительное время. В связи с этим ученые и врачи должны интенсивно изучать патологии, ассоциированные с SARS-CoV-2.

Не стоит думать, что один из самых широко распространенных вирусов, который многократно заражал большую часть населения планеты, после окончания пандемии не будет оказывать влияния на здоровье человечества. Отказ от исследований постковида, разработки новых препаратов, нацеленных на терапию патологий, ассоциированных с этой коронавирусной инфекцией, совершенно не оправдан. Этиотропная, т. е. нацеленная на причину, терапия во все времена была и остается наиболее дешевым и эффективным способом лечения болезней.

Главный враг – иммунная система

Недооценка влияния COVID-19 на здоровье связана и с проблемой его диагностики. При этой болезни в носоглотке вовсе не обязательно будут встречаться диагностически значимые концентрации патогена.



Кровь людей с латентной формой COVID-19 при доступе кислорода приобретает алый цвет. Вверху – средние уровни антител класса М и G у людей с нормальной и алой кровью. Фото из архивов авторов



Алый цвет постковида?

При изучении заболевания COVID-19 у людей наш коллектив случайно сделал любопытное открытие. Собранная от добровольцев кровь в некоторых пробирках в течение 2 часов неожиданно становилась алой, похожей на артериальную – такого в доковидные времена не наблюдали ни мы, ни наши коллеги. Мы не смогли игнорировать такой необычный симптом, затрагивающий значительную часть клеток крови, который преимущественно встречался у людей без симптомов коронавирусной пневмонии. При этом у пациентов в инфекционных больницах с гипоксией на фоне COVID-19 кровь была почти черного цвета.

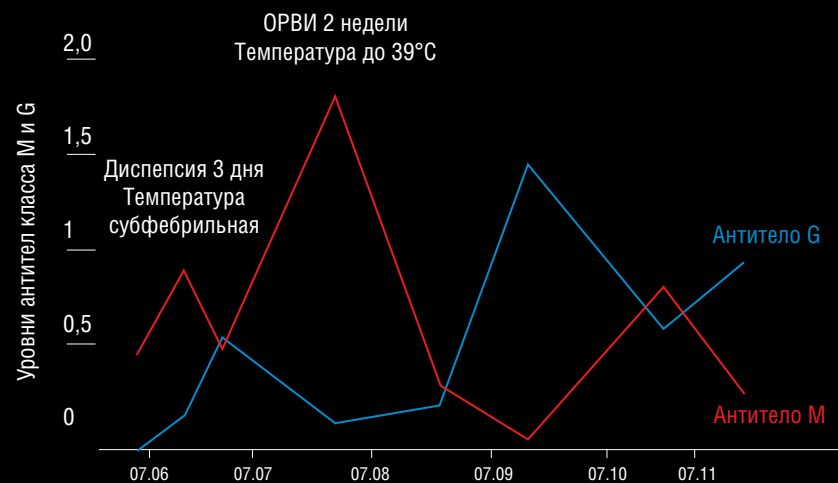
Оказалось, что в этом странном явлении нет никакой магии. Вирус SARS-CoV-2 способен стимулировать в клетках синтез фермента *карбоангидразы* (Zolfaghari, Falak, Bahreini, 2020; Deniz, Uysal, Capasso, 2023). Повышенная активность этого фермента приводит к ускоренному распаду *углекислоты* (H_2CO_3) на углекислый газ и воду. В результате в пробирке с доступом к кислороду (с открытой крышкой или незаполненной доверху) кислотность среды довольно быстро сдвигается в щелочную сторону. А в такой ситуации гемоглобин лучше связывает кислород, превращаясь в светло-алый *оксигемоглобин*, характерный для артериальной крови.

У людей с пневмонией такого эффекта нет из-за накопления *молочной кислоты* ($C_3H_6O_3$), так как при дефиците кислорода окисление углеводов часто останавливается именно на этом этапе. Кровь у таких пациентов более кислая, и гемоглобин хуже связывает кислород. В этом есть глубокий смысл: в зонах локальной гипоксии кислород быстрее высвобождается из эритроцитов, насыщая ткани. В контексте нашей темы важен сам факт наличия таких изменений у людей без симптомов болезни или с симптомами постковида и нереспираторных патологий, ассоциированных с заражением SARS-CoV-2. Напрашивается вопрос: можно ли сохранить здоровье, если твой костный мозг, где происходит кроветворение, так или иначе затронут вирусной инфекцией? Теме постковида, к сожалению, до сих пор уделяется недостаточно внимания, хотя она очень важна для множества людей во всем мире

И в этом смысле ПЦР-диагностика, основанная на измерении в образце нуклеиновых кислот (наследственного материала вируса), является малочувствительным методом. Во-первых, вирус распределен в организме неравномерно, а во-вторых, чтобы уверенно выявить возбудителя болезни в биологической жидкости, концентрация вирусных частиц должна составлять несколько тысяч на 1 мл.

В этом плане более перспективно выглядят методы, основанные на определении защитных белков – *антител класса М*, которые появляются в крови при первом контакте с вирусным агентом и почти при любой его локализации. Еще более надежен метод выявления *сероконверсии* – выработки (прироста) антител при болезни (для этого анализ крови нужно сдать двукратно: в начале заболевания и через 1–2 недели после).

Например, судя по некоторым публикациям, на начальный период пандемии уровень «серопревалентности [положительного результата теста на антитела] населения составил 10,7 % <...> У переболевших COVID-19 специфические антитела выявлялись в 57,1 % случаев. Контакт с больным COVID-19 сопровождался сероконверсией в 1,5 раза чаще, чем в среднем по популяции. У бессимптомных лиц с позитивным результатом ПЦР сероконверсия составила 42,3 %. Среди серопозитивных волонтеров доля



Динамика образования антител к фрагменту N-белка SARS-CoV-2 у одного из волонтеров-коллег демонстрирует последовательный прирост антител классов М и G на фоне отсутствия респираторных симптомов, но с нарушением пищеварения. Спустя два месяца, когда уровень антител G снизился до фоновых значений, инфекция проявилась с яркой воспалительной реакцией и симптомами ОРВИ. Вирусный антиген предоставлен М.Л. Филипенко (ИХБФМ СО РАН)



Клетка, инфицированная вирионами SARS-CoV-2 (оранжевого цвета), погибает в результате апоптоза. Сканирующая микроскопия. © CC BY 2.0/NIAID

бессимптомного течения инфекции достигла 87,6%» (Попова, Ежлова, Мельникова и др., 2021).

Но что такое 10,7% людей с антителами в ситуации, когда клиническое заболевание респираторной формой инфекции далеко не всегда сопровождается появлением *антител класса G*, отвечающих за долговременную защиту организма от инфекции? Такая цифра говорит лишь о невысокой чувствительности методов диагностики, основанных на выявлении антител, и заниженных оценках удельной доли заразившихся людей. Сам факт прироста антител намного информативнее, особенно в настоящее время.

Любопытно, что в анамнезе у многих наших коллег имеются жалобы на предшествующие «классическому ковиду» симптомы типа «понос», «гипертензия» и т. д. Благодаря группе волонтеров, сдававших кровь ежемесячно после появления COVID-19 в Китае, мы знаем, что в первую волну у некоторых людей типичному заболеванию предшествовал всплеск антител, т. е. сероконверсия, свидетельствующая об ранее состоявшемся знакомстве с патогеном. Более остро повторное заболевание протекало потому, что при респираторной форме инфекции именно активация иммунной системы вызывает большинство повреждений в легких.

Вот такой парадокс: чем сильнее иммунный ответ, тем более острым может быть воспаление. Быстрое (за сутки-двое) протекание COVID-19 также может быть связано с тем, что сами его симптомы появляются поздно – как раз в момент формирования специфического иммунитета. И этим инфекция отличается от многих классических ОРВИ, при которых симптомы заболевания прогрессируют пропорционально концентрации вируса в организме и затухают при активации иммунитета.

С помощью численных расчетов моделей, разработанных благодаря тесному сотрудничеству ветеринаров, математиков и эпидемиологов, мы поняли, что характер

течения заболевания определяется текущим иммунным статусом в таких органах и системах организма, как кишечник, носоглотка и легкие. Так что воспаленная ротовая полость или хронические лор-заболевания, сопровождаемые активацией иммунной системы, резко повышают риск тяжелого воспаления легких при заражении SARS-CoV-2 (Gutierrez-Camacho, Avila-Carrasco, Martinez-Vazquez *et al.*, 2022; Al-Maweri, Alhajj, Halboub *et al.*, 2023).

В заключение мы представляем читателям ряд практических рекомендаций по сохранению здоровья по теме этой статьи.

Что касается диагностики COVID-19, то из-за низкой чувствительности лабораторных инструментальных методов необходимо делать акцент на *эпидемиологической диагностике* COVID-19, которая фокусируется на более широком понимании заболеваемости и факторов, влияющих на нее. Это относится и к небольшим коллективам: если у нескольких контактных лиц синхронно появились одинаковые симптомы, то резонно предположить, что они, скорее всего, вызваны одной и той же причиной. Наличие признаков COVID-19 у большинства членов семьи, а положительного лабораторного теста – только у некоторых также дает повод считать этот диагноз подтвержденным у всех. Методы лечения и профилактики следует применять исходя из этих предпосылок.

Разумно проводить и ретроспективную диагностику перенесенного ковида по приросту антител (сероконверсии), учитывая вероятность постковида. Лучше заранее знать причину плохого самочувствия, чтобы адекватно отреагировать.

Если говорить о лечении и профилактике осложнений этой болезни, то на фоне высокой температуры не нужно применять индукторы синтеза *интерферонов*, так как эти защитные белки вырабатываются при температуре

тела выше 38 °C и их количество растет с ростом температуры. Однако их можно использовать для профилактики инфекции у контактных лиц.

А вот применять при ковиде антибиотики для «профилактики» пневмонии не следует, так как они повреждают *микробиоту* (сообщество микроорганизмов) кишечника, одна из функций которого – участие в регуляции работы иммунной системы. Использовать их при вирусной пневмонии – в принципе не очень умное решение. В случае же коронавируса, который изначально накапливается в кишечнике, такие препараты могут лишь усугубить воспаление легких.

Кроме того, прием антибиотиков на фоне COVID-19 может спровоцировать *вторичные* антибиотикоустойчивые бактериальные инфекции. Для профилактики бактериальных осложнений вирусной пневмонии пациентам обычно назначают антибиотики «попроще», чаще всего *бета-лактамы* (*пенициллины*, *цефалоспорины* и др.) И в случае ухудшения состояния в больницу попадают люди с лекарственно-устойчивой микробиотой, включая патогенную (например, *клебсиелл*). Нарушение микробиоты может также спровоцировать развитие *микозов*, вызываемых грибами.

Одно из возможных исключений – антибиотик *доксциклин*. Как говорилось выше, основной мишенью для профилактики тромбообразования и развития цитокинового шторма – самых опасных, угрожающих жизни негативных процессов острого течения COVID-19 – являются иммунные клетки нейтрофилы. А доксициклин способен тормозить выход нейтрофилов из кровеносных сосудов в ткани.

Горячий вопрос – вакцинация против COVID-19. Здесь есть риск получить вакцину на фоне бессимптомной инфекции, поэтому требуется предварительная диагностика (выявление антител класса М или всех классов антител к SARS-CoV-2). Такой тест стоит делать и при многих других заболеваниях, которые могут быть спровоцированы заражением коронавирусом (*сахарный диабет*, *гипертония*, *депрессия*, *нарушение зрения*, *памяти*, *расстройство кишечника*, *сонливость*, *одышка*, *слабость* и т. д.).

Ну и последнее, и самое важное: сегодня на планете нет фактора, который бы оказывал такое негативное влияние на здоровье и действовал бы так же массово, как COVID-19. И к этому нужно относиться соответственно.

Литература

Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А. и др. Анализ серопревалентности к SARS-CoV-2 среди населения Владимирской области в период эпидемии COVID-19 // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2021. № 2. С. 29–35.

Afonyushkin V. N., Akberdin I. R., Kozlova Y. N. *et al.* Multicompartmental Mathematical Model of SARS-CoV-2 Distribution in Human Organs and Their Treatment // *Mathematics*. 2022. V. 10 (11). P. 1925.

Yost C. C., Zimmerman G. A., Middleton E. A. Inhibiting Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Immune Injury and Pathologic Clotting. URL: <https://discovery.med.utah.edu/2016/inhibiting-neutrophil-extracellular-traps-nets-in-immune-injury-and-pathologic-clotting/>

Deniz S., Uysal T. K., Capasso C. *et al.* Is carbonic anhydrase inhibition useful as a complementary therapy of Covid-19 infection? // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021. V. 36 (1). P. 1230–1235.

Gutierrez-Camacho J. R., Avila-Carrasco L., Martinez-Vazquez M. C. *et al.* Oral Lesions Associated with COVID-19 and the Participation of the Buccal Cavity as a Key Player for Establishment of Immunity against SARS-CoV-2 // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022. Sep 9. V. 19 (18). P. 11383.

Rosichini M., Bordon V., Silvestris D. A. *et al.* SARS-CoV-2 infection of thymus induces loss of function that correlates with disease severity // *J. Allergy Clin Immunol.* 2023. Apr. V. 151 (4). P. 911–921.

Zolfaghari Emameh R., Falak R., Bahreini E. Application of System Biology to Explore the Association of Neprilysin, Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), and Carbonic Anhydrase (CA) in Pathogenesis of SARS-CoV-2 // *Biol. Proced. Online*. 2020. V. 22. P. 11.

Vernia F., Ashktorab H., Cesaro N. *et al.* COVID-19 and Gastrointestinal Tract: From Pathophysiology to Clinical Manifestations // *Medicina (Kaunas)*. 2023. Sep 24. V. 59 (10). P. 1709.