

ПАТОГЕНЕЗ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ COVID-19

© А.С. Голота¹, Т.А. Камилова¹, О.В. Шнейдер¹, Д.А. Вологжанин^{1,2}, С.Г. Щербак^{1,2}¹ Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

С тех пор как SARS-CoV-2 появился среди людей, научное сообщество старалось собрать как можно больше информации, чтобы найти эффективные стратегии сдерживания и лечения этого пандемического коронавируса. Мы провели обзор текущей опубликованной литературы по SARS-CoV-2 с акцентом на особенностях его распространения в тканях и жидкостях организма человека, а также данных об экспрессии его входных рецепторов на клеточной поверхности. COVID-19 разными способами затрагивает множество систем органов. Эти разнообразные проявления связаны с вирусным тропизмом и иммунным ответом организма инфицированного человека, но точные механизмы еще не вполне объяснимы. Мы подчеркиваем широкий органотропизм SARS-CoV-2, поскольку многие исследования выявили вирусные компоненты (РНК, белки) во многих органах, включая иммунные клетки, глотку, трахею, легкие, кровь, сердце, сосуды, кишечник, мозг, почки и мужские репродуктивные органы. Вирусные компоненты присутствуют в различных жидкостях организма, таких как слизь, слюна, моча, спинномозговая жидкость, сперма и грудное молоко. ACE2 — основной рецептор входа SARS-CoV-2 — экспрессируется на разных уровнях во многих тканях по всему человеческому телу, но уровни его экспрессии не всегда соответствуют обнаружению SARS-CoV-2, что указывает на сложное взаимодействие между вирусом и человеком. Мы также освещаем роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее ингибиторов в контексте COVID-19. Кроме того, SARS-CoV-2 обладает различными стратегиями, широко используемыми в различных тканях, для уклонения от противовирусного врожденного иммунитета. Таргетирование медиаторов уклонения вируса от иммунитета может блокировать его репликацию у пациентов с COVID-19. Вместе эти данные проливают свет на текущее представление о патогенезе SARS-CoV-2 и закладывают основу для лучшей диагностики и лечения пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; коронавирус; SARS-CoV-2; рецептор ACE2; противовирусный иммунитет; патогенез COVID-19.

Для цитирования: Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Вологжанин Д.А., Щербак С.Г. Патогенез начальных стадий тяжелой формы COVID-19. Клиническая практика. 2021;12(2):83–102. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71351>

Поступила 07.05.2021

Принята 10.06.2021

Опубликована 30.06.2021

Список сокращений

ИВЛ — искусственная вентиляция легких	FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром	FGF (fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система	G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) — ангиотензинпревращающий фермент 2	GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
Ang (angiotensin) — ангиотензин	JAK2 (Janus kinase 2) — сигнальная Янус-киназа
B1R (bradykinin B1 receptor) — рецептор брадикинина B1	IFN (interferon) — интерферон
DABK ([des-Arg973]-bradykinin) — активный метаболит брадикинина	

PATHOGENESIS OF THE INITIAL STAGES OF SEVERE COVID-19

© A.S. Golota¹, T.A. Kamilova¹, O.V. Shneider¹, D.A. Vologzhanin^{1,2}, S.G. Sherbak^{1,2}

¹ Saint-Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Since SARS-CoV-2 first appeared in humans, the scientific community has tried to gather as much information as possible in order to find effective strategies for the containment and treatment this pandemic coronavirus. We reviewed the current published literature on SARS-CoV-2 with an emphasis on the distribution of SARS-CoV-2 in tissues and body fluids, as well as data on the expression of its input receptors on the cell surface. COVID-19 affects many organ systems in many ways. These varied manifestations are associated with viral tropism and immune responses of the infected person, but the exact mechanisms are not yet fully understood. We emphasize the broad organotropism of SARS-CoV-2, as many studies have identified viral components (RNA, proteins) in many organs, including immune cells, pharynx, trachea, lungs, blood, heart, blood vessels, intestines, brain, kidneys, and male reproductive organs. Viral components are present in various body fluids, such as mucus, saliva, urine, cerebrospinal fluid, semen and breast milk. The main SARS-CoV-2 receptor, ACE2, is expressed at different levels in many tissues throughout the human body, but its expression levels do not always correspond to the detection of SARS-CoV-2, indicating a complex interaction between the virus and humans. We also highlight the role of the renin-angiotensin aldosterone system and its inhibitors in the context of COVID-19. In addition, SARS-CoV-2 has various strategies that are widely used in various tissues to evade innate antiviral immunity. Targeting immune evasion mediators of the virus can block its replication in COVID-19 patients. Together, these data shed light on the current understanding of the pathogenesis of SARS-CoV-2 and lay the groundwork for better diagnosis and treatment of patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-2; ACE2 receptor; antiviral immunity; COVID-19 pathogenesis.

For citation: Golota AS, Kamilova TA, Shneider OV, Vologzhanin DA, Sherbak SG. Pathogenesis of the Initial Stages of Severe COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):83–102. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71351>

Submitted 07.05.2021

Revised 10.06.2021

Published 30.06.2021

IL (interleukin) — интерлейкин

IP-10 (interferon- γ -inducible protein 10) — интерферон гамма-индуцируемый белок 10

IRF1 (interferon regulatory factor) — регуляторный фактор интерферона

ISG (interferon-stimulated gene) — ген, стимулируемый интерфероном

MIP (macrophage inflammatory proteins) — воспалительный белок макрофагов

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1

NRP1 (neuropilin receptor 1) — трансмембранный клеточный рецептор нейропилин 1, продукт гена *NRP1*

PDGF (platelet-derived growth factor) — тромбоцитарный фактор роста

STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) — передатчик сигнала и активатор транскрипции 1

Th (T-helper) — Т-хелпер, класс Т-лимфоцитов

TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) — мембрано-связанная серинпротеаза, продукт гена *TMPRSS2*

TNF- α (tumor necrosis factor alpha) — фактор некроза опухоли альфа

VEGF (vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов

ВВЕДЕНИЕ

11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 пандемией. За время пандемии COVID-19 коронавирус SARS-CoV-2 заразил 167 011 807 человек во всем мире (по состоянию на 25.05.2021) с зарегистрированной смертностью 3 472 068 человек [1]. Развитие смертельных осложнений COVID-19 ускоряется из-за острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вторичных инфекций, сепсиса и полиорганной недостаточности [2]. Около 5% пациентов с COVID-19 имеют тяжелые симптомы, включая септический шок, ОРДС и дисфункцию органов, в то время как у 80% пациентов симптомы легкие или отсутствуют [3].

ИНФЕКТИВНОСТЬ

COVID-19 затрагивает множество систем органов множеством способов. Эти разнообразные проявления связаны с вирусным тропизмом и иммунным ответом организма инфицированного человека, но точные механизмы еще не вполне выяснены. На широкий органотропизм SARS-CoV-2 указывает присутствие вирусных компонентов (РНК, белки) во многих органах человека, включая глотку, трахею, легкие, сердце, сосуды, кровь, кишечник, мозг, почки, печень и семенники, а также в различных жидкостях организма, таких как слюна, слизь, моча, спинномозговая жидкость, сперма и грудное молоко. Вирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки с помощью ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme-2, ACE2) — полифункционального мембраносвязанного рецептора, который присутствует на клеточных мембранах всех органов и делает ткани уязвимыми для вторжения вируса [4–7]. Клеточная серинпротеаза TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) способствует проникновению коронавируса, расщепляя вирусный S-белок и рецептор ACE2 и способствуя этим слиянию вируса с клеточной мембраной и интернализации вируса в клетку-мишень [4]. Экспрессия ACE2 и протеазы TMPRSS2 (и, возможно, других корецепторов) широко распространена на клетках многих тканей, включая носовые бокаловидные секреторные клетки; клетки верхних дыхательных путей; альвеолярные эпителиальные клетки типа 2; эпителиальные клетки пищевода; железистые клетки желудка; энтероциты кишечника; холангиоциты; макрофаги; миоциты сердца и скелетных мышц; клетки проксимальных канальцев почек, мочевого пузыря, печени,

нервной системы и сетчатки; париетальные клетки клубочков; эндотелиальные клетки сосудов и кератиноциты [8–13]. Клеточные линии различного тканевого происхождения с гиперэкспрессией ACE2 допускают различные уровни инфекции SARS-CoV-2, в основном восприимчивость клеток к инфекции коррелирует с уровнем экспрессии ACE2. Когда ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются вместе, большинство клеточных линий становятся очень восприимчивыми к инфекции [14].

Анализ экспрессии ACE2 в 31 ткани человека по данным проектов Genotype-Tissue Expression (GTEx) и The Cancer Genome Atlas (TCGA) обнаружил самую высокую экспрессию рецептора в тонком кишечнике, за которым следуют почки, семенники, сердце, легкие, щитовидная железа и жировая ткань, самую низкую — в крови, селезенке, костном мозге, кровеносных сосудах и мышцах [15]. Это распределение подтверждают S.D. Unudurthi и соавт. [16]. Умеренные уровни экспрессии ACE2 обнаружены в легких, толстом кишечнике, печени, мочевом пузыре и надпочечниках. В сердце человека экспрессия ACE2 низка в кардиомиоцитах и высока в перикардах [17]. Экспрессия ACE2 в кардиомиоцитах значительно повышена у пациентов с сердечными заболеваниями. Более низкие уровни экспрессии наблюдались в фибробластах, эндотелиальных клетках и лейкоцитах. Присутствие этого рецептора объясняет широкий спектр симптомов и осложнений COVID-19, таких как потеря вкуса и обоняния, респираторные и желудочно-кишечные расстройства, а также полиорганная дисфункция, включая повреждение сердца, печени, почек и мозга [18]. Иммуногистохимические исследования подтверждают, что тонкий кишечник экспрессирует более высокие уровни мРНК ACE2, чем любой другой орган. Двенадцатиперстная кишка, почки и яички также показали сильные сигналы, тогда как в дыхательных путях сигнал был слабым [19].

Коронавирус SARS-CoV-2 использует гликопротеин вирусного шипа (S-белок) для прикрепления и проникновения в клетку [20]. Аффинность связывания S(spikes)-белка вируса SARS-CoV-2 с ACE2 в 10–20 раз выше, чем S-белка вируса SARS-CoV [21]. Полость рта представляет собой одно из основных мест инфекции SARS-CoV-2 и способствует передаче вируса через слюну. Анализ экспрессии S-белка подтвердил присутствие вируса в слюнных железах и слизистой оболочке полости рта. Слюна людей, инфицированных SARS-CoV-2, содержит

эпителиальные клетки, экспрессирующие ACE2 и РНК SARS-CoV-2. Динамика выделения вируса и количество вирусных частиц в слюне коррелируют с выраженностью симптомов COVID-19, включая потерю вкуса. После выздоровления в слюне обнаруживаются антитела против белков SARS-CoV-2. Секвенирование РНК единичных клеток (single cell RNA sequencing, scRNAseq) выявило уникальное анатомическое и клеточное разнообразие полости рта и ротоглотки, которое влияет на чувствительность к инфекции. Секреторный эпителий слюнных желез экспрессирует основные факторы входа в эпителий, а совместная экспрессия ACE2 и TMPRSS2 обнаружена в слизистых, протоковых и миоэпителиальных клетках. Подтверждена широкая экспрессия факторов проникновения вируса и значительная инфекция эпителия малых слюнных желез на языке, нёбе и слизистых оболочках, которые являются очагами заражения SARS-CoV-2. Инфекция слюнных желез и языка объясняет симптомы COVID-19, такие как сухость во рту и изменение вкуса; отсутствие таких симптомов объясняет феномен «тихих распространителей» COVID-19. Наличие инфицированных вирусом SARS-CoV-2 клеток плоского эпителия в слюне обеспечивает механизм распространения заболевания. Обнаружение орального источника инфекции и репликации SARS-CoV-2 в слюнных железах и естественного канала распространения вируса через слюну подчеркивает необходимость одновременного тестирования оральных и носоглоточных участков. Принимая во внимание документально подтвержденную оральную инфекцию SARS-CoV-2 и легкость передачи через слюну, бессимптомная передача SARS-CoV-2 считается «ахиллесовой пятой» этой пандемии, так как является причиной до 45% случаев COVID-19. Эти данные представляют убедительные доказательства в поддержку универсальных мер общественного здравоохранения, включая ношение масок, социальное дистанцирование и мытье рук для ограничения воздействия потенциально инфекционных аэрозолей и фомитов из полости рта [22].

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 [23]. Однако, по мере того как становятся доступными и исследуются на наличие вирусных белков или частиц образцы тканей от инфицированных и/или умерших людей, растет понимание того, что

SARS-CoV-2 может поражать внелегочные органы. Репликация вируса обнаружена в кишечнике [14, 24, 25], легких, пищеводе, печени и почках [14, 26, 27], сердце [14, 27, 28] и головном мозге [14, 27, 29]. Максимальное число копий SARS-CoV-2 на клетку обнаружено в дыхательных путях, а более низкие уровни — в почках, печени, сердце, головном мозге и крови. Эти данные указывают на широкий органо-тропизм SARS-CoV-2.

Данные о локализации вирусных рецепторов могут дать представление о механизмах проникновения вируса, тканевом тропизме и патогенезе заболевания, поэтому представляет интерес изучение возможной корреляции симптомов COVID-19 с характером распределения ACE2. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, ACE) известен своей ролью в регуляции артериального давления посредством превращения декапептида ангиотензина I (AngI) в активный октапептид ангиотензин II (AngII) и расщепления брадикинина и нейротензина. Хотя ACE и ACE2 имеют значительную гомологию последовательностей в каталитических доменах, они действуют на разные пептидные субстраты ангиотензинов. Исследования геной онтологии выявили новые данные о потенциальной физиологической роли ACE2. Пять наиболее значимых терминов геной онтологии включают ангиогенез, морфогенез кровеносных сосудов, развитие сосудистой сети, развитие сердечно-сосудистой системы и развитие кровеносных сосудов. Анализ геной онтологии также установил, что ACE2 участвует в «каскаде комплемента и коагуляции» [19]. Действительно, пациенты с тяжелой формой COVID-19 часто имеют нарушения свертывания крови, которые имитируют системные коагулопатии, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и тромботическая микроангиопатия, но COVID-19 имеет свои отличительные особенности (более сильное повышение концентрации D-димера, умеренное снижение количества тромбоцитов и незначительное удлинение протромбинового времени, которое может остаться незамеченным, если выражается как международное нормализованное отношение) [30]. Таким образом, ангиогенез/морфогенез кровеносных сосудов можно рассматривать как еще одну предполагаемую функцию ACE2 в дополнение к его классической роли как ключевого ангиотензин(1-7)-формирующего фермента [19].

Исследования проникновения SARS-CoV-2 в клетку почти полностью сосредоточены на ACE2.

Низкие уровни экспрессии ACE2 в клетках дыхательного и обонятельного эпителия указывают на участие в этом процессе кофакторов, необходимых для облегчения взаимодействия вируса с такими клетками. Трансмембранный клеточный рецептор нейропилин-1 (neuropilin receptor-1, NRP1) представляет собой такой фактор, усиливающий взаимодействие вируса с ACE2 [31]. Трансмембранная протеаза фурин расщепляет полноразмерный S-белок вируса SARS-CoV-2 на два связанных полипептида (S1 и S2) с образованием карбокситерминальной аминокислотной последовательности Arg-Arg-Ala-Arg (RRAR) на субъединице S1, что увеличивает ассоциацию вируса с NRP1, который экспрессируется в респираторном и обонятельном эпителии и регулирует биологические процессы, включая рост аксонов, ангиогенез и проницаемость сосудов [20]. Связывание SARS-CoV-2 с рецептором NRP1 увеличивает его тропизм и инфективность в клеточных культурах и *in vivo*. Субъединица S1 вирусного S-белка, несущая рецепторсвязывающий домен (receptor binding domain, RBD), связывается с ACE2, в то время как трансмембранная субъединица S2 способствует слиянию вирусной оболочки с клеточной мембраной хозяина. Сочетание высокого сродства к рецептору ACE2 и повышенного тропизма из-за присутствия многоосновного сайта расщепления в его спайковом белке увеличивает способность SARS-CoV-2 инфицировать внелегочные органы по сравнению с другими коронавирусами, следовательно, входные рецепторы и протеазы представляют собой потенциальные терапевтические мишени для борьбы с инфекцией SARS-CoV-2 [16].

Наличие сайта расщепления фуринового типа (RRAR) на стыке субъединиц S1 и S2 в S-белке вируса SARS-CoV-2, который отсутствует у SARS-CoV, объясняет ускоренное распространение SARS-CoV-2. Подобные последовательности обнаружены в S-белках многих других патогенных вирусов человека, включая вирус Эбола, ВИЧ-1 и высоковирулентные штаммы птичьего гриппа. Присутствие сайта расщепления RRAR у SARS-CoV-2 приводит к повышенной патогенности за счет активации связывания с рецепторами клеточной поверхности. Процессинг, опосредованный фурином, влияет на тропизм SARS-CoV-2 и увеличивает инфекционность. Связывая расщепленные фурином субстраты, NRP1 значительно усиливает цитопатическую активность вируса SARS-CoV-2,

однако инфективность мутантного SARS-CoV-2 с измененным сайтом расщепления фурином не зависит от NRP1 [31]. Образующиеся при расщеплении белки S1 и S2 остаются нековалентно связанными с серинпротеазой TMPRSS2. Блокирование этих взаимодействий, в том числе ингибирование фурина, с помощью селективных ингибиторов снижает проникновение SARS-CoV-2 в клетки. Таким образом, рецептор NRP1 служит кофактором взаимодействия вируса с ACE2 и потенциальной терапевтической мишенью для COVID-19. С помощью последовательного окрашивания с использованием антител против белков SARS-CoV-2 (чтобы различать внеклеточные и внутриклеточные вирусные частицы) установлено, что истощение NRP1 не влияет на связывание SARS-CoV-2 с поверхностью клеток, но уменьшает интернализацию вируса [20].

Экспрессия РНК NRP1 и его гомолога NRP2 повышена в SARS-CoV-2-позитивных клетках по сравнению с соседними неинфицированными клетками в жидкости бронхоальвеолярного лаважа тяжелобольных пациентов с COVID-19. В ткани легкого и обонятельном эпителии ACE2 экспрессируется на очень низких уровнях, а NRP1 и NRP2 обильно экспрессированы почти во всех легочных и обонятельных клетках, с самыми высокими уровнями экспрессии в эндотелиоцитах. В связи с нарушением обоняния у значительной части пациентов с COVID-19 и присутствия NRP1 в обонятельном эпителии проведен иммуногистохимический анализ аутопсий пациентов с COVID-19. Иммунореактивность NRP1 обнаружена в поверхностном слое респираторного и обонятельного эпителия человека. ACE2 практически не обнаруживался в этих тканях. Внутри обонятельного эпителия NRP1 наблюдался в клетках, позитивных по фактору транскрипции олигодендроцитов (oligodendrocyte transcription factor 2, OLIG2), который в основном экспрессируется предшественниками обонятельных нейронов [31].

Система геномного редактирования CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeat) использована группой специалистов ряда крупнейших медицинских центров США как инструмент скрининга геномов инфицированных клеток. Кроме генов ACE2, TMPRSS2 и CTSL, кодирующих известные факторы инфективности, рецептор ACE2, протеазы TMPRSS2 и катепсин L, обнаружены другие гены, влияющие на инфективность SARS-CoV-2, в том числе HMGB1 (high-

mobility group box 1). Плейотропный ядерный белок HMGB1, который связывает нуклеосомы, транспортирует генетический материал и функционирует как секретируемый алармин в ответ на вирусную инфекцию, регулирует экспрессию ACE2 и имеет решающее значение для проникновения SARS-CoV и SARS-CoV-2 в клетку. Примечательно, что HMGB1 регулирует экспрессию ACE2 внутриклеточно, а не через свою функцию цитокина или алармина, что предполагает особый механизм действия HMGB1 при инфекции SARS-CoV-2. Низкомолекулярные антагонисты идентифицированных генных продуктов ингибируют заражение вирусом SARS-CoV-2 клеток человека и обезьян, демонстрируя консервативную роль этих генетических совпадений у разных видов. Этот подход выявляет клеточные факторы инфективности, регулирующие восприимчивость к коронавирусам, и определяет специфичные для SARS-CoV-2 терапевтические мишени [32].

ACE и ACE2 действуют как цинк-металлопептидазы, выполняя уравнивающую функцию в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), но обладают различной субстратной специфичностью, определяющей их различные роли в РААС. Большая часть ACE2 находится в нерастворимой форме, связанной с клеточными мембранами. Как в растворимой, так и в нерастворимой форме ACE2 превращает AngI в ангиотензин-(1-9) и AngII в ангиотензин-(1-7); ACE2 в отличие от вазоактивного ACE не расщепляет брадикинин и нечувствителен к обычным ингибиторам ACE. Ангиотензин-(1-7) контролирует различные опасные процессы в организме, такие как воспаление, ангиоспазм и тромбоз, противодействует вазоконстрикторному эффекту AngII, проявляет антифиброзные, антиоксидантные и антигипертрофические защитные свойства и способствует развитию ангиогенеза в поврежденной ткани при инфаркте миокарда и инсульте [19]. Экспрессия ACE2, по-видимому, защищает легкие от повреждения. Низкая активность ACE2 в легких способствует их воспалению и быстрой инфильтрации нейтрофилов, усиливающей воспаление. Ангиотензин-(1-9) продемонстрировал защитное действие на ремоделирование сердца и сосудов при COVID-19 [10].

Белки ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются в эндотелиальных клетках, что обуславливает их восприимчивость к SARS-CoV-2 в качестве клеток-мишеней. ACE2 является центральным негативным регулятором РААС [10, 18]. После проникновения

в клетку вирус устраняет ACE2 с поверхности клетки, ослабляет активность и защитные функции рецептора, что приводит к дисбалансу РААС. Следовательно, кроме легочных последствий, таких как ОРДС, инактивация ACE2 имеет большой потенциал ухудшать здоровье сердечно-сосудистой системы [33, 34]. Низкая экспрессия ACE2, вызванная различными причинами (пожилой возраст, диабет, гипертония), увеличивает тяжесть инфекции SARS-CoV-2 [35]. Это согласуется с эпидемиологической статистикой, показывающей, что большинство пациентов с серьезными и фатальными проявлениями COVID-19 — это пожилые люди и пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями [36]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с различными факторами риска, такими как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, диабет и пожилой возраст, обнаружен дефицит ACE2. Таким образом, подавление активности ACE2 вирусом может быть особенно вредным для людей с исходным дефицитом ACE2. Дальнейшее снижение экспрессии ACE2 после заражения SARS-CoV-2 может усилить дисбаланс между защитной и неблагоприятной ролью РААС. Нарушение регуляции этой оси в легких приводит к тромботическим и воспалительным состояниям [35]. Повышенный калийурез как маркер активации РААС может быть связан с высоким уровнем AngII у пациентов с COVID-19 [37].

Помимо РААС, ACE2 связан с калликреин-кининовой системой, активация которой приводит к высвобождению брадикинина и играет важную роль в воспалительном процессе. Одна из функций ACE2 — гидролиз активного метаболита брадикинина ([des-Arg973]-bradykinin, DABK). После связывания SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 для входа в клетку происходит потеря функции ACE2, вызванная эндоцитозом и активацией протеолитического расщепления и процессинга ACE2 [4, 10]. Инвазия SARS-CoV-2 снижает экспрессию ACE2, подавляет его защитные, в том числе противовоспалительные, функции и усиливает эффекты AngII у инфицированных пациентов [35, 38], приводя к легочному воспалению, тромбозу и острому повреждению почек [3]. Снижение уровней и ослабление активности ACE2 из-за вирусной инфекции приводит к нарушению инактивации DABK, усилению передачи сигналов через рецептор брадикинина B1R (bradykinin B1 receptor) и активации калликреин-кининовой системы через B1R, что в свою очередь увеличивает привлечение лейкоцитов и экстравазацию жидкости

в легких. Блокирование продукции брадикинина или его рецепторов может открыть новое терапевтическое окно для лечения COVID-19-ассоциированного ОРДС, особенно до того, как заболевание перейдет в необратимую стадию [39].

Калликреины обнаружены во многих тканях человека, в том числе в эпителии верхних и нижних дыхательных путей. Существуют два классических пути образования кининов — плазменный и тканевый. Субстратом плазменного калликреина является брадикинин, а субстратом тканевых калликреинов — низкомолекулярный кининоген, приводящий к образованию декапептида лизилбрадикинина (каллидина). После активации фактора FXIIa калликреин плазмы расщепляет брадикинин, высвобождая нонапептид брадикинин-1-9. Во время воспаления плазмин усиливает расщепление брадикинина калликреином плазмы. Каллидин и его активный метаболит DABK связываются с двумя разными рецепторами: каллидин является лигандом рецептора B2 (B2R), DABK — основной агонист рецептора B1R. B2R конститутивно экспрессируется в клетках млекопитающих (например, эндотелиальных и гладкомышечных клетках), тогда как экспрессия B1R в основном индуцируется цитокинами во время инфекций и иммунопатологии. Через B2R брадикинин активирует сигнальные пути, что приводит к расширению и увеличению проницаемости сосудов, развитию отеков, гипотонии, боли, лихорадке — типичным клиническим признакам COVID-19. Брадикинин является одним из самых мощных медиаторов воспаления, способным стимулировать продукцию супероксидных радикалов, оксида азота, гистамина, арахидоновой кислоты, простагландина E2, простациклина, воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1 и 6 (interleukin, IL-1, IL-6), фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF- α), и тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, t-PA). О тесной связи калликреин-кининовой системы и РААС свидетельствует тот факт, что B2R образует гомо- и гетеродимеры с несколькими рецепторами РААС, участвующие в регуляции некоторых физиологических функций, включая регуляцию риска тромбоза. B1R опосредует несколько реакций, включая вазодилатацию, гипотонию и повышенную проницаемость сосудов — все это типичные особенности COVID-19. У инфицированных вирусом SARS-CoV-2 людей повышена экспрессия генов калликреинов и рецепторов брадикинина [40].

На роль брадикинина в патогенезе COVID-19 указывают некоторые клинические особенности, наблюдаемые у пациентов. F.L. van de Veerdonk и соавт. [41] полагают, что ангионевротический отек легких из-за активации рецепторов брадикинина B1R и B2R на эндотелиальных клетках легких является важной особенностью COVID-19 и что блокирование этих рецепторов и ингибирование активности плазматического калликреина на ранних стадиях заболевания может предотвратить ОРДС. В отличие от B2R, рецептор B1R на эндотелиоцитах активируется провоспалительными цитокинами. Потеря активности ACE2 при остром повреждении легких приводит к усилению B1R-зависимого сигнала, повышению сосудистой проницаемости и ангионевротическому отеку. Ангионевротический отек является симптомом уже ранней стадии заболевания и может объяснить типичные компьютерные томограммы и ощущение пациентов, что они тонут. У некоторых пациентов это сопровождается клиническим обострением заболевания примерно на 9-й день из-за образования антител против S-белка коронавируса, что может способствовать прогрессированию заболевания за счет притока иммунных клеток и провоспалительных цитокинов. Параллельно воспаление вызывает усиление экспрессии B1R, которое приводит к продолжающейся дисфункции ACE2 в легких из-за персистенции вируса. При этом ключевая роль отведена брадикинину и DABK. РААС строго контролирует кининовую систему. ACE расщепляет брадикинин, а ACE2 расщепляет DABK. Таким образом, ACE и ACE2 действуют как регуляторные тормоза в кининовой системе. Когда ACE2 соединяется с SARS-CoV-2 и интернализируется в клетку во время инфекции, внеклеточные уровни и функции фермента снижаются, в результате брадикининовый сигналинг переходит в режим перегрузки [40].

Этот молекулярный механизм COVID-19, получивший название «брадикининовый шторм», обеспечивает точки терапевтического вмешательства, которые могут быть устранены с помощью существующих фармацевтических препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, US FDA). Например, икатибант (торговая марка Firazyr) представляет собой антагонист брадикининовых рецепторов. Экаллантин, мишенью которого является калликреин, подавляет продукцию брадикинина. Анализ экспрессии генов в клетках брон-

хоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 выявляет критический дисбаланс в PAAC, представленный снижением экспрессии ACE в сочетании с увеличением экспрессии ACE2, ренина, ангиотензина, ключевых рецепторов PAAC и калликреиновых ферментов, а также обоих рецепторов брадикинина. Этот нетипичный паттерн PAAC повышает уровни брадикинина во многих тканях и органах и вызывает гипотонию, вазодилатацию и увеличение проницаемости сосудов. Вызванное брадикининовым штормом истечение жидкости в легкие в сочетании с избытком гиалуроновой кислоты приводит к образованию гелеобразного вещества, которое нарушает газообмен в легких пациентов с тяжелой COVID-19. Таким образом, брадикининовый шторм может быть ответственным за наиболее серьезные симптомы COVID-19. Авторы считают, что патология COVID-19 является результатом скорее брадикининового, нежели цитокинового шторма (хотя эти два явления не являются взаимоисключающими) [42].

ИММУННАЯ СИСТЕМА

Нарушение регуляции иммунных ответов при COVID-19

SARS-CoV-2 может индуцировать иммунный ответ в две фазы: (1) ранний специфический приобретенный иммунный ответ для уничтожения вируса и подавления прогрессирования заболевания и (2) неконтролируемое воспаление как механизм, ответственный за развитие ОРДС. Инфекция SARS-CoV-2 запускает местный иммунный ответ, включая привлечение клеточных популяций врожденного иммунитета и генерацию вирусоспецифических адаптивных В- и Т-клеточных ответов, которые в большинстве случаев разрешают инфекцию с минимальным воспалением и повреждением легких. В течение трех недель после появления симптомов все пациенты дают положительный результат на антивирусный иммуноглобулин G (immunglobulin, IgG); сероконверсия на IgM и IgG может происходить последовательно или одновременно [12]. Большинство людей быстро выздоравливают от COVID-19, вырабатывая антитела к этой инфекции. Однако медленная реакция иммунной системы может иметь фатальные последствия, поэтому гуморальный ответ не исключает смерть. Решающее значение для прогноза имеет скорость заражения и иммунного ответа [5].

Активация иммунной системы и выработка воспалительных цитокинов необходимы для есте-

ственных противовирусных иммунных ответов. Вирус размножается и поражает ткани при неэффективных иммунных ответах. Связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 и репликация вируса в клетках легких приводят к апоптозу эпителиальных и эндотелиальных клеток, пироптозу лимфоцитов и макрофагов, трансудации и воспалению в нижних дыхательных путях, которое запускается антигенпрезентирующими клетками [43]. Вирус проникает в макрофаги, и они представляют вирусный антиген Т-лимфоцитам CD4+, высвобождая IL-12 для дальнейшей активации Т-хелперов 1 (Th1). Активированные Th1-клетки стимулируют В-лимфоциты к выработке антигенспецифических антител и цитотоксические Т-клетки-киллеры CD8+ против инфицированных клеток-мишеней, содержащих вирусный антиген [44]. Т-клетки CD8+ обладают цитотоксическим эффектом как прямого действия, так и за счет продукции провоспалительных цитокинов. У пациентов с COVID-19 уровни цитокинов и хемокинов повышены. Однако гиперактивация иммунной системы во время инфекции COVID-19 приводит к резкому увеличению циркулирующих уровней провоспалительных цитокинов — цитокиновому шторму, который клинически характеризуется системным воспалением, гиперферритинемией, нарушением гемодинамики и полиорганной недостаточностью [3]. Цитокиновый шторм стимулирует некроз или апоптоз Т-лимфоцитов, особенно в случаях тяжелого течения заболевания. Следовательно, неограниченное воспаление вредит клиренсу вируса, способствуя истощению Т-клеток CD4+ и CD8+ [45, 46]. SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать и реплицироваться в В- и Т-лимфоцитах, запуская в них апоптоз [47], более выраженный в Т-клетках CD8+ [48]. Во время инфекции SARS-CoV-2 у пациентов наблюдаются системные симптомы различной степени тяжести, которые связаны с агрессивной воспалительной реакцией и высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов. У пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой COVID-19 повышен уровень циркулирующих IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-15, IL-18, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF, TNF- α и VEGF. Исследования, анализирующие профили цитокинов у пациентов с COVID-19, показали прямую корреляцию между цитокиновым штормом и повреждением легких, ОРДС, полиорганной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом [49–53].

При дисрегулируемых иммунных ответах прямой цитопатический эффект SARS-CoV-2 может вызывать пироптоз — наиболее иммуногенную и высоковоспалительную форму программированной гибели клеток с высвобождением эндогенных сигналов опасности (например, вирусной РНК), которые распознаются макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. Возникает каскад местного воспаления, характеризующийся секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов и привлечением моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов, которые опосредуют обширную патологию, достигающую кульминации в виде ОРДС [12]. Цитокиновый шторм выливается в кровоток, о чем свидетельствуют высокие сывороточные уровни воспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 α , TNF α и хемокинов CCL2, CCL3, CXCL10 у пациентов с тяжелой формой COVID-19, который может привести к септическому шоку и полиорганной недостаточности [48]. Провоспалительные цитокины также могут вызывать синдром повышенной проницаемости капилляров, тромбоз, ДВС-синдром [54]. Активация макрофагов цитокинами приводит к эритрофагоцитозу, анемии, нарушению сосудистого гемостаза и полиорганной недостаточности [55]. Тяжелое повреждение легких у некоторых пациентов с COVID-19 объясняется гиперактивацией провоспалительных Th17, высокой цитотоксичностью Т-клеток CD8+ и низким уровнем интерферонового ответа на SARS-CoV-2 [49, 56]. Независимо от того, является ли цитокиновый шторм частью синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS) или вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, также называемого синдромом активации макрофагов, результатом является стойкое повышение уровней воспалительных цитокинов [52].

Считается, что для эффективного контроля инфекции SARS-CoV-2 необходимы как цитотоксические, так и гуморальные адаптивные реакции. Вирусспецифичные Т-клетки имеются у большинства пациентов, и величина антигенспецифичных Т-клеточных ответов не связана с тяжестью заболевания. Однако у некоторых пациентов индуцируется чрезмерный выброс цитокинов по неизвестным в настоящее время причинам, что вызывает цитокиновый шторм, который приводит к тяжелому поражению легких и ОРДС [57]. В конечном итоге, в 70% летальных исходов смерть вызвана дыхательной недостаточностью из-за ОРДС и в 28% — полиорганной недоста-

точностью, связанной с сепсисоподобным цитокиновым штормом [58].

Цитокиновый шторм связан с гипервоспалительным повреждением органов во время COVID-19. Исследования пациентов с COVID-19 выявили взаимосвязь между тяжестью заболевания и притоком клеток врожденного иммунитета и воспалительных цитокинов [50, 56, 59]. Кроме того, инфицированные SARS-CoV-2 мононуклеарные клетки периферической крови от здоровых доноров показали повышенную продукцию провоспалительных цитокинов. Понимание молекулярного пути, по которому SARS-CoV-2 вызывает гиперактивную воспалительную реакцию, имеет решающее значение для разработки эффективных терапевтических подходов. Ни один из цитокинов индивидуально не индуцирует гибель макрофагов даже в 10-кратной концентрации. Однако цитокиновый коктейль-1 (IL-6, IL-18, IFN- γ , IL-15, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β и IL-2) индуцирует ее. Это означает, что для клеточной гибели необходима синергическая передача цитокиновых сигналов. Чтобы идентифицировать цитокины, участвующие в этой синергии, были испытаны все возможные сочетания двух цитокинов. Из 28 испытанных пар только комбинация TNF- α и IFN- γ вызывает гибель клеток в такой же степени, как коктейль-1. Обработка клеток коктейлем-2, в котором отсутствуют TNF- α и IFN- γ , не приводит к аналогичным уровням их гибели. TNF- α и IFN- γ могут синергически взаимодействовать с коктейлем-2, вызывая гибель клеток. Однако добавление TNF- α или IFN- γ по отдельности к коктейлю-2 не приводило к гибели клеток, что дополнительно подтверждает, что синергия между TNF- α и IFN- γ имеет решающее значение для индукции клеточной гибели. Комбинация TNF- α с IFN- α , IFN- β или IFN- λ не вызвала высоких уровней гибели клеток, т.е. для координации с TNF- α важен сигналинг именно IFN типа II. Кинетика клеточной гибели, индуцированной костимуляцией TNF- α и IFN- γ , пропорциональна их концентрациям. Комбинированная продукция TNF- α и IFN- γ индуцирует гибель воспалительных клеток путем пироптоза, апоптоза и некроптоза. Сигнальная ось STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) / IRF1 (interferon regulatory factor), активированная совместным действием TNF- α и IFN- γ , активирует экспрессию индуцибельной нитрооксидсинтетазы iNOS (nitric oxide synthase 2, NOS2) и продукцию оксида азота (NO). Фармакологическая и генетическая делеция этого пути ингибирует пироптоз, апоптоз и некроптоз

в макрофагах и защищает их от индуцированного TNF- α и IFN- γ летального цитокинового шока.

Нейтрализация *in vivo* TNF- α и IFN- γ в моделях заболеваний, связанных с цитокиновым штормом, обеспечивает существенную защиту от инфекции SARS-CoV-2, сепсиса и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Блокада сигнального пути воспалительной гибели клеток, индуцированной вирусом SARS-CoV-2, может принести пользу пациентам с COVID-19 и синдромами, вызванными цитокиновым штормом, за счет ограничения воспаления и повреждения тканей. Полученные данные представляют молекулярное описание термина «цитокиновый шторм» и открывают новые возможности для лечения других инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, в которых синергия TNF- α и IFN- γ играет ключевую патологическую роль. Эти данные получили экспериментальное подтверждение. В мышинной модели (TNF- α + IFN- γ)-индуцированного шока, который имитирует симптомы COVID-19, введение не одного, а только комбинации TNF- α и IFN- γ приводит к синергической смертности. У этих мышей отмечены усиленный приток воспалительных клеток в собственную пластинку кишечника и накопление нейтрофилов в капиллярах легкого. Комбинация TNF- α и IFN- γ вызывает повреждение легких и кишечника, активируя медиаторы апоптоза в кишечных криптах и легких мышей. Клеточная гибель, опосредованная каспазой-8 и STAT1, является движущей силой летальности у мышей, подвергшихся (TNF- α + IFN- γ)-индуцированному цитокиновому шоку. Подавление гибели воспалительных клеток, управляемой осью STAT1/каспаза-8, предотвращает (TNF- α + IFN- γ)-опосредованную патологию и смерть *in vivo*. Мыши, которым инъецировали нейтрализующие антитела против TNF- α и IFN- γ , на 100% защищены от смерти во время (TNF- α + IFN- γ)-индуцированного шока, т.е. эти антитела эффективно нейтрализовали TNF- α и IFN- γ *in vivo* в модели COVID-19 [60].

Одним из механизмов, связывающих цитокиновый шторм с повреждением органов, является гибель клеток путем пироптоза, апоптоза и некроптоза. Пироптоз осуществляется белками семейства гасдерминов через опосредованное каспазами-1/4/5/8/11 расщепление порообразующей молекулы гасдермина D (GSDMD); или опосредованное гранзимом А расщепление гасдермина В (GSDMB). Апоптоз осуществляется каспазами-3/7 после активации инициаторных каспаз-8/9/10. Некроптоз осуществляется с помощью RIPK3(receptor-interact-

ing serine/threonine protein kinase)-опосредованной олигомеризации другой пороформирующей молекулы — MLKL (mixed lineage kinase domain-like), компонента «некрсомы» (протеинового комплекса, который запускает индуцированную фактором TNF гибель клеток). Пироптоз и некроптоз идентифицированы как литические формы воспалительной гибели клеток, которые высвобождают цитокины и другие клеточные факторы, чтобы вызвать воспаление и предупредить иммунные клетки о патогенном или стерильном поражении, в то время как классический апоптоз исторически считается неиммуногенным, позволяющим клеточному содержимому поглощаться и повторно использовать другими клетками. Однако в зависимости от стимула могут образовываться обширные перекрестные взаимодействия между пироптозом, апоптозом и некроптозом с общим названием «паноптоз» (PANoptosis), который является воспалительным по своей природе, поэтому определение природы гибели клеток, индуцированной комбинацией TNF- α и IFN- γ , и использование генетических данных для анализа активированных сигнальных путей и молекулярных механизмов имеют важное значение для определения терапевтических мишеней. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 и в макрофагах, обработанных *in vitro* TNF- α и IFN- γ , активированы гены, кодирующие факторы IRF1, IRF5, IRF7, и сигнальная протеинкиназа JAK2 (Janus kinase 2). Известно, что киназа JAK2 передает сигнал транскрипционным факторам STAT1 и IRF1, активирующим транскрипцию IFN- γ -индуцибельных генов. Макрофаги, лишённые STAT1 и IRF1, защищены от гибели, так как в них нарушены активация апоптозных каспаз-3/7/8, пироптозной молекулы GSDME, некроптозной молекулы MLKL, а также экспрессия iNOS и продукция NO [60].

R. Karki и соавт. [60] предложили новую парадигму для определения механизма цитокинового шторма. Среди цитокинов, индуцированных COVID-19, TNF- α и IFN- γ играют ключевую роль в повреждении жизненно важных органов. Блокирование IL-6 дает неоднозначные клинические результаты; блокирование других цитокинов также может оказаться неэффективным. Хотя подавление клеточной гибели в контексте вирусной инфекции сопряжено с риском увеличения выхода вируса из инфицированных клеток, чрезмерная гибель клеток вносит большой вклад в патологию заболевания, чем титр вируса. Пиковые титры вируса SARS-CoV-2 в респираторных путях могут

возникать еще до появления симптомов пневмонии. Исследование R. Karki и соавт. [60] очертило сигнальный путь, задействованный цитокинами TNF- α и IFN- γ , выделив ряд дополнительных потенциальных терапевтических мишеней — протеинкиназу JAK2 и ее эффекторы STAT1, IRF1, iNOS и NO. Таргетирование цитокинов — стимуляторов паноптоза вместе или по отдельности представляет собой самую непосредственную терапевтическую стратегию, так как антитела против TNF- α и IFN- γ уже одобрены для клинического использования [60]. Например, эмалалумаб — антитело против IFN- γ — одобрен FDA для лечения рефрактерного, рецидивирующего или прогрессирующего гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, в котором решающую роль играет опосредованная комбинацией TNF- α и IFN- γ патология [61]. В целом, идентификация этого критического пути (TNF- α + IFN- γ -индуцированной гибели воспалительных клеток обеспечивает множество лекарственных мишеней, которые можно исследовать на предмет эффективности их ингибирования при COVID-19, а также других инфекционных и воспалительных заболеваниях, которые включают в себя (TNF- α + IFN- γ)-индуцированный цитокиновый шторм, и служит основой для разработки научно обоснованных терапевтических стратегий для преодоления продолжающегося кризиса общественного здравоохранения [60].

Поскольку цитокиновый шторм многими авторами описывается как отличительный признак патологии COVID-19, продолжается ряд клинических испытаний для оценки эффективности цитокиновой блокады с использованием ингибиторов IL-6, IL-18, IL-1 α и IL-1 β [62–64]. Однако блокирование провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 и IL-6, имеет неоднозначный успех в лечении заболеваний, связанных с цитокиновым штормом. Кроме того, некоторые авторы сомневаются, действительно ли явление, наблюдаемое при COVID-19, представляет собой цитокиновый шторм, поскольку уровни провоспалительных цитокинов у этих пациентов ниже, чем у пациентов с другими состояниями, связанными с цитокиновым штормом, например сепсисом [65, 66].

Описание цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 побудило провести прямое сравнение COVID-19 с другими критическими заболеваниями, характеризующимися повышенными концентрациями цитокинов. М. Кох и соавт. [65] показали, что несмотря на наличие тяжелого легочного

повреждения, цитокиновый шторм у пациентов с COVID-19 наблюдается не всегда. Уровни воспалительных цитокинов TNF, IL-6 и IL-8 у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, находившихся в отделении интенсивной терапии и получавших искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), значительно ниже, чем у пациентов с бактериальным септическим шоком и ОРДС [66]. В исследование D.E. Leisman и соавт. [66] были включены группы пациентов с COVID-19 ($n=1245$), а также состояниями, не связанными с COVID-19: с сепсисом ($n=5320$), синдромом высвобождения цитокинов ($n=72$) и ОРДС ($n=2767$). У пациентов с тяжелым или крайне тяжелым COVID-19 средняя концентрация IL-6 в сыворотке составляла 37 пг/мл, у пациентов с синдромом высвобождения цитокинов, не связанным с COVID-19, почти в 100 раз выше (3110 пг/мл, $p < 0,0001$), у пациентов с сепсисом, не связанным с COVID-19, в 27 раз выше (984 пг/мл, $p < 0,0001$) и у пациентов с ОРДС, не связанным с COVID-19, в 12 раз выше (460 пг/мл, $p < 0,0001$). Эти данные ставят под сомнение роль цитокинового шторма в дисфункции органов, вызванной COVID-19. Они показывают, что цитокиновый шторм не описывает надлежащим образом среду, в которой возникает дисфункция органов, вызванная COVID-19. В отчетах о вскрытии неизменно отмечается широкое распространение SARS-CoV-2 в различных тканях. В этом контексте стоит учитывать, что лимфопения и преимущественно гипоиммунное состояние с последующим вирусным поражением тканей и дисрегулируемым воспалением согласуется как с клиническими и патологическими отклонениями при COVID-19, так и с высокими концентрациями циркулирующих реагентов острой фазы [66].

Макрофаги представляют собой еще один источник цитокинового шторма. Системный цитокиновый профиль, наблюдаемый у пациентов с COVID-19, сравнили с синдромом активации макрофагов, который обычно характеризуется неконтролируемой активацией и размножением макрофагов [67]. Помимо резидентных макрофагов легких, в бронхоальвеолярной жидкости пациентов с тяжелой COVID-19 обнаружено множество провоспалительных макрофагов, повышенные уровни цитокинов IL-1 β и IL-6, а также хемокиновых рецепторов, что указывает на привлечение воспалительных моноцитов и нейтрофилов [68]. Гиперактивация макрофагов ответственна за повышенную экспрессию «рецептора смерти» FAS (first apoptosis signal) на T-клетках и тяжелую лимфо-

пению, наблюдаемую более чем у 80% пациентов [69] и связанную с риском ОРДС [70]. К истощению Т-лимфоцитов и лимфопении приводит повышенная экспрессия белка PD-1 (programmed cell death protein 1) на Т-клетках у пациентов с COVID-19, свидетельствующая о количественном и функциональном (анергия) истощении Т-клеток и неэффективном иммунном контроле над репликацией вируса, которые способствуют прогрессированию заболевания [12, 46, 71]. Посмертное вскрытие пациентов с COVID-19 показало массивный апоптоз Т-клеток в лимфатических узлах и селезенке и отсутствие герминальных центров, необходимых для выработки долгосрочного иммунитета [69, 72, 73].

Протеомный анализ 17 фенотипически разнообразных клеточных линий, происходящих из легких, печени, кишечника, почек, сердца и мозга человека, выявил универсальное подавление сигналов интерферона после заражения SARS-CoV-2. Анализ сигнального пути JAK-STAT — ключевого компонента интерферонового ответа — в широком диапазоне клеточных систем обнаружил, что некоторые компоненты этого каскада атакованы вирусом SARS-CoV-2, что привело к десенсибилизации клеток к интерферону. Вирус SARS-CoV-2 быстро отключает его и тем самым подавляет иммунную защиту и снижает чувствительность клеток к лечению интерфероном. Исследование динамики изменений показало, что большинство компонентов каскада JAK-STAT истощились на ранней стадии заражения, что указывает на быстрое активное подавление их экспрессии в отличие от генерализованного ингибирования генов, наблюдаемого на поздних стадиях заражения. Эти данные раскрывают одну из стратегий иммунного уклонения SARS-CoV-2 и создания благоприятной среды для его репликации в различных типах тканей. Эти результаты показывают, что подавление сигналов интерферона является механизмом, широко используемым SARS-CoV-2 в различных тканях для уклонения от противовирусного врожденного иммунитета, и что таргетирование медиаторов уклонения вируса от иммунитета может блокировать его репликацию у пациентов с COVID-19. Кроме того, протеомный анализ выявил дифференциальную экспрессию около 5000 белков — сотен белков в каждой клеточной линии. Среди клеточных белков, экспрессия которых подавлена во всех клеточных линиях, протеинкиназа JAK1 (Janus kinase 1) — ключевая сигнальная молекула интерферонов и других цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6 и IL-7). Компо-

ненты убиквитинового пути (SP22, UBL5, UBE2C), медиаторы воспаления (хемокины CXCL1, CXCL5, CXCL8 и CXCL12), белки-регуляторы клеточного цикла обнаружены среди белков с подавленной экспрессией. Экспрессия IFI35 — негативного регулятора противовирусных реакций — активируется вирусом SARS-CoV-2 [14].

Один из самых ранних и мощных иммунных ответов — сигналинг IFN — представляет непосредственную угрозу для вирусов и может быстро устранить их из инфицированных клеток. Взаимодействие IFN с его рецепторным комплексом и последующая активация рецепторассоциированных JAK-киназ активирует экспрессию транскрипционных факторов белков STAT. Вирус SARS-CoV-2 ингибирует экспрессию рецептора IFN и киназы JAK и снижает чувствительность инфицированных клеток к лечению IFN. Самый сильный дозозависимый эффект замечен в инфицированных клетках кишечника, где фосфорилирование STAT ингибируется более чем на 90%. Возрастающие дозы IFN вызвали усиление фосфорилирования STAT в неинфицированных клетках, а в инфицированных наблюдался только незначительный эффект. В клетках, инфицированных SARS-CoV-2, нарушена транслокация STAT из цитоплазмы в ядро и полностью заблокирована индукция интерферон-стимулируемых генов (interferon-stimulated gene, ISG). Эти результаты показывают, что SARS-CoV-2 переводит инфицированные клетки в состояние, нечувствительное к интерферону [14].

Врожденные ошибки в передаче сигналов IFN и наличие аутоантител к IFN предрасполагают к тяжелому течению COVID-19 [74, 75]. SARS-CoV-2 обладает набором механизмов противодействия эффекторным функциям интерферона — ингибированию передачи сигналов IFN, экспрессии вирусных сенсоров и других сигнальных молекул. Общий результат этого ингибирования — непрерывное распространение вируса в разных тканях. D.Y. Chen и соавт. [14] показали, что к тому времени, когда пациент с COVID-19 получает IFN, большое количество клеток инфицировано вирусом, и лечение интерфероном может не дать эффекта, поэтому время начала терапии IFN будет ключевым фактором, определяющим результат. Раннее использование IFN является защитным, тогда как его позднее введение ассоциировано с замедленным выздоровлением и повышенной смертностью [76]. Масштабное клиническое исследование SOLIDARITY, проводимое Всемирной организацией здравоохранения

в 30 странах, не показало защитного эффекта IFN у госпитализированных пациентов с поздней стадией COVID-19 [77].

Следует отметить, что активация пути JAK-STAT стимулирует выработку IL-6 и других воспалительных цитокинов, которые привлекают иммунные клетки к месту инфекции, чтобы уничтожить инфицированные клетки. Ингибирование оси JAK-STAT вирусом SARS-CoV-2 подавляет выработку цитокинов, тем самым нарушая своевременный воспалительный ответ. Сигналинг IFN участвует во взаимодействии между врожденным и адаптивным иммунитетом. Потеря связи между этими двумя ветвями иммунитета вызывает тяжелое заболевание у пациентов с COVID-19 [78, 79]. Исследование, в котором изучали периферическую кровь пациентов с COVID-19 разной степени тяжести, также показало сильную корреляцию между нарушением ответа на IFN и клиническим исходом инфекции [56]. Это исследование раскрывает феномен индуцированной вирусом SARS-CoV-2 десенсибилизации к IFN как основу патогенеза COVID-19 и подавления врожденного и адаптивного иммунитета.

Экспрессия ACE2 в лимфоцитах превращает их в потенциальные мишени для SARS-CoV-2, что приводит к гибели Т-клеток CD4+ и CD8+, дисбалансу как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов, гиперактивации нейтрофилов и макрофагов и отсроченному клиренсу вируса. В контексте COVID-19-ассоциированной лимфопении наблюдаются (1) гибель инфицированных лимфоцитов и (2) разрушение вирусом лимфатических органов. Посмертный анализ лимфатических узлов и селезенки подтвердил апоптоз лимфоцитов и макрофагов CD169+ у пациентов с COVID-19 [3]. Воспаление может усиливать экспрессию ACE2 на макрофагах [48], увеличивая их восприимчивость к вирусу. Установлена роль макрофагов CD169+, которые содержат вирусный нуклеокапсидный белок, в качестве медиаторов гибели активированных лимфоцитов [12]. Несмотря на абсолютное сокращение общего количества Т-лимфоцитов, включая Т-клетки CD4+ и CD8+, основное сокращение наблюдается среди Т-хелперов памяти и регуляторных клеток, в то время как количество наивных Т-клеток и Th17 даже увеличивается [73, 80, 81]. На фоне уменьшения абсолютного количества Т-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов при тяжелой и крайне тяжелой COVID-19 усиливается нейтрофильный ответ, что приводит к увеличению соотношения нейтрофилов и лимфоцитов [80].

Чтобы получить целостное представление о различиях между тяжелой и легкой патологией COVID-19 и интегрировать вклады всех основных типов иммунных клеток, включая нейтрофилы, моноциты, тромбоциты, лимфоциты, а также сыновотки, A.J. Combes и соавт. [82] выполнили анализ отдельных клеток цельной крови. Секвенирование РНК единичных лейкоцитов подтвердило положительную связь между количеством нейтрофилов и тяжестью заболевания и обратную корреляцию для лимфоидных популяций. Пациенты с легкой формой заболевания COVID-19 демонстрируют скоординированный паттерн экспрессии ISG во всех клеточных популяциях, и эти клетки системно отсутствуют у пациентов с тяжелым заболеванием. Среди нейтрофилов идентифицирована популяция ISG-экспрессирующих клеток, количество которых существенно различается у пациентов с легкой/умеренной и тяжелой формой COVID-19. Генная сигнатура ISG включает в себя гены, кодирующие главные противовирусные регуляторы ISG15 и IFITM3 (IFN-inducible transmembrane protein 3), которые ограничивают проникновение вируса в цитозоль.

Среди мононуклеарных фагоцитов (моноциты, макрофаги, дендритные клетки и плазматцитоидные дендритные клетки) выявлены 7 кластеров транскрипционно различных субпопуляций с гетерогенным количеством ISG и уникальными молекулярными идентификаторами для каждого кластера. Популяции классических ISG-экспрессирующих моноцитов и нейтрофилов идентифицированы как обогащенные у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Количество плазматцитоидных дендритных клеток, которые являются продуцентами интерферона IFN- α , также обычно увеличено у этих пациентов, хотя статистически незначимо. Экспрессия моноцитами ISG+ генов, связанных с гликолизом и окислительным фосфорилированием, свидетельствует о наличии бактериального сепсиса. Анализ дифференциальной экспрессии генов продемонстрировал, что ISG являются доминирующими генами, ассоциированными с легким и умеренным фенотипом COVID-19. У всех пациентов с легкой/умеренной степенью тяжести COVID-19 отмечена корреляция частоты ISG-экспрессирующих клеток (моноцитов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов). Для пациентов с тяжелым течением COVID-19 характерно высокое соотношение субпопуляций нейтрофилов S100A12+ к нейтрофилам ISG+ [82].

Сравнение цитокиновых ответов, вызванных вирусами H5N1, H7N9, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, обнаруживает специфическую для SARS-CoV-2 дисрегуляцию ответа IFN типа I и его цитокиновых сигнатур. Инфекция вирусов гриппа H5N1 и H7N9, коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV вызывает раннюю индукцию IFN типа I, тогда как ответ IFN типа I на инфекцию SARS-CoV-2 проявляется слабо, если вообще проявляется [83]. Исследование уровней IFN- α в сыворотке обнаружило, что у лиц с легкой/умеренной формой инфекции продукция этого цитокина в среднем больше, чем у пациентов с тяжелой формой, что согласуется с более высокой численностью популяций клеток ISG+, хотя некоторые пациенты с тяжелым заболеванием продуцируют высокие уровни IFN- α . Популяции клеток, экспрессирующих ISG, ассоциированы с легкой формой COVID-19, более низкими уровнями белка сурфактанта SP-D (индикатор повреждения альвеолярного эпителия) в плазме и лишь незначительно — с уровнями IL-6. Кластеризация большинства клеточных субпопуляций ISG+ положительно коррелирует с множеством факторов, указывающих на сильный ответ Th1 и ISG (CXCL1/6/10/11, TNF- β , IL-12B, MCP-2/4), и негативно — с другими (CCL23, MMP10, HGF). Неожиданным антикоррелятом состояния стала концентрация сывороточных антител против белков SARS-CoV-2 Spike и Nucleocapsid. Эта антикорреляция была глубокой, и авторы сочли парадоксальным, что тяжелобольные пациенты имеют более высокие уровни потенциально нейтрализующих антител. Это явно противоречит тому, что вирусная нагрузка связана с тяжестью и смертностью при COVID-19. Поскольку высокие титры антител и снижение вирусной нагрузки являются признаком более поздних стадий заболевания, выдвинута гипотеза о том, что в этих случаях легкое/умеренное течение заболевания, характеризующее высокой частотой сигнатур ISG, предшествует тяжелой стадии болезни. Однако титры антител у пациентов с тяжелой формой заболевания стабильно выше по сравнению с легкой/средней степенью тяжести даже через 2 недели после появления симптомов, и только у 10% пациентов с легкой/средней COVID-19 может развиваться тяжелое заболевание. Более того, отсутствует статистическая корреляция между числом дней от начала заболевания и наличием популяций клеток ISG+, что свидетельствует против простой временной зависимости между легким/умеренным и тяжелым состоянием [82].

Нарушение иммунной толерантности

Исследование сыворотки тяжелых пациентов демонстрирует, что они продуцируют антитела с множеством типов специфичности против интерферонстимулированных клеток, и что эти антитела функционально блокируют образование ISG-экспрессирующих клеток, ассоциированных с легкой формой заболевания. Чрезмерный гуморальный ответ и продукция аутоантител (ауто-АТ) настраивают иммунную систему против самой себя у многих пациентов с COVID-19, и это определяет мишени для иммунотерапии, позволяющей иммунной системе обеспечить противовирусную защиту. Фенотипические различия двух групп пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 могут отражать или зависеть от системных факторов, влияющих на все клеточные популяции. Оказалось, что сыворотка 10% пациентов содержит антитела против IFN- α [82], что согласуется с результатами исследования P. Bastard и соавт. [74], в котором они также обнаружены у 10,2% пациентов с COVID-19. Люди, у которых отсутствуют определенные интерфероны, более восприимчивы к инфекционным заболеваниям. Система аутоантител подавляет ответ IFN, чтобы предотвратить повреждение от воспаления, вызванного патогенами. У 10,2% (101 из 987) пациентов с угрожающей жизни COVID-19 — в 30 раз больше, чем в общей популяции, — в начале тяжелого течения заболевания имелись высокие титры нейтрализующих ауто-IgG против IFN- ω (13 пациентов), против 13 типов IFN- α (IFN- α 1, α 2, α 4, α 5, α 6, α 7, α 8, α 10, α 13, α 14, α 16, α 17, α 21; 36 пациентов) и против обоих интерферонов (IFN- α и IFN- ω ; 52 пациента), 19 из них имели ауто-АТ против IFN- β . Эти ауто-АТ нейтрализуют высокие концентрации соответствующих интерферонов типа I и их способность блокировать инфекцию SARS-CoV-2 *in vitro*. До пандемии они присутствовали только у 4 из 1227 (0,33%) здоровых людей. Эти ауто-АТ не обнаружены у людей с бессимптомной или легкой инфекцией SARS-CoV-2 ($p < 10^{-16}$); 1,5% пациентов с тяжелой COVID-19 и аутоантителами против IFN типа I также имели ауто-АТ против других цитокинов (IFN- γ , GM-CSF, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-22, IL-17A, IL-17F и/или TNF β), при этом 95 (94%) пациентов с жизнеугрожающей пневмонией из 101 пациента с ауто-АТ были мужчинами. Все протестированные пациенты имели низкие или неопределимые уровни IFN- α в сыворотке во время острой фазы заболевания. В-клеточная аутоиммунная фенокопия врожденных дефектов IFN типа I является причиной

жизнеугрожающей COVID-19-ассоциированной пневмонии как минимум у 2,6% женщин и 12,5% мужчин; 49,5% пациентов с ауто-АТ были старше 65 лет по сравнению с 38% пациентов без ауто-АТ, т.е. частота циркулирующих ауто-АТ против IFN типа I увеличивается с возрастом. Уникальный возрастной профиль является одной из особенностей COVID-19, при которой смертность увеличивается вдвое каждые 10 лет после 50 лет жизни [5]. Эти данные отчасти объясняют преобладание мужчин среди пациентов с жизнеугрожающей COVID-19 и увеличение риска с возрастом и открывают путь для профилактики и лечения тяжелой COVID-19, включая плазмаферез, деплецию плазмобластов и введение рекомбинантных IFN типа I, не связывающихся аутоантителами (например, IFN- β) [74].

Ответ ауто-АТ проявляется у всех тяжелых пациентов и нацелен на популяции клеток ISG+ и их генерацию. Антитела у многих из этих пациентов обладают прямой специфичностью к детерминантам на поверхности ISG-экспрессирующих моноцитов. Как и почему в ходе инфекции SARS-CoV-2 нарушается толерантность к ISG, еще предстоит определить. Одним из кандидатов на роль модулятора В-клеточного ответа является прямое инфицирование моноцитов вирусом SARS-CoV-2. Если при раннем иммунном ответе белки ISG презентуются вместе с белками патогена, толерантность иммунной системы к белкам ISG может быть нарушена. И наоборот, инфицирование моноцитов вирусом может вызывать чрезмерные реакции В-клеток на многие антигены, а не только на те, которые образуются во время инфекции. Таргетирование чрезмерно многочисленных и аутореактивных В-клеток с помощью таких препаратов, как ритуксимаб, вероятно, может преодолеть глобальное подавление защитного ISG-опосредованного противовирусного иммунитета. Наличие циркулирующих нейтрализующих ауто-АТ против IFN- α тесно связано с низкими уровнями IFN- α в сыворотке. Плазма пациентов с нейтрализующими ауто-АТ против IFN типа I нейтрализует способность IFN- α 2 блокировать инфицирование клеток SARS-CoV-2 *in vitro* и *in vivo*, в отличие от плазмы здоровых людей и пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, без ауто-АТ [74]. Подобный блок генерации сигнатуры ISG в ответ на IFN- α наблюдался в разных клеточных популяциях, включая лимфоциты [82]. Эти данные свидетельствуют о том, что в крови пациентов содержится достаточно большое количество ауто-АТ, чтобы нейтрализовать соответствующие

IFN типа I и блокировать их противовирусную активность против SARS-CoV-2. Относительно некоторых пациентов с нейтрализующими ауто-АТ против IFN типа I известно, что эти антитела присутствовали у них до пандемии, следовательно, они являются причиной, а не следствием тяжелой инфекции SARS-CoV-2. Эти результаты имеют прямое клиническое значение. Во-первых, пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, могут быть обследованы на наличие ауто-АТ для выявления лиц, подверженных риску развития опасной для жизни пневмонии. Во-вторых, такие пациенты, выздоравливающие после тяжелой COVID-19, должны быть исключены из донорства рекомбинантной плазмы [74]. Удаление этих ауто-АТ восстанавливает индукцию экспрессии IFITM3 и общий выход интерферон-индуцированных моноцитов [82].

Как выяснилось, аутоантитела имеются у 60–80% госпитализированных больных COVID-19, особенно распространены антицитокиновые ауто-АТ, часто сразу к нескольким цитокинам, с большим количеством различных специфичностей, генерируемых у отдельных пациентов. У редких пациентов выявлены антитела IgG к ACE2. Некоторые виды аутоантител появились *de novo* после инфекции SARS-CoV-2. Авторы пришли к выводу, что SARS-CoV-2 вызывает развитие новых аутоантител IgG у значительной части госпитализированных пациентов с COVID-19 и что тяжелая форма COVID-19 может нарушить ауто толерантность. Один из самых важных вопросов, на которые нет ответа, — что приводит к потере толерантности и развитию аутоиммунитета у пациентов с COVID-19 и почему таргетируются определенные молекулы. Изучение этих механизмов продолжается [84].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

Инфекция SARS-CoV-2 приводит к широкому спектру клинических проявлений — от бессимптомных случаев до быстрого летального исхода. Тяжесть инфекции SARS-CoV-2 связана с нарушением регуляции иммунных реакций [18]. В начале эпидемии наиболее распространенными симптомами были одышка (более чем у 50% всех пациентов с COVID-19 [85, 86]), лихорадка и кашель, но теперь появляются новые особенности, вызванные самой вирусной инфекцией или ее последствиями [87]. Воспаление первоначально запускается в легких повреждением альвеолярных эпителиальных

клеток, вызванным SARS-CoV-2, что вызывает обширную инфильтрацию иммунных клеток. Этот местный воспалительный ответ вызывает синдром высвобождения цитокинов, известный как цитокиновый шторм, что приводит к гипервоспалению многих органов с последующим повреждением тканей и смерти пациентов [88]. Другие патофизиологические механизмы, такие как эндотелиоз, нарушение регуляции PAAC, тромбоз, лимфоцитопения, анергия Т-клеток, также могут способствовать заболеваемости [89, 90]. До 94% всех пациентов с COVID-19 имеют одно или несколько хронических (сопутствующих) заболеваний, из них наиболее частые — гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, диабет, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные патологии [91].

Гипогемоглобинемия, повреждение эндотелиального гликокаликса

При COVID-19 инфекция SARS-CoV-2 снижает концентрацию гемоглобина в крови и нарушает процесс транспорта кислорода гемоглобином, вызывая у больных кислородную недостаточность [92]. По данным W. Liu и H. Li [93], коронавирус атакует 1-бета-цепь гемоглобина, высвобождая из него ионы железа с образованием порфирина, так что все меньше и меньше гемоглобина будет доступно для газообмена. Кроме того, ионы железа (Fe^{2+} или Fe^{3+}), входящие в структуру оксигемоглобина, в свободном состоянии токсичны и увеличивают окислительный стресс крови. Когда SARS-CoV-2 разрушает гемоглобин, эти ионы попадают в кровь и ткани, где и начинаются основные эффекты вируса, снижается оксигенация и увеличивается гипоксия, что может объяснить одышку и усталость у некоторых пациентов после выздоровления, хотя их легкие были полностью очищены от вируса [94, 95]. О разрушении гемоглобина свидетельствует повышение сывороточных уровней ферритина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и скорости оседания эритроцитов [93]. Низкая сатурация даже при ИВЛ является дополнительным доказательством. Таким пациентам может потребоваться регулярное переливание крови или сыворотки крови при поддержке с помощью гипербарического кислорода [96]. Разрушение гемоглобина нарушает доставку кислорода к жизненно важным органам. Учитывая, что анемия относительно распространена у людей старше 60 лет, дальнейшее снижение оксигенации органов может отчасти объяснить повышенную смертность пожилых пациентов. Свя-

зывание вируса с гемоглобином приводит к высвобождению свободных радикалов и дальнейшей гипоксии и может вызвать сердечный приступ или остановку сердца [93]. В основе всего этого лежит повреждение эндотелиального гликокаликса из-за связывания сывороточного альбумина вирионом SARS-CoV-2. Низкий уровень альбумина был у 80% умерших пациентов с COVID-19 [5].

Сепсис и септический шок

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 [96]. Уровень кислорода в их крови резко падает, развивается одышка [97]. На изображениях компьютерной томографии в легких таких пациентов выявляется «матовое стекло». Обычно им требуется ИВЛ, и смертность среди них высока. Вскрытие показало, что альвеолы заполнены жидкостью, эукариотическим материалом и мертвой тканью легких [98]. Наряду с этой патологией, органная недостаточность почечной, печеночной и сердечно-сосудистой систем ускоряется сепсисом капиллярной сети. Тромбоз, полиорганная недостаточность и симптомы сепсиса позволяют диагностировать системный септический шок почти во всех случаях смерти. Механизм развития сепсиса является системным и проявляется синдромом повышенной проницаемости капилляров, окружающих альвеолы легких, и капилляров всех других органов. Эпителий выстлан гелеобразным слоем из взаимосвязанных белков — эндотелиальным гликокаликсом, что необходимо для поддержания капиллярной микроциркуляции, адсорбции и реадсорбции через капиллярные мембраны и распределения жидкости по тканям. Разрушение этого слоя приводит к сепсису и септическому шоку. Повреждение эндотелиального гликокаликса можно ограничить, поддерживая физиологическую концентрацию белка плазмы, особенно альбумина. Сывороточный альбумин транспортирует гормоны, свободные жирные кислоты и поддерживает онкотическое давление, но вирионы SARS-CoV-2 конкурентно связываются с альбумином, что нарушает его транспортную функцию и образование эндотелиального гликокаликса [5].

Гипоальбуминемия часто наблюдается у пациентов с такими состояниями, как диабет, гипертония и хроническая сердечная недостаточность,

т.е. у тех, кто наиболее уязвим для инфекции SARS-CoV-2. Гипоальбуминемия, коагулопатия и сосудистые заболевания связаны при COVID-19 и позволяют прогнозировать исход независимо от возраста. Гипоальбуминемия также является известным фактором сепсиса и ОРДС, когда жидкость накапливается в альвеолах. По мере распространения вирусных частиц соотношение между связанным и несвязанным альбумином увеличивается. Уменьшение количества питательных веществ провоцирует клеточный стресс и апоптоз. Таким образом, толерантность к вирусу зависит от транспорта нутриентов и количества свободного альбумина. Терапия альбумином для замены связанного альбумина и увеличения его общей концентрации в плазме и интерстициальной жидкости может облегчить системный сепсис и предотвратить смерть. При септическом шоке повреждение эндотелиального гликокаликса может вызвать воспаление эндотелия сосудов и неравномерное распределение микрососудистого кровотока, а также высвобождение оксида азота, который в норме участвует в регуляции сосудистого гомеостаза, но его неконтролируемое высвобождение ведет к повреждению эритроцитов и уменьшает способность крови переносить кислород [92].

Коинфекционные осложнения

Снижение эффекторной функции и числа клеток, участвующих в клиренсе патогенов, увеличивает риск коинфекции с другими вирусами, бактериями и грибами, особенно в случае длительной госпитализации пациентов с COVID-19. Уровень прокальцитонина, который считается маркером тяжелых бактериальных инфекций, не повышается у пациентов с неосложненной COVID-19 при поступлении, но его прогрессирующее повышение связано почти с 5-кратным повышением риска тяжелого течения заболевания [99]. Частота вторичной бактериальной или грибковой инфекции значительно повышена у пациентов с тяжелой формой COVID-19, общая частота коинфекции у больных COVID-19 оценивается в 8% [100]. Бактериемия выявлена у 12% пациентов, получавших инвазивную ИВЛ, и менее чем у 2% остальных пациентов [101]. Эти исследования, вероятно, недооценивают фактическую частоту коинфекции в данной популяции. Установлено, что 21% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, имеют и другой респираторный патоген, включая риновирус/энтеровирус и респираторно-синцитиальный вирус [102].

Еще одна особенность тяжелого течения COVID-19 связана с циркулирующей *митохондриальной ДНК* (МТ-ДНК), выделяемой поврежденными клетками солидных органов и вызывающей воспаление. Количественная оценка содержания циркулирующей МТ-ДНК в проспективно собранных образцах бесклеточной плазмы больных COVID-19 на момент обращения в больницу выявила ее резкое увеличение у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, которые в конечном итоге умерли. Многофакторный регрессионный анализ показал, что высокие уровни циркулирующей МТ-ДНК являются независимым фактором риска и ранним индикатором летальных исходов после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания, столь же надежным как клинически установленные показатели системного воспаления [103].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У большинства пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, симптомы отсутствуют, или у них развиваются легкие или умеренные симптомы, и они выздоравливают через 1–2 недели. Однако приблизительно у 20% пациентов развивается пневмония, а 5% пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью нуждаются в искусственной вентиляции легких и попадают в отделения интенсивной терапии.

До сих пор не существует специфической терапии COVID-19. Одним из факторов, определяющих отсутствие эффективных методов лечения и лекарств, является неизученность патофизиологии 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.

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, включая рецепторы и ферменты, и контроль иммунных ответов — перспективные стратегии для уменьшения полиорганной дисфункции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Щербак С.Г., Голота А.С. — написание текста статьи; Шнейдер О.В., Вологжанин Д.А. — написание и редактирование текста статьи; Камилова Т.А. — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Author contribution. Golota A.S., Shcherbak S.G. — writing of the article; Shneider O.V., Vologzhanin D.A. — revision and writing of the article; Kamilova T.A. — search and analytical work, revision of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Mohandas S, Vairappan B. SARS-CoV-2 infection and the gut-liver axis. *J Dig Dis*. 2020;21(12):687–695. doi: 10.1111/1751-2980.12951
3. Ahmadian E, Khatibi SM, Soofiyani SR, et al. COVID-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2021;31(3):e2176. doi: 10.1002/rmv.2176
4. 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
5. Johnson AS, Fatemi R, Winlow W. SARS-CoV-2 bound human serum albumin and systemic septic shock. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:153. doi: 10.3389/fcvm.2020.00153
6. Trypsteen W, van Cleemput J, van Snippenberg W, et al. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review. *PLoS Pathog*. 2020;16(10):e1009037. doi: 10.1371/journal.ppat.1009037
7. Satarker S, Nampoothiri M. Structural proteins in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. *Arch Med Res*. 2020;51(06):482–491. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.012. 291
8. Ackermann M, Verleden SE, 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
9. Cabibbo G, Rizzo GE, Stornello C, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver. *J Viral Hepat*. 2021;28(1):4–11. doi: 10.1111/jvh.13440
10. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456–1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
11. Lax SF, 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;173(5):350–361. doi: 10.7326/M20-2566
12. Rosen HR, O'Connell C, Nadim MK. Extrapulmonary manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26595. doi: 10.1002/jmv.26595
13. Wang J, Saguner AM, An J, et al. Dysfunctional coagulation in COVID-19: from cell to bedside. *Adv Ther*. 2020b;37(7):3033–3039. doi: 10.1007/s12325-020-01399-7
14. Chen DY, Khan N, Close BJ, et al. SARS-CoV-2 desensitizes host cells to interferon through inhibition of the JAK-STAT pathway. *bioRxiv*. 2020;2020.10.27.358259. doi: 10.1101/2020.10.27.358259
15. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x
16. Unudurthi SD, Luthra P, Bose RJ. Cardiac inflammation in COVID-19: Lessons from heart failure. *Life Sci*. 2020; 260:118482. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118482
17. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1804–1806. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa311
18. Gencer S, Lacy M, Atzler D, et al. Immunoinflammatory, thrombohaemostatic, and cardiovascular mechanisms in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1629–1641. doi: 10.1055/s-0040-1718735
19. Barker H, Parkkila S. Bioinformatic characterization of angiotensin-converting enzyme 2, the entry receptor for SARS-CoV-2. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240647. doi: 10.1371/journal.pone.0240647
20. Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020;370(6518):861–865. doi: 10.1126/science.abd3072
21. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507
22. Huang N, Perez P, Kato T, et al. Integrated single-cell atlases reveal an oral SARS-CoV-2 infection and transmission axis. *medRxiv*. 2020;2020.10.26.20219089. doi: 10.1101/2020.10.26.20219089
23. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2156–2168. doi: 10.1038/s41379-020-00661-1
24. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50–54. doi: 10.1126/science.abc1669
25. Qian Q, Fan L, Liu W, et al. Direct evidence of active SARS-CoV-2 replication in the intestine. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa925. doi: 10.1093/cid/ciaa925
26. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73(4):807–816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002
27. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.271
28. Lindner D, Fitzek A, Bräuningner H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1281–1285. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551
29. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med*. 2021;218(3):e20202135. doi: 10.1084/jem.20202135

30. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):438–440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9
31. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neutropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020;370(6518):856–860. doi: 10.1126/science.abd2985
32. Wei J, Alfajaro MM, DeWeirdt PC, et al. Genome-wide CRISPR screens reveal host factors critical for SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2021;184(1):76–91.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.028
33. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(05):H1084–H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020
34. Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin converting enzyme 2: a double-edged sword. *Circulation*. 2020b;142(5):426–428. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049
35. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;76:14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
36. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621
37. Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011122. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
38. Malha L, Mueller FB, Pecker MS, et al. COVID-19 and the renin-angiotensin system. *Kidney Int Rep*. 2020;5(5):563–565. doi: 10.1016/j.ekir.2020.03.024
39. Tolouian R, Vahed SZ, 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
40. Meini S, Zanichelli A, Sbrojavacca R, et al. Understanding the pathophysiology of COVID-19: could the contact system be the key? *Front Immunol*. 2020;11:2014. doi: 10.3389/fimmu.2020.02014
41. Van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients With COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020;9:e57555. doi: 10.7554/eLife.57555
42. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, 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
43. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Viol Sin*. 2020;35(3):266–671. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4
44. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. doi: 10.3390/pathogens9030231
45. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Menendez R, et al. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. *J Inf Secur*. 2020;80(5):e23–e24. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.029
46. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827
47. Pontelli MC, Castro IA, Martins RB, et al. Infection of human lymphomononuclear cells by SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020;2020.07.28.225912. doi: 10.1101/2020.07.28.225912
48. Merad M, Martin JC. 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
49. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036–1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
50. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
51. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46–e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
52. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
53. Zheng M, Williams EP, Malireddi RK, et al. Impaired NLRP3 inflammasome activation/pyroptosis leads to robust inflammatory cell death via caspase8/RIPK3 during coronavirus infection. *J Biol Chem*. 2020;295(41):14040–14052. doi: 10.1074/jbc.RA120.015036
54. Henderson LA, Canna SW, Schuler GS, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(7):1059–1063. doi: 10.1002/art.41285
55. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19–25. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.017
56. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
57. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910–941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002
58. Saris A, Reijnders TD, Nossent EJ, et al. Distinct cellular immune profiles in the airways and blood of critically ill patients with COVID 19. *Thorax*. 2021;thoraxjnl-2020-216256. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216256
59. Lucas C, Wong P, Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463–469. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y
60. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. COVID-19 cytokines and the hyperactive immune response: synergism of TNF- α and IFN- γ in triggering inflammation, tissue damage, and death. *medRxiv*. 2020;2020.10.29.361048. doi: 10.1101/2020.10.29.361048
61. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1811–1822. doi: 10.1056/NEJMoa1911326
62. Atal S, Fatima Z. IL-6 inhibitors in the treatment of serious COVID-19: a promising therapy? *Pharmaceut Med*. 2020;34(4):223–231. doi: 10.1007/s40290-020-00342-z
63. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393–e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
64. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41(6):363–382. doi: 10.1016/j.tips.2020.03.006
65. Kox M, Waalders NJ, Kooistra EJ, et al. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA*. 2020;324(15):1565–1567. doi: 10.1001/jama.2020.17052
66. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233–1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
67. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020b;19(06):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
68. Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(06):842–844. doi: 10.1038/s41591-020-0901-9
69. Feng Z, Diao B, Wang R, et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *MedRxiv*. 2020a;2:2020.03.27.20045427. doi: 10.1101/2020.03.27.20045427
70. 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.25829.324
71. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541–543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
72. Kaneko N, Kuo HH, Boucay J, et al. The loss of Bcl-6 expressing t follicular helper cells and the absence of germinal centers in COVID-19. *SSRN (Social Science Research Network)*. 2020;3652322. doi: 10.2139/ssrn.3652322
73. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
74. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
75. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570

76. Wang N, Zhan Y, Zhu L, et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*. 2020;28(3):455–464.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.005
77. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al.; WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
78. Rao VU, Arakeri G, Subash A, et al. COVID-19: Loss of bridging between innate and adaptive immunity? *Med Hypotheses*. 2020;144:109861. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109861
79. Du SQ, Yuan W. Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(9):1615–1628. doi: 10.1002/jmv.25866
80. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1733–1734. doi: 10.1002/jmv.25819
81. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
82. Combes AJ, Courau T, Kuhn NF, et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. *Nature*. 2021;591(7848):124–130. doi: 10.1038/s41586-021-03234-7
83. Olbei M, Hautefort I, Modos D, et al. SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. *Front Immunol*. 2021;12:629193. doi: 10.3389/fimmu.2021.629193
84. Chang SE, Feng A, Meng W, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021;2021.01.27.21250559. doi: 10.1101/2021.01.27.21250559
85. Allali G, Marti C, Groscurin O, et al. Dyspnea: the vanished warning symptom of COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2020;92(11):2272–2273. doi: 10.1002/jmv.26172
86. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191
87. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, et al. Neurological manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): a review. *Front Neurol*. 2020;11:518. doi: 10.3389/fneur.2020.00518
88. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Inf Secur*. 2020;80(6):607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
89. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652. doi: 10.3390/cells9071652
90. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, et al. Immune parameters and COVID-19 infection — associations with clinical severity and disease prognosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:364. doi: 10.3389/fcimb.2020.00364
91. CDC. National Center for Health Statistics Homepage. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm
92. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020b;42(2):116–117. doi: 10.1016/j.htct.2020.03.001
93. Liu W, Li H. Covid-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173
94. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*. 2020;12(3):254. doi: 10.3390/v12030254
95. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
96. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020a;24(1):154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z
97. Johnson AS, Fatemi R, Winlow W. SARS-CoV-2 bound human serum albumin and systemic septic shock. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:153. doi: 10.3389/fcvm.2020.00153
98. Adachi T, Chong JM, Nakajima N, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical findings from autopsy of patient with COVID-19, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2157–2161. doi: 10.3201/eid2609.201353
99. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020d;505:190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004
100. Rawson TM, Moore LS, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530
101. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372–2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419
102. Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020;323(20):2085–2086. doi: 10.1001/jama.2020.6266
103. Scozzi D, Cano M, Ma L, et al. Circulating mitochondrial DNA is an early indicator of severe illness and mortality from COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(4):143299. doi: 10.1172/jci.insight.143299

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Голота Александр Сергеевич, к.м.н., доцент;
адрес: Российская Федерация, 197706, Санкт-Петербург,
г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;
e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Соавторы:

Вологжанин Дмитрий Александрович, д.м.н.;
e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

Камилова Татьяна Аскарровна, к.б.н.;
e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Шнейдер Ольга Вадимовна, к.м.н.;
e-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор;
e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

Aleksandr S. Golota, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia;
e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Co-authors:

Dmitry A. Vologzhanin, MD, Dr. Sci. (Med.);
e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.); e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

Olga V. Shneider, MD, Cand. Sci. (Med.); e-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

Sergey G. Scherbak, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>