

КЛИНИЧНИ И ИМУНОСВЪРЗАНИ ПРОЯВИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С COVID-19

Ж. Дончева-Дилова¹, Вл. Бояджиева², Н. Стоилов²

¹УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по професионални заболявания, Медицински университет – София

²УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, Катедра по ревматология, Медицински университет – София

Резюме. В края на 2019 г. неизвестна досега инфекция засегна множество хора в Китай. Болестта, причинена от тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2), беше идентифицирана като коронавирусна болест 2019 (COVID-19). За много кратък период вирусът се разпространи в световен мащаб, затова на 11 март 2020 г. Световната здравна организация (СЗО) обяви пандемия. Различни проучвания се фокусираха върху рисковите фактори и патогенезата на вируса и обособиха различни фази на болестта (виремична, фаза на хипервъзпаление и фаза на усложненията), характеризиращи се с широк спектър от клинични прояви. При повечето пациенти се наблюдават леки грипозни симптоми, но е възможно тежко протичане на болестта и дори смърт. Основните клинични изяви са от дихателната система с ангажиране на белия дроб. Увреждания, причинени от COVID-19, се наблюдават в различни органи и системи (нервна, ендокринна, сърдечно-съдова, отделителна и имунна система, гастроинтестинален тракт, черен дроб, очи и др.). При някои пациенти част от симптомите могат да продължат седмици или месеци след началото на инфекцията (т.нар. „дълъг COVID“, „пост-акутен COVID-19“ и „пост-COVID синдром PCS“). Сред тях се открояват антифосфолипиден синдром, системен васкулит, миозит, артрит, системен лупус, кожни прояви, хематологично засягане, неврологично засягане (Guillain-Barre синдром, трансверзален миелит и др.), оптичен неврит, сърдечно-съдово засягане, остър панкреатит, гломерулонефрит, тиреоидит, преден увеит, конюнктивит и др. За съжаление, COVID-19 засяга тежко децата. При тях вирусното натоварване на SARS-CoV-2 е по-голямо отколкото при възрастни. Описани са над 700 случая на уникален мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C), характеризиращ се с клинични и лабораторни прояви, подобни на болестта на Кавасаки и синдрома на токсичен шок. Заболяването протича тежко – около 73% се нуждаят от интензивни грижи, а общата смъртност е около 1,7%. За диагностика на COVID-19 се използват клинични критерии, лабораторни параметри, анализ на насищането на кръвта с кислород, образни изследвания и RT-PCR (диагностичен златен стандарт). При пациенти с COVID-19 е необходим индивидуален терапевтичен подход. Още от началото на пандемията засегнатите страни се опитаха да изравнят епидемиологичната крива и да избегнат претоварване на системите за здравеопазване чрез налагане на специфични хигиенни мерки, ограничаване на социалните контакти, носене на маска, физическо дистанциране, ограничения за пътуване, затваряне на граници, национални блокирания и задължителна карантина за заразените и техните контактни лица. За кратък период от време са разработени множество ваксини с висока ефективност, повечето с леки странични ефекти след приложението. За съжаление, са възможни и по-тежки реакции след ваксинация, но въпреки това ползата от тях надвишава риска. Настоящият обзор има за цел да представи основните клинични прояви при пациенти с COVID-19 и евентуалните усложнения или постковид синдроми.

Ключови думи: COVID-19, имуносвързани прояви

COVID-19

През декември 2019 г. много хора в град Ухан (провинция Хубей, Източен Китай) развиват признаци на неизвестна досега инфекция [1, 2, 3, 4, 5]. Хоспитализираните лица се представят предимно с треска, кашлица и мускулни болки, много от тях показват аномалии в компютърната томография на гръдния кош (СТ)

и 29% развиват остър респираторен дистрес синдром (ARDS) [1]. Болестта се нарича коронавирусна болест 2019 (COVID-19), причинява се от тежък остър респираторен синдром коронавирус 2 (SARS-CoV-2) и се характеризира с широк спектър от клинични прояви [1, 6, 7, 8, 9, 10].

Вирусите, класифицирани като coronaviridae, са едновирижни РНК вируси, открити за пръв път

в началото на XX век. Основният им животински резервоар са прилепи и птици. При намален имуноен отговор вирусът може да се репликира вътре в гостоприемника, което води до голям брой произволни мутации и варианти, способни да заразят други видове, включително и хора. Смята се, че такова е и първоначалното разпространение на SARS-CoV-2 (от змия или прилеп) [1].

Индексният пациент за COVID-19 е приет в китайска болница в началото на декември 2019 г. Малко след това клъстер от 40 пациенти (27 от които са били на рибния пазар в Huanan) също са хоспитализирани поради COVID-19-свързана диспнея. Потвърдените случаи се появяват първо в Азия и Америка. В края на януари 2020 г. вирусът достига Европа и Австралия, а към средата на февруари са регистрирани случаи в Африка [1]. COVID-19 продължава да се разпространява по целия свят, затова на 11 март 2020 г. Световната здравна организация (СЗО) обявява пандемия [1, 7, 11].

Броят на инфекциите намалява през лятото и се увеличава през студения сезон, но въпреки това вирусът циркулира непрекъснато от началото на пандемията. Предаването му е по въздушно-капков път при по-близък контакт (< 1 m разстояние) и с време на експозиция няколко минути [1]. Вирусът взаимодейства директно с рецептора на човешкия ангиотензин-конвертиращ ензим 2 (ACE2) и с трансмембранен серин протеаза 2, като по този начин причинява клетъчно увреждане и апоптоза и благоприятства образуването на съсиреци [1, 5, 9, 12]. След проникване в клетката вирусът използва нейните ресурси за размножаване и се насочва към множество органи (първа фаза на ранна инфекция) [1]. В тази вирусна фаза пациентите имат леки грипоподобни симптоми (температура, суха кашлица, засягане на ГДП и артралгии) в зависимост от вирусния товар, локалния имуноен отговор и индивидуалното разпределение на ACE2 [1, 8, 9, 10, 11]. Поради хипервъзпалителния отговор има производство предимно на интерферони тип I, TNF и IL-63 [1, 2]. Вторичната фаза е свързана със системно възпаление, вазодилатация с екстравазация на течности и развитие на инфилтрати, водещи до пневмония. В зависимост от тежестта на белодробното възпаление и нарушения алвеоларен газообмен е възможно да възникне хипоксия. Системното възпаление има протромботичен ефект (активира коагулационната каскада и експресира закрепващи протеини по повърхността на ендотелните клетки, като по този начин се об-

разуват – тромботични съсиреци). Ако след 7-10 дни не се постигне контрол върху инфекцията (това се определя от индивидуални фактори в имунната система на гостоприемника), се развива „фаза на хипервъзпаление“ – активиране на Т-лимфоцити, производство на интерферон-гамма, неутрофили и дисфункционални хиперактивирани моноцити [1]. Образуването на цитокини и радикали води до увреждане на тъканите и органична недостатъчност (например остър респираторен дистрес синдром, ARDS) [1, 10, 12]. ARDS е клиничен синдром, характеризиращ се с остро възпаление на белите дробове, белодробен оток и повишена пропускливост. Хипервъзпалителният фенотип на ARDS се характеризира с повишени концентрации на цитокини („цитокинова буря“, „синдром на освобождаване на цитокини“), като клинично се проявява с висока температура, тахикардия, тахипнея и хипотония [2]. Системният фенотип на SARS-CoV-2 инфекцията е много широк и може да наподобява различни автоимунни и възпалителни заболявания, като например болестта на Кавазаки при деца или хемофагоцитна лимфохистоцитоза (HLH), антифосфолипиден синдром (APS) или системен васкулит при възрастни [2].

Животозастрашаващи усложнения са дисеминирана интравазална коагулация (ДИК синдром), белодробна емболия, остър коронарен синдром, инсулт [1, 10]. Обширното системно възпаление води до синдром на множествена органична дисфункция (MODS) или смърт [1, 2].

Установени са множество рискови фактори като възраст, пол, съпътстващи заболявания, генетични фактори, кръвна група, етническа принадлежност [1, 2]. Напредналата възраст се свързва с по-висок риск от белодробна недостатъчност, нужда от механична вентилация и смърт. По-висок процент от мъжете преживяват тежко или критично заболяване, което може да се дължи на генетични (X-хромозомата) или хормонални различия (нива на тестостерон), начин на живот (пушене или консумация на алкохол). От значение са съпътстващите заболявания (затлъстяване, хипертония, диабет, респираторни заболявания, мозъчносъдово заболяване, рак и хронично бъбречно заболяване, хронични чернодробни заболявания, имunosупресия) [1]. На по-сериозен риск са изложени пациенти над 65 години с коронарна артериална болест, артериална хипертония и сърдечни аритмии, но по-притеснително е, че COVID-19 може да причини сърдечно увреждане при пациенти, които не са

имали сърдечно-съдови проблеми [11]. Пет генетични рискови фактора са свързани с функцията на Т-лимфоцитите и тяхното взаимодействие с антиген-представящи клетки. Кръвна група А изглежда повишава риска за тежка инфекция [1].

Инкубационният период е средно 5-6 дни (между 4 и 14 дни). 95% от заразените развиват симптоматична инфекция 10-14 дни след експозицията. Процентът на безсимптомни инфекции варира в широки граници. При пациенти със симптоми заболяването може да бъде леко, тежко или критично [1]. Приблизително 80-85% изпитват леки грипоподобни симптоми (температура (98%), треска, кашлица (76%), миалгия (18%), умора (18%), хипосмия, повишено отделяне на храчки, възпаление на гърлото, главоболие, гадене, повръщане, диария и хемоптиза) и повечето от тях се възстановяват в рамките на няколко дни или седмици [1, 7, 12]. Около 15-20% страдат от тежки симптоми и/или по-продължително протичане на заболяването с развитие на прогресираща пневмония и диспнея или органно увреждане 7-10 дни след появата на симптомите и се нуждаят от хоспитализация. Приблизително 2-5% от всички инфектирани развиват критично състояние, което изисква прием в интензивно отделение поради продължителна хипоксия, дихателна или циркулаторна недостатъчност, шок или MODS. С разпространяването на пандемията става ясно, че клиничната картина е по-сложна [1].

Поради експресията на ACE2 рецептори в множество тъкани усложнения може да възникнат както при леки, така и при тежки инфекции и да бъдат засегнати множество органи. Най-честото усложнение е прогресивно белодробно заболяване с намаляване на белодробния капацитет. Пациентите развиват хипоксия, задух, двустранни белодробни инфилтрати и дихателна недостатъчност с ARDS. Хипоксията, идентифицирана чрез пулсова оксиметрия, често изисква кислородолечение, неинвазивна механична вентилация (NIV), интубация с инвазивна механична вентилация или екстракорпорална мембранна оксигенация. Повишен е рискът от вторични инфекции, като най-честите са нозокомиална (25%) или свързана с вентилация пневмония и бактериемия (14,9-36,3%), инфекции на пикочните пътища (8,5-27,3%) и коремни инфекции [1]. Друго, много сериозно усложнение е тромбозата, която може да възпрепятства кръвообращението в различни органи (бели дробове, сърце, мозък и крайници) [11]. Дълбока венозна тромбоза е регистрирана при 20% от пациентите, белодробна емболия при 13%, инсулт/

синусова тромбоза при 1%, инфаркт на миокарда при 0,5%, остра исхемия на крайниците при 0,4% [1]. Скорошно изследване, базирано на аутопсии, показва ендотелит на малки и средноголеми съдове (над 90% от случаите), смърт на ендотелни клетки и тромботични събития (30-60% в зависимост от засегнатия орган) [8, 9, 12]. При някои пациенти нивата на фактора на Фон Вилебранд и р-селектин са значително повишени (още един признак за микроваскуларно възпаление и тромбоза) [9, 12]. Неврологичното засягане може да се раздели на три категории: 1. Със симптоми на централно неврологично безпокойство (главоболие, замаяност, синкоп, промяна на съзнанието и атаксия); 2. Симптоми от невропериферен произход (хипогеузия, хипосмия, невралгия, периферна невропатия); 3. Симптоми на периферно мускулно увреждане, увреждане на черния дроб и бъбреците [11]. Най-честите прояви са миалгии (44%), главоболие (37%), енцефалопатия (31%), замаяване (29%), дисгеузия (15%), аносмия (11%) [7, 11]. Рискът от развитие на енцефалопатия с делириум или състояние на обърканост е висок при пациенти в критично състояние и се свързва с повишена заболяемост и смъртност, независимо от тежестта на респираторното заболяване [1, 11]. Съобщават се спорадични случаи на Guillain-Barre синдром при пациенти с възходяща слабост на крайниците, както и за възпаление на мозъка, гръбначния мозък, менингите, краниалните нерви и засягане на периферните нерви [1, 7]. Тежко заболяване COVID-19 е свързано с левкопения в 25% и лимфопения (високи нива на феритин, CRP, LDH, D-димер и IL-6) в 63% от случаите [1, 12].

През февруари 2020 г. СЗО съобщава, че средното време от началото на симптомите до клиничното възстановяване е приблизително 2 седмици за леката форма на COVID-19 и от 3 до 6 седмици за тежък или критичен COVID-19. Част от симптомите обаче при някои пациенти могат да продължат седмици или месеци след началото на инфекцията, което в литературата се описва като „дълъг COVID“, „постакутен COVID-19“ и „пост-COVID синдром (PCS)“. Симптомите (умора, диспнея, болка в гърдите, кашлица, главоболие, когнитивно увреждане, артралгия, миалгия, нарушения на съня, депресия, тревожност) могат да бъдат единични или множествени, постоянни или временни или да се променят с времето и да увредят качеството на живот [13]. Националният институт за здраве и отлични грижи определя три категории: остра инфекция с COVID-19 (0-4 седмици), продължаващ симптоматичен COVID-19 (4-

Таблица 1. Възможни симптоми и органно увреждане, причинено от COVID-19, и остатъчна симптоматика след прекараната инфекция [1, 2]

Система/орган [1]	Възможна причина [1]	Симптом [1]	Пациенти с пост-COVID симптоми [2]		
			След 4 седмици	След 8 седмици	След 12 седмици
Нервна система	Исхемичен инсулт	Главоболие	14%	9%	18%
	Тромбоза на венозните синуси	Аносмия	23%	17%	-
	Остра исхемия на крайниците	Агеузия	24%	10%	-
	–	Аносмия и/или агеузия	28%	23%	4%
	Енцефалопатия	Умора	35%	53%	16%
	Енцефаломиелит	Делириум	-	-	-
	Guillain-Barré синдром	Световъртеж или вертиго	-	6%	-
	–	Обърканост	21%	-	-
Щитовидна жлеза	Тиреоидит	Тахикардия, инсомния, безпокойство	-	-	-
Черен дроб	Увреждане, свързано с инфекцията	Повишени ASAT, ALAT и билирубин			
	Цитокин медирано увреждане				
	Увреждане от хипоксия				
	Лекарствено-индуцирано увреждане				
Гастроинтестинален тракт	Абдоминална инфекция	Гадене	10%	-	-
		Повръщане	4%	-	-
	Нарушена микрофлора	Диария	–	3%	-
	–	Диария или повръщане	17%	11%	31%
	Гастроинтестинално кървене	Безапетитие	–	8%	-
	Илеус, мезентериална исхемия	Абдоминална болка	15%	-	-
	-	Загуба на тегло > 5%	16%	17%	-
Имунна система	Хипервъзпаление	Температура	4%	–	-
	Сепсис	Втрисане	5%	–	-
	Повишаване на антителата	Миалгия	–	6%	-
	-	Артралгия	10-15%	16-27%	-
	-	Миалгия, главоболие и/или умора	36%	21%	-
Очна система	Хемоза	Сълзене	–	–	-
	Конюнктивит	Хиперемия	–	10%	-
Респираторна система	Суперинфекция	Ринорея, кихане	28%	15%	-
		Зпушен нос			
	Увреждане на белодробната тъкан Фиброзни белези Белодробен оток ARDS	Ринит			
		възпалено гърло	15%	7%	-
		Задух	11-27%	8-43%	14%
		Гръдна болка	20%	22%	-
		Кашлица	43%	18%	2%
Сърдечно-съдова система	Миокардит Миокарден инфаркт Аритмии	Експекторация	-	8%	2%
		Абнормални функционални тестове	47-54%	-	25%
		Гръдна болка и сърцебиене	-	-	-
		Високи нива на тропонини	-	78%	-
		Миокардит (образно изследване)	-	60%	-
		Перикардит (образно изследване)	-	22%	-
Отделителна система	Нарушен електролитен баланс Остро бъбречно заболяване (тубулна некроза, рабдомиолиза, хипоксия, цитокини)	Миокардна фиброза	-	32%	-
		Тромбози	0,5-2,5%	-	-
		Протеинурия, хематурия, хипонатриемия, оток	-	-	-
Кръвоносна система	Хиперкоагулация, тромбоцитопения ДИК синдром Венозна тромбемболия Увреждане на съдовия ендотел	-	-	-	-
		-	-	-	-
		-	-	-	-
		-	-	-	-

12) и PCS (> 12 седмици и изключване на алтернативни диагнози) [13]. Трябва да се има предвид, че настоящите данни, изследващи случаите на пер-

систиращи симптоми след COVID-19 инфекцията, са много разнородни. Наблюдава се значително разнообразие от симптоми, с променлив харак-

тер, сред широк спектър от пациенти. Голяма част от проучванията, изследващи честотата на PCS, се фокусират върху общата популация [13].

Имуносвързаните прояви са все по-разпознаваеми състояния при пациенти с COVID-19, с около 3000 докладвани случая в световен мащаб, включващи над 70 различни системни и органоспецифични нарушения [2].

Антифосфолипиден синдром

При тежко болни пациенти COVID-19 е свързан с хиперкоагулация и тромбоза, но самият SARS-CoV-2 не изглежда да има прокоагулантни ефекти. Въпреки това в 13 проучвания има данни за положителни резултати за лупус антикоагулант (при над 90% от пациенти с COVID-19, приети в интензивно отделение). Множество други доказателства обаче не подкрепят централната роля на SARS-CoV-2 като тригер за антифосфолипидния синдром. [2].

Таблица 2.

Антитела	Pineton de Chambrun [44]	Harzallah et al. [45]
aPL антитела	18 пациенти (72%)	–
aPL антитела (изследвани повторно след 10 – 30 дни)		–
Множество aPL антитела		–
Лупус антикоагулант	23 пациенти (92%)	25 (45%)
Антикардиолипин (aCL) антитела	13 пациенти (52%)	5 (10%)
Анти β 2 гликопротеин 1 антитела	2 пациенти (13%)	

Системен васкулит

Множество доказателства подкрепят потенциалната връзка между SARS-CoV-2 и системния васкулит при деца (като фенотип на болестта на Кавазаки при значителен процент от децата с MIS-C) и възрастни, както и васкулити, засягащи множество органи post mortem [2]. От 15 възрастни пациенти с COVID-19 и васкулит девет са със засягане на кожата, три със засягане на централната нервна система, двама със засягане на белите дробове и 1 – със засягане на стомашно-чревния тракт, като органоспецифичното засягане се появява около 2 седмици след първите симптоми на инфекцията [2].

COVID-19 се свързва с различни кожни прояви (морбилиформен обрив, уртикария, везикуларни изригвания, акрално разположение на лезиите, петехии, втрисане, livedo racemosa и дистална некроза), които могат да се развият преди или след появата на респираторните симп-

томи. Възможният механизъм е лимфоцитен васкулит, индуциран от кръвни имунни комплекси, активирани от цитокини [7, 12].

Кожните васкулитни лезии, наблюдавани при деца и при възрастни, представени от акроисхемичния синдром, включват феномен на Рейно на пръстите на ръцете или на краката, цианоза на пръстите, кожни були и суха гангрена. Дерматологичните лезии са с неясна патофизиология (въпреки че се предполагат имунна дисрегулация, васкулит, съдова тромбоза и неопангигенеза) и включват „измръзване“ по лицето, ръцете, краката, зачервяване на пръстите, носа, ушите, подуване и временна болка. Повечето от тези пациенти са диагностицирани с ДИК синдром и получават антикоагулантна терапия поради риск от висока смъртност [11].

Миозит

COVID-19 може да причини мускулно възпаление. Около 24% от пациентите съобщават за миалгия с повишени нива на креатин киназа (СК). Миалгиите могат да останат като активни, хронични симптоми при около 10-20% от пациентите [2].

Артрит

Около 36% от пациентите с COVID-19 съобщават за болка в ставите, без данни за възпаление при физическия преглед. За артрит се съобщава в изолирани случаи, предимно при мъже на средна възраст, с голямо разнообразие от ставни прояви (симетричен полиартрит, моноартрит, ентезит, псориатричен артрит), главно след отзвучаване на COVID-19 инфекцията [2].

Системни автоимунни заболявания

Пациенти с COVID-19 могат да имат клинични прояви, типични за системен лупус еритематозус (SLE) – цитопения, артралгия, серозит, лезии от втрисане или aPL антитела [2]. Mantovani Cardoso E et al. докладват случай на SLE, предизвикан от SARS-CoV-2, който се е изявил при 18-годишна здрава жена [14]. Уголемяване на паротидната жлеза, свързано със синдрома на Sjögren, е докладвано при 20 пациенти (предимно под 30 г. и по-често при жени) [15]. Според направената литературна справка само един случай на саркоидоза е съобщен, вероятно предизвикан от COVID-19, при жена на 72 г. [16].

Имуносвързани органоспецифични прояви

При някои пациенти имуносвързаните прояви могат да имитират широк спектър от органоспецифични автоимунни заболявания [2].

[illegible]

Продължение на табл. 3

Martínic	1	1	-	48	1		-	-	-	-	+ +								
Deruelle	1	1	-	41	1		-	-			+ +								
Hu	1	-	1	72	1		-	-	-		+ +								
Tang	1	-	1	-	1		-	-			+ +								
Sadr	1	-	1	57	1		-	-			+ +								
Chen	1	1	-	38	1		-	-			+ +								
Murt	1	1	-	41	1		-	-			+ +								
Humbert	1	1	-	84	1		-	-			+ +								
Tsao	1	-	1	10	1		-	-			+ +								
Merli	1	-	1	37	1		-	-			+ +								
Zulfıgar	1	-	1	65	1		-	-			+ +								
Mahevas	14	7	7	64,93	12	2	-	-	1		+								
Capes	1	1	-	62	1	-					+								
Hindlerden	1	1	-	56	1	-					+								
Huscenot	2	1	1	53	2	-			1		+								
Lazarian	7	4	3	68,28	7				1		+								
Palmer	1	1	-	62	1	-					+								
Pail	1	-	1	51	1						+								
Vega Hernandez	1	-	1	13	1						+								
Zagorski	1	-	1	46	1						+								
Abrams	1	-	1	67	1														
Agosti	1	1	-	68	1						+								
Alberti	1	1	-	71	1				1		+								
Arnaud	1	1		65	1						+								
Assini	2	2		57,5	2						+								
Bigaut	2	1	1	56,5	2						+								
Camdessanche	1	1		64	1						+								
Chan	1	1		58	1						+								
Coen	1	1		75	1						+								
El Omani	1		1	70	1						+								
Esteban Molina	1		1	55	1						+								
Farzi	1	1		41	1						+								
Frank	1	1		15	1						+								
Garcia-Manzanedo	1	1		77	1						+								
Gigli	8	6	2	67,25		8													
Gutierrez-Ortiz	1	1		50	1						+								
Helbok	1	1		68		1					+								
Hutchins	1	1	1	21	1						+								
Juliao	1	1		61	1						+								
Khalifa	1	1	1	11	1						+								

[illegible]

Продължение на табл. 3

[illegible]

[illegible]

Таблица 4. Биохимични/патогенетични промени и клинични симптоми и синдроми при COVID-19 [2]

Биохимични/патогенетични промени	Клинични симптоми и синдроми
Енцефалит	Делириум Обърканост Гърчове Кома
Очни поражения	Увеит Конюнктивит
ITP	Мукозни петехии Тромбоцитопения
Хемолитична анемия	Жълтеница Тежка анемия
Тиреоидит	Увеличена щитовидна жлеза Сърцебиене
Поствирусна пневмония или възпаление на белия дроб	Диспнея Прогресиране на белодробните инфилтрати, зони тип "матово стъкло"
Плеврален излив	Болка в гръдния кош
Остър миокардит	Повишен тропонин
Перикарден излив	Повишен тропонин Гръдна болка
Панкреатит	Коремна болка Гадене Повръщане
Надбъбречен инфаркт	Случайна рентгенова находка
Гломерулонефрит	Повишен креатинин Хематурия Протеинурия
GBS	Дисфункция на пикочния мехур Моторна слабост Отпуснатост
Миелит	Дисфункция на пикочния мехур Моторна слабост Отпуснатост
Кожни прояви	Изтръпване/втрисане Erytema multiforme Livedo reticularis

Кожни прояви

При 0,2 до 5% от пациентите с COVID-19 е възможно да се установяват симптоми на кожно засягане. Докладвани са над 1300 случая на втрисане (рядко възпалително състояние на крайниците, след излагане на студ, което причинява болезнени или сърбящи еритематозни или виолетови лезии), което преобладава при деца (под 18 г.) и млади пациенти (22-32 г.), което е само в 6% от случаите на COVID-19. Съобщава се за случаи на еритема мултиформе при пациенти с COVID-19, като при деца са свързани с болест на Кавазаки, а при възрастни по-скоро са лекарствено индуцирани. Други кожни прояви включват ливидни и/или акроцианотични лезии, ретиформена пурпура, язви в устната кухина, еритема нодозум, периорбитална еритема и синдром на Sweet [2].

Хематологично засягане

Лимфопенията се наблюдава при около 50% от случаите на COVID-19 и се свързва с развитието на ARDS, с необходимост от интензивни грижи и лоша прогноза. Цитопенията в повечето случаи е безсимптомна. При около 25% от пациентите с COVID-19 може да се установи симптоматична тромбоцитопения: имунна тромбоцитопенична пурпура (ITP) или тромботична тромбоцитопенична пурпура. ITP засяга предимно пациенти над 50 г. (около 75% от случаите), като броят на тромбоцитите е под 10 000 на mm³ (при около 80%), а симптомите (пурпура и лигавично кървене) в 50% от случаите се появяват около 2 седмици след появата на симптомите на COVID-19. При тромботичната тромбоцитопенична пурпура инфекцията е потвърдена с IgG. Хемолитична анемия се диагностицира при 59% от пациентите, като засяга предимно лицата над 50 г. (около 70% от случаите), със симптоми на астения и жълтеница, появяващи се през втората седмица на COVID-19, и хемоглобин под 8 g/l (74% от случаите) [2].

Неврологично засягане

Неврологичното засягане е свързано с невроинвазия или невротропно увреждане (енцефалопатия, енцефалит, цереброваскуларна патология) или с невровъзпалително увреждане (синдром на Guillain-Barré, GBS, или остър миелит) и в повечето случаи се проявява около 2 седмици след началото на COVID-19. Докладвани са изолирани случаи на GBS, свързани със SARS-CoV-2, предимно при мъже над 50 г. (при 90% от пациентите). Докладвани са няколко случая на миелит, отново предимно при мъже, с два възрастови пика (около 30 г. и около 60-70 г.). Други имуносвързани неврологични прояви са невропатии, оптичен неврит, оптикомиелит, трансверзален миелит, плексопатия или миастения гравис [2, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26].

Оптичният неврит е автоимунно възпалително заболяване, характеризиращо се с намалена видимост и болка при движение на очната ябълка, обикновено засяга едното око и най-често се асоциира с мултиплена склероза (MS) или паринфекциозни заболявания [17, 18, 23]. Установява се демиелинизация и подуване на оптични нервни влакна поради системно Т-клетъчно активиране, което води до имунологична реакция антиген-антитяло [18].

Azab и сътр. представят случай на 32-годишен мъж, с оплаквания от внезапно влошаване

на зрението на лявото око, пулсиращо главоболие вляво, централна скотома, промяна в дълбочината на цвета и повишено вътреочно налягане две седмици след прекарана COVID-19 инфекция, като преди това е хоспитализиран в интензивно отделение за 10 дни. Стероидната терапия, приложена при пациента, е била с добър ефект. От проведенения метаанализ става ясно, че оптичен неврит и усложнения на ретината са по-чести при жените, прекарвали COVID-19 [18].

Sharma и сътр. докладват случай на параинфекциозен тип оптичен неврит след инфекция с COVID-19. Описана е здрава 22-годишна жена с анамнеза за остронастъпило замъгляване на зрението и усещане за абсолютна скотома в долното зрително поле на дясното око от последните 4 дни, което не е придружено от никакви неврологични симптоми. Съобщава за треска, болки в гърлото и умора преди около 10 дни (но не е тествана за COVID-19 при появата на симптомите) и е PCR положителна при извършване на офталмологичния преглед. Симптомите са отшумели след проведеното лечение [19].

Jossy и сътр. представят три случая на пациенти, които са развили оптичен неврит по време на периода на възстановяване от инфекция с COVID-19 (лека форма, без необходимост от хоспитализация). В два от три случая са идентифицирани демиелинизиращи лезии, докато при третия пациент са открити серумни антитела срещу миелин олигодендроцитен гликопротеин. В първия случай се касае за 16-годишно момиче, без придружаващи заболявания, от 3 дни с главоболие, с оплакване от внезапно грубо намаляване на зрението и болка в лявото око при екстраокуларни движения. Поставена е диагноза ретробулбарен неврит. Вторият пациент е 35-годишен мъж без придружаващи заболявания, прекарал COVID-19 6 месеца преди очното засягане. В продължение на 1 седмица усещал загуба на зрение в лявото око с болка при екстраокуларни движения. От проведеното изследване се установява едематозен диск със замъглени ръбове и перипапиларен оток. Поставена е диагноза папилит. Третият пациент е 38-годишен мъж, който съобщава за внезапно грубо намаляване на зрението и болка при екстраокуларни движения в лявото око в продължение на 5 дни. Пациентът е имал подобни оплаквания преди 1 месец и е лекуван с интравенозен метилпреднизолон и перорален преднизолон с добър ефект. Бил е положителен за COVID-19 месец и половина преди началото на оплакванията. При този паци-

ент също е поставена диагнозата ретробулбарен неврит. Всички пациенти са възстановили зрението си след проведеното лечение [20].

Duran и сътр. докладват случай на 30-годишна жена с оптичен неврит след прекарана COVID-19 инфекция. Пациентката, която не е имала предшестващи заболявания, е постъпила в болница през юли 2022 г. с оплаквания от слабост, сухо гърло и кашлица. PCR тестът е бил положителен, въпреки че пациентката е била ваксинирана преди година (Pfizer-BioNTech). Препоръчано е домашно лечение, но след 4 дни тя съобщава за главоболие и намалена видимост на лявото око. След карантината в офталмологичното отделение установяват оток на лявото око, както и оток и изтичане в левия зрителен нерв. Две седмици по-късно се забелязва подобряване на зрителната острота и намаляване на отока [17].

Roy и сътр. също докладват случаи на оптичен неврит след ваксинация, като никой от пациентите не е бил PCR положителен за COVID-19. В първия случай 27-годишна жена без диабет и хипертония се представя с внезапно прогресивно замъгляване на зрението в лявото око, след лека болка в околоочната област в продължение на 5 дни. От извършения преглед се установяват дифузно подуване на главата на зрителния нерв, разширено слъпо петно и плоски вълни при изследването със зрителни евокирани потенциали (VEP). Вторият случай е на 48-годишна жена, която се оплаквала от безболезнено постепенно намаляване на зрението в лявото око в рамките на 3 дни. Установява се подут оптичен диск с размити ръбове, перипапиларен оток на ретината, долен дъгообразен дефект на зрителното поле, а VEP показва забавена латентност и намалена амплитуда. Третият пациент е 40-годишен мъж, оплакващ се от внезапно замъгляване на зрението и в двете очи, свързано с периокуларна болка в продължение на 7 дни. Прегледът показва двустранно замъгляване, подути ръбове на оптичния диск, генерализирано намаляване на зрителните полета на двете очи, VEP с двустранни плоски вълни. Предполага се, че ваксината активира имунната система на гостоприемника, което води до активиране на Т-клетки, увреждащи миелиновата обвивка на зрителния нерв [21].

Alvarez и сътр. систематизират случаите на оптичен неврит при три различни ваксини. Средната възраст на пациентите е 45 г. (между 18-75 г.). При 38 от тях очните поражения са вследствие на ваксинация с AstraZeneca, 13 при Pfizer-BioNTech и 4 за Sinovac [22].

Behera и сътр. докладват случай на 22-годишна жена с лицева парализа на левия долен моторен неврон (LMN) и параинфекциозен двустранен атипичен оптичен неврит след COVID-19. Пациентката не е била ваксинирана. Съобщава за внезапно настъпило безболезнено двустранно намаление на зрението (два месеца след заболяването) и за лицева парализа на LMN (непосредствено след COVID-19), лекуван със стероиди. Година преди това е получила парализа на десния лицев нерв. От офталмологичния преглед се установяват нарушения за цветното зрение и контрастната чувствителност двустранно, забавени светлинни рефлексии на зеницата и ляв носителен аферентен зеничен дефект, двустранен дисков оток, увеличена дебелина на слоя на нервните влакна на ретината вляво. VEP показва забавена латентност с поднормална амплитуда двустранно. След проведеното лечение пациентката се е възстановила напълно. Едновременно то засягане на множество черепномозъчни нерви след инфекция с COVID-19, както и рецидивиралата лицева парализа са рядкост [23].

Трансверзалният миелит е рядко имуномедирано, фокално заболяване на гръбначния мозък, което може да доведе до тежки неврологични усложнения, включително автономни, сензорни и двигателни дефицити [24, 25, 26]. За правилното диагностициране на това състояние са необходими образни изследвания, но въпреки това етиологичното идентифициране често може да бъде трудно. Mathew и сътр. докладват случай на 56-годишен мъж със специфични неврологични симптоми без очевидна причина. През декември 2020 г. е прекарал COVID-19 инфекция, а през май 2021 г. е получил ваксината на Johnson & Johnson 2019 (COVID-19), като неврологичните оплаквания са се появили около два месеца по-късно. Пациентът съобщава за туберкулозна инфекция, прекарана преди 25 г. Оплакванията са от епизодично двустранно изтръпване на ръцете, което понякога го буди нощем, започващо от лакътя и ангажиращо I и II пръст на двете ръце. Две седмици преди това на пациента е направен ЯМР, показващ тежък оток и разширяване от C1 до T1-2, дискова протрузия, причиняваща умерена спинална стеноза на C4-5. На нива C5-6 и C6-7 има данни за двустранна умерена фораминална стеноза. Лечението с кортикостероиди е започнато веднага и е с добър ефект. Симптомите се подобряват постепенно, като изтръпването изчезва напълно за около 6 седмици [24].

Naeem и сътр. докладват проучвания с данни от 11 ваксинирани пациенти (6 жени, 5 мъже) със средна възраст $49,27 \pm 5,47$ г. Клиничните прояви на повечето пациенти включват болка, слабост, парестезия и изтръпване на долните крайници. Някои случаи се представят с автономни симптоми (задържане на урина, уринарна инконтиненция и задържане на изпражнения), които придружават сензорните и двигателните дефицити на крайниците. В повечето случаи анализът на цереброспиналната течност (CSF) установява повишен белтък и бели кръвни клетки (WBC). На ЯМР се вижда остро възпаление на гръбначния мозък. Комбинацията от висок аномален тест за протеин в CSF и остро възпаление на гръбначния стълб са доказателства за остър напречен миелит след прилагане на ваксината срещу SARS-CoV-2 в разглежданите случаи [25].

Hirose и сътр. докладват случай на 70-годишен мъж, с двустранна хипестезия на долните крайници и лека парепареза, появила се 17 дни преди хоспитализацията. Около месец преди това пациентът е бил ваксиниран с първа доза на ваксината Moderna. Пациентът е с придружаващи заболявания (хипертония, хиперурикемия и алкохолна чернодробна цироза) и приема медикаменти (амлодипин, спиронолактон, бензбромарон, рифаксимин, лактитол, вонопразан и урсодезоксихолева киселина). От неврологичния преглед се установяват двустранни нарушения: силно увреден усет за убождане и вибрация под нивото на осмия торакален дерматом, лека слабост и хиперрефлексия на долни крайници и симптоми на Бабински. Спинално ЯМР изследване показва множество области с висок интензитет върху T2-претеглено изображение, разположено на нивата на прешлените Th1/2 и Th5/6 със слабо гадолиниевото усилване. Ликворното изследване показва нормален брой бели кръвни клетки, повишено ниво на общи протеини (52 mg/dL) и положителни олигоклонални ленти. В серума са открити антитела срещу SARS-CoV-2. Пациентът е диагностициран с остър автоимунен напречен миелит, лекуван е с кортикостероиди и се е възстановил напълно [26].

Също така има съобщения за случаи на напречен миелит след ваксинация с AstraZeneca, Pfizer-BioNTech и Moderna-BioNTech. Въпреки това е важно да се знае, че напречният миелит не е ограничен до постваксинално усложнение, поради множеството случаи на заболяването след инфекция с COVID-19 [24, 25, 26].

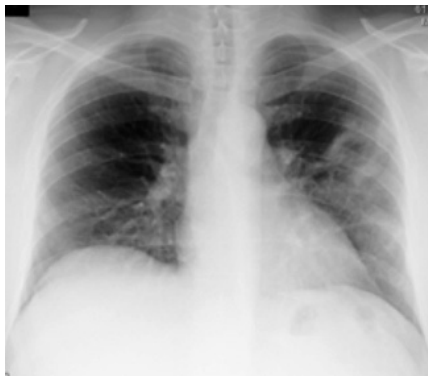
БЕЛОДРОБНО ЗАСЯГАНЕ

При значителен процент от пациентите се отчитат аномални резултати от функционалните белодробни тестове (PFT) (54%) и абнормни изображения на СТ (40-94%) [2]. Трябва да се има предвид, че нормалният рентгенографски образ не изключва наличие заболяване, тъй като болестта може да протече без развитие

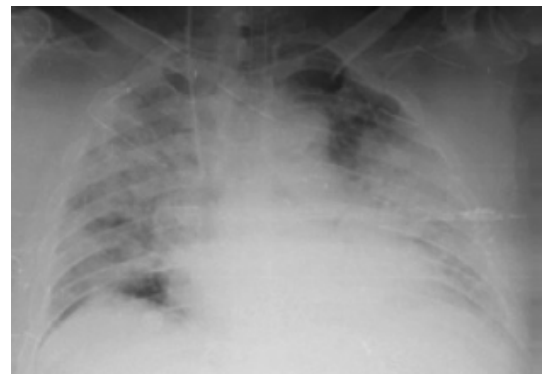
на интерстициална пневмония или поради провеждане на изследването преди белодробното засягане. Също така бързата динамика в ангажирането на белите дробове определя съществена разлика в образа в отделните фази на болестта. Образните характеристики на COVID-19 пневмония и нейните усложнения, установени чрез рентгенография на бял дроб, са показани на фигури 1а, 1б, 2, 3, 4 [27].



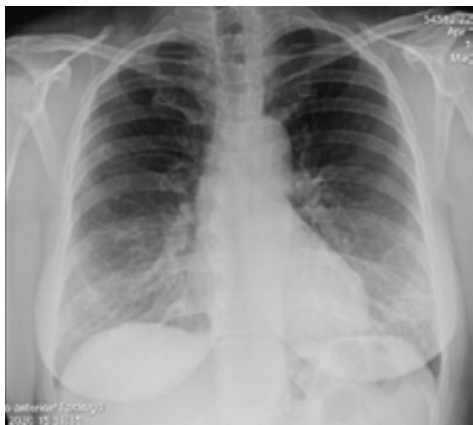
Фиг. 1а и 1б. Фини, неясно отграничени зони на матово стъкло с периферно разположение [27]



Фиг. 2. Неясно отграничени периферни инфилтрати. В лявото средно белодробно поле се вижда зона на обратно хало (reverse halo sign), т.е. централна зона на "матово стъкло" с периферна консолидация [27]

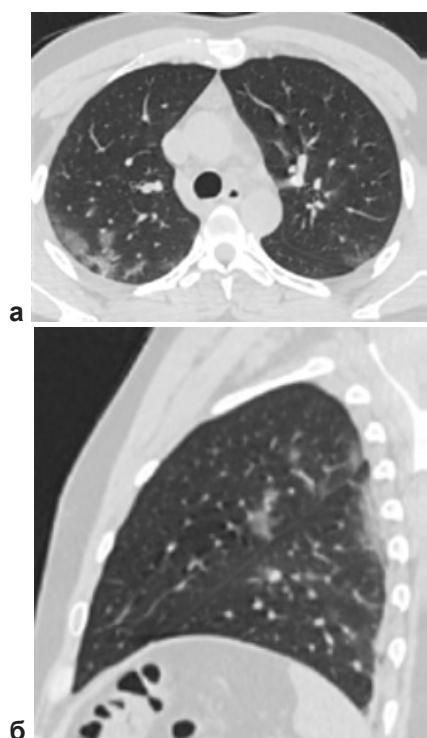


Фиг. 3. Картина на респираторен дистрес. Наличие на конфлуирални зони на консолидация и „матово стъкло“ с предимно централно разположение. Проследяват се свободните лумени на трахеята и главните бронхи. Маркира се позицията на централния венозен път [27]



Фиг. 4. Остатъчни фиброзни промени. Линейни ретикуларни промени в основите на двата бели дроба [27]

При компютър-томографската находка водещите промени са фокални, пръснати зони тип „матово стъкло“ с овална или кръгла форма с периферно и задно разположение (фиг. 5 а и б). В някои от случаите се намира т.нар. белег на обратното хало (reverse halo sign), образ, описван при организираща пневмония. Често се намират и неясно отграничени зони на ретикуларни промени (задебелени интерлобуларни септи), смесени с матово стъкло, известни като образ на crazy paving. При част от пациентите може да има увеличен напречен диаметър на белодробните съдове, израз на конгестия, както и белег на въздушната бронхография. В хода на болестта периферно се виждат ретикуларни и линейни зони на консолидации, отстоящи на разстояние от плевралната повърхност, отново образ, известен при организиращата пневмония.



Фиг. 5 а и б. Фокални, пръснати зони тип „матово стъкло“ с овална и кръгла форма с периферно и задно разположение [27]

Организираща пневмония, фокален белодробен оток и остра алвеоларна увреда са най-честите патологични презентации при аутопсирани пациенти. Също така при аутопсии на пациенти с COVID-19 и ARDS са установени едновременно промени, отговарящи на ексудативната и пролиферативната фаза на остра алвеоларна увреда – едем, интерстициални лимфоцитарни инфламаторни инфилтрати, хиперплазия на пневмоци-

ти тип 2 и хиалинни мембрани, без наличие на сквамозна метаплазия.

За първоначална диагностика на COVID-19 пневмония биха могли да се използват следните образни критерии:

1. Висока вероятност: сенки тип "матово стъкло" (долни дялове, периферни лезии, множествени, билатерални); задебелени интерлобуларни септи; crazy-paving модел на увреда; периферни консолидации; въздушна бронхография; белег на организираща пневмония (reverse halo sign); увеличен напречник на съдовите структури.

2. Интермедиерна вероятност: нетипично представяне на болестта, комбинация от находки, предполагаща алтернативно белодробно заболяване или суперпонирана COVID-19 пневмония върху подлежащо белодробно заболяване.

3. Ниска вероятност (нормален КТ образ или > 70% вероятност за алтернативна диагноза).

Образната диагностика в хода на заболяването открива типични промени в ранната фаза (пръснати зони тип „матово стъкло“ двустранно), в разгара (консолидации, зони на crazy paving и reverse halo sign) и в реконвалесцентния период (намаляване на инфилтратите и ателектазите, ретикуларни и фиброзни остатъчни изменения).

Едно от най-сериозните усложнения на болестта се изразява в развитието на остра дифузна алвеоларна увреда, нарушен пермеабилитет на алвеолокапилярната мембрана с развитие на белодробен оток и загуба на нормално аериран белодробен паренхим (картина, наподобяваща тази при респираторния дистрес синдром). Естественят ход на усложнението е в три фази – ексудативна, инфламаторна и фибропролиферативна. Обикновено на рентгенографията се намират двустранни перихилерни инфилтрати, петнисти или конфлуиращи, ангажиращи повече от 3/4 от паренхима [27].

Суперпонираната бактериална инфекция е често усложнение (12-19%), особено при хоспитализираните пациенти. Насложен възпалителен процес трябва да се подозира при промяна в рентгеновата картина, поява на кавитирани лезии и плеврални изливи. Към по-редките усложнения спадат белодробната тромбемболия, ателектази на базата на задържан бронхиален секрет или усложненията от баротравма и РЕЕР като субплеврални були, зони на хиперинфлация в горните части на гръдния кош, пневмомедиастинум, пневмоторакс, подкожен емфизем [27].

Едно проучване съобщава, че 3 месеца след COVID-19 резултатите от PFT остават абнормни при около 25% от пациентите, което предполага развитие на интерстициална белодробна болест. Съобщава се за отделни случаи, при които се развива тежка двустранна белодробна фиброза след COVID-19. При около 27% от пациентите се наблюдава плеврално удебеляване, а при около 5-6% – плеврален излив [2].

Трябва да се има предвид широката диференциална диагноза и образните изследвания да се интерпретират в контекста на цялостната клинична картина. Инфлуенца-пневмонията и белодробната еозинофилия също се представят с дифузни зони на „матово стъкло“ и периферни консолидации. Пръснати зони тип „матово стъкло“ и ретикуларни промени се срещат и при пациенти с еозинофилни пневмонични инфилтрати, при ANCA грануломатози, като усложнение на приложението на някои медикаменти. Образът на организираща пневмония със зони на т.нар. reverse halo е добре познат и при редица неинфекциозни заболявания (белодробен емболизъм, белодробна зигомикоза и др.), което допълнително усложнява интерпретацията на рентгеновата находка [27, 28].

Сърдечно-съдово засягане

Проучване при 100 пациенти с COVID-19 оценява повишени нива на тропонин-I (40-80%), сърдечно засягане (идентифицирано с MRI при 78% от пациентите) и активно миокардно възпаление (миокардна интерстициална инфилтрация от мононуклеарни клетки и лимфоцитна инфилтрация при около 60%) около два месеца след инфекцията. Острият миокардит, вследствие на COVID-19, е по-чест при мъже (на възраст от 17 до 79 г.), като основните симптоми (торакална болка и диспнея) се появяват през първите две седмици на инфекцията. Пациенти, които са се възстановили от COVID-19, имат по-ниски фракции на изтласкване на лява камера и по-високи левокамерни обеми в сравнение със здрави доброволци. Около 5% от пациентите имат перикарден излив [2].

Бъбречно засягане

Няколко проучвания съобщават за пациенти с гломерулонефрит (доказан чрез биопсия) и остра бъбречна недостатъчност (в някои случаи придружена от хематурия и/или нефротичен синдром), обикновено 2 седмици след появата на симптомите на COVID-19. Тези пациенти са с лоша прогноза и при повече от половината се налага диализа [2].

Ендокринно засягане

Има съобщения за анормална функция на щитовидната жлеза, потенциално свързана със SARS-CoV-2. Наблюдават се тиреотоксикоза (20%), хипотиреоидизъм (5%), хипертиреоидизъм (ниски нива на TSH (56%) и високи нива на свободен T4), болезнена и увеличена щитовидна жлеза (при физикален и ехографски преглед). Пациентите имат отрицателни резултати за анти-тиреоидни антитела. Засягането на надбъбрека, вследствие на COVID-19, включва остър надбъбречен инфаркт, надбъбречни кръвоизливи и по-рядко надбъбречна недостатъчност [2].

Засягане на панкреаса

Остър панкреатит (коремна болка и повишени панкреатични ензими), вероятно свързан с COVID-19, се диагностицира по-често при жени. Предполага се директно вирусно увреждане на клетките на панкреаса, ендотелно увреждане, исхемия и/или тромботични механизми [2].

Очно засягане

При пациенти с COVID-19 са диагностицирани някои възпалителни очни заболявания, като преден увеит и конюнктивит, включително и при деца [2, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42].

Конюнктивитът е най-честата очна проява при пациенти с COVID-19. По-сериозни, заплашващи зрението усложнения, са преден, заден увеит и панувеит. Очните поражения не зависят от тежестта на респираторното заболяване. Високите дози кортикостероиди, използвани при лечението на COVID-19, също могат да влошат очния статус на пациентите.

А. Оскар и сътр. представят серия от клинични случаи при възрастни пациенти:

- предна исхемична оптикопатия (жена на 57 г., мъж на 61 г. с придружаващи заболявания – АХ и ЗД, 77-годишен мъж с подлежаща съдова патология);

- стволова оклузия на vena centralis retinae (48-годишен мъж);

- двустранен панувеит с грануломатозни преципитати, витреит, оклузивен ретинален артериит и жълтеникави периваскуларни инфилтрати (56-годишна жена, на чиято КТ се разкриват типичните опакитати тип „матово стъкло“ с неясни граници в двата бели дроба);

- оперативно лечение на 46-годишен мъж за хемофталам с парс плана витректомия и въздушна тампонада;

- панувеит с периферна ретинална некроза след прекаран COVID-19 и имунизация (мъж на

50 години с анамнестични данни за иридоциклит на ляво око, претърпял оперативна интервенция по повод частично отлепване на ретината);

– петна на Рот с комплексна етиология (жена на 40 г. с анамнеза за анемия поради кръвозагубата вследствие на миома, както и аноксия/хипоксия поради прекарания COVID-19);

– витреит с пигментирани белезникави опачитати и ретинална исхемия (жена на 26 г., прекарала безсимптомна COVID инфекция след раждане) [29].

Shantha и сътр. докладват случай на 9-годишно момче с двустранен преден интермедиерен увеит, свързан с мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C). Детето, прекарало COVID-19 инфекция, налагаща хоспитализация, е с придружаващи заболявания (затлъстяване, астма), лабораторни отклонения (анемия, тромбоцитопения, повишен CRP) и абнормна КТ на корема. Диагностициран е с MIS-C вторично на SARS-CoV-2. Въпреки проведеното мултидисциплинарно лечение (екип от ревматолози, хематолози, кардиолози, инфекционисти и нефролози) състоянието на детето се влошава (развива аназарка, белодробен оток, двустранен плеврален излив, респираторен дистрес, остро бъбречно увреждане и лека ектазия на 2 коронарни артерии) и е хоспитализирано в педиатрично интензивно отделение. По-късно е изписано в добро общо състояние с препоръка за домашно лечение (30 mg преднизон дневно и ниска доза аспирин). Месец по-късно забелязва зачервяване на лявото око и фотофобия. Офталмолог поставя диагнозата едностранен негрануломатозен преден увеит. Няколко дни по-късно детето съобщава за фотофобия в дясното око. Лечението е с преднизолон ацетат 1% на всеки час и циклопентолат два пъти на ден. Три седмици по-късно от офталмологичния преглед се установява изтичане на диска и периферната васкулатура, двустранно. Окончателната диагноза е двустранен негрануломатозен преден и междинен увеит. Пациентът се нуждаел от продължително лечение с кортикостероиди и дългосрочна имunosупресия, предвид множеството рецидиви (общо 3) на възпаление в двете очи и развитието на усложнения (от възпаление и локално лечение, включително очна хипертония и задна субкапсулна катаракта) [30].

Друг клиничен случай за двустранен увеит като част от мултисистемния възпалителен синдром при COVID-19 е представен от Bettach и сътр. Лечението с кортикостероиди, вазопресори и антибиотици е било с добър ефект. Две седми-

ци по-късно пациентката е насочена към офталмологична клиника за оценка на двустранното замъглено зрение. От прегледа се установява лека конюнктивна хиперемия, двустранно, централен оток на роговицата с гънки на мембраната на Десцемет и множество кератични преципитати (КП), разпределени в долната половина на роговицата, и малък фокален интратетинален кръвоизлив в лявата фовея. Жената е диагностицирана с двустранен остър преден увеит и е лекувана с локален дексаметазон 0,1% и циклоплегия [31].

Друг авторски колектив (Austin Pereira и сътр.) представя случай на 27-годишен мъж, без придружаващи заболявания, прекарал COVID-19, неваксиниран, който се оплаква от болка, фотофобия и зачервяване на лявото око. Диагностициран е с остър преден увеит. От проведените изследвания HLA-B27 е положителен, без други данни за възпалителна ставна болест. Пациентът е провел едноседмичен курс на лечение с преднизолон 1% 6 пъти дневно и атропин сулфат 1% два пъти дневно с добър ефект. Според авторите е от решаващо значение пациентите да се изследват за HLA-B27 след първоначално събитие на преден увеит, ако са били заразени със SARS-CoV-2, тъй като са с по-висок риск за очна възпалителна дисрегулация [32].

Vasileios Liolios и сътр. докладват два случая на двустранен преден увеит след инфекция с COVID-19. Пациентите нямат предишна анамнеза за увеит или други придружаващи заболявания. Първият случай е на 16-годишно момче с анамнеза за температура (39°C) и обрив, контактен (майка с COVID-19), PCR отрицателен. От изследванията се установява уголемяване на черния дроб и далака и лека лимфоцитопения и тромбоцитопения. Открити са антитела за COVID-19. По време на болничния му престой и проведеното лечение, обривът регресира, но развива фотофобия и зачервяване на очите. Пациентът е имал повишено вътречерепно налягане и папилоедем. Направени са 2 лумбални пункции, вследствие на които вътречерепното налягане спада и състоянието му се подобрява. Останалите изследвания (неврологични, за инфекциозни заболявания и аутоимунен скрининг) са отрицателни. Вторият случай е на 29-годишен мъж, постъпил в спешно отделение с анамнеза за болезнено зачервено око вляво. Бил е PCR положителен месец преди това. Направена е Манту проба, която също е положителна. Възстановил се е без усложнения [33].

Друг авторски колектив (Diana Kirakosyan и сътр.) наскоро публикува поредица от 12 случая

на остър двустранен, асиметричен преден неграуломатозен увеит и един случай на остър двустранен конюнктивит, свързан с COVID-19, който се проявява с тежки ерозии на роговицата. От пациентите с преден увеит 11 са жени и 1 мъж, на средна възраст 42 г. (диапазон 26-68 години), с анамнеза за COVID-19 (доказана чрез PCR тежка форма), хоспитализирани за пневмония, без анамнеза за придружаващи системни или очни заболявания. Очните симптоми (зачервяване, болка в очите, фотофобия, замъглено зрение и усещане за чуждо тяло) са се развили средно 39 дни (диапазон 21-65 дни) след възстановяване от COVID-19. При двама пациенти се открива мидриаза със секторна атрофия на ириса (находка специфична за исхемичен васкулит при вирусен увеит), като при единия пациент пораженията са двустранни. Медикаментозната терапия с локални кортикостероиди и циклоплегични средства за всички пациенти е дала добър резултат с пълно отзвучаване на симптомите и признаците.

Остър двустранен конюнктивит с тежки ерозии на роговицата е докладван при 30-годишна жена. Седмица по-рано е развила назална конгестия, кашлица и ринорея и е дала положителен тест за COVID-19. Дванайсет дни преди това е била диагностицирана с дифузна епителиопатия, развила е двустранен конюнктивит със слузно-гноен секрет, внезапна поява на фотофобия, болка в очите, подути клепачи и воднисто течение, симптоми, заради които е насочена към офталмологична клиника [34].

Увеитът трябва да се има предвид и като рядко усложнение след ваксинация срещу COVID-19. Свързаният с ваксинацията увеит (VAU) се наблюдава в 1526 случая, най-често при жени (68,93%) и индивиди на средна възраст (41-50 години: 19,71%), след първата доза (49,35%) от ваксината, най-вече при тези, които са получили Pfizer (77,90%), следвани съответно от Moderna (15,54%) и AstraZeneca (3,01%). VAU възниква остро (71,77%) като възпалителна реакция (88,29%), едностранно (77,69%), особено в предната част на увеята (54,13%). Повечето случаи са нововъзникнали (69,92%), докато само малка част от пациентите са имали анамнеза за предишно състояние на увеит (30,08%) [35].

Конюнктивитът е възпалително или инфекциозно състояние, характеризиращо се с разширяване на конюнктивните съдове, което води до хиперемия и оток на конюнктивата. Обикновено секретацията е с бактериална или вирусна етиология [36]. При пациенти с COVID-19 конюнктивитът може да предхожда [37] или да се появи със сис-

темно заболяване [38], но също така е възможно да бъде единствена находка [36, 39, 41, 42], включително и при деца [40]. За щастие, конюнктивитът, причинен от SARS-CoV-2, е самоограничаващ се, не води до усложнения и може да се подобри за няколко дни без специфично лечение [36].

Mohammad Alrawashdeh и сътр. докладват случай с 20-годишен мъж, без придружаващи заболявания, контактен, асимптоматичен за COVID-19, с оплаквания от дифузно зачервяване на двете очи, фотофобия, усещане за чуждо тяло и парене, леко подуване на горния клепач, сърбеж и обилно сълзене в продължение на 3 дни. Тестван е за COVID-19 и се е оказал положителен. След проведено домашно лечение пациентът се е възстановил напълно [36].

Sergio Zaccaria Scalinci и сътр. също описват конюнктивита като единствен признак и симптом на активен COVID-19. Четирима мъже и една жена на средна възраст с признаци и симптоми на остър конюнктивит (хиперемия на конюнктивата, епифора, секрет и фотофобия) са насочени към очна клиника. Пациентите са PCR положителни за COVID-19, но никога не са развили треска, общо неразположение или респираторни симптоми. Симптоматичната терапия е била с добър ефект [42].

Изглежда има определен модел на поява на много, свързани с имунитета прояви във връзка с началото на SARS-CoV-2 инфекцията: някои характеристики се появяват през първите две седмици от инфекцията, докато други се проявяват в постинфекциозен стадий или при асимптомни пациенти [2].

След отзвучаване на острата инфекция пациентите могат да имат постоянни оплаквания или да развият постинфекциозни усложнения (така нареченият „дълъг COVID“). При 45% от случаите хипосмия/аносмия може да персистира до три месеца. 26% от пациентите могат да имат постоянни оплаквания поради невропатия/миопатия. Една четвърт от пациентите съобщават за хронична умора или нарушения на съня до три месеца след инфекцията [1, 2]. Възможно е да се появят психиатрични разстройства (тревожност, посттравматично стресово разстройство, депресия или трудно концентриране и намалена когнитивна способност). При над 40% от засегнатите лица са открити диспнея или други персистиращи симптоми на COVID-19 на 100-ия ден. Около 63% от пациентите са имали персистиращи белодробни промени, констатирани чрез компютърна томография [1, 27, 28, 43]. Други възможни дългосрочни симптоми са болка, втрисане, дисгеузия, главоболие, синдром на хроничната умора или фибромиалгия [2]. Трябва да се отбележи, че честотата

и продължителността на тези симптоми са свързани с тежестта на първоначалната инфекция [1].

Batibay и сътрудници провеждат напречно проучване (в Отделението по ревматология на Университетската болница в Гази, Турция) сред 320 пациенти с IRD, от които 53 с COVID-19 инфекция между юли 2020 г. и февруари 2021 г. Инфекцията е доказана чрез RT-PCR, клинична история и/или находки от СТ. Между април и юли 2021 г. пациентите са допълнително проследени за възможен PCS (с анкета по телефона или по време на рутинното им проследяване в клиниката). Записани са демографските характеристики на пациентите (възраст, пол, индекс на телесна маса, професия, образователен статус, тютюнопушене, диагноза, продължителност на заболяването, лекарства и съпътстващи заболявания), времето на инфекцията с COVID-19, симптомите, резултатите от RT-PCR/антитела тест/бърз антигенен тест, КТ, продължителността на хоспитализацията, проведеното лечение, усложненията, свързани с COVID-19, необходимостта от подаване на кислород/неинвазивна механична вентилация/интензивно лечение. Различни симптоми (умора, слабост, артралгия, миалгия, главоболие, треска, hot flashes, диспнея, сърцебиене, възпалено гърло, хрема, кашлица, диария, гадене/повръщане, загуба на тегло, загуба на обоняние или вкус, проблеми със зрението или слуха, болка в гърдите, непоносимост към упражнения, косопад, обрив, депресия, тревожност и проблеми със съня) са изследвани в продължение на 12 седмици след началото на COVID-19. Средната възраст на пациентите е $48,5 \pm 13,99$ г., като 38 (71,7%) са жени. Двадесет и седем (51%) пациенти са имали поне едно съпътстващо заболяване. Установени са случаи на ревматоиден артрит (при 10 пациенти), спондилоартропатия (при 16), заболявания на съединителната тъкан (при 10), фамилна средиземноморска треска (при 8), васкулит (при 7), подагра (при 1) и саркоидоза (при 1). Средната продължителност на заболяването е 84 месеца [13].

При 14 (26,4%) пациенти се наблюдава обостряне на ревматично заболяване: ревматоиден артрит (RA) при четирима, FMF атака при двама, екзацербация на SpA при двама, ново-диагностицирана интерстициална белодробна болест при един пациент с RA, обостряне на артрит при двама пациенти с псориаатичен артрит и един с недиференцирано заболяване на съединителната тъкан, остър преден увеит при един пациент със SpA и екзацербация на ревматична полимиалгия при един пациент, вече диагностициран с гигантоклетъчен артериит. Не е

открит независим рисков фактор за развитието на PCS (като възраст, пол, продължителност на ревматичното заболяване, наличие на усложнения при COVID-19 или нужда от кислород), с изключение на тютюнопушенето (което изглежда показва защитен ефект) [13].

В проучване, проведено в Италия, се съобщава, че поне един симптом (особено умора или диспнея) е персистирал при 87,4% от хоспитализирани пациенти при средно проследяване от 60 дни от началото на COVID-19. Друго, едноцентрово проучване показва, че пациентите могат да имат постоянни симптоми дори 110 дни след изписването им от болницата. Доказано е също, че по-напредналата възраст и наличието на множество хронични заболявания са свързани със забавено връщане към нормалното здраве. В проспективно кохортно проучване 277 пациенти с лек или тежък COVID-19, са оценени около 2 седмици след началото на инфекцията, като PCS е установен при 50,9%. В проучване, включващо 203 пациенти, е установено, че след три месеца 5,3% от тях остават положителни за SARS-CoV-2 (чрез RT-PCR) [13].

Мултисистемен възпалителен отговор при деца

Има данни, че вирусното натоварване на SARS-CoV-2 е по-голямо при деца, отколкото при възрастни. През април 2020 г. в Обединеното кралство и САЩ се появяват доклади за деца (предимно над 5-годишна възраст), заболели от COVID-19, с клинични и лабораторни прояви, подобни на болестта на Кавазаки и синдрома на токсичен шок [9]. Описани са над 700 случая на уникален мултисистемен възпалителен синдром при деца (MIS-C), характеризиращ се с треска, хипервъзпаление на кожата и лигавиците (74%), сърдечно-съдови (80%), стомашно-чревни (92%), неврологични и респираторни симптоми (70%) [2, 9]. Клиничната изява е тежка – около 73% се нуждаят от интензивни грижи, а общата смъртност е около 1,7% [2].

В неазиатски страни с големи огнища на SARS-CoV-2 (Франция, Италия, Испания, Обединено кралство и САЩ) повечето случаи на MIS-C са докладвани в края на първата вълна на пандемията и са били диагностицирани 25-45 дни след началото на инфекцията, поето предполага, че синдромът е вследствие поствирусен имунен отговор [2].

За диагностика на COVID-19 се използват клинични критерии (внезапна суха кашлица, втрисане, умора, миалгия, загуба или промяна на вкус/обоняние, главоболие, конюнктивит, гадене, повръщане, коремни спазми или диария, задух

Таблица 5

Прилики и разлики между двете заболявания	Болест на Кавазаки	MIS-C
Възраст на децата	< 5 год.	5 год.
Популация	Азиатска	Неазиатска
Прием в интензивно отделение	По-висока	По-висока
Смъртност	По-ниска	По-висока
Засегнат орган	Коронарни артерии; коронарни аневризми (6-17%)	Коронарни артерии; коронарни аневризми (8-23%)

при усилие или в покой, диспнея, тахипнея, пукащи хрипове, тахикардия и признаци на цианоза), лабораторни параметри (повишени С-реактивен протеин, IL-6, неоптерин и нисък процент на Т-хелперни лимфоцити са свързани с тежко протичане на инфекцията и лоша прогноза), анализ на насищането на кръвта с кислород (неинвазивни процедури или кръвно-газов анализ), КТ на гръден кош (диагностичен златен стандарт), рентгенова снимка или ултразвук на гръдния кош и RT-PCR (диагностичен златен стандарт). Антигенните тестове, които са евтини и лесни за използване, откриват протеини, произведени от SARS-CoV-2, във взетите проби от телесни течности от фарингеален или назален тампон. Те обаче имат по-малка чувствителност от тази на PCR и зависят от вирусното натоварване [1].

Пациенти с COVID-19 се нуждаят от индивидуален терапевтичен подход. При хипоксемия е необходимо подаване на допълнителен кислород. Антивирусните лекарства имат полза в началото на инфекцията, докато имуномодулиращите терапии трябва да се използват в по-късните етапи на заболяването. Реконвалесцентната плазма терапия намалява риска от приемане в болница [1]. Антикоагулантното лечение с хепарин и производни предотвратява тромбемболията и ендотелните лезии [10, 11].

Засегнатите страни се опитват да изравнят епидемиологичната крива и да избегнат претоварване на системите за здравеопазване чрез налагане на специфични хигиенни мерки, ограничаване на социалните контакти, носене на маска, физическо дистанциране (поне 1 метър), ограничения за пътуване, затваряне на граници, национални блокирания (затваряне на предприятия, училища, университети, магазини, ресторанти, хотели и стратегии за „home office“) и задължителна карантина за заразените и техните контактни лица [1]. За кратък период от време са разработени множество ваксини с висока ефективност. Леките странични ефекти включват болка в мястото на инжектиране, стомашно-чревни оплаквания, грипозни симптоми (висока температура,

втрисане, миалгия), главоболие и умора [1, 25, 35]. Системните реакции са по-чести при млади пациенти и след втората доза от ваксината [1]. За съжаление, са възможни и по-тежки реакции след ваксината (шум в ушите, тромботична тромбоцитопения, миокардит, увеит, синдром на Guillain-Barre, миелит, парализа на лицевия нерв, исхемичен инсулт, венозни тромбози и др.), но въпреки това ползата от тях надвишава риска [1, 24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки че COVID-19 е заболяване, причинено от остър респираторен вирус, неговите прояви не се наблюдават само в дихателната система и белия дроб. С течение на времето стана ясно, че заболяването е много по-сериозно и по-опасно поради полиорганното и полисистемното засягане на организма, както и поради възможните усложнения. Различни клинични прояви се наблюдават от страна на нервната и ендокринната система, гастроинтестиналния тракт, черния дроб, имунната система, очите, сърдечно-съдовата и отделителната система, кръвоносната система и др. При някои пациенти част от симптомите могат да персистират за различен период от време (т.нар. „дълъг COVID“, „постакутен COVID-19“ и „пост-COVID синдром (PCS)“). Сред тях се открояват антифосфолипиден синдром, системен васкулит, миозит, артрит, системен лупус, кожни прояви, хематологично засягане, неврологично засягане (Guillain-Barre синдром, трансверзален миелит и др.), оптичен неврит, сърдечно-съдово засягане, остър панкреатит, гломерулонефрит, тиреоидит, преден увеит, конюнктивит и др. Вирусното натоварване на SARS-CoV-2 при деца е по-голямо отколкото при възрастни. Около 73% от децата с MIS-C се нуждаят от интензивни грижи, а общата смъртност е около 1,7%. За диагностика на COVID-19 се използват клинични критерии, лабораторни параметри, анализ на насищането на кръвта с кислород, образни изследвания и RT-PCR (диагностичен златен стандарт). Всеки пациент се нуждае от индивидуален терапевтичен подход според симптоматиката и тежестта на заболяването.