



Комплексный механизм развития COVID-19

С.Б. Болевич✉, С.С. Болевич

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Коронавирусная инфекция (COVID-19) — острое вирусное заболевание с поражением всех жизненно важных органов, вызываемое РНК-геномным вирусом рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. SARS-CoV-2 попадает в организм через дыхательные пути и взаимодействует в первую очередь с Толл-рецепторами (TLR) эпителиальных клеток бронхов, альвеол, кишечника и эндотелиоцитов сосудов, а также с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2. TLR активируют в данных клетках ядерный фактор каппа В (NF-κB), который, в свою очередь, инициирует образование в большом количестве цитокинов («цитокиновая буря»). SARS-CoV-2, поражая пневмоциты II типа, вызывает прекращение образования сурфактанта и, соответственно, сморщивание альвеол и возникновение острого респираторного дистресс-синдрома, а также образование фиброза на альвеолярно-капиллярной мембране и возникновение острой дыхательной недостаточности. SARS-CoV-2 и цитокины нарушают функцию эндотелиальных клеток сосудов, что приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции. В микрососудах происходит массовое образование микротромбов, что вызывает нарушение функции органов и систем. «Цитокиновая буря» переходит в цитокиновый сепсис с возникновением синдрома полиорганной недостаточности.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирусная инфекция, цитокины, острый респираторный дистресс-синдром, эндотелиальная дисфункция

Рубрики MeSH:

SARS ВИРУС — ПАТОГЕННОСТЬ

КОРОНАВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ОБЗОР

Для цитирования: Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Болевич Сергей Бранкович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (926) 371-89-93

E-mail: bolevich2011@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Статья поступила в редакцию: 26.06.2020

Статья принята к печати: 11.08.2020

Дата публикации: 15.10.2020

Complex mechanism of COVID-19 development

Sergei B. Bolevich✉, Stefani S. Bolevich

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Coronavirus infection (COVID-19) is an acute viral disease, which affects all vital organs and is caused by an RNA-genomic virus of the genus *Betacoronavirus* of the family *Coronaviridae*. This virus (SARS-CoV-2) enters the body through the respiratory tract and interacts primarily with Toll-like receptors of epithelial cells of the bronchi, alveoli, intestines and vascular endotheliocytes, as well as with angiotensin-converting enzyme 2 receptors. Toll-like receptors activate nuclear factor Kappa B in these cells, which initiates the formation of many cytokines ("cytokine storm"). SARS-CoV-2 affects type II pneumocytes by causing a termination of surfactant formation and, accordingly, alveolar shrinking and the formation of acute respiratory distress syndrome and also fibrosis on the interalveolar-capillary membrane and the formation of acute respiratory failure. SARS-CoV-2 and cytokines disrupt the function of vascular endothelial cells, which leads to endothelial dysfunction. In microvessels forms a mass formation of microthrombi, which causes the failure of organs and systems. "Cytokine storm" turns into cytokine sepsis with the formation of multiple organ dysfunction syndrome.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, corona virus infection, cytokine, acute respiratory distress syndrome, endothelial dysfunction

MeSH terms:

SARS VIRUS — PATHOGENICITY
CORONAVIRUS INFECTIONS
REVIEW

For citation: Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>

CONTACT INFORMATION:

Serjey S. Bolevich, MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Human Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (926) 371-89-93

E-mail: boleovich2011@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

The article received: 26.06.2020

The article approved for publication: 11.08.2020

Date of publication: 15.10.2020

Список сокращений:

ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2, рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2

ADAM17 — a disintegrin and metalloproteinase domain 17, домен дезинтегрин и металлопротеиназы 17

COVID-19 (COroonaVirus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция

ENaC- α — epithelial sodium channel α , эпителиальный натриевый канал альфа

G-CSF — granulocyte colony-stimulating factor, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

GM-CSF — granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

I- κ B — inhibitor nuclear factor kappa B, ингибитор ядерного фактора каппа би

MAPK — mitogen-activated protein kinase, митоген-акти-

вированная протеинкиназа

NF- κ B — nuclear factor kappa B, ядерный фактор каппа би
SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома — 2)

TLR — Toll-like receptor, Толл-подобные рецепторы

TMPS2 — transmembrane serine protease 2, трансмембранная сериновая протеаза 2

АК — альвеолярно-капиллярная мембрана

АФК — активные формы кислорода

ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ОДН — острая дыхательная недостаточность

ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

РНК — рибонуклеиновая кислота

СПОН — синдром полиорганной недостаточности

31 декабря 2019 года власти Китайской Народной Республики официально заявили об эпидемии новой, до сих пор неизвестной инфекции. Главным очагом вспышки данного заболевания явился город Ухань (провинция Хубэй). Было выявлено, что возбудителем является РНК-геномный вирус рода *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*, который наименовали Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) из-за его высокой гомологии (~ 80%) с SARS-CoV, который вызывал острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и высокую смертность в 2002–2003 годах.

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии CoronaVirus Disease-19 (COVID-19) — официальное название заболевания, вызванного SARS-CoV-2, которое оказало влияние на большое количество людей во всем мире, о чем сообщается примерно в 200 странах [1].

Считалось, что вспышка SARS-CoV-2 первоначально началась через зоонозную передачу, связанную с рынком морепродуктов в Ухани. Позже было признано, что передача вируса от человека к человеку сыграла важную роль в последующей вспышке [2].

Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2 — angiotensin-converting enzyme 2) [3].

Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы, эндотелия.

ACE2 может быть выделен двумя протеазами: ADAM17 (a disintegrin and metalloproteinase domain 17, домен дезинтегрина и металлопротеиназы 17) и TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2, трансмембранная сериновая протеаза 2). ACE2, расщепленный TMPRSS2, позволяет проникать SARS-CoV-2 в клетки, тогда как расщепление рецептора с помощью ADAM17 обеспечивает защиту органов [4].

Взаимодействие с Толл-подобными рецепторами

Вирус попадает в организм через дыхательные пути и взаимодействует в первую очередь с Toll-like receptor (TLR, Толл-подобными рецепторами) (рис. Блок 1). TLR являются основными специализированными клеточными структурами, которые способны распознавать различные инфекционные агенты — микробы, вирусы, некоторые простейшие (прежде всего продукты их жизнедеятельности — экзотоксины и распада — эндотоксины) и инициировать на генетическом уровне экспрессию биологически активных веществ — цитокинов, детерминирующих запуск и формирование механизмов неспецифической

резистентности организма. Распознав инфекционную агрессию, TLR немедленно «бьют в набат», инициируя включение противoinфекционных защитно-приспособительных механизмов организма на клеточном уровне.

Трансмембранные TLR состоят из двух доменов — внеклеточного, обеспечивающего прямое взаимодействие с лигандами микроорганизмов или продуктами их жизнедеятельности и распада, и внутриклеточного (цитоплазматического), инициирующего трансляцию сигналов активированных TLR. После взаимодействия с лигандами TLR приобретают способность связывать внутриклеточные адаптерные белки, которые обеспечивают последующую передачу сигнала. Эти белки имеют фрагмент специфического связывания с активированными TLR.

Выявление вирусов, в том числе SARS-Cov-2 и других внутриклеточных микроорганизмов, является основной целью функционирования другого семейства TLR, которые локализованы в цитоплазме и на внутренних структурах клеток (в области аппарата Гольджи и др.). Это небольшое внутриклеточное семейство объединяет TLR3, TLR7 и TLR9.

В настоящее время различают два варианта молекулярных механизмов передачи сигналов от активированных TLR: MyD88-зависимый и MyD88-независимый. Последний путь предполагает использование других (не MyD88) адаптерных молекул, их сочетаний друг с другом или с MyD88. Путь передачи сигнала определяет спектр эффектов, вызываемых разными типами активированных TLR. В частности, MyD88-зависимая трансляция сигнала ведет, например, к активации NF-κB (nuclear factor kappa B, ядерный фактор каппа би) и киназы MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активированная протеинкиназа), но не вызывает образования интерферона.

Знаковым событием в изучении врожденного иммунитета явилось обнаружение TLR на эндотелиоцитах и эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочек. Эпителий, распознав с помощью TLR инфекционный фактор, инициирует немедленную мобилизацию механизмов его ликвидации «собственными силами» или путем привлечения адаптивного иммунного ответа.

Эти события развиваются по следующему сценарию: эпителиальные клетки вначале с помощью TLR распознают и идентифицируют SARS-CoV-2; полученная информация передается к транскрипционному ядерному фактору NF-κB, который вызывает экспрессию соответствующих генов. Активированные эпителиальные клетки начинают синтезировать различные биологически активные молекулы, в том числе — хемокины. Данные цитокины, обладая хемоаттрактурирующим действием, привлекают к месту внедрения инфекции макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты: нейтрофилы, базофилы, эозинофилы,

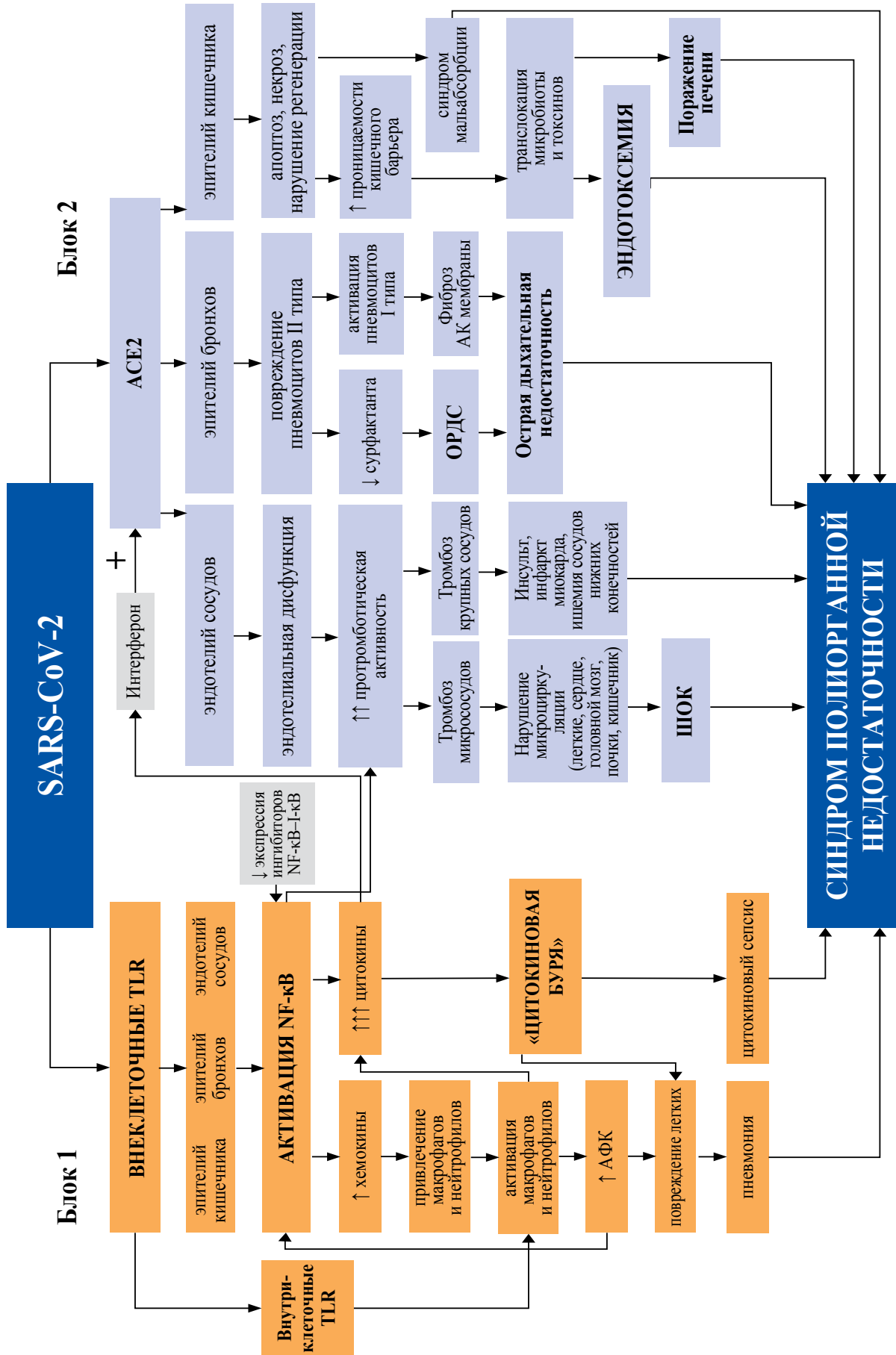


РИС. Комплексный механизм развития COVID-19.
FIG. The complex mechanism of COVID-19 development.

которые, в свою очередь, как и эпителиоциты, активируются, фагоцитируют инфекционный фактор и выделяют при этом свой набор провоспалительных медиаторов.

Таким образом, внутриклеточные инфекционные факторы — вирусы (SARS-CoV-2), ряд микробов (возбудителей сифилиса, туберкулеза, лепры и др.) распознаются TLR, локализованными на внутренних структурах клеток. На основании этого можно предположить, что вакцинация против туберкулеза защищает организм от патогенного воздействия SARS-CoV-2. Вакцина против туберкулеза через внутриклеточные TLR активирует в том числе и такие механизмы защиты, которые направлены на возбудителей, к которым принадлежит и SARS-CoV-2. Этот механизм у детей очень выражен, а с возрастом он исчезает. По-видимому, благодаря этому дети мало болевают COVID-19.

Активированные TLR стимулируют транскрипционный ядерный фактор NF-κB, что непременно вызывает экспрессию генов, определяющих синтез провоспалительных цитокинов, а также интерферонов (β и γ).

SARS-CoV-2 проникает в клетку, используя рецептор ACE2 [5] и фермент TMPRSS2. Но самым необычным оказалось то, что ген ACE2, который кодирует рецептор, используемый SARS-CoV-2 для проникновения в клетки человека, стимулируется интерфероном — одной из основных защитных сил организма при обнаружении вируса. Интерферон фактически включает синтез рецептора ACE2 на более высоких уровнях, предоставляя вирусу новые «порталы» для проникновения. Таким образом, использование интерферона на стадии, когда вирус активно проникает в клетки человека, может еще более усугубить ситуацию [6].

Взаимодействие с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2

Жизненный цикл вируса при взаимодействии его с хозяином состоит из следующих 5 этапов: прикрепление, проникновение, биосинтез, созревание и высвобождение. После связывания с рецепторами хозяина вирус проникает в клетки хозяина посредством эндоцитоза или слияния мембран. Как только вирусное содержимое высвобождается внутри клеток-хозяев, вирусная РНК поступает в ядро для репликации. Вирусная матричная РНК используется для биосинтеза вирусных белков. Затем создаются новые вирусные частицы, которые выпускаются из клетки [7].

Коронавирусы состоят из четырех структурных белков; спайка, мембраны, оболочки и нуклеокапсида. Спайк состоит из двух функциональных субъединиц: S1 отвечает за связывание с рецептором клетки-хозяина, а S2 — за слияние вирусных и клеточных мембран.

В качестве функционального рецептора для SARS-CoV-2 идентифицирован ACE2 (рис.

Блок 2). Структурный и функциональный анализ показал, что степень взаимодействия SARS-CoV-2 также связана с ACE2 [5].

Обнаружена высокая экспрессия ACE2 в легких, сердце, подвздошной кишке, почках, эндотелиоцитах и мочевом пузыре [8]. В легких ACE2 высоко экспрессирован на эпителиальных клетках бронхов. Продемонстрировано, что, когда спайковый белок SARS связывается с рецептором ACE2, комплекс подвергается протеолизу TMPRSS2, что приводит к расщеплению ACE2 и активации спайкового белка, способствуя проникновению вируса в клетку-мишень. Предполагается, что клетки, в которых одновременно присутствуют ACE2 и TMPRSS2, наиболее подвержены проникновению SARS-CoV [9].

Уникальной характеристикой SARS-CoV-2 среди коронавирусов является наличие участка расщепления фурином на сайте S1/S2, который полностью подвергается расщеплению во время биосинтеза в резком контрасте с шипом SARS-CoV, включенного в сборку без расщепления, что делает SARS-CoV-2 высокопатогенным [10]. Кроме того, SARS-CoV-2, по-видимому, обладает молекулярной мимикрией с белками хозяев — эволюционной стратегией, принятой вирусами для уклонения от иммунного надзора и использования систем клеток-хозяев.

Имеются данные, что SARS-CoV-2 развил уникальную вставку расщепления S1/S2, отсутствующую в любом из предыдущих секвенированных коронавирусов, что приводит к поразительной мимикрии идентичного фурин-расщепляемого пептида на α-субъединице эпителиального натриевого канала человека (ENaC-α) [11]. Иначе говоря, в коронавирусе есть участок идентичный части человеческого белка. Эта фуриновая вставка, находящаяся на участке S1/S2, отвечает за вход вируса в клетку. Белок ENaC-α участвует в регуляции водно-солевого баланса эпителиальных клеток, и нарушение его функции может вызывать отеки, что и наблюдается в тканях при тяжелом течении COVID-19. Механизм возникновения отеки объясняется довольно просто: вирус использует человеческую протеазу TMPRSS2, чтобы проникнуть внутрь клетки, но при этом заодно мешает работать тому же самому человеческому белку, который тоже зависит от этой протеазы. Получается двойной удар: облегчается проникновение вируса в клетку и нарушается водно-солевой обмен в местах инфекции, что приводит к возникновению отеков.

Повреждающее действие на клетки дыхательных путей

Поскольку ACE2 высоко экспрессируется на апикальной стороне эпителиальных клеток легких в альвеолярном пространстве, этот вирус может проникать и разрушать их. SARS-CoV-2 очень быстро распространяется и мигрирует вниз по дыхательным путям [12]. Как SARS-CoV и вирус гриппа, так

и SARS-CoV-2 преимущественно инфицирует пневмоциты II типа [13, 14], приводя к апоптозу и гибели этих клеток, вследствие чего снижается синтез сурфактанта [15] (рис. Блок 2).

При дефиците сурфактанта происходит спадение (ателектазирование) одних альвеол и перерастяжение других с последующим их разрывом, т. е. развивается синдром утечки воздуха. Такая ситуация детерминируется гетерогенностью легких и, следовательно, разной степенью выраженности дефицита клеток — продуцентов поверхностно активных веществ легких, возникающем при синдроме полиорганной недостаточности (СПОН).

Кроме того, при дефиците сурфактанта нарушается санация альвеол и нижних дыхательных путей — перемещение слизи, мокроты в зону мукоцилиарного транспорта из-за уменьшения продольного градиента поверхностного давления.

Также под воздействием SARS-CoV-2 силы поверхностного натяжения могут вызывать не только спадение альвеол, но и «засасывание» в них жидкости из капилляров. Отсюда раннее развитие интерстициального отека при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). Силы молекулярного взаимодействия на разделе фаз жидкость/воздух (молекулы воды легче преодолевают межфазный раздел) могут способствовать задержке жидкости в альвеолах — развитию альвеолярного отека. Таким образом, дефицит сурфактанта является достаточным фактором, приводящим к включению всех известных патогенетических механизмов развития ОРДС.

Развитие фиброза легких

Пневмоциты II типа являются клетками-предшественниками пневмоцитов I типа [15]. Накоплению фибрина в сосудах легких способствует снижение содержания активаторов фибринолиза в легочном эндотелии. Фибрин может выходить в интерстиций и приводить к формированию склерозирующего альвеолита. Выходу фибрина в просвет альвеол благоприятствует нарастающее поражение пневмоцитов II типа. Экстравазаты фибрина в альвеолах вызывают образование гиалиновых мембран, которые являются одним из главных признаков ОРДС (рис. Блок 2).

Таким образом, патологическим результатом проникновения в дыхательную систему SARS-CoV-2 является диффузное повреждение альвеол с образованием гиалиновых мембран, богатых фибрином [16].

Гиперпродукция хемокинов

Эпителиальные клетки вначале с помощью TLR распознают и идентифицируют SARS-CoV-2. Полученная информация передается к транскрипционному ядерному фактору NF-κB, который вызывает экспрессию соответствующих генов (рис. Блок 1). Активированные таким образом эпителиальные клетки начинают синтезировать различные

биологически активные молекулы, в том числе — хемокины, ростовые регуляторные онкогены α, β, γ (GRO-α, GRO-β, GRO-γ), интерлейкин-8 (IL-8, CXCL8), интерферон-γ, макрофагальные воспалительные протеины 1α, 1β (MIP-1α, MIP-1β), регулятор активации нормальной Т-клеточной экспрессии и секреции (RANTES, CCL5).

Данные цитокины, обладая хемоаттрактурирующим действием, привлекают к месту внедрения инфекции макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты: нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, которые, в свою очередь, как и эпителиоциты, активируются, фагоцитируют инфекционный фактор и выделяют при этом свой набор провоспалительных медиаторов. Представленный сценарий противинфекционной защиты является проявлением врожденного иммунитета.

Кроме того, эпителиоциты продуцируют гранулоцитарный (granulocyte colony-stimulating factor — G-CSF) и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующие факторы (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor — GM-CSF). Данные колониестимулирующие факторы индуцируют дифференцировку клеток миелоидного происхождения: G-CSF активирует дифференцировку, пролиферацию нейтрофилов, а GM-CSF стимулирует пролиферацию и дифференцировку различных типов иммунных клеток-предшественников. В ткани легких GM-CSF вызывает пролиферацию и активацию легочных дендритных клеток и макрофагов. Мыши с дефицитом GM-CSF высокочувствительны к респираторным вирусам. Хемокин CXCL8 целенаправленно рекрутирует нейтрофилы в очаг поражения легких [17].

Гиперпродукция хемокина CXCL8 обуславливает привлечение большого числа нейтрофилов в пораженные ткани. Многие медиаторы, высвобождаемые самими нейтрофилами, являются нейтрофильными хемоаттрактантами, поэтому нейтрофилы могут рекрутировать другие нейтрофилы. В свою очередь, нейтрофилы, продуцируя провоспалительные цитокины и хемокины, привлекают моноциты.

Высокий уровень нейтрофилов в периферической крови ассоциирован с неблагоприятным прогнозом COVID-19 [18]. Нейтрофилы характеризуются быстрым темпом фагоцитоза, более высокой интенсивностью генерации активных форм кислорода (АФК). Гранулы нейтрофилов содержат достаточно широкий спектр ферментов, которые секретируются во внеклеточное пространство и могут вызывать деструкцию тканей [19]. Несмотря на присутствие нейтрофилов в тканях, инфицированных SARS-CoV-2, их роль в клиренсе коронавирусов остается неизвестной.

Активация NF-κB и гиперпродукция цитокинов

NF-κB был открыт в лаборатории нобелевского лауреата Д. Балтимора в 1986 г. как транскрипционный

фактор, необходимый для специфической экспрессии генов в В-лимфоцитах. В дальнейшем была обнаружена его уникальная роль в патогенезе самых разных форм патологии. Воздействие на этот фактор постепенно приобретает облигатный характер при лечении многих заболеваний.

NF-κB совместно с I-κB образует ИКК (ингибиторный киназный комплекс NF-κB).

Активация ИКК необходима для высвобождения (приведение в активное состояние) NF-κB: ИКК фосфорилирует ингибитор NF-κB — I-κB. Освобожденный вследствие деградации I-κB транскрипционный фактор NF-κB транслоцируется в ядро, где стимулирует экспрессию своего ингибитора I-κB. Затем эта вновь синтезированная (экспрессированная) молекула I-κB транслоцируется в ядро и препятствует дальнейшему взаимодействию NF-κB с регуляторными участками ДНК. Иначе говоря, существует петля отрицательной обратной связи, которая по механизму ауторегуляции ограничивает активность NF-κB.

Можно предположить, что SARS-CoV-2 нарушает взаимодействие NF-κB с I-κB. Он ингибирует экспрессию I-κB и таким образом не препятствует дальнейшему взаимодействию NF-κB с регуляторными участками ДНК. Это приводит к неконтрольному образованию провоспалительных цитокинов.

Заболевание COVID-19 сопровождается чрезвычайно высоким уровнем продукции провоспалительных цитокинов (IFN-α, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-α, GM-CSF и др.) и хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 и др.) [20], в связи с чем цитокиновая реакция, наблюдаемая у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, получила название «цитокиновая буря» (рис. Блок 1). Данные цитокины и хемокины рекрутируют эффекторные иммунциты, обуславливая развитие местного воспалительного ответа. Характерной особенностью тяжелых форм является снижение продукции IL-10. «Цитокиновая буря» лежит в основе развития пневмонии и ОРДС и полиорганной недостаточности, которые в тяжелых случаях SARS-CoV-2 инфекции приводят к летальному исходу [21–23].

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается значительно более высоким уровнем в сыворотке крови таких цитокинов, как IL-1β, IL-6, TNF-α, CXCL8. Установлено, что риск летального исхода заболевания ассоциирован именно с высоким уровнем IL-6 в сыворотке крови [24]. Предполагают, что вирус начинает вторую атаку, вызывая ухудшение состояния пациента примерно через 7–14 дней после начала заболевания. От появления первых симптомов COVID-19 до развития ОРДС в среднем проходит 8 суток [25].

Поражение легких и в первую очередь развитие пневмонии является основной причиной как тяжести течения, так и летальных исходов COVID-19 [23]. Возникающие в начале развития ОРДС нарушения

перфузии легких приводят к повышению проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран вследствие их гипоксической алтерации. Этот фактор, наряду с дефицитом сурфактанта, обуславливает развитие интерстициального отека легочной ткани, а затем — накопление жидкости в альвеолярном пространстве.

Кроме того, после проникновения вируса SARS-CoV-2 в организм человека происходит ингибирование продукции протеина ACE2, что приводит к снижению уровня представительства протеина ACE2, особенно в тканях легкого. Дисбаланс ACE2 и ACE обуславливает повышение концентрации ангиотензина II (АТII), который чрезмерно активирует рецепторы АТ1a в легких, что приводит к увеличению проницаемости капилляров и развитию отека легких [26]. В последующем, в позднем периоде развития болезни, чрезвычайно высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-1β, TNF-α и др.) данными клетками обеспечивает приток большого количества моноцитов и нейтрофилов, которые усиливают явления воспаления и способствуют развитию отека ткани легких у пациентов с COVID-19. Цитокины IL-1β, TNF-α индуцируют активность HAS2 (hyaluronan synthase 2, гиалуронансинтаза 2) в эндотелиальных CD31⁺-клетках, альвеолярных эпителиальных EpCAM⁺ (Epithelial cell adhesion molecule, CD326 молекула клеточной адгезии) клетках легких и фибробластах, что приводит к избытку продукции гиалуроновой кислоты и накоплению жидкости в альвеолярном пространстве [27]. Сверхэкспрессия гиалуронана играет ключевую роль в развитии воспаления и отека [28].

Активация свободнорадикальных процессов

Имеется четкая корреляционная связь между маркерами оксидативного стресса и тяжестью многих вирусных заболеваний, таких как гепатит С, однако для SARS-CoV клинических данных очень мало. Тем не менее результаты, полученные на доклиническом материале, свидетельствуют о том, что увеличивается генерация АФК и снижается антиоксидантная защита, что играет основную роль в патогенезе SARS-CoV, а также в прогрессировании и тяжести данного респираторного заболевания. На экспериментальной модели на животных с тяжелым острым респираторным синдромом выявлены повышенные уровни АФК и снижение антиоксидантной защиты под влиянием SARS-CoV [29].

Некоторые авторы предполагают, что начало тяжелого повреждения легких у пациентов, инфицированных SARS-CoV, зависит от активации механизма окислительного стресса, который связан с врожденным иммунитетом и активирует факторы транскрипции, такие как NF-κB, что приводит к провоспалительному ответу в организме. С. W. Lin и соавт. [30] показали, что SARS-CoV

3CL^{pro} (вирусная протеаза) вызывает значительное увеличение продукции АФК в клетках HL-CZ (сuspensionная клеточная линия, полученная из про-моноцитов человека, которая обладает маркерами CD15, CD34 и CD11b и является перmissive для размножения вируса денге, вируса гриппа типа А и ВИЧ-1), что, в свою очередь, связано с апоптозом, вызванным 3CL^{pro}. В этом исследовании авторы продемонстрировали, что SARS-CoV 3CL^{pro} активирует NF-κB-зависимый репортерный ген, что коррелирует с увеличением уровней АФК в клетках HL-CZ. Консенсусные сайты NF-κB существуют в промоторах генов, связанных с апоптозом, и про-воспалительных генах.

Таким образом, авторы предполагают, что активированный с помощью АФК NF-κB путь передачи сигнала, индуцированный SARS-CoV 3CL^{pro}, может считаться ключевым игроком в патофизиологии SARS-CoV. Кроме того, другая протеаза SARS-CoV, белок 3a, была связана с активацией митохондриальных путей гибели клеток. Предложенный механизм включает олигомеризацию Bax и более высокие уровни p53 в 3a-экспрессирующих белок клетках Huh7, что зависит от активации p38 MAPK (mitogen-activated protein kinase, митоген-активированная протеинкиназа) в этих клетках. MAPK — это семейство серинов/треонинов, которые активируются в ответ на воздействия окружающей среды, включая окислительный стресс, повреждение ДНК, канцерогенные стимулы и вирусные инфекции. Активированные (фосфорилированные) формы всех членов MAPK были обнаружены в клетках, инфицированных SARS-CoV [31].

Окислительный стресс, NF-κB, TLR (TLR4) сигнальные пути, запускаемые вирусными патогенами, такими как SARS-CoV-2, могут дополнительно усиливать воспалительную реакцию хозяина, в конечном счете приводя к острому повреждению легких (рис. Блок 1). Передача сигналов TLR4-TRIF-TRAF6 была идентифицирована как патогенный путь, который может опосредовать тяжесть острого повреждения легких. Окисленный фосфолипид, вырабатываемый макрофагами легких, способен вызывать большое образование цитокинов и повреждение легких с помощью TLR4-TRIF. Окисленные фосфолипиды были ранее идентифицированы в легких человека и животных, инфицированных вирусом SARS. В моделях *in vivo* потеря экспрессии TLR4 или TRIF защищала мышей от острого повреждения легких, вызванного вирусом птичьего гриппа 5N1. Кроме того, делеция *ncf1*, которая может регулировать генерацию АФК, уменьшает степень острого повреждения легкого. Таким образом, эти авторы предполагают, что окислительный стресс и врожденный иммунитет играют ключевую роль в тяжести острого повреждения легкого, вызываемого респираторными вирусами [32].

Развитие эндотелиальной дисфункции

SARS-CoV-2 нарушает функцию эндотелия [33, 34] (рис. Блок 2). У пациентов с COVID-19 обычно наблюдаются артериальная гипертензия [35–39], тромбозы [40–42], повреждение почек [43, 44], легочная эмболия [45, 46], цереброваскулярные и неврологические расстройства [47, 48], что, несомненно, указывает на то, что вирус направлен на повреждение эндотелия, одного из крупнейших органов в организме человека. Случаи болезни Kawasaki (системный васкулит) у детей с COVID-19 только подтверждают данную точку зрения [49].

Рецепторы ACE2 также экспрессируются эндотелиальными клетками [50]. Следует отметить, что все факторы, принимающие участие в проникновении SARS-CoV-2 в клетку, такие как сиаловая кислота, TMPRSS2, индуктор внеклеточной матричной металлопротеиназы (CD147) и катепсины В и L, также экспрессируются в эндотелиальных клетках [51].

Можно предположить, что SARS-CoV-2, попадая в эндотелиоцит, активирует NF-κB напрямую или через вызываемое им увеличенное количество АФК.

В конечном счете эндотелиальная клетка начинает продуцировать большое количество проагрегантов и вазоконстрикторов, что приводит к более высокой смертности [41, 52].

У пациентов с летальным исходом в результате инфекции SARS-CoV-2 на момент поступления были обнаружены значительно более высокие уровни D-димера и продуктов деградации фибрина, а также удлинение протромбинового времени по сравнению с выжившими пациентами [53]. На поздних сроках госпитализации у этой же группы пациентов наблюдалось значительное снижение содержания фибриногена и антитромбиновой активности, что характерно для диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [54].

Следует отметить, что ДВС-синдром, вызываемый системной инфекцией, характеризуется острым системным чрезмерным воспалительным ответом, тесно связанным с эндотелиальной дисфункцией [55].

Эндотелиальная дисфункция, возникающая под влиянием SARS-CoV-2, приводит к массивному тромбообразованию и закупорке мелких сосудов легких, почек, сердца, печени и других органов микротромбами, что вызывает нарушение микроциркуляции в данных органах и соответственно нарушение их функции. Микротромбоз легочных микрососудов приводит к нарушению перфузии легких. Действительно, легочный эндотелий представляет собой фундаментальный барьер между кровью и интерстицием и выполняет жизненно важные регуляторные функции; в частности, эндотелиальные клетки составляют одну треть клеточной популяции легкого, а повреждение легочного эндотелия еще больше усугубляет ОРДС.

У пациентов с COVID-19 с массивным микротромбозом и нарушением микроциркуляции возникает шоковое состояние с полиорганной недостаточностью, что в конечном счете может привести к летальному исходу.

Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов [56], что, в частности, наблюдается при некоторых формах ишемической болезни сердца. Тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболия легочной артерии ранее были описаны у пациентов с ОРВИ [57], а также сообщалось о случаях тромбоза, осложняющего ассоциированную с гриппом пневмонию [58].

При повреждении эндотелия у пациентов с COVID-19 его поверхность из антитромботической превращается в протромботическую. В случае обнажения проадгезивной поверхности субэндотелиального матрикса его компоненты — адгезивные белки (фактор фон Виллебранда, коллаген, фибронектин, тромбоспондин, фибриноген) немедленно включаются в процесс образования первичного (сосудистотромбоцитарного) тромба и, затем — гиперкоагуляции. Эндотелий способен продуцировать и выделять целый ряд веществ, таких как катехоламины, эндотелин-1, ангиотензин-2, оказывающих сосудосуживающее действие. Ангиотензин II повышает проницаемость микрососудов, индуцирует транскрипцию тканевого фактора в эндотелиальных клетках и активирует тромбоциты. Кроме того, ангиотензин II может запускать высвобождение нескольких компонентов системы комплемента из эндотелиальных клеток, что дополнительно подтверждает ключевую роль эндотелия в патогенезе венозного и артериального тромбоза у пациентов с COVID-19 [59]. Таким образом, у пациентов с COVID-19 течение заболевания может осложниться инсультом, инфарктом или тромбозом артерий нижних конечностей с развитием полиорганной недостаточности.

Повреждение кишечника

Повреждение эпителия кишечника под воздействием SARS-CoV-2 может приводить к обширному отмиранию его слизистой. Повреждение кишечника обуславливает развитие синдрома кишечной аутоинтоксикации и синдрома мальабсорбции. Поврежденный кишечник становится источником «второй волны» поступающих в системный кровоток биологически активных веществ (в первую очередь цитокинов и АФК), которые потенцируют действие медиаторов «первой волны», обусловленной инициатором (SARS-CoV-2) развития СПОН (рис. Блок 2).

Повреждение естественного барьера кишечной стенки в условиях нестабильной гемодинамики приводит к перераспределению мезентериального кровотока и миграции (транслокации) внутрикишечных

бактерий и их токсинов в брюшную полость с последующим развитием перитонита. Поступление токсинов и микробиоты по воротной вене в печень приводит к ее повреждению и дисфункции.

Одним из патогенетических факторов развития печеночной недостаточности считается индуцируемое эндотоксином нарушение портального кровотока. Кроме того, эндотоксинемия кишечного происхождения вызывает отсроченные повреждения «отдаленных» органов.

Развитие синдрома полиорганной недостаточности

В общих чертах схема развития сепсис-индуцированного СПОН при COVID-19 может быть представлена следующим образом. Проникший в организм SARS-CoV-2 распознается семейством TLR, которые запускают механизм образования цитокинов. Ключевыми цитокинами — медиаторами септической формы СПОН являются TNF- α , IL-1 и IL-6, массивный выброс которых происходит из моноцитов, макрофагов и нейтрофилов. Цитокины опосредуют свое действие путем активации NF- κ B (рис. Блок 1).

Последующие за активацией NF- κ B и других транскрипционных факторов изменения генетической программы детерминируют стимуляцию синтеза вначале — «ранних» цитокинов, а затем (вторая волна) — «поздних» цитокинов и других медиаторов системной воспалительной реакции. Медиаторы вызывают многообразные метаболические и функциональные изменения в организме, манифестирующие развитие септической, а также и других — асептических форм СПОН. Одним из основных патогенетических компонентов этой формы патологии является нарушение микроциркуляции, которое вначале приводит к развитию системной капиллярно-трофической недостаточности, а затем в большей мере детерминирует формирование СПОН.

Прежде всего «удар волны» медиаторов воспаления принимают на себя легкие — «биохимический фильтр» крови на пути к головному мозгу, что приводит к их повреждению, или, согласно современной номенклатуре, развитию синдрома острого повреждения легких, который рассматривается в качестве «типичного пейсмейкера» СПОН.

Комплекс факторов, составляющих патогенетическую основу многообразной клинической симптоматики СПОН, включает в себя острую дыхательную недостаточность (генерализованная гипоксия), нарушение микроциркуляции (капиллярно-трофическая недостаточность), эндотелиальную дисфункцию (нарушение регуляции просвета сосудов и системы гемостаза), энтеральную недостаточность (синдром кишечной аутоинтоксикации, синдром мальабсорбции), изменения метаболизма (синдром «гиперметаболизма», синдром «аутокатаболизма»), энцефалопатию (расстройства функции центральной нервной системы).

SARS-CoV-2 может вызывать локальное повреждение органа/ткани или оказывать генерализованное повреждающее воздействие на организм. При первом варианте возникает локальное адекватное классическое воспаление: SARS-CoV-2 и альтерированные клетки/ткани блокируются, инактивируются и выводятся из организма, что исключает возможность генерализации процесса. При втором — развивается неадекватное локальное воспаление с тяжелым повреждением тканей, недостаточной ограничительной функцией воспаления, чрезмерным образованием и массивным выходом медиаторов этого процесса в системный кровоток.

«Наводнение» крови различными биологически активными веществами происходит не только в условиях развития неадекватного воспаления, но и сопровождает любое более или менее выраженное генерализованное поражение организма.

Медиаторами гуморального компонента системного ответа в условиях развития СПОН являются: цитокины, компоненты системы комплемента, продукты метаболизма арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов, гистамин, клеточные адгезивные молекулы, токсические метаболиты кислорода, компоненты калликреин-кининовой системы и многие другие, общее число которых исчисляется сотнями.

Одной из характеристик СПОН служит фазность развития этого синдрома. Несмотря на отсутствие единой, согласованной точки зрения о патогенезе СПОН, с патофизиологической точки зрения представляется достаточно убедительной концепция «трехфазного ответа» под влиянием SARS-CoV-2.

Инициация СПОН связана с закономерным развитием системного защитно-приспособительного ответа организма, который состоит из двух компонентов:

ВКЛАД АВТОРОВ

С.Б. Бoleвич внес основной вклад в разработку концепции идеи и написание текста статьи, окончательно утвердил публикуемую версию статьи и согласен принять на себя ответственность за все аспекты работы. С.С. Бoleвич внесла существенный вклад в редактирование текста статьи, а также осуществляла координирование обзора.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zheng M., Gao Y., Wang G., et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020 May; 17(5): 533–5. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2> PMID: 32203188
- Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26; 382(13): 1199–207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316> PMID: 31995857
- Wan Y., Shang J., Graham R., et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an Analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020 Mar 17; 94(7): e00127–20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20> PMID: 31996437
- Xiao L., Sakagami H., Miwa N. ACE2: The key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses.* 2020 Apr 28; 12(5): 491. <https://doi.org/10.3390/v12050491> PMID: 32354022
- Chen Y., Guo Y., Pan Y., et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Feb 17; 525(1): 135–40. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071> PMID: 32081428
- Ziegler C., Allon A.S., Nyquist S.K., et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell.* 2020 May 28; 181(5): 1016–35.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035> PMID: 32413319
- Yuki K., Fujiogi M., Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020 Jun; 215: 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427> PMID: 32325252

нейроэндокринного (стресс-реакция) и гуморального (по преимуществу «цитокинового» ответа). Данный системный ответ индуцирует включение адаптационных механизмов, направленных на мобилизацию, перераспределение, адекватное использование энергетических и пластических ресурсов с целью сдерживания масштаба альтерации, создания неблагоприятных условий для SARS-CoV-2.

Патогенетическую основу таких механизмов составляют системные изменения метаболизма. Поэтому следующий этап развития СПОН получил название «фаза метаболического ответа». Разумеется, на данном этапе происходят различные изменения функционального характера, которые, с одной стороны, направлены на обеспечение «метаболического ответа», а с другой — являются его следствием, т. е. по существу эти изменения не являются «центральным патогенетическим событием» этой фазы СПОН. Исключением из данного утверждения являются изменения (функционального и органического характера) желудочно-кишечного тракта, которые возникают в связи с «отказом» организма от «услуг» пищеварительной системы вследствие перехода на более доступные эндогенные резервы питания. Возникающее при этом повреждение желудочно-кишечного тракта детерминирует развитие синдрома мальабсорбции и синдрома кишечной аутоинтоксикации, которые обуславливают дальнейшее развитие и утяжеление СПОН (рис. Блок 2). Этот завершающий этап формирования данного синдрома получил название «фаза вторичной аутоагрессии», так как она детерминирована не столько этиологическими, сколько патогенетическими факторами СПОН. Такова в самом общем виде «трехфазная» концепция патогенеза СПОН, возникающая под влиянием SARS-CoV-2.


AUTHOR CONTRIBUTIONS

Sergey B. Bolevich: concept development, writing, critical revision of the manuscript for important intellectual content, approved the final version of the publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work. Stefani S. Bolevich: critical revision of the manuscript for important intellectual content and supervision.


8. Zou X., Chen K., Zou J., et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 Apr; 14(2): 185–92. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0> PMID: 32170560
9. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 Mar; 579(7798): 270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7> PMID: 32015507
10. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A., et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell.* 2020 Apr 16; 181(2): 281–92.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058> PMID: 32155444
11. Anand P., Puranik M., Aravamudan M., et al. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human ENaC. *Elife.* 2020 May 26; 9: e58603. <https://doi.org/10.7554/eLife.58603> PMID: 32452762
12. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020 Apr 7; 323(13): 1239–42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> PMID: 32091533
13. Wu J., Wu X., Zeng W., et al. Chest CT Findings in patients with corona virus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol.* 2020 May; 55(5): 257–61. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000670> PMID: 32091414
14. Zhang S., Li H., Huang S., et al. High-resolution CT features of 17 cases of corona virus disease 2019 in Sichuan province, China. *Eur Respir J.* 2020 Apr 30; 55(4): 2000334. <https://doi.org/10.1183/13993003.00334-2020> PMID: 32139463
15. Qian Z., Travanty E.A., Oko L., et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 48(6): 742–8. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0339OC> PMID: 23418343
16. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8(4): 420–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) PMID: 32085846
17. Newton A.H., Cardani A., Braciale T.J. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2016; 38(4): 471–82. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0558-0> PMID: 26965109
18. Liu Y., Yang Y., Zhang C., et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar; 63(3): 364–74. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8> PMID: 32048163
19. Genschmer K.R., Russell D.W., Lal C., et al. Activated PMN exosomes: pathogenic entities causing matrix destruction and disease in the lung. *Cell.* 2019 Jan 10; 176(1–2): 113–26.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.002> PMID: 30633902
20. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) PMID: 31986264
21. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Mar; 92(7): 719–25. <https://doi.org/10.1002/jmv.25766> PMID: 32170865
22. Liu J., Zheng X., Tong Q., et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020 May; 92(5): 491–4. <https://doi.org/10.1002/jmv.25709> PMID: 32056249
23. Xu Z., Shi L., Wang Y., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr; 8(4): 420–2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) PMID: 32085846
24. Ruan Q., Yang K., Wang W., et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May; 46(5): 846–8. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x> PMID: 32125452
25. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17; 323(11): 1061–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> PMID: 32031570
26. Kuster G.M., Pfister O., Burkard T., et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020 May 14; 41(19): 1801–3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235> PMID: 32196087
27. Bell T.J., Brand O.J., Morgan D.J., et al. Defective lung function following influenza virus is due to prolonged, reversible hyaluronan synthesis. *Matrix Biol.* 2019 Jul; 80: 14–28. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.06.006> PMID: 2993304
28. Heldin P., Lin C.Y., Koliopoulos C., et al. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biol.* 2019 May; 78–9: 100–17. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.017> PMID: 29374576
29. van den Brand J.M.A., Haagmans B.L., van Riel D., et al. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J Comp Pathol.* 2014 Jul; 151(1): 83–112. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.01.004> PMID: 24581932
30. Lin C.W., Lin K.H., Hsieh T.H., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006 Apr; 46(3): 375–80. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00045.x> PMID: 16553810
31. Khomich O.A., Kochetkov S.N., Bartosch B., et al. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018 Jul 26; 10(8): 392. <https://doi.org/10.3390/v10080392> PMID: 30049972
32. Imai Y., Kuba K., Neely G.G., et al. Identification of Oxidative stress and toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell.* 2008 Apr 18; 133(2): 235–49. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.02.043> PMID: 18423196
33. Gambardella J., Sardu C., Santulli G., et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: Is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020 May 11; 9(5): 1417. <https://doi.org/10.3390/jcm9051417> PMID: 32403217
34. Escher R., Breakey N., Lammler B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res.* 2020 Jun; 190: 62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014> PMID: 32305740
35. Schiffrin E.L., Flack J., Ito S., et al. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020 Apr 6; 33(5): 373–4. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057> PMID: 32251498
36. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. The Northwell COVID-19 research consortium. presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020 May 26; 323(20): 2052–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775> PMID: 32320003
37. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020 Mar 26; 368: m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091> PMID: 32217556
38. Myers L.C., Parodi S.M., Escobar G.J., Liu V.X. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health

- care system in California. *JAMA*. 2020 Jun 2; 323(21): 2195–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.7202> PMID: 32329797
39. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J*. 2020 May 14; 55(5): 2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020> PMID: 32217650
 40. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229): 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) PMID: 32171076
 41. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al. Lip GYH. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16; 75(23): 2950–73. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031> PMID: 32311448
 42. Klok F.A., Kruip M., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul; 191: 145–7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013> PMID: 32291094
 43. Durvasula R., Wellington T., McNamara E., et al. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: our experience from Seattle. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jul; 76(1): 4–6. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.04.001> PMID: 32276031
 44. Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Jun; 16(6): 308–10. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7> PMID: 32273593
 45. Rotzinger D.C., Beigelman-Aubry C., von Garnier C., Qanadli S.D. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res*. 2020 Jun; 190: 58–9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.011> PMID: 32302782
 46. Poissy J., Goutay J., Caplan M., et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020 Jul 14; 142(2): 184–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430> PMID: 32330083
 47. Aggarwal G., Lippi G., Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020 Jun; 15(4): 385–9. <https://doi.org/10.1177/1747493020921664> PMID: 32310015
 48. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic Manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1; 77(6): 683–90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127> PMID: 32275288
 49. Riphagen S., Gomez R., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020, in press. 2020 May 23; 395(10237): 1607–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1) PMID: 32386565
 50. Lovren F., Pan Y., Quan A., et al. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008 Oct; 295(4): H1377–84. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2008> PMID: 18660448
 51. Vanarsdall A.L., Pritchard S.R., Wisner T.W. CD147 Promotes entry of pentamer-expressing human cytomegalovirus into epithelial and endothelial cells. *mBio*. 2018 May 8; 9(3): e00781–18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00781-18> PMID: 29739904
 52. Zhang M.D., Xiao M., Zhang S., et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23; 382(17): e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575> PMID: 32268022
 53. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr; 18(4): 844–7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768> PMID: 32073213
 54. Lin L., Lu L., Cao W., Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec; 9(1): 727–32. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199> PMID: 32196410
 55. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E., et al. Scientific, Standardization committee on DIC, the S, Standardization Committee on P, Critical Care of the International Society on T and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019 Nov; 17(11): 1989–94. <https://doi.org/10.1111/jth.14578> PMID: 31410983
 56. Abret N., Britton G.J., Gruber C., et al. The Sinai immunology review project. *Immunology of COVID-19: Current state of the science*. *Immunity*. 2020 Jun 16; 52(6): 910–41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002> PMID: 32505227
 57. de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Aug; 14(8): 523–34. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81> PMID: 27344959
 58. Ishiguro T., Matsuo K., Fujii S., Takayanagi N. Acute thrombotic vascular events complicating influenza-associated pneumonia. *Respir Med Case Rep*. 2019 Jun 14; 28: 100884. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2019.100884> PMID: 31245274
 59. Risitano A.M., Mastellos D.C., Huber-Lang M., et al. Complement as a target in COVID-19? *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun; 20(6): 343–4. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7> PMID: 32327719

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Болевич Сергей Бранкович , д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Болевич Стефани Сергеевна, ассистент кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-9263>

Sergey B. Bolevich , MD, PhD, DMSc, Professor, Head of the Human Pathology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1574-477X>

Stefani S. Bolevich, Assistant Professor, Pathophysiology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5794-9263>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author