

# VARIATIONS OF THE COVID-19 CLINIC, RHABDOMYOLYSIS, AS ONE OF THE CAUSES LEADING TO AKI-ACUTE RENAL PATHOLOGY (ARF-ACUTE RENAL FAILURE) IN COVID-19. THE TIME OF THE APPEARANCE OF THE «CYTOKINE STORM», THE CAUSES OF MULTIPLE ORGAN FAILURE IN COVID-19

Aliyeva R.A.<sup>1</sup>, Alieva G.A.<sup>2</sup> (Republic of Azerbaijan)

Email: Aliyeva369@scientifictext.ru

<sup>1</sup>Aliyeva Rahmiya Arif - Ophthalmologist,  
DEPARTMENT OF OPHTHALMOLOGY, NAKHCHIVAN REPUBLICAN UNITED HOSPITAL, NAKHCHIVAN;  
<sup>2</sup>Alieva Govhar Arif – Urologist,  
REPUBLICAN CLINICAL UROLOGICAL HOSPITAL NAMED AFTER M.D. JAVADZADEH, BAKU,  
REPUBLIC OF AZERBAIJAN

**Abstract:** this article was written by us, based on our scientific and clinical studies on COVID-19, as well as our own medical experience on the treatment of patients with COVID-19. In it, we showed some variations in the clinic of this disease and indicated the numerous clinical symptoms that we encountered in the treatment of patients with COVID-19, which had not been noted before us. We found that in more than half of patients with COVID-19, one of the earliest volumes is myalgia (muscle pain in the upper and lower extremities, shoulders, lower back, chest, more often, throughout the body). It manifests itself as severe muscle pain throughout the body even before the onset of other symptoms of COVID-19, or rather, by the end of the incubation period and in the initial period of COVID-19 and continues throughout the disease. As a result of our clinical studies, we came to the conclusion that myalgia is one of the symptoms of myositis, polymyositis, and idiopathic inflammatory myopathy (belonging to the group of systemic connective tissue diseases) resulting from one of the most insidious complications of COVID-19 «cytokine storm». The time of the onset of the «cytokine storm» corresponds to the end of the incubation period and the beginning of the onset of the main clinical symptoms of COVID-19 (the initial period of COVID-19). Based on this, we recommend starting during this period the main treatment for COVID-19!

We also pointed out that myositis, polymyositis and idiopathic inflammatory myopathy are the causes of several clinical symptoms of COVID-19. We pointed out that one of the causes of AKI (acute renal pathology) in patients with COVID-19 is rhabdomyolysis. And also in it, we indicated the causes of multiple organ failure and pulmonary complications in COVID-19, and indicated ways to prevent them. On the basis of our clinical studies, we announced the possibility of successful treatment of patients with COVID-19 (along with widely used drugs for treating patients with COVID-19) using drugs used in the treatment of myositis, polymyositis in the treatment, idiopathic inflammatory myopathy, systemic connective tissue diseases.

**Keywords:** COVID-19, cytokine storm, myalgia, rhabdomyolysis, AKI.

## ВАРИАЦИИ КЛИНИКИ COVID-19. РАБДОМИОЛИЗ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН, ПРИВОДЯЩИХ К ОПП - ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ (ОПП - ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ) ПРИ COVID-19. ВРЕМЯ ПОЯВЛЕНИЯ «ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА», ПРИЧИНЫ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ COVID-19

Алиева Р.А.<sup>1</sup>, Алиева Г.А.<sup>2</sup> (Азербайджанская Республика)

<sup>1</sup>Алиева Рахмия Ариф гызы – офтальмолог,  
глазное отделение,  
Нахичеванская автономная республиканская больница, г. Нахичевань;  
<sup>2</sup>Алиева Гевхар Ариф гызы – уролог,  
Республиканская клиническая урологическая больница имени М.Д. Джавадзаде, г. Баку,  
Азербайджанская Республика

**Аннотация:** эта статья написана нами на основе проведенных нами научно-клинических исследований над COVID-19, а также нашего собственного врачебного опыта по лечению больных COVID-19. В ней мы показали некоторые вариации клиники этого заболевания и указали многочисленные клинические симптомы, с которыми мы столкнулись при лечении больных COVID-19, которые до нас не были отмечены. Мы обнаружили, что больше чем у половины больных COVID-19 одним из ранних симптомов является миалгия (мышечные боли в верхних и нижних конечностях, плечах, пояснице, в грудной клетке, чаще, по всему телу). Она проявляется выраженными болями в мышцах по всему телу еще до появления остальных симптомов COVID-19, точнее, к концу инкубационного периода и в начальном периоде COVID-19, и продолжается на протяжении заболевания.

*В результате наших клинических исследований мы пришли к выводу: миалгия является одним из симптомов миозита, полимиозита, и идиопатической воспалительной миопатии (относящиеся к группе системных заболеваний соединительной ткани), появляющихся в результате одного из самых коварных осложнений при COVID-19 «цитокинового шторма». Время наступления «цитокинового шторма» соответствует концу инкубационного периода и началу появления основных клинических симптомов COVID-19 (начальный период COVID-19). Исходя из этого, мы рекомендуем именно в этот период начать основное лечение COVID-19!*

*Мы указали, что миозит, полимиозит и идиопатическая воспалительная миопатия являются причинами нескольких клинических симптомов COVID-19. Мы указали, что одной из причин ОПП (острая почечная патология), у больных COVID-19 является рабдомиолиз. А также мы указали причины, приводящие к полиорганной недостаточности и легочным осложнениям при COVID-19, и указали пути их предупреждения. На основе наших клинических исследований мы заявили о возможности успешного лечения больных COVID-19 (наряду с широко используемыми препаратами для лечения больных COVID-19) с использованием в лечении препаратов, применяемых в лечении миозита, полимиозита, идиопатической воспалительной миопатии, системных заболеваний соединительной ткани.*

**Ключевые слова:** *коронавирус, цитокиновый шторм, миалгия, рабдомиолиз, ОПП.*

УДК 616.91

**Введение:** Пандемия COVID-19 - текущая глобальная пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. Вспышка впервые была зафиксирована в Ухане, Китай, в декабре 2019 года. 30 января 2020 года ВОЗ объявила эту вспышку, а 11 марта - пандемией. По состоянию на 26 сентября 2020 года, в ходе пандемии было зарегистрировано свыше 32,8 млн случаев заболевания в более чем в 188 странах и территориях; более 1 миллиона человек скончалось и более 24,2 млн выздоровело. В основном вирус SARS-CoV-2 передается при тесном контакте, чаще всего через небольшие капли, образующиеся при кашле, чихании и разговоре. Передача может также происходить через более мелкие капли, которые способны оставаться взвешенными в воздухе в течение более длительных периодов времени (дым и пыль). Реже возможно заражение после прикосновения к загрязнённой поверхности, а затем к лицу. Инфицированный наиболее заразен в течение первых трёх дней после появления симптомов, хотя распространение возможно и до появления симптомов, а также через людей, не проявляющих симптомов.

К распространённым симптомам относятся - лихорадка, кашель, anosmia (потеря обоняния). Возможные осложнения COVID-19 [76]: острый респираторный дистресс-синдром, от 15 % до 33 %; острая дыхательная недостаточность, 8 %; острая сердечная недостаточность, от 7 % до 20 %; вторичная инфекция, от 6% до 10%; острая почечная недостаточность, от 14 % до 53 %; септический шок, от 4 % до 8%; кардиомиопатии, у 33% критических; диссеминированное внутрисосудистое свёртывание, у 71% погибших; осложнения беременности, не исключаются. Ученые из Университета Джорджа Вашингтона определили биомаркеры, говорящие о повышенном риске смерти от COVID-19. Такими биомаркерами оказались:

- интерлейкин-6, противовоспалительный цитокин, который стимулирует иммунный ответ. Его уровень в крови повышается при воспалительных и некоторых онкологических процессах;
- D-димеры - белки, которые образуются в процессе растворения кровяных сгустков. Механизм их выработки запускается одновременно с процессом формирования тромба;
- С-реактивный белок, который вырабатывается в ответ на воспаления и играет защитную роль;
- ЛДГ (лактатдегидрогеназа) - фермент, необходимый для выработки молочной кислоты. Он важен для заживления поврежденных тканей; ферритин-белок, который используется для переноса железа в организме. Железо, в свою очередь, важно для красных кровяных телец, переносящих кислород. Избыток или нехватка ферритина говорят об анемии или инфекции, которая нарушает функцию кровяных клеток. Наибольший риск смерти имел место тогда, когда уровень ЛДГ был больше 1200 ед/л, а уровень D-димера был выше 3 нг/мл.

#### **Актуальность проблемы.**

Сегодня весь мир борется с COVID-19, против которого нет на сегодняшний день никакой стандартной схемы лечения и специальной вакцины, прошедшей клинические испытания. День ото дня число жертв COVID-19 увеличивается. В последней информации на 7 декабря INTERFAX.RU число выявленных случаев заражения COVID-19 в мире с начала пандемии достигло на 8:00 по Москве понедельника 67 063 428 случая, свидетельствуют данные американского университета Джонса Хопкинса. Во всем мире число умерших от COVID-19 выросло за сутки до 1 536 023, выздоровело более 43 млн человек.

#### **Цель исследования.**

Эта статья написана нами с целью показать, что в результате наших клинических исследований мы пришли к выводу:

- появление одного из признаков COVID-19 - миалгия по всему телу, на первый взгляд «безобидный» симптом, является главной подсказкой уже действующего «цитокинового шторма» (виновника всех осложнений при COVID-19). Поэтому, чтобы не упускать «золотое время» «для спасения больных COVID-19, рекомендуем, как можно раньше (с момента появления изнуряющих мышечных болей) начать основное целенаправленное

лечение COVID-19. А также отметили, что миозит, полимиозит, идиопатическая воспалительная миопатия при COVID-19, могут появляться в результате высокой, длительной (на протяжении 14 и более дней) стойкой, изнуряющей температуры «злокачественной гипертермии», а также инфекционного, бактериального, септического, токсического травматического процесса;

- миозит, полимиозит и идиопатическая воспалительная миопатия, под воздействием выше указанных нами патологических факторов, являются причинами нескольких клинических симптомов COVID-19, таких как: мышечные боли, мышечная слабость (проявляется при приседании, вставании, при посадке в транспорт, подъеме по лестнице, неуклюжей походке, затруднении глотания, поперхивании, нарушении речи, поражении кожи: эритематозные шелушащиеся высыпания над локтевыми и коленными суставами, инфаркты и отечность околоногтевого ложа, а также поражение суставов, проявляющихся в виде симметричного неэрозивного артрита мелких суставов кистей и лучезапястных суставов, реже – коленных и локтевых, поражение сердца-кардиомиопатия, сухость слизистых, потемнение цвета мочи коричневого цвета, цвета «темного чая»). В лабораторных исследованиях обнаруживается рабдомиолиз (миоглобинемия), миоглобинурия, увеличение содержания КФК, МВ-фракции КФК, альдолазы, ЛДГ, АЛТ, АСТ, также повышение концентрации креатинина и мочевины, ускорение СОЭ, повышение С реактивного белка;

- определение в крови Антинуклеарного фактора (АНФ) на HEp-2 клеточной линии, по нашим выводам, может быть подсказкой появления «цитокинового шторма» в лабораторных условиях;

- возможность успешного лечения больных COVID-19 (наряду с широко используемыми препаратами для лечения этих больных) с использованием препаратов, применяемых в лечении, миозита, полимиозита, идиопатической воспалительной миопатии, системных заболеваний соединительной ткани. Например, из ряда Нестероидных противовоспалительных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства/агенты, НПВП, НПВС), противовоспалительных и иммуномодулирующих средств, иммуносупрессий, экстракорпоральные методы очищения, а также (глюкокортикоидами) дексаметазон, а в тяжелых клинических течениях COVID-19, при недостаточной эффективности терапии глюкокортикоидами (пульс терапия при COVID-19, недопустима в связи с многочисленными тромбообразованиями при COVID-19) назначать цитостатики (препарат выбора при интерстициальном фиброзе легких- циклофосфан, в остальных случаях - метотрексат). Для поддерживающей терапии можно использовать низкие дозы аминохинолиновых препаратов, а также для преодоления резистентности (неэффективности) можно использовать иммуноглобулины. Или другие схемы лечения миозита, полимиозита, идиопатической воспалительной миопатии и системных заболеваний соединительной ткани;

- одной из причин развития ОПП-острая почечная патология (ОПН-острая почечная недостаточность) при COVID-19, является рабдомиолиз (миоглобинемия);

- идиопатическая воспалительная миопатия, появляющиеся в последствии «цитокинового шторма» у больных COVID-19, является одним из главных причин, приводящих к полиорганной недостаточности;

- миозит, полимиозит (при появлении на коже патологических изменений, полидерматит), идиопатические воспалительные миопатии, появляющиеся в последствии «цитокинового шторма» и при воздействии патологических факторов, о которых мы отметили выше, могут привести к одному из тяжелейших осложнений, часто встречающегося при COVID-19, такого как поражение легких - слабость дыхательной мускулатуры. Поражение легких может привести к гиповентиляции, что в свою очередь, обуславливает высокий риск развития пневмонии, интерстициальной болезни легких (быстро прогрессирующий синдром фиброзирующего альвеолита, интерстициальный легочный фиброз);

- озноб может оказаться одним из ранних признаков септицемии догоспитального этапа и требует немедленного тщательного обследования и при необходимости госпитализации больного;

- в классификации COVID-19 недопустимы деления на легкие и тяжелые формы заболевания. Так как по нашему выводу в результате анализа клинического течения COVID-19, даже больных с легкой клинической формой надо считать тяжелыми;

- один и тот же вид коронавируса SARS-COV-2 способен проявить себя одновременно в разных клинических формах, не подвергаясь модификации;

- иммунитет, вырабатываемый после COVID-19, стойкий и повторное заболевание невозможно. Так как, анализируя клиническое течение COVID-19 и следя долгое время после выздоровления (примерно девять месяцев) за нашими пациентами, мы не встречались с повторными заболевшими. Даже при повторном, тесном контакте с больными COVID-19 эти люди повторно не заболели. Исходя из этого, мы пришли к выводу, что COVID-19 надо отнести к острым инфекционным заболеваниям (таким как детские инфекционные заболевания: корь, краснуха, скарлатина, ветрянка (ветряная оспа), свинка (эпидемический паротит) и коклюш). Как правило, ребенок заболевает детскими инфекциями только один раз, затем у него вырабатывается стойкий иммунитет на всю жизнь. Благодаря иммунологической памяти (способность иммунной системы запоминать первый контакт организма с антигеном и реагировать на его повторное поступление более быстрой и интенсивной реакцией, направленной на его удаление) у больных COVID-19 повторное заражение невозможно;

- предупреждать врачей о высоких процентах погрешности, в результате полученного ответа теста, проведенного для обнаружения COVID-19. Указать, что среди больных COVID-19, с высокими процентами погрешности, в результате полученного отрицательного ответа теста, проведенного для обнаружения COVID-19, составляют больные, заранее получившие азитромицин и больные с осложнением в легких;

- коронавирус SARS-COV-2 ведет себя, как симбиоз «корь» и «ТБЦ». По этой причине люди перенёвшие вакцинации БЦЖ (в основном трижды) и заранее для профилактики получившие инъекции гамма глобулина редко болеют COVID-19. Учитывая это, мы с момента появления COVID-19, в нашем регионе, точнее с начала марта 2020 года, основываясь на своем многолетнем опыте лечения разных видов гриппа и заболеваний вирусной этиологии, успешно лечили больных COVID-19, по своей лекарственной схеме, куда включили азитромицин по 500 мг один раз в день 7 дней, а затем, рифампицин по одной капсуле два раза в день (утром и вечером) 5 дней у взрослых, дексаметазон 1мл в/м один раз в день 3 дня, анаферон-жевательные таблетки по схеме, указанной в инструкции этого препарата, тайлолхот, нимесил, таблетки парацетамол, а также симптоматическое лечение и обильное питье.

**Материалы и методы исследования.** Мы проводили анализ, ссылаясь на наши клинические исследования, а также для объяснения темы мы обратились к медицинской литературе о миалгии, миозите, полимиозите, идиопатической воспалительной миопатии, системных заболеваниях соединительной ткани, «цитокиновом шторме» и ДВС-синдроме.

#### **Обсуждение материала и выводы.**

Основываясь на результатах наших клинических исследований, мы для облегчения работы врачей, дали свой вариант классификации клинического течения COVID-19. Ниже мы изложили составленную нами классификацию, разделяя ее на пять периодов:

1) Инкубационный период – охватывает отрезок времени от момента заражения до проявления клинических симптомов COVID-19. В большинстве случаев, он составляет около пяти дней, но может варьироваться от двух до 14 дней.

2) Начальный период - начало появления клинических симптомов, длительность этого периода от трех до пяти дней.

3) Период, отличающийся выраженностью основных симптомов. Этот период может продлиться от одной до двух недель.

4) Период выздоровления – делится на две формы - обычную и затяжную форму. Обычная форма проходит гладким течением, без особых осложнений и остаточных явлений. Ее продолжительность варьируется от двух недель до одного месяца. Затяжная форма чаще всего встречается у людей с сильно пониженным иммунитетом, у пожилых людей, у людей с коморбидным состоянием (гипертония, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, цереброваскулярные заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования, психические нарушения, морбидное ожирение, Туберкулез, СПИД, травмы/хирургическая патология). Продолжительность этого периода от двух до пяти месяцев. Через два или три месяца (в отдельных случаях и больше) после “выздоровления” могут быть обострения COVID-19-, а это ошибочно могут принять за «повторное заражение».

5) Реабилитационный период. Период восстановления функций всех органов и системы организма пациента. Ведение этого периода требует от лечащего врача внимательность, т.к. от этого зависит дальнейшая судьба пациента (продолжительность жизни, устранение остаточных явлений, предупреждение поздних осложнений, таких как обширный инфаркт миокарда, инсульт).

А также по тяжести клинического течения, условно делим COVID-19:

1) Бессимптомное течение. У этих больных, заболевание проходит без каких-либо признаков болезни. Только при профилактической цели обследования, обнаруживается положительный тест на COVID-19.

2) С легким течением. В основном, у этих больных заболевание проходит с незначительным недомоганием и субфебрильной температурой в течение от трех до пяти (иногда и больше) дней и легко поддается лечению.

3) С клиническим течением средней тяжести. К ним относятся те больные, у которых клинические симптомы выражены, но без особых осложнений. При своевременном лечении эти больные поддаются лечению без затруднений.

4) С тяжелым клиническим течением. К ним относятся больные с тяжелейшими осложнениями COVID-19, но при своевременном и правильном выборе лечения, этих больных можно вылечить.

5) С крайне тяжелым течением, больные с коморбидным состоянием. При своевременном и правильном выборе лечения, с подключением опытной бригады врачей (в составе реаниматолог, анестезиолог, кардиолог, фтизиатр, пульмонолог, аллерголог, ревматолог, нефролог, инфекционист, эндокринолог, невропатолог, гематолог, гепатолог и при необходимости другие специалисты) этих больных можно спасти, но с большим трудом.

б) Со злокачественным, молниеносным течением. По-нашему мнению, у этих больных вследствие «цитокинового шторма» подключаются все осложнения COVID-19, включая ДВС-синдром. Этих больных, могут спасти только опытные бригады врачей в составе вышеуказанных нами специалистов. Больные с

молниеносной течений, в основном бывают молодые пациенты (от 18 до 25 лет). По нашему мнению, причиной проявления молниеносной формы COVID-19 у молодых, может быть чрезмерная иммунная реакция, которая сильнее и опаснее чем у взрослых. Так как при COVID-19 у них, в последствии «цитокинового шторма», подключается чрезмерный защитный механизм, приводящий к тяжелым осложнениям. По этой причине молодые пациенты COVID-19 должны наблюдаться под контролем участкового врача.

В результате анализа, наших клинических исследований, мы обнаружили, что в многих регионах больных COVID-19 с лихорадкой, в течение трех дней предпочитают оставлять без лечения, считая лихорадку защитной реакцией организма против вируса. Считают, что таким образом организм сам справиться с вирусом. Этот подход недопустим при COVID-19. Бездействием врач при лихорадке у больных COVID-19, может упустить «золотое время» для спасения больного. Мы не хотим повториться, указывая те клинические симптомы COVID-19, которые уже довольно широко опубликованы в медицинской литературе и в интернет ресурсах. Наряду с уже опубликованными симптомами COVID-19 мы хотим донести к сведению широкой медицинской публики, те клинические симптомы, с которыми мы часто сталкивались в своей клинической практике. Хотим заметить, что основные из них не были до нас опубликованы. Ниже мы указываем эти симптомы: миалгия (мышечные боли) в пояснице, в верхних и нижних конечностях, в плечах, в межреберных мышцах (чаще по всему телу), мышечная слабость, проявляющая в виде затруднения вставании со стула и кровати, посадке в транспорт, подъеме по лестнице, затруднение при причесывании; затрудненная ходьба - «ношение тяжести» в нижних конечностях; затруднения глотания; поперхивание; выраженное утомление, вялость; потемнение цвета мочибурного коричневого цвета, цвета «темного чая»; быстрое похудание, значительная потеря веса (12-15 кг за период заболевания); густая, прозрачная мокрота как «стекло»; обильное потоотделение; сильные выпадение волос; неврологические нарушения; сонливость; нарушения глотания (центрального происхождения); онемение рук, ног (легко проходящая после назначения клексана или fахiраgиn, при повышении Д димера и свертываемости крови, под строгим наблюдением коагулограммы и остальными клинико-лабораторным показаниями крови; нарушение памяти-кратковременная ретроантероградная амнезия; Пигментация кожных покровов, потемнение кожи или (синюшность) цианоз кожных покровов; психические расстройства начиная с легкой раздражительностей, вплоть до (маниакальной депрессии) биполярное расстройства-Bipolar disorder, нарушение сна, ночные кошмары зрительные и слуховые галлюцинации; озноб (может быть подсказкой септицемии.); падение А/Д-(может быть подсказкой септицемии.); депигментация околоногтевых зон (единичные случаи); жжение в гениталиях (сухость слизистых вагины); боли в языке «ощущение язвы на языке»; постоянная изнуряющая температура, тошнота; сухость кожных покровов, шелушение эпидермиса, особенно в области локтей; сухость слизистых (носоглотки, вагины); высокая, длительная, стойкая, изнуряющая больных, температура; тупые боли в обеих почках; олигоурия; полиурия; дизурия; потеря обоняния и вкуса (одновременно!); герпес окружность рта, губ; вирусный конъюнктивит; нарушение речи; поражение кожи: эритематозные шелушащиеся высыпания над локтевыми и коленными суставами; поражение суставов, проявляющихся в виде симметричного неэрозивного артрита мелких суставов кистей и лучезапястных суставов, реже – коленных и локтевых-больные жалуются на интенсивные боли в суставах; поражение сердца кардиомиопатия.

На лабораторном уровне при COVID-19, вместе с симптомами уже опубликованными в разных медицинских и интернет ресурсах, мы часто обнаруживали миоглобинемия (рабдомиолиз), миоглобинурию, снижение в крови витамина Д, гипоалбуминемия, гипопроteinемия, гиперкалемия, лейкоцитурия, протеинурия (редко), микрогематурия, гипокальциемия, повышения креатинина в крови, повышения мочевины в крови.

Анализируя клиническое течение COVID-19, осложнения, встречающиеся при COVID-19, делим на **ранние и поздние осложнения**.

**Ранние осложнения** приходятся на начало инкубационного периода до реабилитационного периода. К ним мы отнесли: «Цитокиновый шторм», ДВС-синдром, кардиомиопатии, интерстициальная болезнь легких (быстро прогрессирующий синдром фиброзирующего альвеолита, интерстициальный легочный фиброз), сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок, носовые кровотечения, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность, острая сердечная недостаточность, полиорганная недостаточность, ОПП-острая почечная патология, обширный инфаркт миокарда, инсульт, кровохарканье, или гемоптизис, откашливание мокроты с кровью из гортани, бронхов или лёгких.

**Поздние осложнения**, то есть осложнения после выздоровления COVID-19. К этой группе мы отнесли: сильное выпадение волос, обильное потоотделение, хроническую усталость, пигментацию кожных покровов, потемнение кожи, цианоз, инсульт, обширный инфаркт миокарда, психические нарушения, начиная от раздражительности вплоть до маниакальной депрессии, ночные кошмары, зрительные и слуховые галлюцинации, нарушение памяти, кратковременную антероретроградную амнезию, ДВС-синдром.

Мы знаем, что входные ворота возбудителя коронавирусной инфекции - это эпителий верхних дыхательных путей, глаза, эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ-2). Рецепторы АПФ-2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря,

подвздошной кишки, сердца, ЦНС. Однако основной и быстро достижимой целью являются альвеолярные клетки 2-го типа легких, что определяет развитие пневмонии. Установлено, что диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к поражению головного мозга. Изменения обоняния (гипоосмия) у пациентов на ранней стадии заболевания может свидетельствовать как о поражении ЦНС, так и об отеке слизистой носоглотки. При анализе клинических течений у разных больных COVID-19, мы обнаружили, что среди заболевших в одной и той же семье, инфицированных одним и тем же штаммом (не подвергаясь никакой модификации) SARS-CoV-2, у разных членов семьи, клиническое течение заболевания проявляет себя разными клиническими симптомами. Мы заметили, что у разных многодетных семей, одновременно с другими членами семьи, у одного члена семьи COVID-19 прошло с потерей обоняния и вкуса, выраженными желудочно-кишечными расстройствами (изнурительной тошнотой, диареей, рвотой, глубокой интоксикацией и лихорадкой (по анамнезу этот пациент страдал хроническим колитом). У другого члена той же семьи заболевание прошло незначительным недомоганием и субфебрильной температурой, у другого члена той же семьи заболевание протекало с потерей обоняния и вкуса, сухим кашлем, одышкой, высокой температурой, выраженными мышечными болями по всему телу, потемнение цвета мочи, цвета «темного чая», слабость, общими недомоганиями (в анамнезе этого пациента имелся хронический бронхит), у другого члена той же семьи высокой температурой, тяжелой ангиной, признаками глубокой интоксикации, олигоурией, изнурительной тошнотой, потемнением цвета мочи (в анамнезе этого пациента долгое время страдал от хронического тонзиллита), у другой семьи, у одного члена заболевание прошло выраженными мышечными болями с высокой температурой, болях в почках, олигоурией, потемнением цвета мочи от бурно-красного до коричневого цвета. У другого члена той же семьи заболевание прошло с потерей обоняния и вкуса, легкими недомоганиями, у другого члена той же семьи, заболевание протекало без каких-либо клинических симптомов. У него только тест на COVID-19 был положительным. Мы это объясняем тем, что в зависимости от иммунитета, хронического заболевания и бактериальной флоры уже имеющихся у человека, а также в зависимости от места внедрения и активации вируса в организме, при заражении одним и тем же штаммом SARS-CoV-2, у разных членов семьи, клиническое течение заболевания проявляет себя разными клиническими симптомами. А также у одной трети больных, в период болезни и после выздоровления, отмечается психические расстройства, начиная с легких раздражительности до маниакальной депрессии, слуховой и зрительной галлюцинации, ночные кошмары. Притом эти психические нарушения остаются на долгое время.

Анализируя клиническое течение больных COVID-19, мы обнаружили;

- причинами желудочно-кишечных расстройств, кроме патогенных бактерий, нередко является глубокая интоксикация, сепсис, повышение креатинина, мочевой кислоты, нарушение электролитного баланса крови (развитие ОПН) и ДВС синдром т.д.

- больные с бронхиальной астмой, вопреки наличию хронического процесса в бронхах, в сравнении с другими людьми, реже болеют COVID-19. Самое удивительное то, что даже среди заболевших COVID-19, больные, страдающие бронхиальной астмой, легко переносят заболевания в сравнении с другими хроническими больными. Мы этот феномен объясняем тем, что круглый год больные, страдающие бронхиальной астмой, принимают противоаллергические-антигистаминные препараты, антиастматические, противовоспалительные, особенно гормональные препараты, поливитамины. Поэтому риск заражения SARS-CoV-2 у них меньше. И даже при заражении они переносят COVID-19 легче, чем другие.

Одним из ранних симптомов COVID-19, является миалгия.

Миалгия (от *myalgia*; греч. *mys*, *muos* мышца и греч. *algos* боль) - симптом, выраженный болью мышц (в определенных группах или диффузная). Может быть вызван разными причинами; возможна связь с нарушением проницаемости клеточной мембраны, воспалительными процессами.

По результатам наших клинических исследований миалгия (мышечные боли) по всему телу, при COVID-19 появляется:

- как один из симптомов миозита, полимиозита, идиопатической воспалительной миопатии, проявляющийся при COVID-19 в последствии «цитокинового шторма»

- на фоне высокой, длительной температуры - «злокачественной гипертермии» с воздействием инфекционного, бактериального, септического, токсического, травматического (при COVID-19, СПС-синдром) фактора.

Для выяснения темы мы ниже изложили краткую информацию об этих патологических факторах;

- Цитокиновый шторм или гиперцитокинемия — это потенциально летальная реакция иммунной системы, характеризуемая быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением защитными клетками различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов. Иначе говоря, «Цитокиновый шторм» — это состояние, когда иммунная система организма, желая защищаться от чужеродного «захватчика», дает слишком сильный ответ. Если говорить примитивным языком, организм «сходит с ума» и начинает стремительно разрушать сам себя, что может привести к смерти, так что на отказ работы легких как раз влияет этот шторм. Центральную роль в нем играет молекула интерлейкин-6, являющаяся одним из его инициаторов. Это очень важная молекула — без нее организм не мог бы давать

иммунный ответ, однако, когда этих молекул слишком много, ответ оказывается чрезмерно сильным, в результате чего повреждаются жизненно важные органы»

Еще в своей первой медицинской научной статье о COVID-19 мы отметили, что макролиды предупреждают цитокиновый шторм. Для макролидов характерны не только антибактериальное, но и противовоспалительное и иммуномодулирующее свойства: ингибирование «окислительного взрыва», в результате чего уменьшается образование окисляющих соединений и как следствие, снижается способность повреждать собственные ткани и бактериальные клетки (у азитромицина этот эффект в меньшей степени выражен, чем у других макролидов); ингибирование синтеза и секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-1, -6, -8, фактор некроза опухоли – альфа (ФНО-а), что способствует увеличению секреции противовоспалительных интерлейкинов-2, -4, -10; также макролиды препятствуют адгезии бактерий к поверхности клеток макроорганизма и тормозят экспрессию факторов вирулентности, а по степени влияния на фагоцитоз и киллинг нейтрофилов, (особенно против хламидий) азитромицин занимает первое место по сравнению с другими макролидами. В своей практике мы лечили больных по своей лекарственной схеме еще с начала марта 2020 г. Благодаря нашей лекарственной схеме (азитромицин по 500 мг один раз в день -7 дней, а затем, рифампицин по одной капсуле два раза в день (утром и вечером) -5 дней у взрослых, дексаметазон 1мл в/м один раз в день - 3 дня, анаферон-жевательные таблетки по схеме указанной в инструкции этого препарата, тайлолхот, нимесил, таблетки парацетамол, а также симптоматическое лечение, обильное питье. При тяжелых больных инфузионная терапия, дезинтоксикационная. противовоспалительная и т.д., с в/в введением антибиотиков широкого спектра действия, витамины и т.д. У больных с коморбидным состоянием, к лечению должно быть подключены препараты, использованные при хронических заболеваниях для каждого больного индивидуально. Лечение больных COVID-19, должно проводиться как можно раньше). Применяя свою схему при лечении COVID-19, мы успешно вылечили наших больных.

А также мы отметили, что основа патогенеза миозита, полимиозита, и идиопатических воспалительных миопатии при COVID-19, тесно связана с нарушениями иммунной системы и повышенной выработкой антител к структурам собственных клеток. Аутоантитела к компонентам ядра клеток – антинуклеарные антитела (АНА)– взаимодействуют с нуклеиновыми кислотами и белками ядра, антигенами цитоплазмы, что проявляется воспалительными изменениями в тканях и органах, болями в суставах и мышцах, выраженным утомлением, потерей веса, кожными изменениями.

Для объяснения темы, мы изложили краткую информацию о системных заболеваниях соединительной ткани:

Системные заболевания соединительной ткани, или диффузные заболевания соединительной ткани, группа заболеваний, характеризующихся системным типом воспаления различных органов и систем, сочетающимся с развитием аутоиммунных и иммунокомплексных процессов, а также избыточным фиброобразованием.

Группа системных заболеваний соединительной ткани включает в себя следующие заболевания: системная красная волчанка, системная склеродермия, диффузный фасциит, дерматомиозит (полимиозит) идиопатический, болезнь (синдром) Шегрена, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), ревматическая полимиалгия, рецидивирующий полихондрит, рецидивирующий панникулит (болезнь Вебера-Крисчена).

В настоящее время доказано, что при системных заболеваниях соединительной ткани происходят глубокие нарушения иммунного гомеостаза, выражающиеся в развитии аутоиммунных процессов, то есть реакций иммунной системы, сопровождающихся появлением антител или сенсibilизированных лимфоцитов, направленных против антигенов собственного организма (аутоантигенов).

В основе аутоиммунного процесса лежит иммунорегуляторный дисбаланс, выражающийся в угнетении супрессорной и увеличении «хелперной» активности Т-лимфоцитов с последующей активацией В-лимфоцитов и гиперпродукцией аутоантител самой различной специфичности. При этом патогенетическая активность аутоантител реализуется через комплементзависимый цитолиз, циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы, взаимодействие с клеточными рецепторами и в итоге приводит к развитию системного воспаления.

Таким образом, общность патогенеза системных заболеваний соединительной ткани-нарушение иммунного гомеостаза в виде неконтролируемого синтеза аутоантител и образования иммунных комплексов антиген-антитело, циркулирующих в крови и фиксирующихся в тканях, с развитием тяжелой воспалительной реакции (особенно в микроциркуляторном русле, суставах, почках и пр.).

Кроме близкого патогенеза, для всех системных заболеваний соединительной ткани являются характерными следующие черты как, мультифакториальный тип предрасположения с определенной ролью иммуногенетических факторов, связанных с шестой хромосомой, единые морфологические изменения (дезорганизация соединительной ткани, фибриноидные изменения основного вещества соединительной ткани, генерализованное поражение сосудистого русла- васкулиты, лимфоидные и плазмноклеточные инфильтраты и др.), схожесть отдельных клинических признаков, особенно в ранней стадии болезни (например, синдром Рейно), системность, полиорганность поражения (суставы, кожа, мышцы, почки, серозные оболочки, сердце, легкие), общие лабораторные показатели активности воспаления - общие групповые и характерные для каждой болезни иммунологические маркеры, близкие принципы лечения (противовоспалительные средства,

иммуносупрессия, экстракорпоральные методы очищения и пульскортикостероидная терапия в кризовых ситуациях).

Исходя из анализа вышеуказанных нами причин, мы пришли к выводу, что именно идиопатическая воспалительная миопатия является одной из главных причин, приводящих к полиорганной недостаточности.

Миозит – это комплекс патологических изменений, которыми проявляется воспаление скелетных мышц.

В зависимости от локализации воспалительного процесса выделяют следующие формы миозита:

1) миозит мышц шеи, в результате которого из-за имеющегося болевого синдрома ограничиваются повороты и наклоны головы.

2) миозит поясничных мышц характеризуется появлением боли в пояснице, которая усиливается в положении стоя и во время наклонов туловища.

3) миозит мышц верхних или нижних конечностей чаще всего наблюдается поражением икроножных мышц

4) миозит жевательных мышц. Данный вид миозита в некоторых случаях может привести к ограничению приема пищи, так как боль возникает не только во время жевания, но иногда и при открытии рта.

5) миозит проявляется появлением боли в пораженных мышцах, которая усиливается при движении и ощупывании. В большинстве случаев боль имеет ноющий или тупой характер. Кроме того, отмечается снижение мышечной силы, которое проявляется появлением мышечной слабости.

У больных COVID-19, мы обнаружили все вышеуказанные формы миозита. Среди жалоб у больных, в большинстве случаев, нами было отмечено, боли в мышцах по всему телу, боли в поясничных мышцах, в нижних конечностях, затруднение ходьбы, чувство «ношение тяжести» ног, мышечная слабость. Почти во всех случаях больные жаловались на потемнение мочи, «коричневого» цвета или, цвета «темного чая». У большинства этих больных, при лабораторных исследованиях мочи, элементы крови - эритроциты не были обнаружены. В лабораторных анализах, были обнаружены миоглобинемия, миоглобинурия. Для выяснения темы мы ниже дали краткую информацию:

Миоглобин - один из самых опасных среднемолекулярных токсинов, образующихся при рабдомиолизе. Он элиминируется путем клубочковой фильтрации, но гиперконцентрация его в моче в кислой среде вызывает образование нерастворимых конгломератов, блокирующих ее отток в канальцах. Внутриканальцевая гипертензия приводит к проникновению фильтрата в интерстиций, т.е. интерстициальному отеку и ишемии тубулярного эпителия, вызывающей развитие острого канальцевого некроза. Миоглобин, имеющий молекулярную массу около 18 800 Да, в норме непредсказуемо по скорости элиминируется печенью. Референтные лабораторные нормы для этого белка до 72 мкг/л (т.е. «следы»), почечный порог – 150–170 мг/л. Поскольку величина миоглобина соответствует спектру молекул средней массы, его удаление из организма возможно при проведении экстракорпоральной гемокоррекции. Миоглобинурии составляют обширную группу заболеваний с различной этиологией, патогенезом, клинической картиной. Первичные-идиопатическая (возникает в любом возрасте, может быть спровоцирована токсическими препаратами, вакцинацией, инфекцией и т.д.). Вторичные миоглобинурии - травматические (краш-синдром, электротравма); вследствие ишемии мышечной ткани, комбинированные формы

По литературным данным при первичных миоглобинуриях миоглобин поступает в мочу через 2-24 часа и определяется в течение 2-3 суток. При травматической миоглобинурии миоглобин одновременно поступает в кровь и мочу в больших количествах, развивается острая почечная недостаточность.

Рабдомиолиз-синдром, развивающийся вследствие повреждения скелетной мышцы с появлением в результате этого в крови свободного миоглобина (миоглобинемия). Миоглобин крови фильтруется клубочками почек и появляется в моче (миоглобинурия), что может привести к развитию ОПП-острую почечную патологию (ОПН-острая почечная недостаточность).

Рабдомиолиз (миоглобинемия) у которого причинами появления могут быть-Синдром длительного сдавления, электролитные нарушения (гипокалиемия, гипофосфатемия), миопатия, полимиозит, дерматомиозит, злокачественная гипертермия, злокачественный синдром при приёме некоторых ЛС (анестетики, фенотиазины, ингибиторы MAO), травмы, ишемия мышц при окклюзии артерий или сердечно-сосудистой недостаточности, инфекционные заболевания, вирусы (ветрянки), бактерии, СПС-синдром.

Клиническая картина зависит от степени тяжести рабдомиолиза. При лёгких формах патология со стороны мышц может быть не выявлена, при этом диагностируют состояние по изменениям в крови. В более тяжёлых случаях возникают боль в мышцах, слабость и отёчность мышц [3].

Попадание продуктов распада мышц в кровоток приводит к нарушениям электролитного состава, что вызывает тошноту, рвоту, растерянность, кому или нарушение ритма сердца. Моча может быть тёмной (чайного цвета), что обусловлено наличием миоглобина в ней. При повреждении почек уменьшается или отсутствует образование мочи, как правило, через 12-24 часа после повреждения мышц [4], [5].

При анализе, проведении и лечении больных COVID-19 в разных клиниках, мы обнаружили, что больных COVID-19 находящихся в реанимации, длительное время держат в одном положении. А это может привести к СПС-синдрому позиционного сдавления и в результате этого усугубить рабдомиолиз. А это ухудшит состояние

больного и усугубит дыхательную недостаточность. Поэтому, положение тела таких больных следует менять через каждые 2 часа.

Для выяснения темы мы ниже изложили краткую информацию о СПС (Синдром позиционного сдавления). Синдром позиционного сдавления (СПС) возникает в результате давления на мягкие ткани массы собственного тела при вынужденном положении. Это дало основание ряду авторов определить данное состояние как: «позиционная компрессионная травма». Местные изменения при развитии СПС характеризуются: - нарушением циркуляции крови и лимфы, ишемией тканей, лимфостазом; - нарушением тканевого метаболизма, ишемическим повреждением нервных волокон, нарушением обменных процессов и гибелью мягких тканей; - повреждением клеточных мембран и попаданием в кровоток продуктов протеолиза (миоглобин, креатинин, гистамин, ионов калия, магния т.д.) Общие изменения обусловлены:

- расстройством функции ЦНС нейрогуморального генеза;
- расстройством кровообращения, гипотонией, нарушением микроциркуляции;
- нарушением дыхательной функции – гиповентиляцией с развитием дыхательной и циркуляторной гипоксии;
- нарушением гомеостаза – метаболическим и дыхательным ацидозом, нарушением водно-электролитного баланса;
- развитием миоглобинемии, миоглобинурии.

При СПС возникает нарушение кровоснабжения с развитием ишемии, что приводит к нарушению метаболических процессов и появлению в крови миоглобина, являющимся в норме внутриклеточным дыхательным пигментом, обеспечивающим тканевое дыхание.

Таким образом, на фоне миоглобинемии и возникающей миоглобинурии происходит поражение почечных канальцев («закупорка») массами мышечного пигмента почечных канальцев на фоне ацидоза) и развитие острой почечной недостаточности.

#### **Результаты:**

Итак, исходя из результатов проведенных нами клинических анализов, мы пришли к выводу:

- больше чем у половины больных COVID-19 одним из ранних симптомов является миалгия. Она появляется выраженными болями в мышцах по всему телу еще до появления остальных симптомов COVID-19, точнее, к концу инкубационного периода и в начальном периоде COVID-19, и продолжается на протяжении всего заболевания.

- миалгия является одним из симптомов миозита, полимиозита и идиопатической воспалительной миопатии, появляющихся в результате осложнения при COVID-19, «цитокинового шторма». Мы обнаружили, что время наступления «цитокинового шторма» приходится на конец инкубационного периода и начала появления основных клинических симптомов COVID-19 (начальный период COVID-19). Исходя из этого, рекомендуем именно в этот период начать основное лечение COVID-19.

- идиопатическая воспалительная миопатия, является одним из главных причин, приводящих к полиорганной недостаточности.

- вследствие миозита, полимиозита и идиопатической воспалительной миопатии, при воздействии вышеуказанных нами факторов при COVID-19, происходит рабдомиолиз (миоглобинемия), а затем миоглобинурия, приводящие к одному из тяжелейших осложнений COVID-19, поражению почек, острую почечную патологию ОПП (ОПН-острая почечная недостаточность).

- миозит, полимиозит (полидерматит) и идиопатическая воспалительная миопатия являются главной причиной, приводящей к поражению легких (одному из тяжелейших осложнений, часто встречающегося при COVID-19).

- один и тот же вид коронавируса SARS-COV-2 способен проявить себя одновременно в разных клинических формах, не подвергаясь модификации.

- в последствии «цитокинового шторма» и вышеуказанных нами факторов, при воздействиях миозита, полимиозита и идиопатической воспалительной миопатии при COVID-19, к «порочному кругу» присоединяется тяжелейшее осложнение при COVID-19, которое является одной из главных причин в возникновении многочисленных тромбозов, легочных и носовых кровотечений, наконец полиорганной недостаточности ДВС-синдром. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания - нарушение свёртываемости крови вследствие повышенного тромбообразования. В свою очередь этот синдром усугубляет уже существующие патологические процессы в организме и «порочный круг» закрывается.

- миозит, полимиозит и идиопатическая воспалительная миопатия, под воздействием вышеуказанных нами патологических факторов, являются причинами нескольких клинических симптомов COVID-19.

- для раннего определения времени появления «цитокинового шторма» у больных COVID-19, рекомендуем определить в крови Антинуклеарный фактор (АНФ) на HEp-2 клеточной линии. По нашим выводам, он может быть подсказкой появления «цитокинового шторма» в лабораторных условиях.

- иммунитет вырабатываемый после COVID-19 стойкий и повторное заболевание невозможно.

- при лечении больных COVID-19, наряду с широко используемыми препаратами при этом заболевании, использование препаратов, применяемых в лечении, миозита, полимиозита, идиопатической воспалительной миопатии, системных заболеваний соединительной ткани, можно достичь значительного успеха.

#### **Научная новизна.**

Мы указали:

- точное время наступления одного из самых тяжелых осложнений при COVID-19 - «цитокинового шторма» и указали пути устранения его последствий.

- причины, приводящие к ОПП и полиорганной недостаточности, легочной патологии и пути их предупреждения и устранения.

- многочисленные клинические симптомы COVID-19, которые до нас не были опубликованы.

- составленную нами новую классификацию клинического течения COVID-19.

Основываясь на результатах наших клинических исследований, мы заявили, что при лечении больных COVID-19, наряду с широко используемыми препаратами при этом заболевании, использование препаратов, применяемых в лечении миозита, полимиозита, идиопатической воспалительной миопатии, системных заболеваний соединительной ткани, можно достичь значительного успеха.

В заключение мы хотим отметить, что COVID-19 не приговор, так как при своевременном лечении он вполне излечим.

#### **Список литературы / References**

1. Li N., Han L., Peng M. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study. Clin. Infect. Dis., 2020; Mar 30.pii: ciaa352.
2. Mariz H.A., Sato E.I., Barbosa S.H., Rodrigues S.H., Dellavance A., Andrade E. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. Arthritis Rheum., 2011 Jan; 63(1):191-200.
3. Elshafeey F., Magdi R., Hindi N., Elshebiny M., Farrag N., Mahdy S. et al. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2020; Apr 244. Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., ред. Внебольничные пневмонии у беременных: дифференциальная диагностика, особенности лечения, акушерская тактика в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Учебное пособие (МКБ-10 (J13–J16 и J18; U07.1, U07.2). СПб., 2020.
4. Авдеев С.Н. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе: [рус.] / С.Н. Авдеев, Н.А. Царева, З.М. Мержоева [и др.] // Пульмонология, 2020. Т. 30, № 2 (июнь). С. 151-163.
5. Больной с COVID-19 на фоне недавней трансплантации сердца / В.И. Вечорко, И.Г. Гордеев, Е.В. Губарева [и др.] // Российский кардиологический журнал, 2020. № 5. С. 89-94.