

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.3.025>
УДК 616.9

Абельская И.С., Галицкая С.С., Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г., Мельникова В.В., Селюн Ю.А.,
Конончук С.Н., Жуковская О.Ю.

Республиканский клинический медицинский центр Управления делами Президента
Республики Беларусь, Минск, Беларусь

Abelskaya I., Galitskaya S., Kachanka E., Kozachenko M., Melnikova V., Selyun Yu., Kononchuk S.,
Zhukovskaya O.

Republican Clinical Medical Center of the Administrative Department of the President
of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

COVID-19-головоломки: некоторые моменты патофизиологии, фенотипы нового заболевания

COVID-19 Puzzles: Some Points of Pathophysiology, Phenotypes
of a New Disease

Резюме

Вирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, продолжает распространяться по всему миру с разрушительными последствиями. Хотя медицинское сообщество получило представление об эпидемиологии COVID-19, важными остаются вопросы клинических сложностей и механизмов, лежащих в основе фенотипов заболеваний. Тяжелые формы COVID-19 чаще всего включают в себя респираторные проявления, хотя поражаются и другие органы и системы. Острое заболевание часто сопровождается затяжными осложнениями. Такие сложные проявления позволяют предположить, что вирус SARS-CoV-2 нарушает регуляцию ответа хозяина, вызывая широкий спектр иммуновоспалительных, тромботических и паренхиматозных расстройств. Существуют некоторые сходства между COVID-19 и другими респираторными вирусами, но доказательства многих характерных особенностей указывают на то, что COVID-19 представляет собой новое заболевание. Дальнейшее изучение проблемы, сочетающее фундаментальные и клинические исследования, необходимо для углубления понимания патофизиологических механизмов и характеристики иммуновоспалительных нарушений по всему диапазону фенотипов коронавирусной инфекции для обеспечения оптимального лечения пациентов.

Ключевые слова: вирус SARS-CoV-2, COVID-19, респираторные проявления, иммуновоспалительные, тромботические и паренхиматозные расстройства.

Abstract

The SARS-CoV-2 virus, which causes COVID-19, continues to spread worldwide with devastating consequences. While the medical community has gained an understanding of the epidemiology of COVID-19, important questions remain about the clinical complexities and mechanisms underlying disease phenotypes. Severe forms of COVID-19 most often involve respiratory manifestations, although other organs and systems are also affected. Acute illness is often accompanied by lingering complications. These complex manifestations suggest that the SARS-CoV-2 virus disrupts the regulation of the host response, causing a wide range of immune-inflammatory, thrombotic and

parenchymal disorders. There are some similarities between COVID-19 and other respiratory viruses, but evidence for many of the salient features indicates that COVID-19 is a new disease. Further study of the problem, combining basic and clinical research, is necessary to deepen understanding of the pathophysiological mechanisms and characteristics of immunoinflammatory disorders across the entire range of phenotypes of coronavirus infection in order to ensure optimal treatment of patients.

Keywords: SARS-CoV-2 virus, COVID-19, respiratory manifestations, immune-inflammatory, thrombotic and parenchymal disorders.

Появление нового коронавируса SARS-CoV-2 привело к кризису, который не наблюдался со времен пандемии испанского гриппа 1918–1919 гг. Наиболее вероятное происхождение SARS-CoV-2: естественный отбор вируса у животного-хозяина с последующим зоонозным переносом [1]. После первых случаев COVID-19, которые были выявлены в Ухане (Китай) в декабре 2019 г., вирус быстро распространился по всему миру [2]. Среди стран, которые больше всего пострадали от вируса, на данный момент наиболее затронутыми являются США, Бразилия, Мексика и Индия (всего более 1,3 млн смертей и более 65 млн заражений к 25 апреля 2021 г.) [3]. Несмотря на более низкий уровень смертности от COVID-19, по сравнению с ранее распространенным тяжелым острым респираторным синдромом (SARS) и ближневосточным респираторным синдромом (MERS), пандемия новой коронавирусной инфекции имеет разрушительное воздействие на системы здравоохранения и национальные экономики всего мира.

Мы только начинаем понимать динамику инфекционности и трансмиссивности SARS-CoV-2. Основную заботу вызывает появление новых фенотипов COVID-19. Хотя острые респираторные проявления являются наиболее частым признаком проявлений COVID-19, многие нереспираторные симптомы также имеют место быть в острой фазе заболевания. Новые данные указывают на различные длительные осложнения после заражения SARS-CoV-2 (пост-COVID-синдром или длительный COVID) [4–6].

Такая достаточно сложная клиническая картина заболевания предполагает, что SARS-CoV-2 вызывает нарушение регуляции реакции хозяина на инфекцию, включая широкомасштабные иммуновоспалительные нарушения. Понимание патофизиологии и фенотипов COVID-19 имеет ключевое значение в разработке индивидуальных стратегий лечения пациентов.

SARS-CoV-2 принадлежит к большому семейству коронавирусов, которое включает семь патогенов человека, четыре из которых вызывают сезонные респираторные инфекции. SARS-CoV-2 имеет много общего с SARS-CoV, ответственным за атипичную пневмонию 2003 г. [7], и MERS-CoV, ответственным за вспышку MERS 2012 г., первые сообщения о которой появились в Саудовской Аравии [8]. SARS-CoV и SARS-CoV-2 используют человеческий ACE2-рецептор для проникновения вирусов в клетку. Хотя SARS-CoV-2 в первую очередь нацелен на эпителиальный слой легких, клетки кишечного и клетки эпителия других органов и систем

также могут быть поражены с активной репликацией и производством de novo новых частиц вируса [9, 10].

Относительно активная передача SARS-CoV-2, вероятнее всего, связана с активной репликацией вируса в верхних дыхательных путях в инкубационном периоде [11, 12]. При COVID-19 вирусная нагрузка в дыхательных путях достигает пика раньше (через 3–5 дней после появления симптомов), чем при MERS и SARS (приблизительно через 10 дней) [11, 13–17].

Гуморальный ответ на SARS-CoV-2 пропорционально зависит от тяжести COVID-19: максимальные титры антител обнаруживаются в тяжелых и затяжных случаях, по сравнению с низкими или неопределяемыми титрами у пациентов с легкой или бессимптомной формой COVID-19 [18]. Величина гуморального ответа часто коррелирует с Т-клеточным ответом, хотя описаны случаи, не связанные с продукцией Т-лимфоцитов и отсутствием антител SARS [19]. MERS и COVID-19 имеют аналогичные короткоживущие гуморальные антитела [20, 21]. В двух исследованиях показано, что у выживших после SARS титры антител к SARS-CoV оставались высокими первые 2 года после заражения, только 55% пациентов имели антитела IgG через 3 года, и не было обнаружено антител через 6 лет [22, 23]. Хотя низкий титр IgG был обнаружен у небольшой части выживших через 13 лет после заражения атипичной пневмонией. Что касается SARS-CoV-2, иммунологическая память сохраняется более 6 месяцев [24]. Точную продолжительность защитного иммунитета против SARS-CoV-2 сложно предсказать, но Т-клеточный иммунитет может быть более устойчивым: Ле Берт и его коллеги показали, что реактивность Т-клеток в случае инфицирования SARS-CoV сохранялась в течение 17 лет после заражения [25]. Эти же авторы также продемонстрировали перекрестную реактивность в случае Т-клеточного звена иммунитета между SARS-CoV и SARS-CoV-2 [25]. Приблизительно 20–50% протестированных пациентов демонстрировали предсуществующие Т-клеточные ответы на SARS-CoV-2, которые, вероятно, связаны с воздействием эндемичных коронавирусов человека [26]. CD4+ Т-клетки перекрестно реагировали с аналогичными к SARS-CoV-2 и четырьмя коронавирусами, вызывающими простудные заболевания (hCoV-OC43, hCoV-229E, hCoV-NL63 и hCoV-HKU1) [27].

Ведущими симптомами пневмонии COVID-19 являются: гипоксемия, которая может ухудшаться и прогрессировать до различных стадий острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), степень тяжести которого определяется по индексу оксигенации (oxygenation index, OI; PF-ratio – PF-соотношение; респираторный индекс, PaO₂/FiO₂) – это параметр, используемый для оценки функции обмена кислорода в легких. Расчет индекса оксигенации производят по формуле как соотношение PaO₂/FiO₂ (отношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода на вдохе). Пневмония COVID-19 у взрослых, как правило, характеризуется такими клиническими признаками, как лихорадка, кашель, частота дыхания более 30 вдохов в минуту или респираторный дистресс, о чем свидетельствует либо нарушение PaO₂ относительно FiO₂, либо нарушение насыщения крови кислородом (SpO₂) <93% [28]. Около 80% пациентов с COVID-19 заболевают легкой или среднетяжелой формой заболевания, у 15% развивается тяжелая форма болезни (пациенты нуждаются в кислородной поддержке),

а у 5% – критическое заболевание, включая ОРДС, септический шок или полиорганную недостаточность [29]. Возраст, различные сопутствующие заболевания (например, диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой и легочной систем) и некоторые генетические полиморфизмы коррелируют с повышенным риском дыхательной недостаточности [30–32]. Необычное явление при COVID-19 по сравнению с другими причинами дыхательной недостаточности – это так называемая тихая гипоксемия, характеризующаяся критически низким PaO_2 , но только легким респираторным дискомфортом и одышкой [33, 34]. Одно из исследований продемонстрировало одышку только у 19% пациентов с критическими значениями соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [35]. Патофизиологически гипоксемия имеет ограниченную роль в ощущении одышки [36], но реакция на низкий уровень PaO_2 (<60 мм рт. ст.) увеличивает «дыхательный драйв», который определяется как способность дыхательного центра инициировать вдохи, адекватные по частоте, глубине и ритму, в соответствии с функциональной задачей. Следовательно, тахипноэ и высокий дыхательный объем (но не обязательно одышка) – признаки гипоксии, особенно при пневмонии COVID-19 [35, 37]. Понимание этой концепции является фундаментальным в терапии; чрезмерное дыхательное движение может привести к дальнейшему ухудшению функции легких в порочном цикле травмы легких, хотя эта концепция и остается спорной [38]. Измененная механика легких из-за прогрессирующего отека легких, связанного с легочным воспалением, альвеолярным коллапсом, ателектазом и фиброзом, еще больше ухудшает общую функцию легких, что в свою очередь приводит к прогрессирующей гипоксии тканей. Другими отличительными признаками тяжелой формы COVID-19 являются эндотелиальное воспаление, неоваскуляризация и тромботические события.

SARS-CoV-2 проникает в ресничные клетки поверхностного эпителия носовой полости [30]. Диссеминированная вирусная инфекция с вирусемией и высокой вирусной нагрузкой в дыхательных путях связаны с тяжелыми исходами заболевания [39, 40], хотя не все исследования подтверждают это [17]. В отличие от вирусов гриппа, которые в основном поражают клетки дыхательных путей и иммунные клетки (альвеолярные и интерстициальные макрофаги, естественные киллеры), SARS-CoV-2 может инфицировать более широкий спектр клеток, в том числе кардиомиоциты и эндотелиоциты, желчные протоки и др. [41]. Вирусный спайк (S) гликопротеин опосредует вирусное проникновение путем связывания с ACE2 на поверхности эпителиальных клеток, процесс поддерживается трансмембранной протеазой – серин 2 (TMPRSS2) [42]. Экспрессия ACE2 высока в эпителиальном слое клеток носовой полости, поддерживающих изначально локализованное заражение SARS-CoV-2 [30, 42]. Как SARS-CoV-2 распространяется в нижние дыхательные пути, неясно. Преобладают две теории: во-первых, (микро)распространение частиц SARS-CoV-2 из ротоглотки в легкие [43]; во-вторых, переносимые по воздуху микрочастицы транспортируются непосредственно в нижние дыхательные пути посредством воздушного потока в обход верхних дыхательных путей [44, 45]. Необходимо отметить вовлечение других рецепторов (например, нейропилина-1), действующих как сопутствующие факторы проникновения в клетки SARS-CoV-2 [46, 47].

У умерших пациентов с COVID-19 вес легкого обычно увеличивается за счет явного застоя и отека [48]. Микроскопически диффузное повреждение дыхательных путей характеризуется наличием слизи и остатков клеток в бронхах, а альвеолы обычно заполнены жидкостью, фибрином и гиалураном [49]. На клеточном уровне альвеоциты II типа часто имеют разрушенные мембраны, и паренхима легких подвергается ремоделированию [48, 50]. Преобладает микроангиопатия, что приводит к широкому распространению тромбоцитов – фибриновых микротромбов в альвеолярных капиллярах [48]. Некоторые маркеры ангиогенеза, такие как инфильтрация лейкоцитов, являются обычным явлением, включая периваскулярные Т-клетки и макрофаги в просвете альвеол [48]. У части пациентов наблюдается гемофагоцитоз в легочных лимфатических узлах [51], как наблюдается при SARS и гриппе H1N1 [52], предполагая потенциальную реакцию синдрома цитокинового шторма у этих пациентов.

Связанный с COVID-19 ОРДС имеет некоторые общие характеристики с ОРДС, возникающим при других состояниях. Однако сочетание различных патологических механизмов при COVID-19-индуцированном ОРДС приводит к более изменчивой клинической картине. ОРДС, связанный с COVID-19, часто ассоциируется с почти нормальным ответом дыхательной системы, в отличие от ОРДС, не связанным с COVID-19 [53]. Однако соответствие может варьировать в зависимости от преобладающего патомеханизма и времени. Гаттинони и его коллеги предложили два упрощенных фенотипа SARS-CoV-2-индуцированного ОРДС: тип Н с преобладанием низкой комплаентности (высокая эластичность), высокий шунт справа налево, большой вес легких (тяжелый ОРДС, связанный с COVID-19, похож на классический ОРДС); и тип L, характеризующийся высокой комплаентностью (низкая эластичность), низкое соотношение вентиляции и перфузии, небольшой вес легких (легкий ОРДС, связанный с COVID-19) [54]. Однако эти предлагаемые дескрипторы спорны, особенно с учетом возможной предвзятости из-за ранней интубации типа L пациентов [55]. Еще одна возможность фенотипирования для установления раннего прогноза при COVID-19-ассоциированном ОРДС включает измерение концентрации D-димеров. Соответственно, пациенты с более высоким уровнем D-димеров имеют самый высокий риск смертности [56]. Примерно 50% людей с тяжелой формой COVID-19 имеют фиброз легких, в развитии которого участвуют профиброзные факторы, преимущественно трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). Обычно секреция TGF- β из поврежденного легкого способствует восстановлению и устранению повреждений, вызванных инфекцией [57], но в тяжелых случаях COVID-19-инфекция может вызвать чрезмерную продукцию TGF- β [58, 59]. Действительно признаки профиброзных процессов, такие как эпителиально-мезенхимальный и эндотелиально-мезенхимальный, наблюдаются при COVID-19 [60]. Последующее наблюдение за выжившими после SARS и MERS показало, что у пожилых пациентов часто развивается резидуальный фиброз легких [61, 62]. Учитывая сходство между SARS, MERS и COVID-19, вполне вероятно, что легочный фиброз будет частым осложнением COVID-19. Соответственно, вскрытия выявили высокую долю случаев COVID-19 с фиброзом легких [63, 64]. В КТ-исследованиях органов грудной клетки прогрессирование

процесса, так называемые матовые стекла, было показано в основном через 10–11 дней от появления симптомов до сохраняющихся или постепенно исчезающих [65]. Среди людей, выздоравливающих после COVID-19, которые серьезно пострадали и имели значительную воспалительную реакцию, чаще всего развивался легочный фиброз [66].

Коагулопатия и повреждение эндотелия – ключевые причины тяжелой формы COVID-19 с частыми артериальными и венозными тромбоэмболиями [67]. От 21% до 69% тяжелобольных пациентов с COVID-19 имели венозные тромбоэмболии [68], что намного превышает частоту (7,5%) зарегистрированных осложнений у хирургических пациентов в отделении интенсивной терапии и реанимации [69]. Кроме того, при COVID-19 тромбоз имеет более высокую распространенность, чем, например, при гриппе [70]. Доступные данные предполагают связь между нарушением коагуляции и тяжестью легочной недостаточности и смертностью [35, 71–74]. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 часто имеют признаки гиперкоагуляции, то есть высокий уровень циркуляции D-димера (в 3–40 раз превышающий нормальные концентрации), повышенный фибриноген, повышенное протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время и тромбоцитопению [35, 75, 76].

Хотя точный патомеханизм гиперкоагуляции при COVID-19 остается неясным, вполне вероятно, что вирус-индуцированное повреждение эндотелия с последующим воспалением, которое в свою очередь опосредовано цитокинами, реактивными видами кислорода и острофазовым показателем, является ключевым фактором [77]. Некоторые данные свидетельствуют, что SARS-CoV-2 может поражать эндотелиальные клетки сосудов [78–80]. Понятие тромбоза малого круга кровообращения при COVID-19 часто сопровождается тромботической микроангиопатией [81, 82]. COVID-19-ассоциированная эндотелиопатия с диффузным повреждением микроциркуляции в легких, по-видимому, остается основным фенотипом тяжелого заболевания. Впервые Варга и его коллеги [79] описали патологию мелких сосудов при COVID-19 как эндотелиит (эндотелиопатия). Важно отметить, что коагулопатия и поражение эндотелия не являются уникальными для COVID-19, но являются общей чертой ОРДС в целом. Согласно некоторым исследованиям сочетание легочной сосудистой дисфункции с высоким уровнем концентрации D-димеров представляет собой наихудший сценарий развития заболевания [56, 83, 84].

Инфекция SARS-CoV-2 не ограничивается легкими; сосудистые нарушения часто носят системный характер, который включает в себя генерализованную вазодисрегуляцию, а именно застой, нарушение эндотелиального барьера и контроля проницаемости, разрушение клеточных мембран эндотелиальных клеток легких, почек, мозга, сердца, кишечника и печени [78, 79, 85–89].

Распространенный эндотелиит – общий признак тяжелого инфекционного заболевания, которое может стать причиной вирусного сепсиса и шока [90, 91]. Развитие этих нарушений во многом связано с аномальным метаболизмом оксида азота, с последующей активацией активных форм кислорода. Окислительный стресс дополнительно усугубляется подавлением механизма антиоксидантной защиты, связанной в свою

очередь с эндотелием [92]. Более того, связанные с эндотелием изменения приводят к активации протеазы, действующей на молекулы адгезии и индукции тканевого фактора. Примечательно, что COVID-19 имеет множественные внелегочные клинические проявления (панель 1), которые могут быть связаны с распространенным сосудистым поражением. Некоторые из этих проявлений развиваются и при критических состояниях других заболеваний (например, почечной недостаточности) или напоминают осложнения других вирусных пневмоний (например, неврологические последствия), а также обычно наблюдаются у пациентов с гриппом в критическом состоянии.

Панель 1. Внелегочные проявления COVID-19. Клинические проявления (перечислены в порядке проявления):

- Мозг, нервная система: энцефалит, агевзия, аносмия, энцефалопатия, синдром Гийена – Барре, инсульт, миалгии.
- Почка: острая почечная недостаточность, протеинурия, гематурия, метаболический ацидоз, электролитный дисбаланс.
- Печень: повышение аминотрансфераз, билирубинемия, гипоальбуминемия.
- Желудочно-кишечный тракт: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, брыжеечная ишемия (редко), желудочно-кишечное кровотечение (редко).
- Сердечно-сосудистая система: миокардит, аритмии, кардиогенный шок, тромбоэмболия, ишемия миокарда, острый коронарный синдром.
- Эндокринная система: гипергликемия, диабетический кетоацидоз.
- Кожа: петехии, эритематозная сыпь, крапивница.

Обзор текущих данных об иммуновоспалительных реакциях, вызванных SARS-CoV-2, и последующих органных повреждениях предполагает несколько выводов. Во-первых, очевидно появление нового инфекционного агента: низкопатогенные подвиды Coronaviridae человеческого коронавируса, такие как hCoV-229E, hCoV-OC43 и hCoV-NL63, инфицируют дыхательные пути, вызывая заболевания верхних и нижних дыхательных путей от легкой до умеренной степени тяжести, тогда как высокопатогенные вирусы оседают в основном в нижних дыхательных путях, обычно вызывая тяжелые пневмонии вплоть до развития ОРДС. SARS-CoV-2 разделяет черты низко- и высокопатогенных подвидов коронавируса: после проникновения в верхние дыхательные пути он способен поражать и нижние дыхательные пути. Эта двойственность, сопровождаемая способностью вирусной передачи во время инкубационного периода, выглядит как эволюционное преимущество и уникальная особенность этого нового коронавируса. Во-вторых, по-видимому, преобладает поражение эндотелия, а не альвеол: нарушение альвеолярного эпителиально-эндотелиального барьера является центральным элементом развития тяжелой пневмонии и ОРДС. По сравнению с гриппом и ОРВИ имеют место полиорганные поражения и тромбоэмболические события. Все вышесказанное еще раз говорит, что SARS-CoV-2 является эндотелиофильным вирусом. В-третьих, воспалительная реакция имеет нетипичный характер: у пациентов с COVID-19 наблюдается повышение циркулирующих провоспалительных цитокинов в течение более длительного времени, чем при гриппе. Тем не

менее их концентрации значительно ниже, чем обычно в случаях, не связанных с COVID-19. Воспалительные характеристики, наблюдаемые у пациентов с COVID-19, предполагают, что либо системный цитокиновый компонент не является решающим фактором тяжести у данных пациентов, либо у пациентов имеет место собственный уникальный, плохо изученный иммуновоспалительный профиль. В-четвертых, неадаптивный ответ хозяина: существует связь между высокой вирусной нагрузкой и величиной дисрегулируемой реакции хозяина. Предполагается, что плохой иммунный ответ со стороны хозяина на внедрение вируса SARS-CoV-2 приводит к развитию тяжелой формы COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26: 450–52.
- Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. April 25, 2021. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (accessed April 25, 2021).
- Johns Hopkins University of Medicine. COVID-19 dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSS) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed April 25, 2021).
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603–05.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382: 2268–70.
- Fraser E. Long term respiratory complications of COVID-19. *BMJ* 2020; 370: m3001.
- Centers for Disease Control and Prevention. Frequently asked questions about SARS. <https://www.cdc.gov/sars/about/faq.html> (accessed April 24, 2021).
- WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – The Kingdom of Saudi Arabia. <https://www.who.int/csr/don/08-april-2020-mers-saudi-arabia/en/> (accessed April 24, 2021).
- Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020; 323: 1843–44.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158: 1831–1833.e3.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020; 581: 465–69.
- Rockx B, Kuiken T, Herfst S, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science* 2020; 368: 1012–15.
- Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767–72.
- Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 411–12.
- He X, Lau EHY, Wu P, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; 26: 672–75.
- Corman VM, Albarak AM, Omrani AS, et al. Viral shedding and antibody response in 37 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 477–83.
- Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, et al. Upper respiratory tract levels of SARS-CoV-2 RNA and duration of viral RNA shedding do not differ between patients with mild and severe/critical COVID-19. *J Infect Dis* 2021; 223: 15–18.
- Weis S, Scherag A, Baier M, et al. Antibody response using six different serological assays in a completely PCR-tested community after a COVID-19 outbreak—the CoNAN study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 470.e1–470.e9.
- Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 2020; 183: 158–168.e14.
- Ibarondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 1085–87.
- Cao W-C, Liu W, Zhang P-H, Zhang F, Richardus JH. Disappearance of antibodies to SARS-associated coronavirus after recovery. *N Engl J Med* 2007; 357: 1162–63.
- Tang F, Quan Y, Xin ZT, et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J Immunol* 2011; 186: 7264–68.
- Wu LP, Wang NC, Chang YH, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1562–64.
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021; 371: eabf4063.
- Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020; 584: 457–62.
- Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T cell immunity: specificity, function, durability, and role in protection. *Sci Immunol* 2020; 5: eabd6160.
- Mateus J, Grifoni A, Tarke A, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* 2020; 370: 89–94.

28. Wei P-F, ed. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1087–95.
29. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020; 41: 145–51.
30. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell* 2020; 182: 429–446.e14.
31. Tang X, Du RH, Wang R, et al. Comparison of hospitalized patients with ARDS caused by COVID-19 and H1N1. *Chest* 2020; 158: 195–205.
32. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1522–34.
33. Siswanto GM, Gani M, Fauzi AR, et al. Possible silent hypoxemia in a COVID-19 patient: a case report. *Ann Med Surg (Lond)* 2020; 60: 583–86.
34. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res* 2020; 21: 198.
35. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20.
36. Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 333: 1547–53.
37. Duffin J. Measuring the ventilatory response to hypoxia. *J Physiol* 2007; 584: 285–93.
38. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 438–42.
39. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts mortality in patients with and without cancer who are hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell* 2020; 38: 661–671.e2.
40. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, et al. Impact of SARS-CoV-2 viral load on risk of intubation and mortality among hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; published online June 30. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa851>.
41. Hikmet F, Mear L, Edvinsson Å, Mücke P, Uhlén M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 2020; 16: e9610.
42. 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: 271–280.e8.
43. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB. The microbiome and the respiratory tract. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 481–504.
44. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: the world should face the reality. *Environ Int* 2020; 139: 105730.
45. Wilson NM, Norton A, Young FP, Collins DW. Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review. *Anaesthesia* 2020; 75: 1086–95.
46. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* 2020; 370: 856–60.
47. Wang S, Qiu Z, Hou Y, et al. AXL is a candidate receptor for SARS-CoV-2 that promotes infection of pulmonary and bronchial epithelial cells. *Cell Res* 2021; 31: 126–40.
48. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 1135–40.
49. Hellman U, Karlsson MG, Engström-Laurent A, et al. Presence of hyaluronan in lung alveoli in severe Covid-19: an opening for new treatment options? *J Biol Chem* 2020; 295: 15418–22.
50. Yao XH, He ZC, Li TY, et al. Pathological evidence for residual SARS-CoV-2 in pulmonary tissues of a ready-for-discharge patient. *Cell Res* 2020; 30: 541–43.
51. Prilutskiy A, Kritiselis M, Shevtsov A, et al. SARS-CoV-2 infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Clin Pathol* 2020; 154: 466–74.
52. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361: 1773–78.
53. Sorbello M, El-Boghdadly K, Di Giacinto I, et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. *Anaesthesia* 2020; 75: 724–32.
54. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46: 1099–102.
55. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care* 2020; 10: 78.
56. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1201–08.
57. Wilson MS, Wynn TA. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol* 2009; 2: 103–21.
58. Quartuccio L, Semeraro L, Benucci M, Boissier MC, De Vita S. Urgent avenues in the treatment of COVID-19: targeting downstream inflammation to prevent catastrophic syndrome. *Joint Bone Spine* 2020; 87: 191–93.
59. Chen W. A potential treatment of COVID-19 with TGF-β blockade. *Int J Biol Sci* 2020; 16: 1954–55.
60. Eapen MS, Lu W, Gaikwad AV, et al. Endothelial to mesenchymal transition: a precursor to post-COVID-19 interstitial pulmonary fibrosis and vascular obliteration? *Eur Respir J* 2020; 56: 2003167.
61. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol* 2007; 170: 1136–47.
62. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax* 2005; 60: 401–09.
63. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Maccio U, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med* 2020; 134: 1275–84.
64. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020; 153: 725–33.
65. Ojha V, Mani A, Pandey MN, Sharma S, Kumar S. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol* 2020; 30: 6129–38.
66. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol* 2020; 21: 746–55.
67. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145–47.
68. Obi AT, Barnes GD, Napolitano LM, Henke PK, Wakefield TW. Venous thrombosis epidemiology, pathophysiology, and anticoagulant therapies and trials in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021; 9: 23–35.
69. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2011; 364: 1293–304.
70. Burkhard-Koren NM, Haberecker M, Maccio U, et al. Higher prevalence of pulmonary macrothrombi in SARS-CoV-2 than in influenza A: autopsy results from 'Spanish flu' 1918/1919 in Switzerland to Coronavirus disease 2019. *J Pathol Clin Res* 2021; 7: 135–43.

71. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934–43.
72. 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; 395: 1054–62.
73. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1091.
74. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372–74.
75. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1023–26.
76. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, metaanalysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1233–44.
77. Mazzone A, Salviati L, Maggi L, et al. Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. *J Clin Invest* 2020; 130: 4694–703.
78. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 120–28.
79. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395: 1417–18.
80. Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M, et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. *Virchows Arch* 2020; 477: 349–57.
81. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol* 2020; 48: 107233.
82. Sadegh Beigee F, Pourabdollah Toutkaboni M, Khalili N, et al. Diffuse alveolar damage and thrombotic microangiopathy are the main histopathological findings in lung tissue biopsy samples of COVID-19 patients. *Pathol Res Pract* 2020; 216: 153228.
83. Botta M, Tsonas AM, Pillay J, et al. Ventilation management and clinical outcomes in invasively ventilated patients with COVID-19 (PROVENT-COVID): a national, multicentre, observational cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 139–48.
84. Sinha P, Calfee CS, Cherian S, et al. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: a prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 1209–18.
85. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 98: 219–27.
86. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1124–26.
87. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383: 590–92.
88. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 268–77.
89. Gill SE, Dos Santos CC, O’Gorman DB, et al. Transcriptional profiling of leukocytes in critically ill COVID19 patients: implications for interferon response and coagulation. *Intensive Care Med Exp* 2020; 8: 75.
90. Deinhardt-Emmer S, Wittschieder D, Sanft J, et al. Early postmortem mapping of SARS-CoV-2 RNA in patients with COVID-19 and the correlation with tissue damage. *Elife* 2021; 10: e60361.
91. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 318: H1084–90. www.thelancet.com/respiratory Vol 9 June 2021 639 Series
92. Lelubre C, Vincent JL. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 417–27.

Подана/Submitted: 28.08.2021

Принята/Accepted: 30.09.2021

Контакты/Contacts: kachanka.elena@mail.ru