

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

EDITORIAL

УДК 616-022

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-7-20>

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ — ПОЛИМОРФИЗМ НАРУШЕНИЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

© ^{1,2,3}Н. А. Беляков*, ^{1,2}Т. Н. Трофимова, ^{1,2,3}В. В. Рассохин, ¹М. Г. Рыбакова, ²В. Б. Васильев¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия³Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

COVID-19, не завершив своего эпидемического развития, постепенно переходит в стадию пролонгированных заболеваний, которая на клиническом уровне обозначена как «постковидный синдром». Симптоматика этих негативных явлений достаточно разнообразна, охватывает дисфункции многих органов и систем и заслуживает формулировки полиморфизма вторичных и отсроченных осложнений. В их основе лежат последствия перенесенной острой фазы воспаления, системные пролонгированные метаболические и структурные нарушения, включая изучаемые генетические расстройства. Рассмотрены возможные причины полиморфизма нарушений и их проявления в постковидном периоде.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, постковидный синдром, полиморфизм

*Контакт: Беляков Николай Алексеевич, beliakov.akad.spb@yandex.ru

POSTCOVID SYNDROME — POLYMORPHISM OF DISORDERS IN A NEW CORONAVIRUS INFECTION

© ^{1,2,3}N. A. Belyakov*, ^{1,2}T. N. Trofimova, ^{1,2,3}V. V. Rassokhin, ¹M. G. Rybakova, ²B. B. Vasiliev¹The first St. Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russia²Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia³St.-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, St. Petersburg, Russia

COVID-19, having not completed its epidemic development, gradually passes into the stage of prolonged diseases, which at the clinical level is designated as «postcovid syndrome». The symptomatology of these negative phenomena is quite diverse, covers the dysfunction of many organs and systems, and deserves the formulation of polymorphism of secondary and delayed complications. They are based on the consequences of the transferred acute phase of inflammation, systemic prolonged metabolic and structural disorders, including the studied genetic disorders. Possible causes of polymorphism of disorders and their manifestations in the postcovid period are considered.

Key words: new coronavirus infection COVID-19, postcovid syndrome, polymorphism

*Contact: Belyakov Nikolay Alekseevich, beliakov.akad.spb@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Рассохин В.В., Рыбакова М.Г., Васильев В.Б. Постковидный синдром — полиморфизм нарушений при новой коронавирусной инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 4. С. 7–20, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-7-20>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Belyakov N.A., Trofimova T.N., Rassokhin V.V., Rybakova M.G., Vasiliev B.B. Postcovid syndrome — polymorphism of disorders in a new coronavirus infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021. Vol. 13, No. 4. P. 7–20, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-7-20>.

Введение. Возбудитель новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 является патогеном, ответственным за развитие COVID-19, которая признана полиорганным заболеванием с широким спектром проявлений. Завершение острой стадии коронавирусной инфекции имеет несколько вариантов продолжения, о чем свидетельствовали наблюдения за миллионами пациентами. Около одной трети больных благополучно переносят острый период воспаления, который завершается без каких-то последствий. У основной части пациентов с выраженными клиническими проявлениями наблюдаются различные симптомы, нарушающие здоровую жизнь и профессиональные функции. Чаще всего эти остаточные явления пропорциональны тяжести острого периода, но в ряде случаев они не зависят от течения острой фазы воспаления. И, наконец, у трети больных людей в течение нескольких месяцев остаточные проявления или вторичные синдромы существенно влияют на качество жизни, требуют особого внимания и специальной коррекции. Симптоматика этих негативных явлений достаточно разнообразна, охватывает дисфункции многих органов и систем и заслуживает формулировки *полиморфизма вторичных и отсроченных осложнений*. Термин «полиморфизм» может быть отнесен к любому фенотипическому признаку (морфологическому, физиологическому, биохимическому, поведенческому), в том числе если признак контролируется на генетическом уровне.

COVID-19 стал причиной беспрецедентных масштабов заболеваемости и смертности во всем мире, при этом появляется все больше данных о подострых и долгосрочных влияниях COVID-19 на многие органы и системы. В ранних сообщениях обсуждались остаточные явления инфекции SARS-CoV-2, такие как усталость, одышка, боль в груди, когнитивные нарушения, артралгия и снижение качества жизни. Этим последствиям могли способствовать повреждения клеток, устойчивый врожденный иммунный ответ с выработкой воспалительных цитокинов и прокоагулянтное состояние, вызванное инфекцией SARS-CoV-2. Активное изучение последствий острого COVID-19 необходимо для разработки междисциплинарного подхода к лечению и уходу за этими пациентами и определения приоритетов, развития инфраструктуры медицинских учреждений, их оборудования технологий оказания комплексной многопрофильной помощи.

Многочисленные наблюдения позволили выделить временной промежуток в 3–4 недели как

референтный, в течение которых сохраняются симптомы заболевания или появляются новые, поскольку репликация SARS-CoV-2 редко сохраняется дольше этого периода. Многие авторы определяют постострый COVID-19 как стойкие симптомы, отсроченные или долгосрочные осложнения инфекции SARS-CoV-2 по истечении 4 недель с момента появления симптомов.

Далее комплекс клинических проявлений разделяется на:

- подострый или продолжающийся симптоматический COVID-19, который включает симптомы и отклонения, проявляющиеся в течение 4–12 недель после острого COVID-19;

- хронический, или пост-COVID-19 синдром, который включает симптомы и отклонения, сохраняющиеся или присутствующие после 12 недель от начала острого периода и не связанные с альтернативными диагнозами [1, 2].

По мере завершения значительного количества острых случаев COVID-19 после года пандемии эти вторичные последствия становятся все более актуальными для пациентов и общества, которые стремятся вернуться к условиям здорового и трудоспособного общества людей, способных восстановить личностные, семейные и общественные потери длительного периода ограничений и лишений.

Негативные явления после острого периода COVID-19 принято именовать постковидным синдромом (*Post-COVID-19 syndrome, или Long Covid*) — как последствия коронавирусной инфекции, при которой до 20% людей, перенесших острый период инфекции, страдают от симптомов, длящихся до 12 недель и более. Постковидный синдром внесен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в формулировке «*Post COVID-19 condition*».

В декабре 2020 года Национальным Институтом Здоровья Великобритании (NICE) была предложена следующая классификация постковидных состояний [3]:

- *острый COVID-19* (симптомы, длящиеся до 4 недель);

- *продолжающийся симптоматический COVID-19* (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 недель);

- *постковидный синдром* (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

Для тщательной систематизации требуется более длительный период наблюдений и анализа сведений.

Частота этих синдромов по отношению к общей популяции переболевших COVID-19 показана в таблице.

Таблица
Table

Поражения органов и систем с характерными клиническими проявлениями в постковидном периоде
Lesions of organs and systems with characteristic clinical manifestations in the postcovid period

Пораженные органы и системы	Заболевания, синдромальные и клинические проявления	Частота, %	Авторы
Сердечно-сосудистая	Инфаркты, аритмии, гипер- и гипотензионные синдромы, сердечная недостаточность, тромбозы и эмболии различной локализации	32–75	1–5, 9–11, 35, 37
Органы дыхания	Одышка, бронхиты, боли в межреберьях, кашель. Фиброз характерен для перенесенного РДС, пневмония разрешается чаще успешно	До 90	1, 2, 4, 5, 13, 29, 31, 39
Органы пищеварения	Кишечник страдает на ранних стадиях COVID-19 у части больных сохраняются нарушения пищеварения и обострение ранее существующих заболеваний. Морфологические изменения в ЖКТ при COVID-19 соответствуют проявлениям гастроэнтерита и морфологически повышением плотности лимфоплазмодитарного клеточного инфильтрата и отеке в собственной пластинке слизистой оболочки кишки. При наличии коморбидного фона печеночная и кишечная дисфункция	25–34	1, 2, 26, 36, 40
Нервная системы, психические заболевания	Депрессивные состояния, головные боли, бессонница, когнитивные нарушения в виде снижения памяти, профессиональных навыков, забывчивости. К психическим нарушениям помимо перенесенного острого воспаления у людей приводят: изменения в образе жизни, новые вынуждающие правила жизни; бездействие; изоляция, одиночество; сведения о масштабах пандемии, болезни и смерти родных и близких. страх заразиться; беспокойство о здоровье близких; потеря работы или снижение привычного уровня дохода	50–75	6, 7, 21, 22, 23, 34
Нервная система, неврология	Неспецифические системные неврологические симптомы, инсульты, расстройства обоняния и вкуса, проявления энцефалопатии, энцефалит, геморрагическая некротизирующая энцефалопатия, синдром Гийена–Барре, цереброваскулярные осложнения и др.	22–31	8, 14, 19, 21, 25, 38
Почки	Если пациент ранее имел почечное заболевание и болеет COVID-19, как правило, у него наблюдается ухудшение выделительной функции и повышение уровня креатинина и может проявляться ХПБ	12–22	1, 2, 4, 5, 21, 26, 33
Эндокринная система	Описаны эндокринные и метаболические нарушения, которые могут рассматриваться как факторы риска, приводящие к дисбалансу гомеостаза как в острый период, так и после COVID-19. Ряд эндокринных органов, по-видимому, могут стать мишенью для коронавируса — поджелудочная и щитовидная железы, яичники, надпочечники и гипофиз, поскольку их эпителий экспрессирует рецептор АПФ2	До 33	3, 12, 26, 27, 33
Опорно-двигательный аппарат	Мышечные, суставные, иррадирующие боли. Отдаленные последствия не изучены	5–10	21, 26
Онкология	Пациенты со злокачественными заболеваниями относятся к группе риска тяжелого течения COVID-19 и онкологического заболевания. Обсуждается роль перенесенного воспаления и не оказанной должной онкологической помощи в период пандемии		20, 22, 28
Иммунная система, костный мозг, кровь	Иммунопатогенез COVID-19 связан с развитием несбалансированного иммунного ответа на вирус с недостаточным и отсроченным синтезом интерферона в начале заболевания, но с последующей гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, служащей причиной неадекватно сильного воспаления в легочной ткани с развитием острого поражения легких и других органов, определяющих развитие острого процесса и вторичных заболеваний. Сочетанное патогенное воздействие вируса на все три ростка системы гемопоэза с угнетением или стимуляцией эритропоэза, изменением тромбоцитов, с отсутствием реактивного лейкоцитоза на острое воспаление, уменьшением числа моноцитарных фагоцитов и лимфоидных клеток. Эти изменения могут влиять на прогноз и последствия заболевания	30–65	3, 12, 19, 27, 29, 30, 33

Общие представления о патогенезе нарушений. COVID-19 через вирус SARS-CoV-2 и комплекс вторичных воспалительных процессов в органах и тканях обнажает наиболее слабые места в здоровье инфицированного человека. В таблице приведены многие проявления болезни, которые имели продолжение после стихания первичного респираторного синдрома в виде бронхолегочного поражения с различной тяжестью. В данном случае уместно объединить все проявления термином «полиморфизм», под которым следует понимать многообразие проявлений (симптомов, синдромов и болезней).

На настоящем этапе изучения COVID-19 можно полагать, что полиморфизм проявлений обусловлен тропностью вируса ко многим тканям, поскольку они имеют рецепторы АПФ2 и корецепторы к SARS-CoV-2 и вовлекаются в первичный воспалительный процесс, кроме этого на проявления болезни могут влиять выявленные системные генетические, неврологические, гормональные и иные нарушения регуляции функций. Частичное совпадение последствий постострого COVID-19 с последствиями SARS и MERS может быть объяснено филогенетическим сходством между ответственными патогенными коронавирусами. Совпадение идентичности геномной последовательности SARS-CoV-2 составляет 79% с SARS-CoV-1 и 50% с MERS-CoV [4, 5].

SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 имеют один и тот же рецептор клетки-хозяина — АПФ2 (ACE2). Однако есть заметные различия, такие как более высокое сродство SARS-CoV-2 к АПФ2 по сравнению с SARS-CoV-1, что, вероятно, связано с различиями в рецептор-связывающем домене белка-шипа, который опосредует контакт с АПФ2. В отличие от других структурных генов, ген шипа у SARS-CoV-2 имеет только 73% сходства аминокислот с SARS-CoV-1 в рецептор-связывающем домене [6]. Более того, дополнительные изменения S1–S2 в SARS-CoV-2 делают возможным более эффективное связывание с клетками хозяина и способствуют широко распространенной передаче SARS-CoV-2 [7].

В то время как первые два более подробно обсуждаются в разделах, посвященных конкретным органам ниже, синдромологическая характеристика проявлений последствий после оказания пациентам интенсивной терапии в настоящее время хорошо известна и включает новые или ухудшающиеся нарушения физических, когнитивных и психиатрических функций после критическо-

го заболевания [8–12]. Данный комплекс патофизиологических нарушений многофакторный и включает последствия микрососудистой ишемии и травм, неподвижности и метаболических изменений во время тяжелого или критического течения заболевания. Кроме того, во время пандемии COVID-19 пациенты после острой фазы заболевания также могут подвергаться повышенному риску заражения бактериальными, грибковыми (легочный аспергиллез, мукормикоз) или другими патогенами [13–17]. Однако эти вторичные инфекции не объясняют стойких и продолжительных последствий постковидного синдрома.

Преобладающие патофизиологические механизмы острого COVID-19 включают:

- прямую вирусную токсичность;
- повреждение эндотелия и повреждение микрососудов;
- нарушение регуляции иммунной системы и стимуляцию гипервоспалительного состояния;
- гиперкоагуляцию с последующим тромбозом *in situ* и макротромбозом;
- системную ишемию и эндотоксемию;
- дезадаптацию пути ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) 2.

Вероятная патогенетическая последовательность развития COVID-19 [20]:

- 1) контакт человека с вирусом SARS-CoV-2;
- 2) адгезия вируса на слизистых оболочках верхних дыхательных путей;
- 3) рецепторное проникновение вируса в клетки, имеющие АПФ2;
- 4) репродукция вируса и распространение по органам и тканям;
- 5) начало системных воспалительных реакций, соотнесенных с клиническими проявлениями COVID-19:

- активация моноцитов/макрофагов с освобождением БАВ;
- «цитокиновый шторм»;
- усиление перекисных процессов;
- активация системы комплемента;
- гиперкоагуляция;
- повышение проницаемости клеточных барьеров (эндотелиальных, эпителиальных, ГЭБ, канальцев почек, эпидимы, кишечной стенки и др.).

6. Отек интерстициальных пространств с нарушением их дренажа.

7. Нарушение функций и структур органов с развитием синдромов:

- гипоксического (ОРДС);

- сердечно-сосудистого;
- почечного;
- интоксикационного;
- эндокринного;
- психоневрологического и др.

8. Благоприятное разрешение COVID-19 спонтанное, через лечение, реабилитацию или тяжелое с осложнениями или летальным исходом.

Повреждающие факторы острой фазы достаточно изучены на большом клиническом материале. Они были описаны как непосредственное действие вируса в процессе прогрессирования воспаления и его репродукции, комплекса опосредованных реакций через участие в процессе про- и противовоспалительных цитокиновых реакций, перекисных процессов, активации клеточных энзимов, свертывающей системы эндотелия и крови и др., что описано в ряде работ, включая ранее опубликованные нами обзоры и книги [18, 20–23, 26].

Острый период оставляет вполне определенные повреждения в организме, где в ряде случаев легкое течение не предусматривает отсутствие вторичных синдромов. Эти могут быть продолжением затянувшегося первичного процесса, появиться или обостриться спустя время в одной из тех полиморфных вариантов, показанных выше в таблице. Чаще всего эти синдромы в тяжелой форме реализуются у людей старших возрастных групп или имеющих набор коморбидных заболеваний, что и может определить неблагоприятный исход болезни [22, 23]. К числу опасных сопутствующих заболеваний были отнесены болезни сердечно-сосудистой системы, легких, почек, сахарный диабет, ожирение и др. Они определяли тяжесть клинического состояния с развитием тяжелой дыхательной или полиорганной недостаточности, требующей интенсивной терапии и завершающейся в этой группе пациентов в 50–80% случаев летальным исходом COVID-19.

При рассмотрении такого течения процесса следует обратить внимание на то, что исход наступает в течение первых 6–8 недель, а срок наступления других вторичных синдромов, механизмы развития которых требуют дальнейшего изучения, продолжается более длительный срок, до 6 месяцев и более.

К причинам развития вторичных и отсроченных нарушений после перенесенной коронавирусной инфекции добавляются следующие каскадные нарушения [18–20]:

— последствия диссеминированных микроциркуляторных расстройств и тканевой гипоксии на клеточном уровне;

— результат системного вирусного воспаления в органах, действие ряда токсических ингредиентов вируса;

— гормональная дисфункция как компонент нарушенной тканевой регуляции.

Возможная классификация факторов, влияющих на патофизиологию пролонгированного COVID-19, может выглядеть следующим образом:

— вирус-специфические патофизиологические изменения;

— иммунологические aberrации и воспалительное повреждение в ответ на острую инфекцию;

— аутоиммунные нарушения;

— дисфункция вегетативной регуляции вследствие нарушений центральной и периферической нервной системы

— вероятные генетические расстройства.

Все эти процессы сплетаются в единый клубок уже в острой стадии воспаления, проявляясь в зависимости от тяжести, индивидуальных качеств пациента, наличия сопутствующей патологии, пола и возраста.

Рассматривая течение патологического процесса, вызванного вирусом SARS-CoV-2, необходимо обратить внимание на неоднородность заболевания, которое проявляется различными сроками инкубационного периода, интенсивностью воспаления, которое реализуется гипертермией или протекает без проявлений, вовлечением легких с разной степенью гипоксических проявлений, а также различными иными клиническими манифестациями. То есть при общем патогенном факторе, которым является вирус, имеет место разнородность протекания острой фазы, который далее может завершиться формированием полиморфных осложнений либо вторичных синдромов или болезней.

Последствия диссеминированных микроциркуляторных расстройств. При COVID-19 экспрессия АПФ2 и сосудистые нарушения являются основными предпосылками очевидного полиморфизма отсроченных или вторичных поражений органов и систем. Большинство исследователей указывают, что максимальная экспрессия АПФ2 наблюдается не только в альвеоцитах II типа, но и в эндотелии сосудов, гладкомышечных клетках артерий, клетках головного мозга, клетках предстательной железы, проксимальных почечных канальцев, энтероцитах и т.д. Таким образом, можно предположить, что данные органы и системы органов являются своеобразным депо комплекса SARS-CoV-2 и АПФ2 [24, 25].

Патогенез COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, объясняется входными воротами этого вируса и последствиями его внедрения в клетки органов и тканей. Экспрессия ангиотензинпревращающего фермента-2 на мембранах клеточных оболочек эндотелия, эпителия и гладкомышечных клетках при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 способствует вовлечению практически всех органов и систем, что было показано ранее на родственных вирусах и подтверждено в начале эпидемии COVID-19. Помимо бронхиального и альвеолярного аппарата, который страдает в начале инфицирования, в процесс вовлекается сеть сосудов, которая представлена во всех органах и подвержена развитию эндотелиита [21, 26, 27]. Этапы расстройства тканевого кровообращения пролонгируются на длительный период, о чем свидетельствуют функциональные исследования, данные МРТ и аутопсий пациентов [18, 20].

Системная дисфункция эндотелия, развивающаяся при COVID-19, во многом определяет и нарушения системы гемостаза [18]. Предпосылки интенсивной адгезии тромбоцитов к эндотелию, их агрегации и образованию тромбоцитарных тромбов, нарушение функциональной активности системы фибринолиза могут определяться активацией эндотелия, а сохранение антикоагулянтной активности крови отличает коагулопатию у таких больных от типичного ДВС-синдрома [28].

Влияние вирусного и токсического компонентов воспаления. Обсуждается вопрос продолжительного персистирования вируса вне легких в клетках органов и тканей, страдающих от COVID-19, после перенесенной стадии воспаления [29]. В данном случае на первичные нарушения микроциркуляции и метаболизма в органах и тканях наслаиваются негативные влияния длительно персистирующего вируса. Это положение поэтапно требует подтверждения для страдающих органов после перенесенного воспаления. Косвенным подтверждением является обнаружение SARS-CoV-2 в кишечном отделяемом, ткани слюнных желез, продолжительные болевые проявления и функциональные нарушения со стороны головного мозга, эндокринных и др. органов [30]. Потребуется дополнительное время для верификации этих гипотез вне периода пандемии, когда удастся отделить последствия воспаления от повторного инфицирования пациентов.

Экспрессия АПФ2 как основного рецептора для SARS-CoV-2. Ангиотензинпревращающий фер-

мент 2 представляет собой цинксодержащий металлофермент с молекулярной массой 92,5 кДа, состоящий из 805 аминокислот. АПФ2 экспрессируется в большинстве тканей, находясь на внешней мембране клетки. Главным образом белок находится на мембранах слизистых оболочек бронхиального дерева, альвеолоцитах II типа, энтероцитах тонкой кишки, эндотелиоцитах артерий и вен, также на гладкомышечных клетках в органах. АПФ2 находится в клетках коры головного мозга, глии, полосатого тела, гипоталамуса и ствола головного мозга. Наличие АПФ2 на нейронах головного мозга и астроцитах, микроглиоцитах, олигодендроцитах и др. делает головной мозг уязвимым к инфицированию SARS-CoV-2, что приводит к потере обоняния, развитию когнитивного, психиатрического и неврологического дефицита при заболевании COVID-19 [31, 32].

За счет конвертации ангиотензин II может играть важную роль в функции сердечно-сосудистой системы, участвует в транспорте аминокислот, взаимодействуя с транспортером SL6A19 в кишечнике и регулируя его перенос, экспрессию на поверхности клеток и его каталитическую активность [33].

АПФ2 имеет сродство к S-гликопротеинам некоторых вирусов, включая коронавирусы, и является, таким образом, местом проникновения вируса в клетку. Распространенность этого рецептора позволяет SARS-CoV-2 оккупировать большинство органов и тканей, выполняющих различные функции в организме (дыхания, кровообращения, пищеварения, регуляции и др.). Инфекция SARS-CoV-2 может, подавляя АПФ2, приводить к токсическому избыточному накоплению ангиотензина II и брадикинина [34], что, в свою очередь, вызывает гипергидратацию легких, острый респираторный дистресс-синдром, миокардит, почечную недостаточность, дестабилизацию гемодинамики и другие нарушения систем гомеостаза [21, 26].

Рассмотрим наиболее яркие клинико-морфологические примеры разнообразия постковидных изменений со стороны ключевых органов и систем, прежде всего дыхательной, сердечно-сосудистой, центральной нервной, пищеварения и почек.

Морфологические изменения и нарушение функции органов. Рассматривая проблему полиморфизма изменений при коронавирусной инфекции в комплексе поражения органов и систем как определяющую, следует рассматривать несколько вероятных или очевидных ее компонентов [21, 26]:

— экспрессия АПФ2 как основного рецептора для SARS-CoV-2 неоднородна по представительству в органах и клетках, и это обстоятельство может определять интенсивность повреждений тканей, обусловленных непосредственно вирусом;

— в пределах одного органа часть клеток имеет соответствующие рецепторы, другие, контактирующие с ними, их лишены, что ставит их в различные условия в процессе инфекционного процесса;

— поражения клеток могут быть реализованы несколькими гипотетическими путями, которые в той или иной степени имеют свое представительство при системном вирусном воспалительном процессе:

а) пагубное воздействие вируса внутри клетки в процессе своей репродукции с истощением ресурсов и действием токсинов;

б) изменения, связанные с системным воспалением, где антигены вируса являются лишь триггером процесса, а в качестве токсинов выступает большой пул продуктов цитокиновой и перекисной систем, компоненты комплемента, дегенерации тканей и др.;

в) последствия системных нарушений кровообращения, приводящих к ишемическим нарушениям и другие факты, обозначенные выше [6, 22, 26, 28].

При сопоставлении результатов клинических наблюдений и морфологических исследований пандемии многие наблюдения за развитием пандемии и конкретными больными не позволяют достаточно уверенно высказываться в отношении причин полиморфизма поражений при COVID-19 и сохранения их проявлений в течение длительного периода времени. Так, рецепторы АПФ2 широко представлены по органам, но не во всех из них патологические процессы одинаково выражены. На первом месте по уязвимости находятся легкие, которые за исключением бессимптомных форм, как правило, вовлекаются в воспалительный вирусный процесс с явлениями интерстициального пневмонита или пневмонии разной степени тяжести вплоть до ОРДС [21].

Первенство этого органа по интенсивности и очередности повреждений можно объяснить несколькими обстоятельствами:

— SARS-CoV-2 исходно является респираторным вирусом и находит в бронхах и легких высокую концентрацию рецептора АПФ2 и тропные для репродукции клетки эндотелия и эпителия;

— здесь протекает первая волна и пик инфекционного процесса с максимальными условиями для распространения во внешнюю среду для поиска нового биологического хозяина;

— вероятно, что роль легких предопределена вирусом для репродукции, несмотря на то что и другие органы способны реализовать и страдать от активности вируса [21, 26].

Сердечно-сосудистая система находится на втором месте и проявляя себя системно в виде микроциркуляторных расстройств, выбирает в качестве основной мишени сердце [21].

Сердечный кровоток в состоянии покоя составляет около 5% общего сердечного выброса. При максимальной нагрузке коронарный кровоток может возрастать в 4–5 раз, то есть до $\frac{1}{4}$ сердечного выброса. Скорость коронарного кровотока определяется запросами организма и способностью поддерживать кровообращение в работающих или жизненно важных органах. В экстремальных условиях, к которым можно отнести COVID-19, возможности насосной функции сердца ограничены превосходящими потребностями организма, значительными реологическими изменениями, негативным влиянием продуктов цитокинового всплеска в период пиковых значений вирусного воспаления. Морфологически это проявляется микроциркуляторными нарушениями в миокарде, что отмечается большинством исследователей [35].

В свою очередь, снижение сердечного выброса ведет к редукции тканевого кровотока в других частях организма, что усугубляет тканевую гипоксию. Перераспределение кровотока поддерживает более устойчивую перфузию головного мозга, почек и печени, что, по-видимому, в определенной мере снижает их тканевые повреждения в следствии гипоксии.

Такая логика суждений не приемлема для описания патогенеза у людей преклонного возраста или у тех, у кого имеется сахарный диабет, атеросклероз, ожирение, заболевания почек, склонность или наличие нарушений функций головного мозга. В этих условиях в результате циркуляторной гипоксии и реологических расстройств повреждаются уже спровоцированные болезнью органы и системы [36, 37].

Второе, опираясь на эти суждения и статистику ранних осложнений COVID-19, можно заключить, что наличие АПФ2 рецепторов в тканях является важным, но не главенствующим фактором в остром и отсроченном периоде. [38].

Третье, для развития отсроченных вторичных заболеваний или обострения уже существующий фактор вирусного воспаления остается анамnestическим и пациент сталкивается с последствиями

перенесенного тяжелого воспаления, которое могло спровоцировать появление ранее компенсированных функциональных отклонений, что достаточно часто проявляется в психоневрологической патологии в период стресса и стигматизации, разного рода трофических и метаболических нарушениях, которые частично могут уйти после восстановительного периода или остаться надолго о чем мы пока не знаем [39].

Четвертое положение связано с неспецифическими механизмами повреждения, вызывающих органоспецифические последствия [40]. Все повреждающие факторы, имеющие место при COVID-19, будь то ишемия, действие перекисных или цитокиновых продуктов, токсикогенное влияние вируса влияют на все тканевые структуры независимо от наличия рецепторов к проникновению SARS-CoV-2, вызывая общую картину воспалительной токсемии, от которой страдает большинство клеток, включая органоспецифические, определяющие последующие расстройства в период и после острой фазы болезни. Этот неспецифический повреждающий эффект суммируется с прямым токсическим воздействием вируса на структуры, имеющие соответствующие рецепторы проникновения в цитоплазму и реализующие репродукцию вируса клетками.

Влияние генетических факторов, инициирующих наследственные предрасположенности. За время, прошедшее с начала пандемии SARS-CoV-2, генетические исследования биологического материала, полученного от пациентов, были нацелены, главным образом, на выявление структурных особенностей генотипа, обуславливающих восприимчивость к новой коронавирусной инфекции или предрасполагающих к тяжелому течению заболевания. Применяя полногеномное секвенирование (genome-wide association studies; GWAS), исследователи в первую очередь искали связь вариантов течения болезни с такими индикаторами, как гаплотипы HLA, группы крови ABO и так называемой полигенной совокупностью риска [41]. Вскоре стало очевидно, что требуется существенно расширить перечень возможных факторов, от которых зависит клинический фенотип при COVID-19. Одновременно выяснилось, что существенные различия в стратегии обследования пациентов приводят к заметным разночтениям в определении вариантов этого фенотипа [42–44]. Это сказывалось и на корректной постановке диагноза, и на оценке тяжести состояния, особенно применительно к поражениям отдельных

систем органов. Такие разночтения, по-видимому, замедлили эффективный поиск генетических факторов, критически влияющих на развитие вторичной патологии при новой коронавирусной инфекции.

Этот поиск может идти по нескольким направлениям, но наиболее продуктивными представляются два вопроса, на которые следует ответить:

а) какие данные из литературы указывают на конкретные генетические особенности организма-хозяина, обуславливающие развитие вторичной патологии, а значит, играющие важную роль в общей картине заболевания и

б) какие клинические наблюдения позволяют предположить активацию определенных метаболических путей, лежащих в основе коморбидных состояний при COVID-19.

Помимо этих двух, остается очень важный вопрос: насколько хорошо мы знаем детали взаимодействия SARS-CoV-2 с организмом человека? Этот вопрос до сих пор исследован недостаточно. Например, задолго до начала пандемии было установлено, что известный ранее коронавирус, SARS-CoV, на поверхности клеток взаимодействует с рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ-2), кодируемого соответствующим геном [45], и вскоре после начала пандемии, вызванной SARS-CoV-2, утвердилось мнение, что и этот вирус проникает в клетки тем же путем [46]. В пользу этого говорят результаты десятков исследований, однако попытки лечения пациентов, заразившихся SARS-CoV-2, препаратами, угнетающими действие АПФ-2, оказались малоэффективными [47]. Уже в октябре 2020 г. появились сведения, указывающие на рецептор трансферрина (рТФ), присутствующий на поверхности клеток самых различных органов, как на «ворота» для проникновения SARS-CoV-2 [48]. О нарушенном при COVID-19 обмене железа накоплен существенный объем сведений, указывающих на малую информативность рутинных показателей (содержание гемоглобина и ферритина) и, что важнее, на возможность регуляции обмена железа, в том числе, путем воздействия на экспрессию гена *pTФ* или гена гепцидина — другого регулятора баланса железа [49]. Однако вопрос о применении этих знаний в клинической практике до сих пор в литературе практически не рассматривался. Впрочем, благодаря моделированию вариантов клинического фенотипа на животных и сопоставлению полученных результатов с клиническими наблюдениями, к настоящему моменту получено достаточно

данных, позволяющих определить хотя бы некоторые группы генов, функционирование которых при COVID-19 изменено. Это — важные сведения, которые проливают свет на причины развития сопутствующих патологий или обострения ранее имевшихся заболеваний. Речь идет о нередко наблюдаемом при заражении SARS-CoV-2 поражении нескольких органов и систем, например, на фоне вирусной пневмонии.

Следует иметь в виду, что функционирование любой системы организма практически всегда контролируется ансамблем генов, между компонентами которого в норме соблюдается тонкий баланс. Как правило, часть генов одного ансамбля функционально участвует в другом ансамбле или сразу в нескольких. Это известное свойство генома стало основой для поисков генных ансамблей, общих для развития различных коморбидных патологий при COVID-19 [50].

Выше выделено несколько основных коморбидных состояний, при которых COVID-19 принимает тяжелую форму и нередко заканчивается летальным исходом. Это патология сердечно-сосудистой системы, почечная недостаточность, диабет, заболевания легких, дисфункция печени и др. Для каждого из этих коморбидных состояний характерны свои генные ансамбли, но восемь генов присутствуют во всех пяти: *APOA1*, *APOE*, *CTLA4*, *HMOX1*, *F5*, *F2*, *B2M* и *STAT3*. Функции этих генов, распределенных между разными хромосомами, весьма различны. *APOA1* локализован на 11-й хромосоме и кодирует белок АРРА1 — носитель липопротеинов высокой плотности. *APOE* — ген, находящийся на 19-й хромосоме, кодирует АРРЕ — аполипопротеин, связывающийся с рецепторами липопротеинов низкой плотности. Ген *CTLA4* содержит информацию о структуре мембранного белка цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) — важного участника иммунных реакций организма [51]. *HMOX1*, расположенный на 22-й хромосоме, кодирует гемоксигеназу 1, основной функцией которой является расщепление гема, но также и торможение иммунного ответа при воспалительных заболеваниях кишечника [52]. Содержащий информацию о структуре фактора V свертывания крови — проакцелерина, ген *F5* находится на 1-й хромосоме, а на 11-й хромосоме расположен ген *F2*, кодирующий протромбин. На 15-й хромосоме находится ген *B2M*, продуктом которого является β -2 микроглобулин — компонент легкой цепи главного комплек-

са гистосовместимости класса I [53]. Ген *STAT3* на 17-й хромосоме кодирует структуру сигнального белка и активатора транскрипции 3 (signal transducer and activator of transcription 3). В различных тканях *STAT3* играет важную роль посредника при передаче ответа клеток на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и ростовых факторов, а как частный пример активности можно назвать его участие в обеспечении ряда функций печени и ее регенерации [54].

Число генов, функционально вовлеченных в развитие четырех из пяти коморбидных состояний, намного больше — их 123 [55].

Выявление генов, функционально причастных к развитию коморбидных состояний при COVID-19, показало, что существенное большинство клинических фенотипов, обусловленных их участием, обусловлено вовлечением иммунной или кровеносной системы, включая процесс свертывания крови [56]. Обобщив сведения о молекулярных и клеточных механизмах развития различных нозологических форм, можно выделить три основных категории таких фенотипов:

- 1) с участием Т-клеток (т.е. с наиболее выраженной активацией иммунных процессов);
- 2) с преобладанием ответов на воспаление или инфекцию;
- 3) с кардиоваскулярной дисфункцией, включая нарушения в свертывающей системе.

Подсчет частоты вовлечения каждого из перечисленных выше восьми генов в развитие любой из пяти коморбидных патологий показал, что функциональным участием пяти из восьми генов были обусловлены клинические фенотипы, где на первое место выходила резкая активация иммунных процессов, а именно повышение числа CD4-положительных, альфа-бета Т-клеток и/или числа Т-хелперов. Такое же число генов участвовало в развитии наблюдавшейся у пациентов аутоиммунной патологии и в формировании фенотипа с пониженной резистентностью к инфекционному агенту. По четыре гена принимали участие в формировании фенотипов с нарушением секреции гамма-интерферона и с воспалительным поражением легких [57].

Сведения об участии генов с различными функциями кодируемых ими белков в формировании разнообразных клинических фенотипов, т.е. разных коморбидных состояний, постепенно стали дополняться анализом участия этих генов (генных ансамблей) в специфических биологических процессах.

Изучение так называемого «реактома» — базы данных о метаболических процессах, отдельных реакциях и их совокупности, об их взаимосвязи и о генах, а также биологических молекулах, играющих существенную роль в этих процессах [58], показало, что *APOA1* и *APOE* входят в состав нескольких метаболических путей с участием липопротеинов плазмы крови, тогда как тот же *APOA1* в ансамбле с *F2* и *F5* участвует в обеспечении каскада свертывания крови и в активации тромбоцитов. В различных метаболических путях, составляющих функциональную основу иммунной системы, участвуют пять из восьми вышеперечисленных генов: *B2M*, *HMOX1*, *CTLA4*, *STAT3* и *F2*. По крайней мере, три гена — *B2M*, *HMOX1*, и *STAT3* — играют важную роль в цитокиновой сигнальной системе. Ансамбль в составе *APOA1*, *APOE* и *F2* является звеном сигнальной системы, действующей через трансмембранные рецепторы GPCR (G-protein-coupled receptors), которые активируют внутриклеточные пути передачи сигнала, что обеспечивает клеточный ответ. Почти такой же ансамбль, но в составе *APOA1*, *APOE* и *F5*, регулирует везикулярный транспорт на клеточном уровне. Все эти взаимосвязи так или иначе проявляются, формируя клинический фенотип в виде вторичной патологии при COVID-19.

Несколько сигнальных путей с участием интерлейкинов активированы как в случае собственно инфекции SARS-CoV-2, так и при развитии почти всех наблюдавшихся коморбидных состояний [59]. В частности, имеется достаточно сведений об участии генных ансамблей, включающих *STAT3*, в развитии вторичных патологий. Продукт этого гена — белок *STAT3* — регулирует транскрипцию интерлейкина-6 (ИЛ-6), контролирующего воспаление [60]. Другой интерлейкин — ИЛ-12 — продуцируется в ответ на инфекцию и активирует сигнальный путь JAK-STAT, включающий *STAT3*, что вызывает активацию Т- и НК-клеток (natural killers). Именно эти клетки запускают цитокиновый сигнальный путь, компонентом которого является гамма-интерферон [61].

Предполагается, что тяжелое течение COVID-19 вызвано развивающейся одновременно с проникновением в организм SARS-CoV-2 острой дыхательной недостаточностью, обусловленной цитокинами, выброс которых запускается через ангиотензиновую сигнальную систему. Такой механизм кажется вероятным, учитывая его реализацию через активацию гена *STAT3* — неперенного

участника в развитии типичных для COVID-19 коморбидных состояний. Неудивительно, что в качестве возможной терапевтической мишени при COVID-19 был предложен сигнальный путь JAK-STAT [62]. Это представляется тем более целесообразным, что *STAT3* участвует в формировании клинических фенотипов всех пяти вариантов коморбидных состояний (см. выше).

Нарушения свертывания крови наблюдались у многих пациентов с тяжелым течением COVID-19, вызывая тяжелые осложнения. У ряда тяжелых больных такие нарушения появлялись на фоне активации системы комплемента. Как указывалось выше, два гена — *F2* и *F5*, регулирующих активность свертывающей системы, а также *APOA1*, *APOE* и *HMOX1* входят в состав ансамблей, типичных для пяти основных коморбидных состояний. Отмечено, что уровень *APOA1* достоверно понижен при тяжелой форме COVID-19, вероятно, из-за низкого уровня транскрипции соответствующего гена. Не вполне ясно, какие конкретные последствия это снижение имеет для метаболических звеньев, лежащих в основе развития тяжелого процесса, но в целом понятно, что такой биохимический признак подает сигнал о достаточно быстро произошедших серьезных сдвигах в липидном обмене. Наличие у пациента аллеля *e4* гена *APOE* может быть связано с тромбозом глубоких вен конечностей, и этот же аллель ассоциирован с тяжелым течением COVID-19. *F2* и *F5* регулируют формирование фибрина, а каскад свертывания взаимодействует с сигнальным путем комплемента, что образует «мостик» между процессами воспаления и гемостаза. Вполне вероятно, что этим объясняются результаты изучения сывороточного протеома в когорте из 28 пациентов с тяжелой формой COVID-19: из девяноста белков, синтезируемых без явной зависимости друг от друга, пятьдесят можно отнести к какой-либо из трех функциональных категорий, причем одна из них — связь с дегрануляцией тромбоцитов. Это указывает на существование генетического механизма, общего для всех пяти основных коморбидных состояний и способствующего развитию тяжелой формы COVID-19. Реализация такого механизма происходит с использованием сигнального пути, регулирующего гемостаз [63–66].

Заключение. По мере нарастания пандемии и накопления клинического материала о постковидных изменениях у пациентов становится все более очевидным опасность пролонгирования болезни или

появления после нее отсроченных нарушений, захватывающих большинство органов и систем. Вырисовывается картина полиморбидного развития остаточных явлений или осложнений с превалированием тех или иных симптомов или синдромов. При этом нередко имеет место сложное сочетание нескольких преобладающих системных поражений кровообращения, дыхания, пищеварения, нервной и гуморальной регуляции. У большинства обследованных пациентов в течение года после перенесенной новой коронавирусной инфекции было четыре или более симптомов, у половины — более десяти, все пациенты сообщали о постоянных или периодических проблемах, связанных с повседневной или производственной активностью.

Накопленные к данному моменту сведения дают общее представление, но недостаточны для формирования полноценной картины межсистемных, кле-

точных или молекулярных событиях при COVID-19, в частности, сложных взаимосвязях между генными ансамблями, участвующими в регуляции течения болезни. Приведенные сведения показывают, что началась разработка и применение разумных подходов к выделению основных групп и классификаций коморбидных состояний и, соответственно, к выявлению наиболее вероятных механизмов, лежащих в основе их развития. В отдельных случаях информации, полученной при обследовании пациентов и сопоставленной с моделированием патологии на животных, может быть достаточно для применения новых, научно обоснованных подходов к лечению COVID-19. У длительных проявлений COVID-19 есть физиологическое и патогенетическое основание, необходимы средне- и долгосрочная оценка состояния функции органов и анализ системных полиморбидных проявлений, лежащих в основе заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care // *Brit. Med. J.* 2020. Vol. 370. m3026.
2. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // *Brit. Med. J.* 2021. Vol. 372. n136.
3. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published date: 18 December 2020 (англ.). NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
4. Lu R. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 565–574.
5. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 // *Nat. Rev. Microbiol.* 2021. Vol. 19. P. 141–154.
6. Shang J. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 // *Nature.* 2020. Vol. 581. P. 221–224.
7. Wrobel A.G. et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2020. Vol. 27. P. 763–767.
8. Needham D.M. et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 188. P. 567–576.
9. Pandharipande P.P. et al. Long-term cognitive impairment after critical illness // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. P. 1306–1316.
10. Inoue S. et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions // *Acute Med. Surg.* 2019. Vol. 6. P. 233–246.
11. Kress J.P., Hall J.B. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. P. 1626–1635.
12. Hosey M.M., Needham D.M. Survivorship after COVID-19 ICU stay // *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2020. Vol. 6. P. 60.
13. Zahariadis G. et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays // *Can. Respir. J.* 2006. Vol. 13. P. 17–22.
14. Zheng Z., Chen R., Li Y. The clinical characteristics of secondary infections of the lower respiratory tract in severe acute respiratory syndrome // *Chin. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 2. P. 270–274.
15. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 497–506.
16. Lescure F.X. et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series // *Lancet Infect. Dis.* 2020. Vol. 20. P. 697–706.
17. Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2020. Vol. 395. P. 1054–1062.
18. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. *Начало эпидемии COVID-19*. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 360 с. [Bagnenko S.F., Belyakov N.A., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. *The beginning of the COVID-19 epidemic*. St. Petersburg: Publishing house Baltic Medical Educational Center, 2020, 360 p. (In Russ.)].

19. Симбирцев А.С. Иммунологические аспекты патогенеза коронавирусной инфекции // *Эволюция коронавирусной инфекции* / под ред. Н.А.Белякова, С.Ф.Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. С. 129–157. [Simbirtsev A.S. Immunological aspects of the pathogenesis of coronavirus infection. *Evolution of coronavirus infection* / ed. N.A.Belyakov, S.F.Bagnenko. St. Petersburg: Publishing house Baltic Medical Education Center, 2020, pp. 129–157 (In Russ.)].
20. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. *Эволюция пандемии COVID-19*: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с. [Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. *Evolution of the COVID-19 pandemic*: monograph. St. Petersburg: Publishing house Baltic Medical Educational Center, 2021, 410 p. (In Russ.)].
21. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // *Судебная медицина*. 2020. Т. 6, № 2. С. 8–30. [Kogan E.A., Berezovsky Yu.S., Protsenko D.D., Bagdasaryan T.R. et al. Pathological anatomy of SARS-CoV-2 infection. *Forensic Medicine*, 2020, Vol. 6, No. 2, pp. 8–30 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>.
22. Рассохин В.В., Самарина А.В., Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Лукина О.В., Гаврилов П.В., Гриненко О.А. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 2. С. 7–30. [Rassokhin V.V., Samarina A.V., Belyakov N.A., Trofimova T.N., Lukina O.V., Gavrilov P.V., Grinenko O.A. Epidemiology, clinic, diagnosis, assessment of the severity of COVID-19 disease, taking into account concomitant pathology. *HIV infection and immunosuppression*, 2020, Vol. 12, No. 2, pp. 7–30 (In Russ.)].
23. Рассохин В.В., Улюкин И.М., Орлова Е.С. Поражения центральной нервной системы, вызванные коронавирусом SARS-CoV-2 // Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. *Эволюция пандемии COVID-19*: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. С. 240–287 [Rassokhin V.V., Ulyukin I.M., Orlova E.S. Central nervous system lesions caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. *Evolution of the COVID-19 pandemic*: monograph. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021, pp. 240–287 (In Russ.)].
24. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
25. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
26. Рыбакова М.Г., Беляков Н.А., Рассохин В.В. Патоморфология органов при COVID-19 // Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н. и др. *Эволюция пандемии COVID-19*: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. С. 311–348. [Rybakova M.G., Belyakov N.A., Rassokhin V.V. Organ pathology in COVID-19. Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassokhin V.V., Trofimova T.N. et al. *Evolution of the COVID-19 pandemic*: monograph. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2021, pp. 311–348 (In Russ.)].
27. Шарвадзе Г.Г., Мамедов М.Н. Группы риска во время эпидемии COVID-19: фокус на почки и репродуктивную систему // *Профилактическая медицина*. 2020. Т. 23, № 7. С. 85–90 [Sharvadze G.G., Mamedov M.N. Risk groups during the COVID-19 epidemic: focus on the kidneys and the reproductive system. *Preventive medicine*, 2020, Vol. 23, No. 7, pp. 85–90 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/profmed20202307185>.
28. Петрищев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы) // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2020. Т. 19, № 3. С. 90–98. [Petrishchev N.N., Khalepo O.V., Vavilenkova Yu.A., Vlasov T.D. COVID-19 and vascular disorders (literature review). *Regional blood circulation and microcirculation*, 2020, Vol. 19, No. 3, pp. 90–98 (In Russ.)]. doi: 10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98.
29. Литвинов А.С., Савин А.В., Кухтина А.А. Долгосрочные перспективы внелегочного персистирования коронавируса SARS-CoV-2 // *Медицина*. 2020. Т. 8, № 1. С. 51–73 [Litvinov A.S., Savin A.V., Kukhtina A.A. Long-term prospects for extrapulmonary persistence of the SARS-CoV-2 coronavirus. *The medicine*, 2020, Vol. 8, No. 1, pp. 51–73 (In Russ.)]. doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-1-51-73.
30. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2 // *CNS Neurosci Ther*. 2020. Vol. 26, No. 5. P. 499–501. DOI: 10.1111/cns.13372.
31. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., et al. A crucial role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury (англ.) // *Nature Medicine: journal*. 2005. Vol. 11, No. 8. P. 875–879. DOI: 10.1038/nm1267. PMID 16007097.
32. Хлынова О.В., Карпунина Н.С., Василец Л.М. COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020. Т. 180, № 8. С. 4–9. [Khlynova O.V., Karpunina N.S., Vasilets L.M. COVID-19 and internal organ damage: what do we know when we reach a plateau? *Experimental and Clinical Gastroenterology*, 2020, Vol. 180, No. 8, pp. 4–9 (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9.
33. Kowalczyk S., Bröer A., Tietze N., Vanslambrouck J. M., Rasko J. E., Bröer S. A protein complex in the brush-border membrane explains a Hartnup disorder allele (англ.) // *The FASEB. Federation of American Societies for Experimental Biology (англ.) русск*. 2008. Vol. 22, No. 8. P. 2880–2887. DOI: 10.1096/fj.08-107300. PMID 18424768.

34. Van de Veerdonk F., Netea M.G., van Deuren M., van der Meer J.W., de Mast Q., Bruggemann R.J., van der Hoeven H. *Kinins and Cytokines in COVID-19: A Comprehensive Pathophysiological Approach. Preprints*. 2020. 2020040023. DOI: 10.20944/preprints202004.0023.v1.
35. Бабаев М.А., Петрушин М.А., Дубровин И.А., Кострица Н.С., Еременко А.А. Острое повреждение миокарда при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) (разбор клинического случая) // *Клиническая и экспериментальная хирургия*. 2020. Т. 8, № 3 (29). С. 87–94. [Babaev M.A., Petrushin M.A., Dubrovin I.A., Kostitsa N.S., Eremenko A.A. Acute myocardial injury in coronavirus disease 2019 (COVID-19) (case study). *Clinical and experimental surgery*, 2020, Vol. 8, No. 3 (29), pp. 87–94 (In Russ.)]. doi: 10.33029/2308-1198-2020-8-3-87-94.
36. Явелов И.С. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания // *Международный журнал сердце и сосудистые заболевания*. 2020. Т. 8, № 27. С. 5–13. [Yavelov I.S. COVID-19 and cardiovascular disease. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*, 2020, Vol. 8, No. 27, pp. 5–13 (In Russ.)].
37. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов // *Кардиология*. 2020. Т. 60, № 4. С. 4–9. [Mareev Yu.V., Mareev V.Yu. The role of age, comorbidities and the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in the manifestations of COVID-19. Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiology*, 2020, Vol. 60, No. 4. P. 4–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1122>.
38. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий // *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25, № 4. С. 3861. [Konradi A.O., Nedoshivin A.O. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interaction. *Russian journal of cardiology*, 2020, Vol. 25, No. 4, p. 3861 (In Russ.)]. <https://russjcardiol.elpub.rudoic.10.15829/1560-4071-2020-3861>.
39. Sorokin M.Yu., Kasyanov E.D., Rukavishnikov Gv., Makarevich O.V., Neznakov N.G., Morozov P.V., Lutova N.B., Mazo G.E. Stress and stigmatization in health care workers during the COVID-19 pandemic // *Indian Journal of Psychiatry*. 2020. Vol. 62, No. 9. P. 445–453.
40. Трофимова Т.Н., Беляков Н.А., Рассохин В.В. *Радиология и ВИЧ-инфекция*. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017. 352 с. [Trofimova T.N., Belyakov N.A., Rassokhin V.V. *Radiology and HIV infection*. St. Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2017, 352 p. (In Russ.)].
41. Dinnes J., Deeks J.J., Adriano A., Berhane S., Davenport C., Dittrich S., Emperador D. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020. Vol. 8. CD013705. doi.org/10.1002/14651858.CD013705.
42. Murray M.F., Kenny E.E., Ritchie M.D., Rader D.J., Bale A.E., Giovanni M.A., Abul-Husn N.S. COVID-19 outcomes and the human genome // *Genetics in Medicine*. 2020. Vol. 22. P. 1175–1177.
43. Chau C.H., Strobe J.D., Figg W.D. COVID-19 clinical diagnostics and testing technology // *Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 40. P. 857–868. DOI: 10.1002/phar.2439.
44. Esbin M.N., Whitney O.N., Chong S., Maurer A., Darzacq X., Tijian R. Overcoming the bottleneck to widespread testing: a rapid review of nucleic acid testing approaches for COVID-19 detection // *RNA*. 2020. Vol. 26. P. 771–783. DOI: 10.1261/rna.076232.120.
45. Drosten C., Günther S., Preiser W., van der Werf S., Brodt H.-R. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. P. 1967–1976. DOI: 10.1056/NEJMoa030747.
46. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission, and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status // *Mil. Med. Res.* 2020. Vol. 7. P. 1–11. doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0.
47. Zhang J., Xie B., Hashimoto K. Current status of potential therapy uticcandidates for the COVID-19 crisis // *Brain Behav. Immun.* 2020. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.046.
48. Lai Ren, Tang Xiaopeng, Yang Mengli. *Transferrin receptor is another receptor for SARS-CoV-2 entry*. DOI: 10.21203/rs.3.rs-96962/v1.
49. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E., Raguindin P.F. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Epidemiology*. 2020. Vol. 35. P. 763–773. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00678-5>.
50. Dolan M.E., Hill D.P., Mukherjee G., McAndrews M.S., Chesler E.J., Blake J.A. Investigation of COVID-19 comorbidities reveals genes and pathways coincident with the SARS-CoV-2 viral disease // *Sci. Reports*. 2020. Vol. 10. P. 20848. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77632-8>.
51. Syn N.L., Teng M.W., Mok T.S., Soo R.A. De-novo and acquired resistance to immune checkpoint targeting // *The Lancet. Oncology*. 2017. Vol. 18, No. 12. e731–e741. DOI: 10.1016/s1470-2045(17)30607-1.
52. Sebastián V.P., Salazar G.A., Coronado-Arrázola I., Schultz B.M., Vallejos O.P., Berkowitz L., Álvarez-Lobos M.M., Riedel C.A., Kalergis A.M., Bueno S.M. Heme Oxygenase-1 as a Modulator of Intestinal Inflammation Development and Progression // *Frontiers in Immunology*. 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01956>
53. Güssow D., Rein R., Ginjaar I., Hochstenbach F., Seeman G., Kottman A., Ploegh H.L. The human beta 2-microglobulin gene. Primary structure and definition of the transcriptional unit // *J. Immunol.* 1987. P. 3132–3138. PMID 3312414.
54. Subramaniam A., Shanmugam M.K., Perumal E., Li F., Nachiyappan A., Dai X., Swamy S.N., Ahn K.S., Kumar A.P., Tan B.K., Hui K.M., Sethi G. Potential role of signal transducer and activator of transcription (STAT)3 signaling pathway in inflammation, survival, proliferation, and

- invasion of hepatocellular carcinoma // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. Vol. 1835, No. 1. P. 46–60. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.10.002. PMID 23103770.
55. Jassal B., Matthews L., Viteri G., Gong C., Lorente P. et al. The Reactome pathway knowledge // *Nucl. Acids Res*. 2020. Vol. 48 (D1), D498–D503. DOI: 10.1093/var/gkz1031; PMID 31691815.
56. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol*. 2014. Vol. 6. a016295.
57. Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity // *Nat. Rev. Immunol*. 2003. Vol. 3. P. 133–146.
58. Hirano T., Murakami M. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome // *Immunity*. 2020. Vol. 52. P. 731–733.
59. Luo W., Li Y.-X., Jiang L.-J., Chen Q., Wang T., Ye D.-W. Targeting JAK-STAT signaling to control cytokine release syndrome in COVID-19 // *Trends Pharmacol. Sci*. 2020. Vol. 41. P. 531–543. DOI: 10.1016/j.tips.2020.06.007.
60. Helms J., Jacquard C., Severac F., Leonard-Loran I., Ohana M. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multi-center prospective cohort study // *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46. P. 1089–1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
61. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., Carlson J.C.T., Fogerty A.E., Waheed A., Goodarzi K., Bendapudi P.K., Bornikova L., Gupta S., Leaf D.E., Kuter D.J., Rosovsky R. COVID-19, and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection // *Blood*. 2020. Vol. 136. P. 489–500. DOI: 10.1182/blood.202006520.
62. Magro C., Mulvey J., Berlin D., Nuovo G., Salvatore S., Harp J., Baxter-Stoltzfus A., Laurence J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases // *Transl. Res*. 2020. Vol. 220. P. 1–13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
63. Shen B., Yi X., Sun Y., Bi X., Du J., Zhang C., Quan S. et al. Proteomic and metabolomic characterization of COVID-19 patient sera // *Cell*. 2020. Vol. 182. P. 59–72. e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.032.
64. Zhu S., Wang Z., Wu X., Shu Y., Lu D. Apolipoprotein E polymorphism is associated with lower extremity deep venous thrombosis: color-flow Doppler ultrasound evaluation // *Lipids Health Dis*. 2014. Vol. 13. P. 21. DOI: 10.1186/1476-511X-13-21.
65. Kuo C.-L., Pilling L.C., Atkins J.L., Masoli J.A.H., Delgado J., Kuchel G.A., Melzer D. APOEε4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank community cohort // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2020. Vol. 75. P. 2231–2232. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa131>.
66. Oikonomopoulou K., Ricklin D., Ward P.A., Lambris J.D. Interactions between coagulation and complement — their role in inflammation // *Semin. Immunopathol*. 2012. Vol. 34. P. 151–165. DOI: 10.1007/s00281-011-0280-x.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 02.11.2021 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования, вклад в сбор данных, вклад в анализ данных и выводы, вклад в подготовку рукописи — Н.А.Беляков, Т.Н.Трофимова, В.В.Рассохин, М.Г.Рыбакова, В.Б.Васильев.

Сведения об авторах:

Беляков Николай Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru; ORCID 0000–0002–2006–2255;

Трофимова Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике, профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: ttrofimova@sogaz-clinic.ru; ORCID 0000–0003–4537–042X;

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: ras-doc@mail.ru; ORCID 0000–0002–1159–0101;

Рыбакова Маргарита Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kaf.patanat@spb-gmu.ru;

Васильев Вадим Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом молекулярной генетики ФГБУН «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: vasilyev.vb@iemsph.ru.