

# Патогенез легочных осложнений COVID-19

С.Г. Щербак<sup>1,2</sup>, Т.А. Камилова<sup>1</sup>, А.С. Голота<sup>1</sup>, О.В. Шнейдер<sup>1</sup>,  
Д.А. Вологжанин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Городская больница № 40, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

## Pathogenesis of pulmonary complications COVID-19

S. Shcherbak<sup>1,2</sup>, T. Kamilova<sup>1</sup>, A. Golota<sup>1</sup>, O. Schneider<sup>1</sup>,  
D. Vologzhanin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>City Hospital N 40, St. Petersburg

<sup>2</sup>St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2021 г.

### Резюме

В основе COVID-19 лежит инфекция коронавируса SARS-CoV-2. COVID-19-ассоциированная пневмония — заболевание со сложным патогенезом: трахеобронхит, диффузное альвеолярное повреждение и повреждение сосудов, приводящее к необычным клинико-патологическим проявлениям, таким как ранняя боль в груди, инфаркт легкого, легочная и системная тромбоэмболия, патогенетически связанная с обширным капиллярным, артериолярным и венолярным тромбозом. Тромбоцитарные и/или фибриновые капиллярные микротромбы присутствуют в большинстве случаев. Раннее появление участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», обнаруженных при компьютерной томографии (КТ) и напоминающих инфаркты легких, связано с тромбоэмболией легочной артерии. Оно указывает на новую сосудистую патологию при COVID-19. Хотя большинство пациентов с COVID-19 выздоравливают, у значительного числа пациентов развиваются серьезные осложнения. Двусторонняя пневмония, в которой преобладает острый респираторный дистресс-синдром, является признаком тяжелой формы COVID-19, но поражение других органов и систем организма, сердца и сосудов, почек, печени и нервной системы происходит как минимум в половине случаев COVID-19 со смертельным исходом. Помимо дыхательной недостаточности, требующей искусственной вентиляции легких, у пациен-

тов с тяжелой формой COVID-19 часто наблюдаются внутрисосудистая коагулопатия, проявления системного воспаления, а также диффузные микрососудистые поражения, обнаруживаемые после смерти. В этом обзоре рассматриваются патофизиологические механизмы, которые могут объяснить, как проникновение вируса может вызвать COVID-19-ассоциированные пневмонию, системное воспаление, тромбоз и дисфункцию сосудов. Мы также анализируем роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в контексте COVID-19. Все эти наблюдения подчеркивают комплексный характер заболевания COVID-19, охватывающего несколько отделов, от верхних дыхательных путей (трахея, бронхи) до паренхимы легких и сосудистого русла. Предложена трехкомпонентная модель легочной и системной патологии при тяжелой форме COVID-19, которая охватывает известные патологические и клинические особенности тяжелой формы COVID-19. Более глубокое понимание будет способствовать совершенствованию диагностики и лечения этого заболевания.

**Ключевые слова:** COVID-19, коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19-ассоциированная пневмония, диффузное альвеолярное повреждение, острый респираторный дистресс-синдром, системное воспаление, трехкомпонентная модель тяжелой формы COVID-19, тромбоз, фиброз

## Summary

Basically, COVID-19 is a coronavirus SARS-CoV-2 infection. COVID-19-associated pneumonia is a heterogeneous disease (tracheobronchitis, diffuse alveolar injury and vascular injury) that leads to unusual clinico-pathological manifestations such as early-onset chest pain, pulmonary infarction, pulmonary and systemic thromboembolism, pathogenetically linked to extensive capillary, arteriolar and venular thrombosis. Platelet and/or fibrin capillary microthrombi were present in most cases. Early ground glass opacities, detected by computed tomography, resembling lung infarctions associated with pulmonary embolism, indicate new vascular pathology in COVID-19. Although most COVID-19 patients recover, a significant number of patients develop serious complications. Bilateral pneumonia, with prevailing acute respiratory distress syndrome, is a sign of severe COVID-19 disease, but the involvement of other organ systems, namely the cardiovascular system, kidneys, liver and central nervous system, occurs in at least half of fatal COVID-19 cases. Besides respiratory failure requiring mechanical ventilation, patients with severe COVID-19 often have intravascular coagulopathy, manifestations of systemic inflammation,

and diffuse microvascular lesions found postmortem. In this review, the authors analyze the pathophysiological mechanisms that may explain how the virus when entering the body can cause COVID-19-associated pneumonia, systemic inflammation, thrombosis, and vascular dysfunction. The authors also review the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the context of COVID-19. All these observations highlight the high complexity of COVID-19 disease, involving several compartments, from upper airways (trachea, bronchi) to lung parenchyma, and the vascular bed. A tricompartamental model of pulmonary and systemic pathology in severe COVID-19 is proposed, which covers the known pathological and clinical features of severe COVID-19. A deeper understanding and better knowledge of the pathogenetic changes in COVID-19 will lead to more appropriate diagnostic and therapeutic approaches for clinical management.

**Key words:** COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19-associated pneumonia, diffuse alveolar injury, acute respiratory distress syndrome, systemic inflammation, coagulation disorders, tricompartamental model of severe COVID-19, thrombosis, fibrosis

## Введение

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (coronavirus disease-19) пандемией. За время пандемии COVID-19 коронавирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) заразил 247 968 227 человек во всем мире (по состоянию на 04.11.2021) с зарегистрированной смертностью 5 020 204 человек [1]. Около 5% больных с COVID-19 имеют тяжелые симптомы, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), септический шок и дисфункцию органов, в то время как у большинства пациентов симптомы легкие или отсутствуют [2]. В 70% случаев смерть от COVID-19 вызвана дыхательной недостаточностью из-за ОРДС [3].

## Клинические особенности COVID-19

**Развитие инфекции.** Клиническое течение инфекции SARS-CoV-2 можно разделить на три стадии: ранняя инфекция, легочная фаза и гипервоспалительная фаза [4]. На первой стадии вирус поражает клетки реснитчатого эпителия бронхов. Легочная фаза характеризуется развитием вирусной пневмонии, лимфопенией и повышением уровней воспалительных биомаркеров. На этом этапе большинству пациентов

требуется госпитализация. На третьей, самой тяжелой, стадии заболевания интенсивное системное воспаление («цитокиновый шторм») переходит в острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и пациенты обычно нуждаются в интенсивной терапии [5].

Разнообразные проявления COVID-19 связаны с широким органотропизмом коронавируса SARS-CoV-2, на что указывает присутствие вирусных компонентов (РНК, белки) во многих органах человека, включая легкие. В первую очередь вирус SARS-CoV-2 поражает легкие, вызывая у части пациентов ОРДС и дыхательную недостаточность, которые являются одной из основных причин смерти пациентов с COVID-19 [6]. Максимальное число копий SARS-CoV-2 на клетку обнаружено в дыхательных путях [7]. Вирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки с помощью гликопротеина вирусного шипа (S-белок), который связывается с полифункциональным мембраносвязанным клеточным рецептором ACE2 (angiotensin-converting enzyme-2). Клеточная серинпротеаза TMPRSS2 (transmembrane proteaseserine 2) расщепляет вирусный S-белок и рецептор ACE2 и способствует этим слиянию вируса с клеточной мембраной и интернализации вируса в клетку-мишень. Экспрессия ACE2 и TMPRSS2 широко распространена на клетках многих тканей, включая клетки верхних дыхательных путей и альвеолярные эпителиальные клетки типа 2 [8].

Данные секвенирования указывают на присутствие РНК SARS-CoV-2 в ключевых типах клеток, включая секреторные, бокаловидные и пролиферирующие цилиарные эпителиальные клетки дыхательных путей. При этом количество клеток, экспрессирующих ACE2, было низким в легких (<2,6%), а самым высоким — в сосудах (эндотелиальных и бокаловидных клетках) [9]. Экспрессия ACE2 идентифицирована иммуногистохимически в базальном слое эпителия носоглотки и на клетках альвеолярного эпителия типа I и II нормальных легких [10]. Эндотелий артериальных и венозных сосудов легких имеет самые высокие пропорции ACE2-экспрессирующих клеток. Дисфункция ACE2, который является важной частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), способствует адгезии и агрегации тромбоцитов и увеличивает риск тромбоза во многих органах, включая легкие, мозг, сердце, почки и т.д. Именно поэтому эндотелиальная экспрессия ACE2 может быть связана с коагуляцией и полиорганной дисфункцией, развивающимися у многих пациентов с COVID-19 [11]. В эпителии дыхательных путей экспрессию гена ACE2 стимулирует интерферон [12]. При COVID-19 вирусная инфекция агрегированных альвеолярных макрофагов посредством взаимодействия с рецептором ACE2 присутствует на всех стадиях инфекции [13, 14]. Эти наблюдения указывают на то, что инфицированные альвеолярные макрофаги могут иметь решающее значение в патологических изменениях у пациентов с крайне тяжелыми проявлениями заболевания, поскольку агрегация и активация этих клеток ведет к «цитокиновому шторму», включая чрезмерную секрецию IL-6, повреждению легких и сердца, а также полиорганной недостаточности [13].

ACE2 является центральным негативным регулятором РААС [15]. Проникая в клетку, вирус устраняет ACE2 с поверхности клетки, ослабляет активность и защитные функции рецептора [8], что приводит к дисбалансу РААС. Следовательно, кроме легочных последствий, таких как ОРДС, инактивация ACE2 играет важную роль в ухудшении функционального состояния сердечно-сосудистой системы [16]. Низкая экспрессия ACE2, вызванная различными причинами (пожилой возраст, диабет, гипертензия), увеличивает тяжесть инфекции SARS-CoV-2 [17]. Это согласуется с эпидемиологической статистикой, показывающей, что большинство больных с серьезными и фатальными проявлениями COVID-19 составляют пожилые люди и пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [18].

Помимо РААС, ACE2 связан с калликреин-кининовой системой, активация которой приводит к высвобождению брадикинина и играет важную роль в воспалительном процессе [19]. Брадикинин является

одним из самых мощных медиаторов воспаления, способным стимулировать продукцию супероксидных радикалов, оксида азота, гистамина, арахидоновой кислоты, простагландина E<sub>2</sub>, простаглицлина, воспалительных цитокинов IL-1, TNF-α, IL-6 и тканевого активатора плазминогена (t-PA). Этот молекулярный механизм получил название «брадикининовый шторм». Вызванное «брадикининовым штормом» накопление жидкости в легких в сочетании с избытком гиалуроновой кислоты приводит к образованию гелеобразного вещества, которое нарушает газообмен в легких пациентов с тяжелой формой COVID-19. Брадикинин активирует ассоциированные с ним сигнальные пути, что приводит к расширению и увеличению проницаемости сосудов, развитию отеков, гипотензии, боли, лихорадке — типичным клиническим признакам COVID-19. Таким образом, «брадикининовый шторм» может быть ответственным за наиболее серьезные симптомы COVID-19. M.R. Garvin и соавт. считают, что патология COVID-19 является результатом скорее «брадикининового шторма», нежели «цитокинового шторма», хотя эти два явления не являются взаимоисключающими [20]. Действительно, только около 30% случаев летального исхода вызваны сепсисоподобным «цитокиновым штормом», связанным с полиорганной недостаточностью [3]. Блокирование продукции брадикинина или его рецепторов может открыть новое терапевтическое окно для лечения ОРДС, вызванного COVID-19, особенно до того, как заболевание перейдет в необратимую стадию [19]. Экспрессия ACE2, по-видимому, защищает легкие от повреждения тем, что инактивирует активный метаболит брадикинина. Низкая активность ACE2 в легких способствует воспалению и быстрой инфильтрации легких нейтрофилами, усиливающей воспаление. Рецепторы брадикинина B1 (B1R) активируются во время инфекции и активируют воспалительные реакции в легких. SARS-CoV-2 ингибирует защитную функцию ACE2 [21]. Дисфункция ACE2 приводит к аномальной активации РААС и системному эндотелииту, который ассоциирован с аномальной коагуляцией и сепсисом. Таким образом, ответ врожденного иммунитета и воспаление участвуют в дисфункциональной коагуляции, которая является одним из важных факторов риска тяжелого течения COVID-19 и смерти пациентов [11].

На роль брадикинина в патогенезе COVID-19 указывают некоторые клинические особенности, наблюдаемые у пациентов. F.L. van de Veerdonk и соавт. [22] полагают, что ангионевротический отек легких, вызванный активацией рецепторов брадикининов B1R и B2R на эндотелиальных клетках легких, является важной особенностью COVID-19 и что блокирование этих рецепторов на ранних стадиях заболевания может предотвратить ОРДС. Рецептор B1R на эндотелиоци-

тах активируется провоспалительными цитокинами. Потеря активности ACE2 при остром повреждении легких приводит к усилению V1R-зависимого сигналинга, повышению сосудистой проницаемости и ангионевротическому отеку. Последний является симптомом уже ранней стадии заболевания и может объяснить типичные КТ и ощущение пациентов, что они тонут. Когда ACE2 во время инфекции соединяется с SARS-CoV-2 и интернализируется в клетку, внеклеточные уровни и функции фермента снижаются и брадикининный сигналинг переходит в режим перегрузки [21].

Некоторые пациенты с COVID-19 выздоравливают без дополнительной поддержки, кроме кислородной. Состояние других внезапно ухудшается с развитием ОРДС, который возникает при скоплении жидкости в альвеолах и ассоциирован с сепсисом. Уровень насыщения крови кислородом резко падает, развивается одышка. На КТ их легких выявляется симптом «матового стекла». Обычно этим пациентам требуется ИВЛ, и их смертность высока. Вскрытие показало, что альвеолы заполнены жидкостью и мертвой тканью легких [23].

**Легочная сосудистая сеть. Нарушение регуляции коагуляции.** К основным причинам смерти, связанным с COVID-19, относятся повреждения легочных сосудов и тромбоз, изменяющие легочный кровоток с последующим расширением правых отделов сердца и правожелудочковой недостаточностью. Пациенты с COVID-19 относятся к группе высокого риска тромботических окклюзий артерий и вен. У большинства пациентов с тяжелым COVID-19 коагуляция усиливается, приводя к тромбозу микрососудов [24]. Инфекция SARS-CoV-2 связана с артериальными и венозными тромботическими осложнениями. Прямая вирусная инфекция эндотелиальных клеток с плотной периваскулярной инфильтрацией Т-клеток наряду с аберрантной активацией макрофагов, гибелью воспалительных клеток и тромботической микроангиопатией приводит к повреждению многих органов, включая легкие, посредством таких механизмов, как разрушение эндотелиальных клеток и обструктивный ангиогенез, и гистопатологически отличает COVID-19 от других респираторных вирусов [25].

COVID-19-ассоциированное поражение легких с ОРДС характеризуется снижением эластичности и увеличением массы легких, причем когда поражение легких сопровождается высокими концентрациями D-димера, 28-дневная смертность увеличивается вдвое (56%) по сравнению со смертностью пациентов с низким содержанием D-димера (27%). КТ также выявляет дефекты наполнения или окклюзию легочной сосудистой сети, которые были более заметными у пациентов с высокими концентрациями D-димера (у 94% пациентов с повышенными концентрациями

D-димера имелись двусторонние диффузные области гипоперфузии, что соответствовало наличию тромбов или эмболов). Эти наблюдения убедительно доказывают, что тромбоз легочных сосудов может быть основной причиной смерти, связанной с COVID-19. На ранней стадии COVID-19 часто наблюдается дисфункция сердечно-сосудистой системы. Диффузная микроангиопатия и тромбоз могут возникать из-за воспаления в сосудистой системе. Неблагоприятное воздействие COVID-19 на сердечно-сосудистую систему приводит к опасному для жизни повреждению легочных сосудов. В этой связи важно иметь информацию о давлении в легочной артерии, так как из-за нарушений легочного кровообращения взаимодействие сердце-легкие участвует в развитии опасной для жизни дисфункции правого желудочка [26]. Эхокардиография выявила повышенное давление в легочной артерии почти у 70% пациентов с COVID-19 [27]. Дилатация правого желудочка, выявленная у более чем 30% госпитализированных пациентов, в многофакторном анализе оказалась единственной переменной, ассоциированной со смертностью. Уровни D-димера, эластичность дыхательной системы, легочная гипоперфузия, давление в легочной артерии, а также правостороннее расширение и дисфункция сердца, и особенно часто игнорируемый правый желудочек, требуют повышенного внимания. Переносные портативные эхокардиографические устройства, которых достаточно для оценки правосторонних изменений и дисфункции сердца, могут существенно улучшить ведение пациентов с симптоматическим COVID-19 и снизить высокие показатели смертности [26].

Микротромбы способствуют усилению респираторной дисфункции [15]. По сравнению с больными гриппом у пациентов с COVID-19 было в 9 раз больше микротромбов альвеолярных капилляров [25]. Цитокины и вирусные частицы активируют эндотелиальные клетки, которые продуцируют адгезионные молекулы и хемоаттрактанты, привлекающие активированные моноциты. Активированные эндотелиоциты привлекают также нейтрофилы, секретирующие внеклеточные нейтрофильные ловушки (сети внеклеточной нейтрофильной ДНК), которые, в свою очередь, стимулируют коагуляцию, активируя тромбоциты [28]. Тяжелая форма COVID-19 характеризуется спонтанным образованием внутри микрососудов и агрегацией внеклеточных нейтрофильных ловушек, приводящих к нарушению микроциркуляции и повреждению органов и вносящих свой вклад в формирование протромботической среды [29]. На вскрытии пациентов с COVID-19 в легких обнаружены признаки микрососудистого иммунотромбоза, внеклеточные нейтрофильные ловушки и нейтрофильно-тромбоцитарные агрегаты. Агрегация тромбоцитов происходила при более

низких, чем ожидалось, концентрациях тромбина [30]. Степень системного воспаления и респираторной недостаточности при COVID-19 коррелирует с распространенностью тромботических осложнений [31]. Присутствие PHK SARS-CoV-2 в тромбоцитах и высокий уровень цитокинов тромбоцитарного происхождения (эотаксин, IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ ) в крови подтверждены у пациентов с разными формами COVID-19 [32].

Гистопатологическое исследование легких пациентов с тяжелым заболеванием показывает не только ОРДС, но и окклюзию мелких кровеносных сосудов фибрином [33]. Существует несколько возможно синергических механизмов, с помощью которых инфекция SARS-CoV-2 может привести к макро- и микрососудистому тромбозу: «цитокиновый шторм», который активирует лейкоциты, эндотелиоциты и тромбоциты; гипоксическая вазоокклюзия; прямая активация иммунных и сосудистых клеток вирусной инфекцией [34].

В серии аутопсий обнаружена связь между увеличением тромбоза и экспрессией ACE2. Тромботическая микроангиопатия не наблюдалась в тканях, не экспрессирующих ACE2, зато множественный тромбоз обнаружен в паренхиматозных капиллярах легких и головного мозга, экспрессирующих ACE2 [35]. Лечение антикоагулянтами снижает смертность пациентов с COVID-19, что подчеркивает значение тромбоза как критического поворотного момента в инфекции SARS-CoV-2 [36].

Преобладающие результаты КТ легких — это двусторонние, периферические и базальные уплотнения в виде «матового стекла», симптом «булыжной мостовой» (crazy-paving pattern), консолидация, часто все эти признаки вместе, а ультразвуковое исследование демонстрирует интерстициальный синдром легких [21]. Эти результаты согласуются с повреждением легких, характеризующимся повышенной проницаемостью кровеносных сосудов и отеком, и подтверждены гистопатологическими исследованиями легких пациентов, умерших от COVID-19, которые показывают диффузное альвеолярное повреждение с некрозом клеток альвеолярной выстилки, гиперплазией пневмоцитов 2-го типа, гиалиновыми мембранами, гетерогенным разрастанием пневмоцитов и фибробластов, внутриальвеолярным отложением фибрина и увеличением массы легких из-за альвеолярного отека; кроме того, наблюдались тромбы в легочных артериях диаметром 1–2 мм без полной непроходимости просвета и массивный микротромбоз альвеолярных капилляров [25, 37]. Такой паттерн реакции альвеолярной системы может быть вызван различными патогенными факторами, в том числе вирусной инфекцией, включая SARS-CoV-2, гипоксией, токсичными ингалянтами и лекарственными препаратами. Наиболее примечательным открытием во всех случаях была закупорка легочных артерий

тромботическим материалом как на макроскопическом, так и на микроскопическом уровне. В большинстве случаев это ключевое открытие связано с паренхиматозным кровотечением легкого и геморрагическим инфарктом легкого. Инфаркт легкого в большинстве наблюдений был очаговым, но в половине случаев осложнился бронхопневмонией. По-видимому, эмфизема, которая в той или иной степени обнаруживалась у всех пациентов, усугубила течение COVID-19. Сочетание альвеолярных и сосудистых изменений может объяснить быстрое клиническое ухудшение, наблюдаемое в крайне тяжелых случаях COVID-19 [37].

Тромбоз малых и средних легочных артерий, обнаруженный у всех пациентов, предположительно стал непосредственной причиной острой легочной гипертензии и прекращения легочного кровообращения, приведших к смерти. Исследование аутопсии, проведенное D. Wichmann и соавт. [38], показало высокую частоту венозного тромбоза и обнаружило, что легочная эмболия является причиной трети случаев смерти. Однако S.F. Lax и соавт. считают, что двустороннее диффузное альвеолярное повреждение вызвано скорее тромбозом, нежели тромбозом эмболией легочной артерии (ТЭЛА), потому что большинство сосудов полностью закупорены тромботическим материалом, с вовлечением малых артерий диаметром менее 1 мм [37]. Во всех случаях, исследованных D. Wichmann и соавт., наблюдался микротромбоз легких [38].

По-видимому, существует причинно-следственная связь диффузного альвеолярного повреждения с воспалительными и репаративными процессами, поскольку тромбы часто обнаруживаются в мелких легочных артериях. Отложение альвеолярного фибрина при диффузном альвеолярном повреждении может влиять на тонкий местный баланс фибринолиза и коагуляции. Сочетание альвеолярного повреждения с повреждением эндотелия мелких сосудов может сопровождаться микроваскулярным тромбозом легких, который затем распространяется на более крупные сосуды. Микротромбы в небольших легочных артериолах описаны при COVID-19, но вовлечение крупных сосудов встречается редко и диагностируется радиологически с помощью КТ-ангиографии [39]. Уровни D-димера выше 2500 мкг/л выявляют у пациентов с ТЭЛА и тромбозом сегментарных или субсегментарных легочных артерий. Для тяжелой легочной формы COVID-19 предложено название MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome), но этот термин не учитывает клинически важную особенность — поражение легочных сосудов среднего и крупного размера, со всеми гемодинамическими и респираторными последствиями [40].

COVID-19-ассоциированная коагулопатия с признаками диссеминированного внутрисосудистого свертывания

вания крови (ДВС-синдрома) и тромботической микроангиопатии у пациентов с тяжелой формой COVID-19, приводящая к распространенному микроваскулярному тромбозу, связана с плохим прогнозом. Лечение антикоагулянтами снижает смертность, но тромбоз может развиваться, несмотря на профилактическое лечение этими препаратами. Комбинация диффузного альвеолярного повреждения с тромбозом субсегментарных и сегментарных легочных артерий может объяснить быстрое клиническое ухудшение при тяжелой форме COVID-19-ассоциированной пневмонии и потребовать расширенной антикоагулянтной или даже тромболитической терапии [37].

#### **Эндотелиальная дисфункция при COVID-19.**

Вирус SARS-CoV-2 может напрямую вызывать эндотелиальную дисфункцию, инфицируя эндотелиоциты в различных органах у пациентов с COVID-19, что сопровождается усилением воспаления и апоптозом эндотелиальных клеток. Вирусные частицы в эндотелиальных клетках и диффузное повреждение эндотелиальных клеток сосудов обнаружены в легких [41]. Z. Varga и соавт. [42] описали лимфоцитарный эндотелиит легких и других органов. Системное воспаление, индуцированное вирусом SARS-CoV-2, со значительным повышением уровней провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  и хемоаттрактантов в кровотоке усиливает воспаление сосудистой стенки, способствуя привлечению лейкоцитов [15]. Высокие уровни хемоаттрактантов макрофагов CXCL10/IP-10 и CCL2/MCP-1 и нейтрофильных хемоаттрактантов CXCL2 и CXCL8 способствуют миграции этих иммунных клеток к месту инфекции, что согласуется с наличием инфильтратов мононуклеарных клеток в тканях легких у пациентов с COVID-19 [43].

**COVID-19-ассоциированная пневмония.** Патология легких при COVID-19 имеет уникальные особенности. Патологические признаки в образцах легочных тканей умерших больных COVID-19 включали обширное поражение альвеолярных эпителиальных клеток I типа и атипичную гиперплазию альвеолярных клеток II типа с образованием гиалиновых мембран, очаговым кровоизлиянием, экссудацией и отеком легких, а также легочной консолидацией. Наблюдалась перибронхиолярная метаплазия с интерстициальной фиброзной гиперплазией, но без инвазивного роста атипичных клеток. Характерными отклонениями были слизистые пробки с фибринозным экссудатом в альвеолах и дисфункция альвеолярных макрофагов. Альвеолярные эпителиальные клетки и макрофаги типа II в альвеолах и лимфоидной ткани ворот легкого были инфицированы SARS-CoV-2. При COVID-19 слизистые пробки обнаружены во всех дыхательных путях, терминальных бронхиолах и легочных альвеолах, что не было описано при инфекции SARS-CoV-1. Избыточная

секреция слизи с серозным и фибринозным экссудатом усугубляет нарушение вентиляционной функции. Эти поражения играют определенную роль в нарушении дренажа мокроты и гипоксемии у очень тяжелых пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. При аутопсии в альвеолах наблюдались гиалиновые мембраны и утолщение стенок альвеол с пролиферацией коллагеновых волокон и инфильтрацией лимфоцитов. Очаговые или пятнистые кровоизлияния с фибринозным экссудатом видны в альвеолярных полостях и интерстициальных пространствах. Разорванные стенки альвеол, покрытые массивным геморрагическим выпотом, образовали «озеро крови». Эндотелиальные клетки мелких легочных артерий набухли и отделились от сосудистой стенки. В мелких венах присутствовали смешанные тромбы. Утолщение альвеолярных стенок и расширение интерстициальных тканей сопровождалось инфильтрацией лимфоцитов и пролиферацией фибробластов. Были видны бронхиальные пробки в сочетании с отслойкой эпителия [13].

Быстрая инфильтрация и активация альвеолярных макрофагов при COVID-19 связаны со сдвигом классически активированного фенотипа (M1) к альтернативно активированному фенотипу (M2) этих клеток, который способствует воспалительным повреждениям и фиброзу дыхательных путей. Альвеолярные макрофаги заполняли часть альвеолярных полостей вместе с рассеянными нейтрофилами и лимфоцитами. Специфический макрофагальный маркер CD68 обильно экспрессировался в альвеолярных макрофагах. CD68+ макрофаги присутствовали в различных формах, включая агрегацию в небольшие кластеры, диффузное распределение, одиночные клетки, демонстрирующие фагоцитоз, ацидофильные гиалиновые тельца или гемофагоцитоз, и многоядерные гигантские клетки. Кроме того, в альвеолярных макрофагах умеренно экспрессируются IL-6 и TNF- $\alpha$  и обильно — IL-10 и иммуноингибирующая молекула PD-L1 (programmed death-ligand 1). Особо следует отметить экспрессию ACE2 гиперпластическими альвеолярными эпителиальными клетками II типа и альвеолярными макрофагами. Макрофаги в кортикальных синусах лимфатических узлов ворот легкого также экспрессируют ACE2, вследствие чего все эти клетки инфицирует SARS-CoV-2. S-белок коронавируса взаимодействует с моноцитами/макрофагами CD68+. Данные о взаимодействии между S-белком SARS-CoV-2 и рецептором ACE2 на иммунных клетках, выделенных из тканей легких, подтверждают прямое проникновение вируса в моноциты/макрофаги и указывают на роль aberrантно активированных макрофагов как клеток-мишеней SARS-CoV-2 в механизме патогенеза COVID-19. Степень инфильтрации лимфоцитов была

ниже, чем макрофагов, хотя присутствовали и очаговые лимфоцитарные инфильтраты. В-лимфоциты CD20+ составляли большую часть лимфоцитов, тогда как Т-лимфоциты CD3+, включая цитотоксические Т-клетки CD8+ и хелперные Т-клетки CD4+, составляли небольшую долю. Естественные клетки-киллеры (natural killer cells, NK) в воспалительных инфильтратах не обнаружены. Патологоанатомическое исследование легких пациентов с COVID-19 выявило тотальную лимфоцитарную инфильтрацию; при этом субпопуляции Т-клеток CD4+ были увеличены, а субпопуляции Т-клеток CD8+ уменьшены. Возможно, уменьшение количества Т-клеток в периферической крови на всем протяжении болезни является результатом массивной инфильтрации этих клеток в ткани легких и других органов в раннем ответе на действие цитокинов и последующего апоптоза, учитывая негативную корреляцию между степенью Т-лимфоцитопении и повышенными уровнями IL-6 и IL-8 в сыворотке крови при тяжелой форме COVID-19 [13].

#### **Острый респираторный дистресс-синдром.**

Одной из наиболее частых причин госпитализации и смерти пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, является ОРДС, клинический синдром, характеризующийся острым воспалением и отеком легких вследствие повышенной проницаемости легочных капилляров и повреждения альвеолярно-капиллярного барьера. Это центральный признак наиболее тяжелой формы пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 и требующей инвазивной механической вентиляции легких, к которой приводит глубокая гипоксия [44].

В исследовании J.M.F. Gonçalves и соавт. [45] критериям ОРДС соответствовали более 13% случаев. ОРДС диагностировали у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, в течение 72 ч после поступления в больницу, с использованием стандартных лабораторных тестов (число лимфоцитов, уровни ферритина, лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка). Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) является общим индикатором повреждения тканей и считается маркером воспаления. Концентрация ЛДГ в сыворотке крови повышается при остром поражении легких. Обнаружена негативная корреляция между респираторной функцией пациентов, определяемой отношением  $SpO_2/FiO_2$  (пульсовой оксиметрической насыщенности артериальной крови к фракционной концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе) и уровнями D-димера, ферритина и ЛДГ ( $p=0,004$ ,  $p=0,004$  и  $p<0,0001$  соответственно). Ни один из дополнительно оцениваемых биомаркеров не коррелировал с отношением  $SpO_2/FiO_2$  [45].

G. Grasselli и соавт. оценивали механику легких в первые 24 ч после поступления пациентов в отделение интенсивной терапии и сравнивали с данными пациентов с классическим ОРДС (термин «классиче-

ский ОРДС» используется для обозначения ОРДС, не связанного с COVID-19) [46]. Широкий разброс значений статической эластичности дыхательной системы и степень отека легких у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС аналогичны таковым у пациентов с классическим ОРДС. Уровни D-димера у пациентов с COVID-19 связаны с вентиляционно-перфузионным соотношением (отношением объема вентиляции к объему кровотока), которое является суррогатным показателем вентиляции мертвого пространства с диффузными микротромбами или эмболами легочного сосудистого русла. 28-дневная смертность пациентов с концентрациями D-димера выше медианы и статической эластичностью легких, равной или меньшей медианы, заметно больше, чем у пациентов с высоким уровнем D-димера и высокой эластичностью легких. Худшая выживаемость пациентов с высоким уровнем D-димера и низкой эластичностью легких предполагает, что комбинация нарушения регуляции коагуляции и фибринолиза с более тяжелым повреждением легких при COVID-19-ассоциированном ОРДС очень опасна, что подтверждает патофизиологическое значение микроваскулярного тромбоза легких при COVID-19-ассоциированном ОРДС. В этом состоянии положение пациента лежа на животе играет защитную роль [47].

По мере усиления гипоксемии статическая эластичность легких уменьшается при классическом ОРДС почти линейно, тогда как при COVID-19-ассоциированном ОРДС она остается неизменной, несмотря на снижение оксигенации [46]. По-видимому, на степень гипоксемии могут влиять дополнительные факторы, не связанные с альвеолярным отеком или коллапсом. Эластичность легких является маркером хорошо вентилируемого объема легкого [48]. Снижение оксигенации при сохранении механики легких — признак того, что альвеолы практически не повреждены, а это означает, что в первую очередь затронута диффузия [49].

Морфологически поражение легких при COVID-19-ассоциированным ОРДС аналогично таковому при классическом ОРДС и характеризуется пониженной растяжимостью и увеличением массы легких. У многих пациентов это поражение осложняется увеличением мертвого пространства. При низкой эластичности легких в сочетании с высокими концентрациями D-димера (измеренными в течение 24 ч после поступления в ОИТ) смертность была чрезвычайно высокой (56%). При увеличении мертвого пространства рекомендуется использовать более низкое положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), особенно у пациентов с большей эластичностью легких [46]. Более низкое ПДКВ при сохраненной эластичности легких могло бы уменьшить мертвое пространство, дополнительно улучшив статическую эластичность. При тяже-

лом COVID-19-ассоциированном ОРДС наблюдается почти нормальная статическая эластичность, в то время как снижение ПДКВ на 25% улучшает эластичность, уменьшая мертвое пространство [50]. Излишнее ПДКВ увеличивает транспульмональное давление, препятствуя венозному возврату и создавая мертвое пространство. Повышенное ПДКВ может способствовать гиперинфляции и гипоперфузии легких, главным образом в верхних и передних зонах легких. Исследование G. Grasselli и соавт. показало, что COVID-19-ассоциированный ОРДС — это альвеолярно-капиллярное состояние, которое значительно отличается от классического ОРДС и, вероятно, требует другого подхода к вентиляции относительно ПДКВ [46]. Более низкое ПДКВ, чем обычно используется при тяжелом ОРДС с низкими дыхательными объемами, может стать предпочтительным вариантом защиты легких для пациентов с COVID-19, чтобы избежать чрезмерного растяжения альвеол [48].

Хотя распространено мнение, что центральная патофизиологическая аномалия, связанная с тяжелой формой COVID-19, — это чрезмерная системная воспалительная реакция, или так называемый «цитокиновый шторм», гипотеза о «цитокиновом шторме» как главном механизме повреждения тканей все еще не доказана, и для фенотипирования COVID-19 требуется определение его биологической сигнатуры. В частности, P. Sinha и соавт. [51] интересовал вопрос, характерны ли гипервоспалительный и гиповоспалительный фенотипы классического ОРДС для COVID-19-ассоциированного ОРДС. Пациентов можно с высокой степенью уверенности классифицировать по этим двум фенотипам ОРДС, по-разному отвечающим на клинические вмешательства. Общая смертность пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС (44%) почти вдвое выше, чем с классическим ОРДС (24%). Распространенность гипервоспалительного фенотипа при COVID-19 составила 10–20% — ниже, чем в исторических данных об ОРДС (35%) [52]. Как и при классическом ОРДС, смертность при гипервоспалительном фенотипе COVID-19 значительно выше (63%), чем при гиповоспалительном фенотипе (39%), и при обоих фенотипах COVID-19-ассоциированного ОРДС смертность значительно выше, чем в исторических данных об ОРДС (39 и 17%), хотя уровни IL-6 в среднем ниже при COVID-19-ассоциированном ОРДС, чем при классическом ОРДС. По сравнению с выжившими умершие пациенты были старше и имели более низкие значения  $PaO_2/FiO_2$ . Эти данные подвергают сомнению утверждение о том, что повышенная смертность при COVID-19-ассоциированном ОРДС всегда связана с активизацией воспалительных путей. Только гипервоспалительный фенотип связан с усиленным воспалением, о котором свидетельствуют значительно по-

вышенные уровни циркулирующих воспалительных биомаркеров, таких как IL-6, IL-8 и sTNFR1, и увеличение частоты полиорганной недостаточности и шока. Для идентификации фенотипов ОРДС в режиме реального времени у пациентов с COVID-19 разработаны экономичные модели классификаторов с тремя (IL-8, бикарбонат и протеин С) или четырьмя переменными (три переменных + использование вазопрессоров) [51]. Низкие уровни протеина С, зимогена с антикоагулянтными и противовоспалительными свойствами, независимо связаны с повышенной смертностью и неблагоприятными исходами при ОРДС. Низкие уровни бикарбоната в условиях острого воспаления действуют как суррогатный маркер метаболического ацидоза, который, в свою очередь, отражает гипоксию тканей и нарушение регуляции воспаления. Следовательно, оба эти маркера, протеин С и бикарбонат, имеют отрицательные коэффициенты в моделях, предсказывающих гипервоспалительный фенотип. Для прогнозирования результатов эти модели имеют дополнительное преимущество за счет использования значений этих переменных относительно друг друга. Таким образом, патофизиология COVID-19-ассоциированного ОРДС сложнее, чем просто избыточная продукция цитокинов: COVID-19-ассоциированный ОРДС так же гетерогенен, как классический ОРДС [44]. В целом сочетание более низких уровней системных воспалительных реакций с более высокими показателями смертности от COVID-19-ассоциированного ОРДС предполагают тяжесть патогенеза, не отраженную воспалительными биомаркерами [51].

Косвенные причины повреждения легких, такие как сепсис, связаны с более высокими уровнями эндотелиального повреждения, тогда как прямое повреждение легких — с более высокими уровнями маркеров повреждения эпителия. В двух сериях аутопсий единственной общей находкой у всех пациентов с тяжелой формой COVID-19 было диффузное альвеолярное повреждение [25, 53]. Тот факт, что только небольшая часть пациентов в исследовании P. Sinha и соавт. [51, 52] имели гипервоспалительный фенотип, поднимает вопрос, будет ли лечение противовоспалительными средствами (например, дексаметазоном), эффективное у некоторых пациентов с тяжелой COVID-19, одинаково полезным для всех пациентов с разными фенотипами COVID-19-ассоциированного ОРДС. Чтобы ответить на этот и другие вопросы, необходимо продолжать клинические исследования.

В тяжелых случаях COVID-19 развивается тип ОРДС, который характеризуется повреждением альвеол и фиброзом, что может быть связано с инфильтрацией легких иммунными клетками. Отложение фибрина может быть следствием гиперактивации макрофагов и Т-клеток в результате развития синдрома

активации макрофагов, что приводит к повреждению эндотелиальных клеток и диффузному повреждению легких [54]. Подтверждая воспалительную гипотезу развития тромбоза, протеомный анализ сыворотки показал, что повышенный уровень IL-6 является маркером активации коагуляции у наиболее тяжелых пациентов с COVID-19 [55]. Тяжелая инфекция SARS-CoV-2 сопровождается развитием ДВС-синдрома [54], умеренной тромбоцитопенией, повышением уровня D-димера [56]. В дополнение к гиперкоагуляции во время тяжелой инфекции SARS-CoV-2 происходит нарушение тромболизиса, указывающее на фибринолитическую недостаточность [57].

**Иммунные реакции в легких пациентов с COVID-19.** Чтобы получить представление о легочном иммунном ответе, A. Saris и соавт. [3] анализировали образцы крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) пациентов с тяжелой формой COVID-19. Макрофаги и Т-клетки были наиболее многочисленными клетками в БАЛ. Длительное пребывание в ОИТ (более 14 сут) связано со снижением доли активированных Т-клеток в периферической крови и особенно в БАЛ. Смертельный исход COVID-19 связан с активацией Т-лимфоцитов в крови, но не в БАЛ. Эти клетки обладают высокой цитолитической активностью с соответствующей высокой продукцией гранзима В. Количество гранзима В увеличено как в БАЛ, так и в плазме по сравнению с неинфицированным контролем. Уровни медиаторов воспаления повышены в БАЛ более значительно, чем в плазме. Поскольку характеристики системного иммунитета при ОРДС сильно отличаются от иммунных реакций в бронхоальвеолярном компартменте, исследования плазмы и клеток крови не могут выявить основной патологический признак COVID-19 — развитие тяжелого и прогрессирующего поражения легких. Жидкость БАЛ пациентов с COVID-19 обогащена транскриптами хемокинов CCL2/MCP-1 и CCL7, участвующих в рекрутировании воспалительных моноцитов CCR2+. Таким образом, исследование A. Saris и соавт. показало большое разнообразие иммунного ответа у пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ, со значительными различиями между иммунными клетками, выделенными из крови и БАЛ. Бронхоальвеолярный иммунный ответ при COVID-19 имеет уникальный локальный профиль, который сильно отличается от иммунного профиля периферической крови [3].

Высокая экспрессия хемотаксического рецептора моноцитов/макрофагов CCR2 (CC-chemokine receptor 2), особенно в легочной ткани, ассоциирована с крайне тяжелой COVID-19. Рецептор CCR2 способствует хемотаксису моноцитов/макрофагов к участкам воспаления, а в жидкости БАЛ из легких пациентов с COVID-19 во время ИВЛ наблюдается повышенная экс-

прессия канонического лиганда рецептора CCR2 — MCP1 (monocyte chemoattractant protein) [58]. Концентрация циркулирующего MCP1 также ассоциирована с более тяжелым течением COVID-19 [59]. Макрофаги, происходящие из воспалительных моноцитов (monocyte-like macrophages, mo/MQ), — доминирующий тип клеток в легких при тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19. Резидентные Т-клетки CD8+ легких связывают со среднетяжелой COVID-19, тогда как воспалительные моноцитоподобные макрофаги более многочисленны в крайне тяжелых случаях. Статус активации периферических Т-лимфоцитов CD4+ положительно коррелирует с обычными (дубль-негативными) Т-клетками и отрицательно с количеством mo/MQ в жидкости БАЛ у пациентов с COVID-19 [3].

Выявлен значительный эффект продолжительности пребывания в ОИТ на состав иммунных клеток, особенно на Т-клетки в жидкости БАЛ. Активация нескольких субпопуляций Т-клеток негативно коррелирует с продолжительностью пребывания в ОИТ (в группах  $\leq 14$  дней и  $> 14$  дней). Активация Т-клеток как в крови, так и в легких снижается при длительном ( $> 14$  дней) пребывании в ОИТ, что согласуется с предположением об истощении Т-клеток при COVID-19. Мононуклеарные клетки крови, выделенные после 14 дней пребывания в ОИТ, также демонстрировали общую тенденцию к более низкой активации Т-клеток, но различия были менее выраженными, чем в легких. Примечательно, что при фатальном COVID-19 активация Т-клеток в легких снижена, а периферических Т-клеток увеличена, включая клетки с высокой цитолитической активностью (высокой продукцией гранзима В). Продукция гранзима В увеличена и в легких, и в плазме крови по сравнению с неинфицированным контролем. Повышенная активация Т-клеток в периферическом кровообращении ассоциирована со смертностью без каких-либо признаков их активации в легких. Уровни экспрессии CXCL10/IP-10 в плазме крови снижены при длительном пребывании в ОИТ. Активация различных субпопуляций Т-клеток в крови была увеличена у умерших пациентов по сравнению с выжившими приблизительно вдвое. Напротив, активация различных субпопуляций Т-лимфоцитов в легких имела тенденцию к снижению у умерших пациентов по сравнению с выжившими в 2–6 раз. Уровни IL-6, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, антител IgG против SARS-CoV-2, гранзима В, IL-2 и медиатора апоптоза TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) существенно не различались в плазме и легких у выживших пациентов по сравнению с умершими [3].

Считается, что тяжелая лимфопения вызвана гибелью активированных Т-клеток или их массовой миграцией к месту инфекции [60]. Отсутствие негативной корреляции относительного количества периферических Т-клеток с относительным количеством

Т-клеток в жидкости БАЛ делает массовую миграцию Т-клеток в легкие маловероятным объяснением лимфопении у пациентов с пролонгированным тяжелым течением COVID-19. Высокая экспрессия маркера апоптоза Fas во всех Т-клетках крови, за исключением наивных Т-клеток, указывает на апоптоз как на более вероятную причину Т-клеточной лимфопении при COVID-19. Экспрессия иммуноингибирующей молекулы PD-1 (programmed cell death protein 1) на Т-клетках увеличена при COVID-19. При сравнении БАЛ с кровью дифференцировка Т-клеток сильно искажена: 90% Т-клеток CD4+ и 96% CD8+ Т-клеток в легких имеют фенотип эффекторной памяти и экспрессируют более высокие уровни PD-1, чем в периферической крови. Таким образом, анализ жидкости БАЛ играет важнейшую роль для полного понимания патофизиологии COVID-19. Уровни многих цитокинов в легких выше, чем в плазме (несмотря на разведение, вызванное процедурой лаважа), указывая, что на поздней стадии COVID-19 имеет место локальный, а не системный «цитокиновый шторм». Вместе со сниженной активацией Т-клеток CD4 и CD8, особенно в легких, сравнение маркеров воспаления и мононуклеарных иммунных клеток в периферической крови и в легких у пациентов с поздней стадией крайне тяжелой формы COVID-19 выявило резкие различия в иммунных ответах в этих компартментах, которые необходимо учитывать при использовании клеток периферической крови в качестве суррогатного показателя иммунного ответа при COVID-19 [3].

**Фиброз легких как осложнение COVID-19.** Выпиской из больницы лечение не заканчивается, утверждают С. Zhang и соавт. [61] и призывают обратить внимание на фиброз легких, вызванный тяжелой формой COVID-19. Легочный фиброз был важным клиническим признаком инфекции SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), вызванной коронавирусом SARS-CoV-1. При этой патологии в отечной жидкости альвеолярной полости содержится больше компонентов клетчатки, а у пациентов с длительным течением заболевания наблюдалась пролиферация фибробластов в альвеолярной перегородке, которая приводит к интерстициальному фиброзу легких и снижению легочной функции у выживших пациентов с SARS. У пациентов, перенесших MERS (Middle-East respiratory syndrome), частота фиброза легких составляла 33%. Пациенты с фиброзом легких провели значительно больше времени в ОИТ (в среднем 19 дней против 9). Таким образом, у пациентов с SARS и MERS обнаружены различные степени легочного фиброза. Это клиническое проявление не только коронавирусной инфекции, но и частое осложнение у пациентов, выздоравливающих после гриппа, которое серьезно сказывается на качестве их жизни. Фиброз легких об-

наружен при легочной пункции и аутопсии больных COVID-19. На эту серьезную угрозу следует обратить внимание с самого начала. Косвенно на него указывает повышенный уровень цитокинов, связанных с фиброзом (TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и др.), в периферической крови пациентов с тяжелой формой COVID-19 [61]. Согласно результатам метаанализа, ОРДС, который развился у 14,8% из 50 466 госпитализированных пациентов с COVID-19, — один из наиболее важных факторов риска вторичного фиброза легких. Сочетание правожелудочковой сердечной недостаточности с фиброзом легких способствует снижению перфузии легких и развитию гипоксического состояния [62].

На основании изучения SARS и действующих китайских рекомендаций по COVID-19 С. Zhang и соавт. [61] разделяют клинический процесс COVID-19 на три периода. 1-я стадия: SARS-CoV-2 только что проник в верхние дыхательные пути. Пациенты не испытывают особого дискомфорта, только кашель, повышенная утомляемость, боль в горле и другие симптомы ОРВИ, при визуализации нет пневмонии. Если в это время иммунитет пациента был достаточно сильным, он может справиться с заболеванием самостоятельно. 2-я стадия — стадия острой воспалительной реакции. У пациентов обычно наблюдаются лихорадка, явные симптомы со стороны дыхательных путей (одышка и др.) и другие симптомы (диарея). Большое количество воспалительных клеток (гранулоциты, макрофаги, лимфоциты и т.д.) инфильтрировано в легкие, КТ легких выявляет пневмонию. Небольшое количество фибробластов и миофибробластов пролиферирует, восстанавливая поврежденный альвеолярный эпителий (в основном альвеолярные эпителиоциты II типа). 3-я стадия — поздняя стадия воспаления или стадия выздоровления. Постепенно уменьшается воспаление легких. Однако из-за некроза большого количества клеток альвеолярного эпителия на предыдущей стадии организм иницирует механизмы восстановления повреждений — пролиферацию фибробластов и агрегацию внеклеточного матрикса (ВКМ), которые часто делают фиброз легких неизбежным. Стоит отметить, что 2-й и 3-й этапы часто не имеют строгих границ и протекают одновременно. Фиброз является конечным результатом почти всех хронических воспалительных заболеваний (легкие не исключение). В ответ на повреждение тканей фибробласты из множества источников (включая резидентные фибробласты, мезенхимальные клетки, циркулирующие фибробласты) могут иницировать заживление, изменяя внеклеточную среду, чтобы восстановить целостность ткани и способствовать замене погибших паренхиматозных клеток. Обычно этот профибротический процесс выключается, когда ткань заживает. Однако повторное повреждение и восстановление (у пациента с тяжелой формой

COVID-19) приведут к дисбалансу этого процесса и патологически чрезмерному отложению белков ВКМ, сопровождающемуся усилением активности фибробластов, что формирует хроническую воспалительную среду. Инфильтрация иммунных клеток сопровождается массивной секрецией провоспалительных и профибротических цитокинов, активируя сигнальные пути, связанные с фиброзом, в основном TGF-, WNT- и YAP/TAZ19-зависимые сигнальные пути [61].

**Сигнальный путь TGF- $\beta$  участвует в легочном фиброзе.** Суперсемейство трансформирующих факторов роста TGF (transforming growth factor) состоит из белков, которые регулируют различные физиологические и патофизиологические процессы, такие как пролиферация и дифференцировка клеток, онкогенез, фиброз и др. При повреждении или воспалении фактор TGF- $\beta$  связывается с рецептором TGFBR на клеточной мембране, активируя сигналы усиления экспрессии связанных с фиброзом генов (*COL1A1*, *COL3A1*, *TIMP1* и др.) и отложения ВКМ.

**Сигнальный путь WNT участвует в легочном фиброзе.** Гены семейства WNT (Wingless-Type mouse mammary tumor virus integration site family) кодируют большое семейство белковых факторов роста, которые играют разные роли в контроле клеточной пролиферации и миграции во время развития, в частности гликопротеины, которые тесно ассоциируются с ВКМ. В контексте воспаления и фиброза обсуждается роль наиболее изученного канонического пути WNT- $\beta$ -катенин. Фактор WNT связывается с рецептором Frizzled, что приводит к накоплению  $\beta$ -катенина в цитоплазме и последующей транспортировке в ядро, где он взаимодействует со многими вспомогательными белковыми факторами, регулирующими транскрипцию генов-мишеней. Активированные гены (*MMP7*, *MMP14*, *RAS*, *FSP1* и др.) прямо или косвенно участвуют в формировании легочного фиброза.

**Сигнальный путь YAP/TAZ участвует в легочном фиброзе.** Транскрипционный кофактор YAP/TAZ (Yes-associated protein/transcriptional coactivator with PDZ-binding motif) — ключевой регулятор активации фибробластов и образования ВКМ. Его активность отражает клеточную адгезию и ответ на стимуляцию механическими сигналами ВКМ. Фосфорилированный YAP/TAZ связывается с сигнальным белком 14-3-3 и удерживается в цитоплазме, а затем транслоцируется в ядро, где взаимодействует с другими транскрипционными факторами, чтобы регулировать транскрипцию генов-мишеней. Путем активации генов-мишеней (*CTGF*, *AXL*, *BIRC5* и др.) он участвует в образовании ВКМ и развитии фиброза.

Между этими тремя сигнальными путями существуют сложные сети взаимодействия, которые в настоящее время выяснены не полностью [61].

Для лечения COVID-19-ассоциированного фиброза Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США (US FDA) одобрило только два препарата — пирфенидон и нинтеданиб. Пирфенидон — это новый тип пиридона с широким спектром противовоспалительного и антифиброзного действия, который уменьшает пролиферацию фибробластов и накопление воспалительных клеток и ВКМ. Нинтеданиб — низкомолекулярный ингибитор множества рецепторных и нереперторных тирозинкиназ с антифиброзным и противовоспалительным действием. Оба препарата гепатотоксичны, включая тяжелое поражение печени и фатальные последствия. Именно поэтому следует проверять функцию печени до и раз в месяц во время лечения. Кроме того, пациенты, использующие нинтеданиб во время инфекции COVID-19, имеют высокий риск диареи. Слишком поспешное применение противодиарейных препаратов может замедлить выведение SARS-CoV-2 [61].

**Связь повреждения легких и сердца.** Отек и сильное воспаление легких приводят к снижению газообмена и системной гипоксемии, поражающей другие органы, в том числе сердце. Это респираторное расстройство, вызванное COVID-19, может привести к несоответствию между доставкой и потреблением кислорода и инфаркту миокарда [63].

**Связь повреждения легких и почек.** Острое повреждение почек (ОПП) часто встречается у пациентов с COVID-19, развивается быстро и варьируется от легкой протеинурии до тяжелого ОПП, связанного с дыхательной недостаточностью и плохим прогнозом [64, 65]. В самой большой серии госпитализированных пациентов США (n=5449) частота ОПП составила 36,6% [64]. Повреждение почек коррелирует с общей тяжестью COVID-19 — почечная недостаточность встречается в 4 раза чаще у пациентов в ОИТ по сравнению с госпитализированными пациентами, не нуждающимися в интенсивной терапии [66]. Анализ мочи при поступлении в больницу может быть использован для выявления синдрома повышенной проницаемости капилляров как предиктора перегрузки жидкостью, дыхательной недостаточности, необходимости интенсивной терапии и смерти. Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с COVID-19, страдающими нефритом, на предмет выявления интерстициального отека легких из-за тяжелой перегрузки жидкостью, иммунной недостаточности из-за потери иммуноглобулинов почками и гипоальбуминемии [67].

Взаимовлияние между легкими и почками наблюдалось при ОРДС [68]. ОПП, вызванное ОРДС, может быть обусловлено многочисленными причинами, такими как нарушение газообмена, системное воспаление, высвобождение циркулирующих факторов, которые могут взаимодействовать с резидентными

клетками почек и повреждать их [69]. ИВЛ с дыхательным потоком 6 мл/кг массы тела может привести к гиперкапнии, респираторному ацидозу, повышенной потребности в вазопрессорах и ОПП. У этих пациентов экстракорпоральное удаление углекислого газа с низким потоком (400–500 мл/мин) или ЭКМО может помочь избежать прогрессирования клинической тяжести. В отсутствие специфических методов лечения инфекции SARS-CoV-2 поддерживающая терапия и последовательная экстракорпоральная терапия повышают вероятность благоприятного исхода для пациентов в критическом состоянии с признаками поражения почек [65].

#### **Связь повреждения легких и нервной системы.**

Атипичная форма ОРДС, вызванная инфекцией легких SARS-CoV-2, при которой у пациентов обычно наблюдается относительно хорошо сохранившаяся механика легких, не соответствующая тяжести гипоксемии, может быть связана с нарушением перфузии легких и гипоксической вазоконстрикцией центрального генеза [62]. При инфекционно-токсической энцефалопатии, обычно наблюдаемой при острых инфекциях, включая COVID-19, нарушение альвеолярного газообмена может привести к анаэробному метаболизму в клетках мозга и вызвать гипоксию ЦНС, повышенную кислотность мозга, набухание клеток, интерстициальный отек, обструктивную гидроцефалию и внутричерепную гипертензию, что приводит к изменению психического статуса и даже коме [70].

Гиперкоагуляция и увеличение частоты внутрисосудистых тромбозов при тяжелой COVID-19 приводят к ТЭЛА [71, 72].

Неврологические симптомы и признаки включают головокружение, головную боль, миалгию, утомляемость, нарушение сознания и спутанность сознания, агевзию, аносмию, невропатическую или корешковую боль, затылочную невралгию, нарушение зрения, судороги и атаксию (потерю координации движений) [73–75]. Неврологические симптомы и осложнения у пациентов с COVID-19 могут развиваться по-разному. 36% пациентов с COVID-19 в Ухане имели неврологические проявления, включая головокружение (16,8%), головную боль (13,1%), поражение скелетных мышц (миалгия с повышением креатининкиназы, 10,7%), нарушение сознания (7,5%), агевзию (5,6%), аносмию (5,1%), инсульт (2,8%), невралгию (2,3%), нарушение зрения (1,4%), судороги (0,5%) и атаксию (0,5%), причем значительно более высокая частота неврологических проявлений (в целом) и нарушения сознания, инсульта и поражения скелетных мышц (в частности) наблюдалась у пациентов с тяжелой COVID-19, чем у пациентов с нетяжелым течением инфекции. У 15% пациентов отмечено изменение психического статуса [74]. Во французской серии неврологические сим-

птомы присутствовали у 84% пациентов с COVID-19, поступивших в ОИТ. У всех пациентов, которым была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ), имелась двусторонняя лобно-височная гипоперфузия. В основе этих нарушений, судя по МРТ-изображениям, лежат гипоксия и сопровождающие ее нарушение гематоэнцефалического барьера и кортикальные микрокровоизлияния [76]. Эти проявления необходимо диагностировать как можно раньше, чтобы предотвратить или ограничить отдаленные последствия. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается больше неврологических симптомов, таких как острые нарушения мозгового кровообращения, нарушение сознания и повреждение скелетных мышц, по сравнению с пациентами с легкой инфекцией. Острая дыхательная недостаточность у пациентов с COVID-19 может быть отчасти связана с повреждением ствола мозга, вызванным SARS-CoV-2, в дополнение к прямому повреждению легких [77].

**Энцефалит.** Первый случай острого вирусного энцефалита, вторичного по отношению к SARS-CoV-2, зарегистрирован в феврале 2020 г. в Китае, когда у пациента возникли симптомы головной боли, общей усталости и лихорадки. РНК SARS-CoV-2 обнаружена в ликворе пациента с клинически подтвержденным менингоэнцефалитом [78] и в мазке из носоглотки пациентки с трехдневной историей лихорадки, кашля и измененного психического статуса [79]. На МРТ этой пациентки наблюдались поражения, соответствующие острому некротизирующему энцефалиту с локализацией в таламусе с обеих сторон, медиальных височных долях и субинсулярных областях. Экспрессия ACE2 и TMPRSS2 в олигодендроцитах предполагает прямое участие белого вещества в развитии COVID-19-ассоциированного энцефалита [80, 81]. У 21% пациентов в ОИТ развились неврологические симптомы. МРТ показывает нейротропизм, связанный с COVID-19: кортикальные нарушения и реже подкорковые и глубокие поражения белого вещества. К. Keyhanian и соавт. предположили, что неврологические поражения являются причиной того, что некоторые пациенты в ОИТ не переносят экстубацию, несмотря на улучшение респираторных показателей [73].

### **Трехкомпонентная модель легочной и системной патологии при тяжелой форме COVID-19**

В физиологических условиях нормальная оксигенация легочной паренхимы поддерживается тремя источниками: самой альвеолой и двойной подачей кислорода из легочной и бронхиальной артерий. Предложена модель, в которой эти три компонента нарушены при пневмонии COVID-19 с тяжелым вирусным

альвеолитом и сопутствующей иммунотромботической обструкцией легочного и бронхиального кровообращения. Нарушение работы трех компартментов может иметь два основных последствия: системную эмболизацию/иммунотромбоз в бассейне легочной вены и нарушение альвеолярно-капиллярного барьера с системным доступом тромбогенного вирусного материала. Модель охватывает известные патологические и клинические особенности тяжелой формы COVID-19 [82].

SARS-CoV-2 инфицирует паренхиматозные пневмоциты легкого II типа. Посмертные исследования выявляют тяжелую вирусную пневмонию и инфаркт легкого, что может объяснить необычно высокую частоту боли в груди при COVID-19, что нечасто наблюдается при других вирусных пневмониях. Несмотря на центральную роль вирусного альвеолита, термин «COVID-19-ассоциированная пневмония» скрывает тот факт, что патология COVID-19 в значительной степени представляет собой иммунотромбоз области легочных сосудов [8, 42]. Состав сгустка при тяжелой форме COVID-19 богат мегакариоцитами, тромбоцитами, нейтрофилами и другими иммунными клетками [29].

Иммунотромбоз бассейна легочных вен при COVID-19 нарушает оксигенацию и предрасполагает к системной эмболизации, приводящей к таким проявлениям, как криптогенный инсульт, инфаркт почек, окклюзия периферических артерий и кожный васкулит. Трехкомпонентная модель нарушения легочной оксигенации обеспечивает синтез данных для лучшего понимания последствий инфекции. Ключевые положения модели:

- инфекция SARS-CoV-2 имеет отчетливую иммунопатологическую составляющую, которая возникает в результате вирусной инвазии альвеолярного компартмента и иммунотромбоза сопряженного легочного сосудистого компартмента;
- данная трехкомпонентная модель описывает как обструкцию малого круга кровообращения, так и терминальную обструкцию бронхиального кровообращения на большой площади и учитывает склонность к инфаркту легкого, который относительно редко встречается при других состояниях, включая обычную ТЭЛА;
- тромбоз легочной вены с эмболизацией иммунотромботическим материалом, содержащим вирусную РНК, может объяснить некоторые внелегочные особенности тяжелой формы COVID-19;
- инфекция SARS-CoV-2 компартментализируется в альвеолярном пространстве, а иммунотромбоз — в сосудистом.

**Сосудистая патология: КТ и клинические данные.** В отличие от патологоанатомических исследований, КТ грудной клетки и КТ-ангиограмма легких обеспечивают динамическое представление о целом легком при тяжелой форме COVID-19. На центральную роль сосудистого компартмента в COVID-19 указывают данные КТ-исследований, демонстрирующие высокую распространенность легочной тромбоэмболии. При инфекции SARS-CoV-2 боль в груди является основной характеристикой клинической картины COVID-19 по сравнению с другими вирусными пневмониями, что, вероятно, связано с этими характеристиками КТ. Альвеолярный тропизм SARS-CoV-2 объясняет раннее появление обширных участков затемнения типа «матового стекла» на КТ, характерную для тяжелой инфекции SARS-CoV-2, которая высокоспецифична для COVID-19 и редко встречается при других вирусных пневмониях. Помимо выявления тяжелого альвеолита, патологоанатомические исследования подтвердили обширный тромбоз капиллярных сетей, а также тромбоз более крупных сосудов при COVID-19, соответствующий участкам «матового стекла», продемонстрированным на КТ [33, 83]. Эту локализованную форму легочного иммунотромбоза авторы назвали легочной внутрисосудистой коагулопатией. Типичные КТ-аномалии легких на ранних стадиях тяжелой формы COVID-19 локализуются периферически, с доминирующим задним распределением и иногда с обратным симптомом нимба (reversed halo sign, область с затемнением в виде «матового стекла», окруженная частичными или полными кольцами консолидации) [84]. К другим сосудистым изменениям относятся расширенные периферические сосуды, снабжающие участки аномальной паренхимы легких, дефекты перфузии (аналогичные хроническим тромбоэмболическим заболеваниям легких) и клиновидные дефекты, аналогичные острым инфарктам легких. Механизм этой сосудистой патологии при тяжелой пневмонии COVID-19, вероятно, связан с высокой экспрессией ACE2 и других рецепторов на пневмоцитах II типа, что способствует инфицированию капилляров и других мелких сосудов.

При COVID-19 концентрация D-димера более 2660 мкг/л имеет чувствительность 100% и специфичность 67% для ТЭЛА, диагностированной КТ-ангиографией. Характер и распределение дефектов наполнения легочной артерии при COVID-19 отличаются от дефектов, не связанных с COVID-19. 39% сегментов легочной артерии были затронуты тромбоэмболией, и все они находились в областях с помутнением «матового стекла», и ни у одного из пациентов с COVID-19 не было тромбоза глубоких вен. Это означает, что внутрисосудистые сгустки крови возникли не из нижних конечностей — обычного источника легочной эмболии, а представляют собой иммунотромбоз *in situ* [85].

Независимо от наличия более крупных сгустков крови эмболического происхождения или локального иммунотромбоза, инфаркт легкого может быть причиной необычно высокой частоты боли в груди из-за поражения чрезвычайно чувствительной к боли поверхности плевры. Однако, учитывая небольшой размер сосудов, снабжающих область легкого, занятую затемнением типа «матового стекла», визуализация сгустков, вызванных легочной внутрисосудистой коагулопатией, ограничена разрешающей способностью КТ, хотя сгустки можно легко идентифицировать при вскрытии.

**Связь альвеолярного и сосудистого пространства.** Дифференциальный вклад бронхиальных и легочных артерий в оксигенацию легких имеет решающее значение для понимания того, почему инфаркт легкого редко встречается при ТЭЛА, но часто — при COVID-19. Например, несмотря на высокий кровоток в легочных артериях (100% сердечного выброса из правого желудочка поступает в легкие), кровь в легочной артерии обеднена кислородом, являясь по сути венозной, тогда как бронхиальные артерии, передающие только 1% сердечного выброса, обеспечивают критическое снабжение кислородом, поскольку они исходят из аорты и содержат насыщенную кислородом артериальную кровь.

Бронхиальные артерии образуют обширные анастомозы между бронхиальной и легочной артериями на уровне бронхиол, а также между легочными артериями и альвеолярными капиллярами. Существуют дополнительные анастомозы между прекапиллярными бронхиальными артериями (в плевре и стенках бронхов) и легочными венами. Вероятно, обширный альвеолоцентрический иммунотромбоз при тяжелой форме COVID-19 захватывает терминальное, а не проксимальное кровоснабжение из бронхиальных артерий, что объясняет дистальный некроз, но относительную сохранность дыхательных путей.

При тяжелой форме COVID-19 иммунотромбоз бронхиальной артериолярной и легочно-веноулярной сосудистой сети нарушает все три компонента трехкомпарментной модели: прямое поступление кислорода из альвеол, облитерированных воспалительным экссудатом, а также из легочных и бронхиальных артерий, теряется вследствие легочной внутрисосудистой коагулопатии или иммунотромбоза, приводящих к распространенным инфарктам легких. Поражение легкого, подвергшегося ишемии из-за нарушения всех компонентов модели, может завершиться инфарктом легкого с дальнейшим нарушением кровоснабжения из-за тромбоза проксимальной легочной артерии.

Трехкомпонентная модель охватывает центральную роль легочных венул с двумя важными эффектами. Во-первых, вовлечение легочной веноулярной

территории в воспалительный процесс наносит двойной урон легкому, поскольку проходящая через альвеолу венозная кровь испытывает прогрессирующее затруднение кровотока, а коллатеральный кровоток из соседнего, не вовлеченного легкого, становится по той же причине неэффективным. Окклюзия терминальных легочных артерий, терминальных бронхиальных артерий, капилляров и вен сопровождается COVID-19-ассоциированный вирусный альвеолит и представляет собой сценарий, до сих пор недооцененный в пульмонологии. Эта картина объясняет необычно высокую частоту инфаркта при посмертном вскрытии, соответствующую распространенным тяжелым паренхиматозным аномалиям на КТ. Другое вредное последствие тромбоза легочных вен, развивающегося в паренхиме легкого, затронутой легочной внутрисосудистой коагулопатией, заключается в том, что тромбы в легочных венах являются потенциальным источником системной эмболии. В трехкомпонентной модели кровотока в бронхиальной артерии при ТЭЛА достаточен для перфузии легочных вен и предотвращения тромбоза благодаря бронхиально-легочным анастомозам. Однако при тяжелой форме COVID-19 тромбоз дистальных бронхиальных артерий (которые остаются открытыми при обычной легочной эмболии) приводит к тромбозу веноулярной области. Посмертные исследования показали наличие венозного тромбоза при COVID-19 [33], но сеть мелких легочных вен находится вне пределов разрешающей способности КТ. Тромбоз крупных легочных вен при тяжелой форме COVID-19 обеспечивает правдоподобный механизм развития системных проявлений, таких как эмболия почек и головного мозга, а также кожные осложнения тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии [86].

Репликация SARS-CoV-2 в альвеолярном компартменте легкого приводит к тяжелому альвеолиту, который ограничивает подачу кислорода. Иммунотромбоз разрушает сеть альвеолярных капилляров и терминальные легочные артериолы. Застой в нескольких легочных артериолярных сосудах с ретроградным распространением тромбоза в более крупные легочные артерии может быть обнаружен на КТ-ангиограмме легких. Кровоснабжение из бронхиальной артерии (которая, как известно, заканчивается на уровне терминальных бронхиол, где она анастомозирует с легочными капиллярами и венами) также нарушается, что является причиной инфаркта легких. Инфаркт легкого при COVID-19 возникает также из-за тромбоза в бассейне легочной вены, вызванного застоем в бассейнах как легочной, так и бронхиальных артерий, а также внутрисосудистой воспалительной реакцией экстравеноулярных альвеолярных сетей. Таким образом, патология сосудистого компартмента легкого связана

преимущественно с иммунным тромбозом, а не с прямой вирусной инфекцией.

Трехкомпонентная модель нарушения оксигенации паренхимы легких при тяжелой форме COVID-19 охватывает известные патологические и клинические особенности тяжелой формы COVID-19 и имеет значение для понимания ответов пациентов на иммуномодулирующие методы лечения, которые могут оказывать противовоспалительное действие в сосудистых компартментах. Модель не связана с уникальной ролью рецептора ACE2, поскольку идентичная модель применима к коронавирусу ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS), который использует рецептор DPP4 (dipeptidyl peptidase 4) для входа в альвеолярные клетки [82].

## Генетика COVID-19

Восприимчивость к опасным для жизни инфекциям и иммуноопосредованным заболеваниям имеет генетический компонент. В частности, восприимчивость к респираторным вирусам, таким как грипп, передается по наследству и связана со специфическими генетическими вариантами [87]. Индивидуальная клиническая вариабельность COVID-19 огромна в каждой демографической категории. Выявление молекулярно-генетических, клеточных и тканевых механизмов этой вариабельности имеет первостепенное биологическое и медицинское значение. Детерминанты тяжести заболевания, по-видимому, почти полностью зависят от факторов хозяина, а не от вируса [88].

D. Ellinghaus и другие участники международной исследовательской группы Severe COVID-19 GWAS Group из Германии, Швеции, Норвегии, Италии, Испании, Литвы и Австралии выполнили метаанализ полногеномных ассоциативных исследований (genome-wide association study, GWAS) в когортах госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 (определяемой как дыхательная недостаточность) в 7 больницах итальянских и испанских эпицентров локального пика эпидемии, которые получали кислородную терапию или ИВЛ, и сравнили данные этих пациентов с данными здоровых доноров крови из тех же регионов [89]. В анализ включены 835 пациентов и 1255 контрольных участников из Италии, а также 775 пациентов и 950 контрольных участников из Испании. Всего проанализированы 8 582 968 однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms, SNP) и проведен метаанализ двух панелей случай–контроль. Полногеномное исследование выявило ассоциации тяжести инфекции SARS-CoV-2 с полиморфизмом локусов 3p21.31 и 9q34.2. Обнаружены перекрестно воспроизводимые ассоциации с сайтами rs11385942 (инсерция/делеция GA или вариант G) в локусе 3p21.31

и rs657152 (однонуклеотидный полиморфизм CA) в локусе 9q34.2 (обе ассоциации с уровнем достоверности  $p < 5 \cdot 10^{-8}$ ). В локусе 3p21.31 ассоциация охватывала гены *SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* и *XCRI*, а в локусе 9q34.2 сигнал ассоциации совпал с локусом группы крови АВ0 — повышенный риск у группы крови А ( $p = 1,5 \cdot 10^{-4}$ ) и защитный эффект у группы крови О по сравнению с другими группами крови ( $p = 1,1 \cdot 10^{-5}$ ). Поправка на пол и возраст подтвердила ассоциации для сайтов rs11385942 (OR 2,11;  $p = 9,46 \cdot 10^{-12}$ ) и rs657152 (OR 1,39;  $p = 5,35 \cdot 10^{-7}$ ) [88].

Среди шести генов-кандидатов в локусе 3p21.31 наиболее убедителен ген *LZTFL1* с вариантом rs11385942, который экспрессируется на высоком уровне в клетках легких человека и кодирует белок, участвующий в транспорте белков к первичным ресничкам — субклеточным органеллам из микротрубочек, действующим как антенны-механосенсоры внеклеточных сигналов. Частота G-аллеля риска в сайте rs11385942 выше у пациентов, получавших ИВЛ, чем у тех, кто получал только кислородную добавку, в основном метаанализе и метаанализе с поправкой на пол и возраст. Кроме того, пациенты, гомозиготные по аллелю риска, были моложе гетерозиготных и гомозиготных по А-аллелю пациентов (средний возраст 59 лет против 66 лет;  $p = 0,005$ ) [89]. В Т-лимфоцитах белок LZTFL1 участвует в иммунологическом синапсе с антигенпрезентирующими, например, дендритными клетками. Локус 3p21.31 содержит ген *SLC6A20*, который кодирует белок-транспортер, регулируемый рецептором ACE2, и гены, кодирующие хемокиновые рецепторы, в том числе *CXCR6*, который регулирует миграцию Т-клеток и локализацию резидентных Т-клеток памяти CD8+ в легких. Гены *CCR9*, *XCRI* и *FYCO1* также участвуют в функции Т-клеток и дендритных клеток [88]. Таким образом, кластер генов 3p21.31 идентифицирован как локус генетической предрасположенности к наиболее тяжелым формам COVID-19 с дыхательной недостаточностью.

GWAS 2244 тяжелобольных пациентов с COVID-19 глубокой гипоксемической дыхательной недостаточностью из 208 британских ОИТ идентифицировало новые значимые ассоциации тяжести заболевания с рядом полиморфизмов, относящихся к ключевым механизмам противовирусной защиты хозяина и медиаторам воспалительного поражения органов при COVID-19: rs10735079 ( $p = 1,65 \cdot 10^{-8}$ ), rs2109069 ( $p = 3,98 \cdot 10^{-12}$ ), rs2236757 ( $p = 4,99 \cdot 10^{-8}$ ), rs74956615 ( $p = 2,3 \cdot 10^{-8}$ ). Вариант rs10735079 находится в геномном кластере OAS (oligoadenylate synthetase, локус 12q24.13), кодирующем интерферон-индуцибельные активаторы рестрикционных ферментов противовирусной защиты OAS1, OAS2, OAS3. OAS активирует фермент PHКазу L, которая расщепляет двуцепочеч-

ную РНК — промежуточное звено репликации коронавируса. Транскриптомный анализ легочной ткани обнаружил значимую связь COVID-19 с экспрессией OAS3. Высокий уровень OAS3 в легких и цельной крови связан с худшими исходами у тяжелобольных пациентов с COVID-19, что является противоположно направленным эффектом по сравнению с OAS1. Вероятно, OAS1 является основным фактором защитного эффекта неандертальского гаплотипа при COVID-19. Вариант rs2109069 в гене *DPP9* (dipeptidyl peptidase 9, локус 19p13.3) ассоциирован с идиопатическим легочным фиброзом. Серинпротеаза DPP9 играет важную роль в антигенной презентации и активации воспаления. Ген *IFNAR2* (локус 21q22.1), в котором находится вариант rs2236757, кодирует рецептор интерферона, участвующий в передаче сигналов интерферонов I типа. Вариант rs74956615 локализован вблизи гена *TYK2* (tyrosinekinase 2) на хромосоме 19, экспрессия которого ассоциирована с крайне тяжелой формой COVID-19. *TYK2* — один из генов-мишеней ингибиторов сигнального пути JAK/STAT, таких как барицитиниб [90].

Некоторые из генетических ассоциаций с тяжелой формой COVID-19 относятся к иммуноопосредованной фазе заболевания, связанной с дыхательной недостаточностью, требующей инвазивной механической вентиляции. Крайне тяжелое течение COVID-19 связано как минимум с двумя биологическими механизмами: врожденной противовирусной защитой, которая особенно важна на ранней стадии заболевания (гены *IFNAR2* и *OAS*), и воспалительным поражением легких — ключевым механизмом поздней фазы COVID-19 (гены *DPP9*, *TYK2* и *CCR2*). Интерфероны являются медиаторами передачи противовирусных сигналов и стимулируют высвобождение компонентов раннего ответа на вирусную инфекцию. Согласно с защитной ролью интерферонов типа I, повышенная экспрессия субъединицы рецептора интерферона *IFNAR2* снижает вероятность тяжелого течения COVID-19. Мутации с потерей функциональности в гене *IFNAR2* ассоциированы с тяжелой COVID-19 [91] и другими вирусными инфекциями. Введение интерферона может снизить вероятность критического состояния при COVID-19, но в какой момент болезни лечение будет эффективным, не определено. Лечение экзогенным интерфероном не привело к снижению смертности госпитализированных пациентов в крупномасштабных клинических испытаниях [92], возможно, этот генетический эффект действует на ранней стадии заболевания, когда вирусная нагрузка высока [90]. Ген *FOXP4* также вовлечен в легочную патологию при COVID-19 и увеличивает вероятность тяжелого течения заболевания на 17–36% [93].

Генотипирование 322 948 биологических образцов из английского биобанка UKB по гену *ApoE* (apo-

lipoprotein E) установило, что гомозиготы *ApoE* e4e4 ( $n=9022$ , 3%) с большей вероятностью будут иметь положительный результат теста на COVID-19 (OR 2,31,  $p=1,19 \cdot 10^{-6}$ ) по сравнению с гомозиготами e3e3 (наиболее распространенный генотип,  $n=223457$ , 69%). Эта ассоциация сохранилась после исключения из анализа образцов пациентов с заболеваниями, ассоциированными с тяжестью COVID-19 (гипертензией, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, стенокардией, диабетом, деменцией). Следовательно, можно уверенно утверждать, что аллель e4 гена *ApoE*, вариант, связанный с повышенным риском болезни Альцгеймера, увеличивает риск тяжелой инфекции COVID-19 независимо от других факторов риска. *ApoE* является одним из генов с высокой экспрессией в альвеолярных клетках типа II легких. Вариант *ApoE* e4 влияет не только на функцию липопротеинов и развитие кардиометаболических заболеваний, но и на про-/противовоспалительные фенотипы макрофагов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять биологические механизмы, связывающие генотипы *ApoE* с тяжестью COVID-19 [94].

Некоторые гаплотипы в гене *DPP4* (гомолог *DPP9*) детерминируют около 80% случаев повышенного риска госпитализации после заражения SARS-CoV-2. S-белок SARS-CoV-2 связывается с мембраносвязанным рецептором DPP4 (известным как CD26) [95]. Наиболее сильная ассоциация с тяжелой формой COVID-19 у SNP rs117888248 (OR 1,84). Неандертальские гаплотипы в гене *DPP4* и на хромосоме 3 увеличивают риск заболевания тяжелой формой COVID-19 с дыхательной недостаточностью и потребностью в ИВЛ на 100% каждый [96].

МикроРНК (miRNA) представляют собой эволюционно консервативные некодирующие РНК, которые могут посттранскрипционно угнетать экспрессию генов за счет гибридизации частично гомологичных последовательностей, в первую очередь, с 3'-UTR мРНК. Человеческие miRNA могут таргетировать вирусные РНК и положительно или отрицательно модулировать различные стадии вирусной репликации и жизненного цикла вируса [97]. Чтобы получить представление о возможном взаимодействии UTRSARS-CoV с микроРНК хозяина в модулировании патогенеза инфекции, проведен поиск гомологии последовательностей человеческих miRNA с последовательностями UTRSARS-CoV-2. Идентифицированы в общей сложности 8 микроРНК из базы данных miRBase, включая смысловые и антисмысловые последовательности, соответствующие 3'- и 5'-UTR. Три miRNA (*hsa-miR-1307-3p*, *hsa-miR-1304-3p* и *hsa-miR-15b-5p*) экспрессируются во всех тканях, включая легкие, которые серьезно пострадали во время инфекции SARS-CoV-2. М.А.К. Khan и соавт. [97] идентифицировали мишень

miR-1307-3p в 3'-UTR, которая опосредует противовирусные реакции и ингибирует репликацию вируса. Ранее hsa-miR-1307-3p связывали с функцией легких, а также с прогрессированием некоторых видов рака у больных COVID-19 [98]. Мутация в геноме SARS-CoV-2, позволяющая вирусу ускользнуть от miR-1307, ассоциирована с ОРДС [99].

## Заключение

Инфекция SARS-CoV-2 приводит к необычным клинико-патологическим проявлениям, таким как ранняя боль в груди, инфаркт легкого, легочная и системная тромбоэмболия, которая патологически связана с обширным капиллярным, артериолярным и веноулярным тромбозом. Ранние помутнения типа «матового стекла», обнаруженные при КТ, напоминающие инфаркт легких, связанные с тромбоэмболией легочной артерии, указывают на новую сосудистую патологию при COVID-19. Изучение сложной связи между различными системами протеолитической защиты, действующими в сосудистой сети человека

при COVID-19, и роли вовлеченных в нее медиаторов откроет возможности их фармакологической модуляции. SARS-CoV-2 поражает легкие и другие органы, следовательно необходимы дальнейшие исследования, чтобы расширить наше понимание поражения органов и определить диагностические, прогностические и терапевтические стратегии в клинической практике. В этом обзоре мы стремились осветить механизмы иммуновоспалительных, тромбогемостатических и других проявлений COVID-19. Уровни воспалительных биомаркеров и биомаркеров коагуляции значительно различаются у пациентов с COVID-19, что свидетельствует о существовании различных биохимических/клинических фенотипов, в которых преобладают различные клеточные системы. Разработка новых лекарств для лечения этого заболевания требует знания молекулярных путей его развития и критически важных молекул-мишеней. Блокирование путей проникновения вируса SARS-CoV-2, включая рецепторы и ферменты, и контроль иммунных ответов — перспективные стратегии для уменьшения легочной и полиорганной дисфункции.

## Список литературы

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Доступно на сайте: <https://covid19.who.int/>.
2. Ahmadian E., Khatibi S.M.H., Soofiyani S.R. et al. COVID-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev. Med. Virol.* 2020 Oct 6; e2176. doi: 10.1002/rmv.2176.
3. Saris A., Reijnders T.D.Y., Nossent E.J. et al. Distinct cellular immune profiles in the airways and blood of critically ill patients with COVID 19. *Thorax* 2021 Oct; 76 (10): 1010–1019. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216256.
4. Siddiqi H.K., Mehra M.R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung Transplant.* 2020 May; 39 (5): 405–407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
5. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
6. Borczuk A.C., Salvatore S.P., Seshan S.V. et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod. Pathol.* 2020 Nov; 33 (11): 2156–2168. doi: 10.1038/s41379-020-00661-1.
7. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* 2020 Aug 6; 383 (6): 590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
8. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2): 271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
9. Barker H., Parkkila S. Bioinformatic characterization of angiotensin-converting enzyme 2, the entry receptor for SARS-CoV-2. *PLoS One* 2020 Oct 28; 15 (10): e0240647. doi: 10.1371/journal.pone.0240647.
10. Hamming I., Timens W.M., Bulthuis L.C. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004 Jun; 203 (2): 631–637. doi: 10.1002/path.1570.
11. Wang J., Saguner A.M., An J. et al. Dysfunctional coagulation in COVID-19: from cell to bedside. *Adv. Ther.* 2020 Jul; 37 (7): 3033–3039. doi: 10.1007/s12325-020-01399-7.
12. Ziegler C.G.K., Allon S.J., Nyquist S.K. et al. Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020 May 28; 181 (5): 1016–1035. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
13. Wang C., Xie J., Zhao L. et al. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2020 Jul; 57: 102833. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102833.
14. Zeng Z., Xu L., Xie X.Y. Pulmonary pathology of early phase COVID-19 pneumonia in a patient with a benign lung lesion. *Histopathology* 2020 Nov; 77 (5): 823–831. doi: 10.1111/his.14138.
15. Gencer S., Lacy M., Atzler D. et al. Immunoinflammatory, thrombohaemostatic, and cardiovascular mechanisms in COVID-19. *Thromb. Haemost.* 2020 Dec; 120 (12): 1629–1641. doi: 10.1055/s-0040-1718735.
16. Wang K., Gheblawi M., Oudit G.Y. Angiotensin converting enzyme 2: a double-edged sword. *Circulation* 2020 Aug 4; 142 (5): 426–428. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049.
17. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur. J. Intern. Med.* 2020 Jun; 76: 14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
18. Mehra M.R., Desai S.S., Kuy S., Henry T.D., Patel A.N. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jun 18; 382 (25): e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
19. Tolouian R., Vahed S.Z., Ghiyasvand S. et al. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *J. Renal. Inj. Prev.* 2020; 9 (2): e19. doi: 10.34172/jrip.2020.19.
20. Garvin M.R., Alvarez C., Miller I.J. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-

- mediated bradykinin storm. *eLife* 2020; 9: e59177. doi: 10.7554/eLife.59177.
21. *Meini S., Zanichelli A., Sbrojavacca R. et al.* Understanding the pathophysiology of COVID-19: could the contact system Be the key? *Front Immunol.* 2020 Aug 11; 11: 2014. doi: 10.3389/fimmu.2020.02014.
  22. *Van de Veerdonk F.L., Netea M.G., van Deuren M. et al.* Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife* 2020 Apr 27; 9: e57555. doi: 10.7554/eLife.57555.
  23. *Johnson A.S., Fatemi R., Winlow W.* SARS-CoV-2 bound human serum albumin and systemic septic shock. *Front Cardiovasc. Med.* 2020 Sep 2; 7: 153. doi: 10.3389/fcvm.2020.00153.
  24. *Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I. et al.* Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (7): 834–847. doi: 10.1002/ajh.25829.
  25. *Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al.* Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383 (2): 120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
  26. *Dandel M., Martin J.C.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2021 Jan; 9 (1): e4. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30507-5.
  27. *García-Cruz E., Manzur-Sandoval D., Rascón-Sabido R. et al.* Critical care ultrasonography during COVID-19 pandemic: the ORACLE protocol. *Echocardiography* 2020 Sep; 37 (9): 1353–1361. doi: 10.1111/echo.14837.
  28. *Merad M., Martin J.C.* Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20 (6): 355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
  29. *Middleton E.A., He X.Y., Denorme F. et al.* Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 2020 Sep 3; 136 (10): 1169–1179. doi: 10.1182/blood.2020007008.
  30. *Nicolai L., Leunig A., Brambs S. et al.* Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation* 2020 Sep 22; 142 (12): 1176–1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.
  31. *Zhang Y., Cao W., Jiang W. et al.* Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J. Thromb. Thrombolysis* 2020; 50 (3): 580–586. doi: 10.1007/s11239-020-02182-9.
  32. *Zaid Y., Puhm F., Allaey S. et al.* Platelets can associate with SARS-Cov-2 RNA and are hyperactivated in COVID-19. *Circ. Res.* 2020 Sep 17; 127 (11): 1404–1418. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317703.
  33. *Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L. et al.* Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (7): 681–686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
  34. *Colling M.E., Kanthi Y.* COVID-19-associated coagulopathy: an exploration of mechanisms. *Vasc. Med.* 2020 Oct; 25 (5): 471–478. doi: 10.1177/1358863X20932640.
  35. *Bryce C., Grimes Z., Pujadas E. et al.* Pathophysiology of SARS-CoV2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.05.18.20099960.
  36. *Bikdeli B., Madhavan M.V., Gupta A. et al.* Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Pharmacological agents targeting thromboinflammation in COVID-19. *Thromb Haemost.* 2020 Jul; 120 (7): 1004–1024. doi: 10.1055/s-0040-1713152.
  37. *Lax S.F., Skok K., Zechner P. et al.* Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann. Intern. Med.* 2020 Sep 1; 173 (5): 350–361. doi: 10.7326/M20-2566.
  38. *Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M. et al.* Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2020 Aug 18; 173 (4): 268–277. doi: 10.7326/M20-2003.
  39. *Grillet F., Behr J., Calame P. et al.* Acute pulmonary embolism associated with COVID-19 pneumonia detected by pulmonary CT angiography. *Radiology* 2020 Sep; 296 (3): E186–E188. doi: 10.1148/radiol.2020201544.
  40. *Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M. et al.* Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.* 2020 Apr 15; 22 (2): 95–97.
  41. *Menter T., Haslbauer J.D., Nienhold R. et al.* Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020 May 4; 77 (2): 198–209. doi: 10.1111/his.14134.
  42. *Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395 (10234): 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
  43. *Taverna G., Di Francesco S., Borroni E.M. et al.* The kidney, COVID-19, and the chemokine network: an intriguing trio. *Int. Urol. Nephrol.* 2021 Jan; 53 (1): 97–104. doi: 10.1007/s11255-020-02579-8.
  44. *Ware L.B.* Physiological and biological heterogeneity in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020 Dec; 8 (12): 1163–1165. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30369-6.
  45. *Gonçalves J.M.F., Hernández Pérez J.M., Sorensen M.A. et al.* Biomarkers of acute respiratory distress syndrome in adults hospitalised for severe SARS-CoV-2 infection in Tenerife Island, Spain. *BMC Res Notes* 2020 Dec 9; 13 (1): 555. doi: 10.1186/s13104-020-05402-w.
  46. *Grasselli G., Tonetti T., Protti A. et al.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020 Dec; 8 (12): 1201–1208. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30370-2.
  47. *Fan E., Beitler J.R., Brochard L. et al.* COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir. Med.* 2020 Aug; 8 (8): 816–821. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0.
  48. *Gattinoni L., Meissner K., Marini J.J.* The baby lung and the COVID-19 era. *Intensive Care Med.* 2020 Jul; 46 (7): 1438–1440. doi: 10.1007/s00134-020-06103-5.
  49. *Tsolaki V., Zakyntinos G.E., Mantzarlis K. et al.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2021 Jan; 9 (1): e2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30506-3.
  50. *Tsolaki V., Siempos I., Magira E. et al.* PEEP levels in COVID-19 pneumonia. *Crit. Care* 2020 Jun 6; 24 (1): 303. doi: 10.1186/s13054-020-03049-4.
  51. *Sinha P., Calfee C.S., Cherian S. et al.* Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020 Dec; 8 (12): 1209–1218. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0.
  52. *Calfee C.S., Delucchi K.L., Sinha P. et al.* Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018 Sep; 6 (9): 691–698. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30177-2.

53. Schaller T., Hirschbühl K., Burkhardt K. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA*. 2020 Jun 23; 323 (24): 2518–2520. doi: 10.1001/jama.2020.8907.
54. McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (07): e437–e445. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1.
55. Alessandro A., Thomas T., Dzieciatkowska M. et al. Serum proteomics in COVID-19 patients: Altered coagulation and complement status as a function of IL-6 level. *J. Proteome Res.* 2020 Nov. 6; 19 (11): 4417–4427. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00365.
56. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Jul; 506: 145–148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
57. Weiss E., Roux O., Moyer J.-D. et al. Fibrinolysis resistance: a potential mechanism underlying COVID-19 coagulopathy. *Thromb Haemost.* 2020 Sep; 120 (9): 1343–1345. doi: 10.1055/s-0040-1713637.
58. Zhou Z., Ren L., Zhang L. et al. Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients. *Cell Host Microbe* 2020 Jun 10; 27 (6): 883–890. e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.017.
59. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L. et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int. J. Mol. Sci.* 2020 May 14; 21 (10): 3474. doi: 10.3390/ijms21103474.
60. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020 Jun 16; 52 (6): 910–941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
61. Zhang C., Wu Z., Li J.-W. et al. Discharge may not be the end of treatment: pay attention to pulmonary fibrosis caused by severe COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021 Mar; 93 (3): 1378–1386. doi: 10.1002/jmv.26634.
62. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. et al. Covid-19 does not lead to a «typical» acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (10): 1299–1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
63. Bandyopadhyay D., Akhtar T., Hajra A. et al. COVID-19 pandemic: cardiovascular complications and future implications. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2020; 20 (4): 311–324. doi: 10.1007/s40256-020-00420-2.
64. Durvasula R., Wellington T., McNamara E., Watnick S. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: Our experience from Seattle. *Am. J. Kidney Dis.* 2020 Jul; 76 (1): 4–6. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.04.001.
65. Goldfarb D.S., Benstein J.A., Zhdanova O. et al. Impending shortages of kidney replacement therapy for COVID-19 patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020 Jun 8; 15 (6): 880–882. doi: 10.2215/CJN.05180420.
66. Ng J.H., Hirsch J.S., Hazzan A. et al. Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury. *Am. J. Kidney Dis.* 2021 Feb; 77 (2): 204–215. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.002.
67. Suwanwongse K., Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus* 2020 Apr 6; 12 (4): e7561. doi: 10.7759/cureus.7561.
68. Joannidis M., Forni L.G., Klein S.J. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (4): 654–672. doi: 10.1007/s00134-019-05869-7.
69. Ronco C., Reis T., Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2020 Jul; 8 (7): 738–742. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0.
70. Hughes C., Nichols T., Pike M., Subbe C., Elghenzai S. Cerebral venous sinus thrombosis as a presentation of COVID-19. *Eur. J. Case Rep. Int. Med.* 2020 Apr 29; 7 (5): 001691. doi: 10.12890/2020\_001691.
71. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb. Res.* 2020 Jul; 191: 148–150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
72. Cantador E., Nunez A., Sobrino P. et al. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *J. Thromb. Thrombolysis* 2020 Oct; 50 (3): 543–547. doi: 10.1007/s11239-020-02176-7.
73. Keyhanian K., Umeton R.P., Mohit B., Davoudi V., Hajighasemi F., Ghasemi M. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J. Neuroimmunol.* 2020 Nov 7; 350: 577436. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
74. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020 Oct 1; 143 (10): 3104–3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.
75. Vaira L.A., Salzano G., Deiana G., De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020 Jul; 130 (7): 1787. doi: 10.1002/lary.28692.
76. Lima M., Siokas V., Aloizou A.M. et al. Unraveling the possible routes of SARS-CoV-2 invasion into the central nervous system. *Curr. Treat. Options Neurol.* 2020; 22 (11): 37. doi: 10.1007/s11940-020-00647-z.
77. Steardo L., Steardo L., Jr, Zorec R., Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol.* 2020 Jul; 229 (3): e13473. doi: 10.1111/apha.13473.
78. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020 Aug; 296 (2): E119–E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
79. Zanin L., Saraceno G., Panciani P.P. et al. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions. *Acta Neurochir.* 2020 Jul; 162 (7): 1491–1494. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x.
80. Sellner J., Taba P., Öztürk S., Helbok R. The need for neurologists in the care of COVID-19 patients. *Eur. J. Neurol.* 2020 Sep; 27 (9): e31–e32. doi: 10.1111/ene.14257.
81. Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L. et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med. Mal. Infect.* 2020 Aug; 50 (5): 436–439. doi: 10.1016/j.medmal.2020.04.006.
82. McGonagle D., Bridgewood C., Meaney J.F.M. A tricompartamental model of lung oxygenation disruption to explain pulmonary and systemic pathology in severe COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2021 Jun; 9 (6): 665–672. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00213-7.
83. Thachil J., Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-associated hemostatic lung abnormality in COVID-19: is it pulmonary thrombosis or pulmonary embolism? *Semin. Thromb. Hemost.* 2020 Oct; 46 (7): 777–780. doi: 10.1055/s-0040-1712155.
84. De Farias L.P.G., Strabelli D.G., Sawamura M.V.Y. COVID-19 pneumonia and the reversed halo sign. *J. Bras. Pneumol.* 2020 Apr 22; 46 (2): e20200131. doi: 10.36416/1806-3756/e20200131.
85. Van Dam L.F., Kroft L.J.M., van der Wal L.I. et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? *Thromb Res.* 2020 Sep; 193: 86–89. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.010.

86. Van Kruijsdijk R., de Jong P.A., Abrahams A.C. Pulmonary vein thrombosis in COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020 Oct 31; 13 (10): e239986. doi: 10.1136/bcr-2020-239986.
87. Kaser A. Genetic risk of severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 Oct 15; 383 (16): 1590–1591. doi: 10.1056/NEJMe2025501.
88. Elinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L. et al.; Severe COVID-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 2020 Oct 15; 383 (16): 1522–1534. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
89. Pairo-Castineira E., Clohisey S., Klaric L. et al. Genetic mechanisms of critical illness in Covid-19. *Nature* 2021 Mar; 591 (7848): 92–98. doi: 10.1038/s41586-020-03065-y.
90. Zhou S., Butler-Laporte G., Nakanishi T. et al. A Neanderthal OAS1 isoform protects against COVID-19 susceptibility and severity: results from mendelian randomization and case-control studies. *medRxiv* 2020 Dec. 24. doi: 10.1101/2020.10.13.20212092.
91. Zhang Q., Bastard P., Liu Z. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020 Oct 23; 370 (6515): eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570.
92. WHO Solidarity Trial Consortium; Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N. Engl. J. Med.* 2021 Feb. 11; 384 (6): 497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
93. Callaway E. The quest to find genes that drive severe COVID. *Nature.* 2021 Jul; 595 (7867): 346–348. doi: 10.1038/d41586-021-01827-w.
94. Zeberg H., Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature* 2020 Nov; 587 (7835): 610–612. doi: 10.1038/s41586-020-2818-3.
95. Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021 Jan; 17 (1): 11–30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4.
96. Li Y., Zhang Z., Yang L. et al. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike. *iScience* 2020 Aug 21; 23 (8): 101400. doi: 10.1016/j.isci.2020.101400.
97. Khan M.A.K., Sany M.R.U., Islam M.S., Islam A. Epigenetic regulator miRNA pattern differences among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 world-wide isolates delineated the mystery behind the epic pathogenicity and distinct clinical characteristics of pandemic COVID-19. *Front Genet.* 2020; 11: 765. doi: 10.3389/fgene.2020.00765.
98. Balmeh N., Mahmoudi S., Mohammadi N., Karabedianhajiabadi A. Predicted therapeutic targets for COVID-19 disease by inhibiting SARS-CoV-2 and its related receptors. *Inform. Med. Unlocked.* 2020; 20: 100407. doi: 10.1016/j.imu.2020.100407.
99. Mishra A., Pandey A.K., Gupta P. et al. Mutation landscape of SARS-CoV-2 reveals three mutually exclusive clusters of leading and trailing single nucleotide substitutions. *bioRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.05.07.082768.

Поступила в редакцию 05.11.2021 г.

### Сведения об авторах:

Щербак Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой последипломного медицинского образования Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8-а; главный врач Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б; e-mail: b40@zdrav.spb.ru; ORCID 0000-0001-5047-2792;

Камилова Татьяна Аскарровна — кандидат биологических наук, специалист клинико-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; ORCID 0000-0001-6360-132X;

Голота Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент; начальник клинико-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б; e-mail: golotaa@yahoo.com; ORCID 0000-0002-5632-3963;

Шнейдер Ольга Вадимовна — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского отдела инновационных и конверсионных программ Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9 лит. Б; e-mail: o.shneider@gb40.ru; ORCID 0000-0001-8341-2454;

Вологжанин Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог Городской больницы № 40; 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б; профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, д. 8-а; e-mail: volog@bk.ru; ORCID 0000-0002-1176-794X.