

## **Некоторые патогенетические механизмы кожных изменений у больных Covid-19**

Евдокимов Е.Ю., Понежева Ж.Б., Усенко Д.В., Горелова Е.А., Сундуков А.В.,  
Свечникова Е.В., Малеев В.В., Акимкин В.Г.

ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора РФ, г.  
Москва

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический  
университет» им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия;

ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской  
Федерации г.Москва

Резюме. В статье рассматриваются патогенетические аспекты поражения кожи при инфекции COVID-19, а также обсуждается роль повреждения целостности кожного покрова, вследствие различных воспалительных изменений, для проникновения вируса SARS-CoV-2.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция COVID-19, кожа, патогенез.

Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, с декабря 2019г. из локальной вспышки переросла в пандемию, и продолжает свое шествие по Земле. Заболеваемость продолжает оставаться на высоком уровне. На конец июля 2020г. инфицированными в мире являются более 17 млн. человек, из которых уже более 660 тыс. человек умерли[1].

Помимо общих симптомов заболевания при COVID-19, у больных могут фиксироваться разнообразные повреждения кожи, частота и характер которых зависят от большого количеством факторов. Так в Италии, по данным Recalcati S., частота кожных симптомов составила 20,4%, при этом в Китае Wei-jie Guan и др. выявили кожные изменения лишь у 0,2% больных [2,3]. В тоже время, по мнению некоторых исследователей, кожная симптоматика COVID-19 может быть предвестником тяжелого течения заболевания, показателем возможности развития синдрома

диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) [4,5]. Некоторые исследователи наоборот указывают, на то, что при легком течении COVID-19 у больных лишь в конце заболевания могут наблюдаться кожные изменения без наличия общей симптоматики [6].

Единой классификации кожных проявлений при COVID-19 на сегодняшний день не существует. Наиболее часто используется деление на группы в зависимости от клинических проявлений кожных поражений:

- 1) псевдо-обморожения – чаще встречаются на дистальных частях конечностей представлены везикулами и пустулами или отечной эритемой;
- 2) везикулярные высыпания – встречаются на туловище, в виде мономорфных везикул или на конечностях, могут иметь геморрагический компонент без выраженного отека;
- 3) уртикарные высыпания – фиксируются на туловище или конечностях, напоминают уртикарии при крапивнице;
- 4) макулопапулезные сыпи – напоминают высыпания при розовом лишае (плоские пятна, с «рваными» краями), регистрируется на туловище и конечностях;
- 5) искусственные поражения кожи (ливедо / некроз) – повреждения связанные с длительным воздействием (придавливанием) на кожу, из-за вынужденного положения больного [7,8].

Наиболее распространенными являются изменения кожи первых трех групп, чаще связанные с прямым действием вируса на сосудистую стенку капилляров кожи.

Проникновение вируса SARS-CoV-2 в организм человека, происходит через чувствительные к нему рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [9,10]. Клетки кожи, в том числе кератиноциты на своей мембране активно презентруют рецепторы АПФ2. Gianotti R. и др. в своей работе показали наличие вируса SARS-CoV-2 в кожных биоптатах взятых у больных COVID-19 при гистохимическом исследовании, при этом большее количество рецепторов АПФ2 в клетках было представлено в базальном слое

и уменьшалось по мере продвижения кератиноцитов к роговому слою кожи [11 - 13].

Экспрессию рецептора АПФ2 контролирует ген, локализованный на хромосоме 17q23.3 [14]. Некоторые исследователи в своих работах указывают на неоднородность презентации гена рецептора АПФ2 в различных тканях, так Li Y. и др. обнаружили повышение его экспрессии в поврежденных клетках при хронических воспалениях тканей что, по мнению исследователей, способствует проникновению вируса SARS-CoV-2 в организм больного [15]. Кожные покровы, считают Хие Х. С соавт., могут быть одним из путей проникновения вируса SARS-CoV-2 в организм, из-за повреждений при воспалительных дерматозах в период обострения, или из-за повреждений кожи в результате длительного использования дезинфицирующих средств [13].

Помимо этого, экспрессия рецептора АПФ2 регулируется цитокинами, контролирующими путь JAK-STAT [16]. При этом активность янус-киназ (JAK1 и JAK2) с последующим фосфорилированием сигнального белка STAT5 контролирует тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), что подтверждено в исследованиях на лабораторных мышах Rochman Y. и др. [17,18]. На сегодняшний день известны две изоформы TSLP (короткая и длинная) регулирующие большое количество биологических процессов [19]. В тоже время повышенная продукция TSLP выявлена у больных с воспалительными заболеваниями кожи [20 - 22], с другой стороны активаторами продукции TSLP являются различные инфекционные патогены, в том числе респираторные вирусы, что в конечном итоге может способствовать повышенной презентации рецептора АПФ2 [23,24].

Таким образом, поврежденная кожа, вследствие различных воспалительных изменений, может служить входными воротами для вируса SARS-CoV-2, что необходимо учитывать пациентам и медицинским работникам, а так же разработчикам дезинфицирующих средств. Возможную косвенную «помощь» в проникновении вируса в организм человека может

оказывать избыточная продукция изомеров TSLP у больных с воспалительными дерматозами, что требует своего дальнейшего исследования.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. <https://coronavirus-monitor.ru>
2. Wei-jie Guan et all. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382:1708-1720 DOI: 10.1056 / NEJMoa2002032
3. Recalcati, S. (2020), Cutaneous manifestations in COVID 19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol, 34: e212-e213. doi:10.1111/jdv.16387.
4. Estébanez, A., Pérez, Santiago, L., Silva, E., Guillen, Climent, S., García, Vázquez, A. and Ramón, M. (2020), Cutaneous manifestations in COVID 19: a new contribution. J Eur Acad Dermatol Venereol, 34: e250-e251. doi:10.1111/jdv.16474
5. Alramthan A, Aldaraji W. A Case of COVID-19 Presenting in Clinical Picture Resembling Chilblains Disease. First report from the Middle East. Clin Exp Dermatol. 17 April 2020 <https://doi.org/10.1111/ced.14243>.
6. Tang K, Wang Y, Zhang H, Zheng Q, Fang R, Sun Q. Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A brief review [published online ahead of print, 2020 May 7]. Dermatol Ther. 2020;e13528. doi:10.1111/dth.13528.
7. Wollina U, Karadağ AS, Rowland-Payne C, Chiriac A, Lotti T. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review [published online ahead of print, 2020 May 10]. Dermatol Ther. 2020;e13549. doi:10.1111/dth.13549
8. C. Galván Casas A. Català G. Carretero Hernández P. Rodríguez-Jiménez D. Fernández-Nieto A. Rodríguez-Villa Lario I. Navarro Fernández R. Ruiz-Villaverde et all. Classification of the cutaneous manifestations of COVID -19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. First published: 29 April 2020 <https://doi.org/10.1111/bjd.19163>
9. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 2020 doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
10. Абагуров А.Е., Агафонова Е.А., Кривуша Е.Л., & Никулина А.А. (2020). ПАТОГЕНЕЗ COVID-19. Здоровье ребенка, 15 (2), 133-144.
11. Gianotti R, Veraldi S, Recalcati S, et al. Cutaneous Clinico-Pathological Findings in three COVID-19-Positive Patients Observed in the Metropolitan Area of Milan, Italy. Acta Derm Venereol. 2020;100(8):adv00124. Published 2020 Apr 23. doi:10.2340/00015555-3490.
12. Xu, H., Zhong, L., Deng, J. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci 12, 8 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
13. Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H, Zhang F. High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2 [published online ahead of print, 2020 May 23]. J Invest Dermatol. 2020;S0022-202X(20)31602-X. doi:10.1016/j.jid.2020.05.087

14. Дубенко О.Е., Костюковская А.Е., Костюковский С.Л. (2014). Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента и уровень ангиотензина II при остром инсульте. *Международный неврологический журнал*, (4 (66)), 32-38.
15. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res.* 2020;157:104833. doi:10.1016/j.phrs.2020.104833
16. Hennighausen L, Lee HK. Activation of the SARS-CoV-2 receptor Ace2 by cytokines through pan JAK-STAT enhancers. Preprint. bioRxiv. 2020;2020.05.11.089045. Published 2020 May 11. doi:10.1101/2020.05.11.089045
17. Rochman Y, Kashyap M, Robinson GW, et al. Thymic stromal lymphopoietin-mediated STAT5 phosphorylation via kinases JAK1 and JAK2 reveals a key difference from IL-7-induced signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(45):19455-19460. doi:10.1073/pnas.1008271107
18. Zhong J, Sharma J, Raju R, et al. TSLP signaling pathway map: a platform for analysis of TSLP-mediated signaling. Database (Oxford). 2014;2014:bau007. Published 2014 Feb 25. doi:10.1093/database/bau007
19. Harada M, Hirota T, Jodo AI, et al. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011;44(6):787-793. doi:10.1165/rcmb.2009-0418OC
20. Zsolt Dajnoki, Gabriella Béke, Anikó Kapitány, Gábor Mócsai, Krisztián Gáspár, Ralph Rüh, et al. Sebaceous Gland-Rich Skin Is Characterized by TSLP Expression and Distinct Immune Surveillance Which Is Disturbed in Rosacea. *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 137, Issue 5, May 2017, Pages 997. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.12.025>
21. Suwarsa O, Dharmadji HP, Sutedja E, et al. Skin tissue expression and serum level of thymic stromal lymphopoietin in patients with psoriasis vulgaris. *Dermatol Reports.* 2019;11(1):8006. Published 2019 Jun 20. doi:10.4081/dr.2019.8006
22. Jariwala SP, Abrams E, Benson A, Fodeman J, Zheng T. The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(11):1515-1520. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03797.x
23. Lee HC, Headley MB, Loo YM, et al. Thymic stromal lymphopoietin is induced by respiratory syncytial virus-infected airway epithelial cells and promotes a type 2 response to infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(5):1187-1196.e5. doi:10.1016/j.jaci.2012.07.031
24. Xie Y, Takai T, Chen X, Okumura K, Ogawa H. Long TSLP transcript expression and release of TSLP induced by TLR ligands and cytokines in human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2012;66(3):233-237. doi:10.1016/j.jdermsci.2012.03.007

#### **Сведения об авторах:**

Евдокимов Евгений Юрьевич - к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора,

Москва, Россия; Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. Телефон: +7(495) 6721158, e-mail: evdokimovevg@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2694-8900>;

Понежева Жанна Бетовна – д.м.н., заведующая клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. Телефон: +7(495) 6721158, e-mail: doktorim@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6539-4878>

Усенко Денис Валериевич, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. Телефон: +7(495) 6721158, электронная почта dusenko@rambler.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>

Горелова Елена Александровна, к.м.н., научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская д. 3а. Телефон: +7(495) 6721158,

Сундуков Александр Вадимович – д.м.н. профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва, Россия; e-mail: sunducov1961@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3798-7780>

Свечникова Елена Владимировна - д.м.н. доцент, зав. отд. дерматовенерологии и косметологии, Поликлиника № 1 Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия; e-mail: elene-elene@bk.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5885-4872>.

Малеев Виктор Васильевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, советник директора по научной работе Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора/ Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а; Телефон: +7 (495) 974-96 46 E-mail: maleyev@cmd.su ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора/ Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3 Телефон: (495) 974-9646 E-mail: vgakimkin@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>