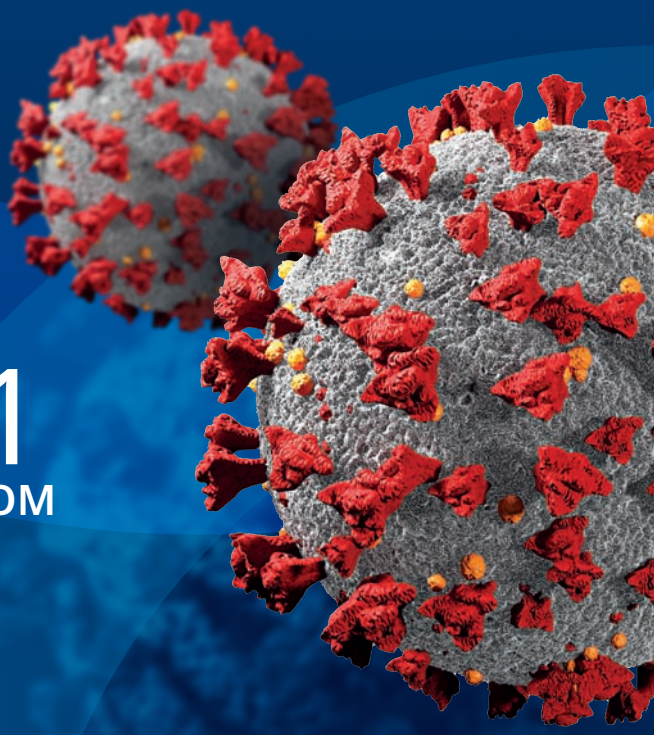
300 лет

Российская Академия Наук

COVID-19:
ОПЫТ РОССИЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ



1
ТОМ

80 лет АМН СССР | 80 лет Победы

Москва, 2025

300 лет
Российская Академия Наук

COVID-19:
ОПЫТ РОССИЙСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Главный редактор
Стародубов В.И.

Том 1

Москва, 2025

УДК 616.98:578.834.1
ББК 52.639.238
С77

ISBN 978-5-906499-84-4
Электронная версия

COVID-19: опыт российской медицины : в 4 томах / гл. ред. В.И. Стародубов. – М. : Изд-во ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2025. – **Т. 1 : Общие данные о COVID-19** / под ред. В.Г. Акимкина, С.И. Колесникова. – 484 с. Электрон. версия.

ISBN 978-5-906499-85-1

Рецензенты:
Академик РАН ***Панченко Владислав Яковлевич***
Академик РАН ***Ткачук Всеволод Арсеньевич***

В монографии впервые обобщены и систематизированы результаты научных исследований и клинических наблюдений, полученных специалистами различного профиля в период пандемии COVID-19 в России. В книге изложены современные взгляды на эпидемиологию, диагностику, иммунопатогенез, морфологические и молекулярно-генетические аспекты новой коронавирусной инфекции. Рассмотрены существующие в настоящее время данные, свидетельствующие о значимом влиянии коморбидных заболеваний на увеличение числа осложнений и летальных исходов, представлены алгоритмы ведения пациентов с вызванной COVID-19 соматической патологией, включая постковидный синдром. Монография рассчитана на широкий круг специалистов медико-профилактического профиля и практикующих врачей различных специальностей, а также преподавателей, аспирантов, клинических ординаторов, студентов медицинских вузов и колледжей.

978-5-906499-84-4
9 785906 499844 >

978-5-906499-85-1
9 785906 499851 >

Главный редактор:

Академик РАН ***Стародубов Владимир Иванович***

Ответственные редакторы:

Академик РАН ***Решетов Игорь Владимирович***

Академик РАН ***Зверев Виталий Васильевич***

Академик РАН ***Береговых Валерий Васильевич***

Академик РАН, Герой Труда РФ ***Дедов Иван Иванович***

Академик РАН ***Пирадов Михаил Александрович***

Академик РАН ***Акимкин Василий Геннадьевич***

Академик РАН ***Ишмухаметов Айдар Айратович***

Академик РАН ***Колесников Сергей Иванович***

Академик РАН ***Тутельян Виктор Александрович***

Академик РАН ***Чехонин Владимир Павлович***

Введение

В условиях современной глобализации проблема биологической безопасности является чрезвычайно актуальной в связи с расширением спектра реальных и потенциальных биологических угроз, способных оказать критическое воздействие на здоровье населения, сопряженное с крупными социально-экономическими и политическими потрясениями в обществе. К важным факторам в контексте биологических рисков относятся растущее антропогенное воздействие на природу, устойчивая тенденция к эволюционной изменчивости патогенов, трансформация микробиома человека, повышение резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, возможность биотеррористических актов и др. Вспышки новых и вновь возникающих инфекций (emerging-reemerging infectious diseases), особенно вирусной этиологии, большинство которых характеризуется внезапностью возникновения, высокой смертностью, отсутствием специфических методов диагностики и лечения, могут достигать масштаба чрезвычайных ситуаций с угрозой национальной и международной биологической безопасности.

Наиболее ярким примером биологического вызова, с которым столкнулось население всех стран мира в XXI веке, явилась пандемия COVID-19, стремительное и повсеместное распространение которой оказало комплексное воздействие на все аспекты жизнедеятельности человека, выходя далеко за границы исключительно сферы здравоохранения. Осознание глобальности проблемы биологической опасности выдвинуло перед мировым сообществом задачу обеспечения жизни населения в условиях защищенности от негативных последствий влияния биотических факторов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала глобальную программу приоритизации патогенов, относящихся к 28 семействам вирусов и одной основной группе бактерий (1652 возбудителя), для повышения готовности к возможным чрезвычайным ситуациям в области общественного здравоохранения. В январе 2024 г. в рамках Всемирного экономического форума в Давосе при обсуждении новой гипотетической «болезни X», вызванной неизвестным РНК-содержащим корона- или ортомиксовирусом с эпидемическим потенциалом, высказано предположение, что будущее инфекционное заболевание будет в 20 раз губительней COVID-19. В контексте проблематики подготовки к серьезным вызовам международной системе биобезопасности термин «болезнь X» рассматривается для подготовки усилий к гипотетической пандемии, повышению эффективности и надежности системы эпидемиологического надзора и разработке превентивных мер противодействия потенциальной угрозе.

Пандемия COVID-19 стала беспрецедентным испытанием для мировой системы здравоохранения и наглядно продемонстрировала разрушительные последствия массовых инфекционных заболеваний, которые уносят миллионы человеческих жизней и выходят за рамки чисто медицинских аспектов, затрагивая глобальную экономику, политическую стабильность и социальную жизнь. Катастрофическая экспансия заболеваемости новой коронавирусной инфекцией не только обнажила проблемы системы здравоохранения большинства стран, но и явилась импульсом научного прогресса во многих областях медицинских и биологических наук. В Российской Федерации глобальное распространение новой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, способствовало разработке инновационных инструментов и технологий в различных сферах деятельности, ускорило интеграцию геномных исследований в практику общественного здравоохранения, разработку диагностических препаратов нового поколения и подходов к прогнозированию развития эпидемического процесса COVID-19 с использованием инновационных платформенных решений и цифровых технологий.

Молекулярно-биологический анализ вариабельности SARS-CoV-2 позволил установить корреляционные связи между различными геновариантами вируса и их патогенностью, контагиозностью, а также клиническими проявлениями. По данным ВОЗ, у 10–20% людей, перенесших COVID-19, отмечаются долгосрочные осложнения, называемые постковидным синдромом. Причиной этого феномена является многофакторный характер патофизиологических изменений в организме человека, включающий эндотелиальную дисфункцию; развитие мультисистемного воспалительного синдрома, обусловливающего прогредиентность течения; нейротоксическое действие SARS-CoV-2 на центральную и периферическую нервную систему; функциональное нарушение клеточного и гуморального иммунитета, индуцирующее развитие аутоиммунных реакций; выраженную экспрессию провоспалительных цитокинов и др. С учетом полиморбидности заболевания и отсутствия эффективных способов его лечения все более актуальными становятся вопросы влияния новых геновариантов SARS-CoV-2 на частоту развития, тяжесть и длительность постковидного синдрома, требующие всестороннего изучения.

Особенности иммунопатогенеза COVID-19 остаются предметом пристального внимания исследователей, поскольку именно скорость и амплитуда процессов врожденного и адаптивного иммунитета определяют тяжесть базовой патологии и коморбидных заболеваний. Основной мишенью для SARS-CoV-2 является легочная ткань, в которой вирус запускает процесс поражения микроциркуляторного русла и диффузного альвеолярного повреждения с сочетанием экссудативной и пролиферативной фаз. В случае вирусиндуцированной дисрегуляции синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов возможно развитие острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и летального исхода.

Клинические и патологические изменения на фоне COVID-19 затрагивают и другие органы и системы организма. Получены убедительные данные о снижении функционального резерва сердечно-сосудистой системы, приводящем к развитию кардиомиопатии, инфаркта миокарда 1 или 2 типа, сердечной недостаточности и смерти. Основными факторами патогенеза миокардиального повреждения при

COVID-19 считают прямое поражающее действие SARS-CoV-2 на кардиомиоциты через АПФ-2-рецепторы; изменение микроциркуляторного русла вследствие вирусного повреждения эндотелия коронарных артерий и микротромбозов; нарушение перфузии миокарда и др.

Психоневрологические осложнения связаны с нейротропностью коронавируса и его вероятной способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Последствиями могут быть прогрессивная мультифокальная лейкоэнцефалопатия, синдром Гийена – Барре, цереброваскулярный синдром, прогрессирование таких нейродегенеративных заболеваний, как рассеянный склероз и болезнь Паркинсона. Поражение центральной нервной системы приводит к депрессии, тревожности, паническим атакам и сильному стрессу.

В монографии представлены данные, свидетельствующие о значимом влиянии коморбидных патологий на увеличение числа осложнений и летальных исходов на фоне COVID-19, а также проанализированы особенности наиболее часто встречающихся сочетаний соматических заболеваний у больных новой коронавирусной инфекцией. Высокая распространенность коморбидности у пациентов во всех возрастных группах свидетельствует о необходимости разработки междисциплинарного подхода и дальнейшем комплексном изучении факторов, определяющих неблагоприятный исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с использованием современных методов диагностики и терапии.

Пандемия COVID-19 привлекла к себе беспрецедентное внимание всего мира, став причиной чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. К настоящему времени накоплен значительный объем информации, касающийся различных аспектов данной проблемы, основные положения которой изложены в коллективной монографии, подготовленной отечественными специалистами. В ней представлены актуальные для российской науки и практики результаты исследований, посвященные эпидемиологии, патогенезу, иммунологии, диагностике, профилактике, клинике, постковидному синдрому и другим темам, связанным с влиянием пандемии на человека и общество. Научные данные, полученные авторами и изложенные в данной монографии, представляют интерес для широкого круга специалистов медико-профилактического и клинического профиля и являются импульсом для повышения уровня научных исследований и применения полученных знаний в повседневной деятельности работников практического здравоохранения.

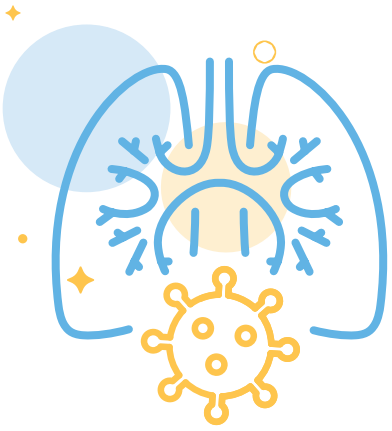
Первые попытки анализа и обобщений опыта научным врачебным сообществом предприняты после начальной атаки пандемии в 2021 г. В рамках тематического издания под эгидой РФФИ (Российский фонд фундаментальных исследований) вышел тематический сборник.

Большое видится на расстоянии. Теперь, спустя годы, наше многотомное издание – это не только обобщение богатого опыта, но и посыл коллегам в будущее, если вновь придется вступить в схватку со смертью, спровоцированную очередной пандемией.

ТОМ 1

ОБЩИЕ ДАННЫЕ О COVID-19

под научной редакцией
академика РАН В.Г. Акимкина,
академика РАН С.И. Колесникова



Содержание

ВВЕДЕНИЕ 4

ТОМ 1. ОБЩИЕ ДАННЫЕ О COVID-19
(*академик РАН Акимкин В.Г., академик РАН Колесников С.И.*) 7

Глава1. Этиология и эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19). 10

1.1. Таксономическая структура, экология и эпидемический потенциал коронавирусов (*Щелканов М.Ю., Акимкин В.Г.*) 11
1.2. Эволюция SARS-CoV-2 в постпандемический период (*Щелканов М.Ю., Акимкин В.Г.*) 45
1.3. Эпидемиология COVID-19 в мире (*Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Углева С.В., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В.*) 60
1.4. Эпидемиология COVID-19 в России (*Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Углева С.В., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В.*) 82

Глава 2. Патогенетические особенности COVID-19 102

2.1. Инфекционный процесс при коронавирусной инфекции (*Ющук Н.Д., Горелов А.В., Малеев В.В., Жданов К.В., Плоскирева А.А.*).. 103
2.2. Диагностика COVID-19 (*Акимкин В.Г., Черкашина А.С., Петров В.В., Яцышина С.Б., Хафизов К.Ф., Черкашин Е.А.*) 143
2.3. Методы лабораторной диагностики COVID-19 (*Годков М.А., Клычникова Е.В., Тазина Е.В., Шустов В.В., Кашолкина Е.А.*) 179
2.4. COVID-19 – профессиональное заболевание, вызванное биологическим фактором (*Бухтияров И.В., Кузьмина Л.П., Ковалевский Е.В., Панова И.В., Землякова С.С., Шпагина Л.А., Горблянский Ю.Ю., Стрижаков Л.А., Лахман О.Л., Тихонова Г.И., Медведева Е.А., Марьин Г.Г.*) 203

Глава 3. Изменение коагулирующих свойств крови у больных с COVID-19. 237

3.1. Гемостаз при COVID-19 (*Шахиджанов С.С., Филиппова А.Е., Бовт Е.А., Серегина Е.А., Кольцова Е.М., Губкин А.В., Царенко С.В., Васильева Е.Ю.,*

Калинская А.И., Духин О.А., Новичкова Г.А., Карамзин С.С., Спиридонов И.С., Серебрийский И.И., Липец Е.Н., Проценко Д.Н., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И., Румянцев А.Г.). 238
3.2. Поражение тромбоцитов и эритроцитов SARS-CoV-2 (*Прудинник Д.С., Синауридзе Е.И., Свешникова А.Н., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И., Румянцев А.Г.*) 259
3.3. COVID-19 феномен иммунотромбоза и тромбовоспаления в системе мать – плод – новорожденный (*Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Третьякова М.В., Гашимова Н.Р., Григорьева К.Н., Солопова А.Г., Панкратьева Л.Л., Слуханчук Е.В., Шенфельд И., Гри Ж.-К., Элалами И.*). 299

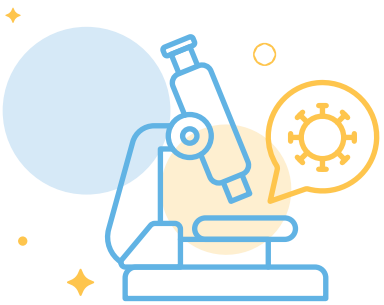
Глава 4. COVID-19 и иммунная система 322

4.1. Иммунологические аспекты COVID-19 (*Караулов А.В., Тулаева И.И.*). 323
4.2. Формирование и спектр нейтрализующей активности антител у переболевших COVID-19 во время пандемии (*Пылаева С.К., Артамонова Е.А., Козловская Л.И., Еровиченков А.А., Сайфуллин Р.Ф., Синюгина А.А., Гордейчук И.В., Ишмухаметов А.А.*) 340

Глава 5. Морфологические и молекулярно-генетические аспекты при COVID-19 356

5.1. Морфологические и полиорганные изменения при SARS-CoV-2 (*Франк Г.А., Коган Е.А.*). 357
5.2. Патологическая анатомия COVID-19 (*Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В., Михалева Л.М., Мишнев О.Д., Самсонова М.В., Черняев А.Л.*) 384
5.3. Морфологические особенности поражения органов и тканей в разные периоды коронавирусной инфекции (*Митрофанова Л.Б., Макаров И.А., Воробьева О.М., Горшков А.Н., Михайлова А.А., Каронова Т.Л., Конради А.О., Шляхто Е.В.*) 419
5.4. Молекулярно-генетические аспекты COVID-19 (*Колесникова Л.И., Степанов В.А., Рычкова Л.В., Семёнова Н.В., Даренская М.А., Петрова А.Г., Огарков О.Б., Андриевская И.А., Тоневицкий А.Г., Шкурников М.Ю., Курашова Н.А., Довжикова И.В., Вырупаева Е.В., Москалева Е.В., Дашиев Б.Г., Колесников С.И.*) 437

Глава 1.
Этиология и эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19)



1.1. Таксономическая структура, экология и эпидемический потенциал коронавирусов

Щелканов Михаил Юрьевич, член-корреспондент РАН, д.б.н., директор ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», ORCID: 0000-0001-8610-7623

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0003-4228-9044

Преодоление SARS-CoV-2[1,2,3] межвидового барьера и проникновение от рукокрылых[4] в человеческую популяцию вызвало наиболее продолжительную (11.03.2020–05.05.2023), масштабную (свыше 750 млн подтвержденных случаев) и одну из самых смертоносных в истории (около 6 млн летальных исходов) пандемий ОРЗ[5], получившего название COVID-19[6] [2–4]. Эта биомедицинская катастрофа в очередной раз привлекла внимание к проблеме экологии коронавирусов, прозрачности границ их природных резервуаров и способности адаптироваться к организму новых видов хозяев, в первую очередь, – человека.

Коронавирусы составляют обширное семейство Coronaviridae[7], входящее в подпорядок Cornidovirineae порядка Nidovirales (Pisuviricota, Pisoniviricetes) в царстве Orthornavirae империи Riboviria домена Virae. Положение семейства Coronaviridae в составе отряда Nidovirales представлено в *табл. 1* [2, 8–10]. При этом Coronaviridae яв-

[1] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – вирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*).

[2] В марте 2021 г. Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV – International Committee on the Taxonomy of Viruses) рекомендовал переходить к бинарному формату названий вирусов по принципу «род-вид» («Genus_name species_epithet») с латинизированными видовыми эпитетами (которые могут еще не иметь консенсусного варианта написания) [181]. Поэтому в данной главе аббревиатуры традиционных названий вирусов будут в сносках снабжаться не только указанием таксономического положения, но и новыми названиями в рамках бинарной номенклатуры.

[3] Бинарное название SARS-CoV-2: *Betacoronavirus pandemicum*. Рассматривавшиеся ранее как самостоятельные SARS-CoV (или SARS-CoV-1; см. далее) и SARS-CoV-2 сведены к рангу подвидов *B. pandemicum*.

[4] Рукокрылые составляют отряд Chiroptera, который традиционно подразделяется на два подотряда: Megachiroptera (фруктоядные крыланы) и Microchiroptera (летучие мыши, которые в основном насекомоядные, однако встречаются и другие типы питания, в том числе вампиры в Центральной Америке). Современная классификация рукокрылых, основанная на молекулярно-генетических данных, объединяет семейство крылановых (Pteropodidae) с пятью наиболее близкими к нему семействами летучих мышей (свиноносых (Craseonycteridae), подковогубых (Hipposideridae), копьеносых (Megadermatidae), подковоносых (Rhinolophidae), мышехвостых (Rhinopomatidae)) в подотряд Yinpterochiroptera, а остальные семейства – в подотряд Yangochiroptera [1]. *Betacoronavirus pandemicum* связан, в первую очередь, с подковоносыми летучими мышами Юго-Восточной Азии [2] (т. е. с подотрядом Yinpterochiroptera).

[5] Острое респираторное заболевание.

[6] Coronavirus disease 2019 – коронавирусное заболевание 2019 года.

[7] «Коронация» коронавирусов состоялась 16.11.1968, когда в свет вышел очередной, 5168-й, выпуск журнала Nature, в котором было опубликовано краткое таксономическое предложение: вследствие характерной морфологии на электронных фотографиях вирионов ряда известных к тому времени миксовирусов IBV, MHV, B814, 229E, OC43 (а именно – выраженного коронообразного обрамления) объединить эти вирусы в группу «coronaviruses» [5]. В I Таксономическом каталоге ICTV (1971 г.) [6] коронавирусы были выделены в отдельную группу (род), а в 1976 г. ICTV присвоил коронавирусам статус семейства [7].

Таблица 1. Таксономическое положение семейства Coronaviridae (выделено жирным шрифтом) в составе отряда Nidovirales

Подотряд	Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева
Abnidovirineae	Abyssoviridae	Tiamatvirinae	*Alphaabyssovirus*	Брюхоногие моллюски
Arnidovirineae	Arteriviridae	Crocarterivirinae	*Muarterivirus*	Землеройки
		Equarterivirinae	*Alphaarterivirus*	Лошади
		Heroarterivirinae	*Lambdaarterivirus*	Грызуны
		Simarterivirinae	*Deltaarterivirus*	Приматы (за исключением человека)
			Epsilonarterivirus	
			Etaarterivirus	
			Iotaarterivirus	
			Thetaarterivirus	
			Zetaarterivirus	
		Variarterivirinae	*Betaarterivirus*	Свиньи
			Gammaarterivirus	Грызуны
			Nuarterivirus	Грызуны
		Zealarterivirinae	*Kappaarterivirus*	Двурезцовые сумчатые
	Cremegaviridae	Becregavirinae	*Sicregavirus*	Рептилии
		Rodepovirinae	*Pontunivirus*	
	Gresnaviridae	Reternivirinae	*Cyclophivirus*	Рептилии
	Olifoviridae	Gofosavirinae	*Kukrinivirus*	Рептилии
Cornidovirineae	**Coronaviridae**	**Letovirinae**	***Alphaletovirus***	Земноводные
		Orthocoronavirinae	***Alphacoronavirus***	Млекопитающие
			Betacoronavirus	
			Deltacoronavirus	Птицы, млекопитающие
			Gammacoronavirus	
		Pitovirinae	***Alphapironavirus***	Костные рыбы
Mesnidovirineae	Medioniviridae	Medionivirinae	*Bolenivirus*	Асцидии
			Turrinivirus	Брюхоногие моллюски
	Mesoniviridae	Hexponivirinae	*Alphamesonivirus*	Комары
		Menanivirinae	*Nasenivirus*	Коллемболы
		Metotonivirinae	*Tocinivirus*	Тли
			Tofonivirus	Трипсы
Monidovirineae	Mononiviridae	Mononivirinae	*Alphamononivirus*	Плоские черви планарии
Nanidovirineae	Nanghoshaviridae	Chimanivirinae	*Chimshavirus*	Хрящевые рыбы
	Nanhypoviridae	Hyporhamsavirinae	*Sajorinivirus*	Костные рыбы

Таблица 1. **Таксономическое положение семейства Coronaviridae (выделено жирным шрифтом) в составе отряда Nidovirales (*продолжение*)**

Подотряд	Семейство	Подсемейство	Род	Хозяева
Ronidovirineae	Euroniviridae	Ceronivirinae	*Charybnivirus*	Ракообразные
			Paguronivirus	
	Roniviridae	Okanivirinae	*Nimanivirus*	
			Okavirus	
Tornidovirineae	Tobaniviridae	Piscanivirinae	*Bafinivirus*	Костные рыбы
			Oncotshavirus	
		Remotovirinae	*Bostovirus*	Полорогие
		Serpentovirinae	*Infratovirus*	Рептилии, паразитирующие в рептилиях нематоды
			Lyctovirus	Рептилии
			Pregotovirus	
			Sectovirus	Паразитирующие в рептилиях нематоды
			Septovirus	Рептилии
			Sertovirus	
			Vebetovirus	
		Torovirinae	*Torovirus*	Лошади, полорогие, свиньи

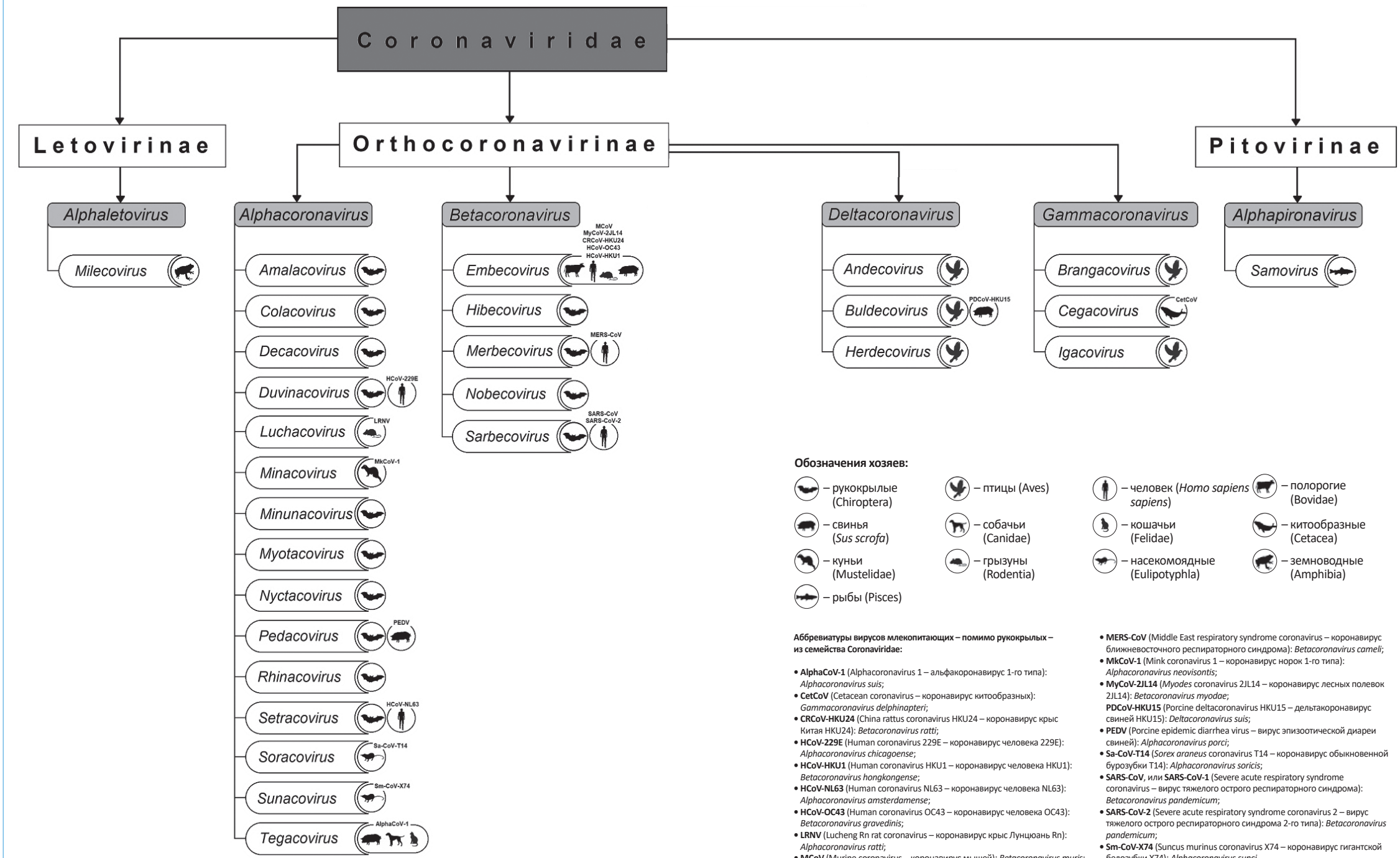
ляется единственным из 14 семейств в отряде Nidovirales, которое содержит патогены человека. Таксономическая структура семейства Coronaviridae представлена на *рис. 1*.

Наиболее актуальными резервуарными хозяевами коронавирусов, в настоящее время, являются рукокрылые, с которыми связаны три особо опасных для человека бетакоронавируса: SARS-CoV[8] (или SARS-CoV-1), MERS-CoV[9] и SARS-CoV-2. Первый из них резко изменил наши представления об эпидемическом потенциале этого семейства. На протяжении всего XX века считалось, что коронавирусы представляют серьезную ветеринарную проблему, но у человека вызывают лишь легкие ОРЗ. Крупная эпидемическая вспышка, которую в 2002 г. вызвал SARS-CoV на территории Китая с множеством завозных случаев по всему миру, заставила серьезно пересмотреть эту концепцию [2]. Открытие MERS-CoV в 2012 г., природные очаги которого расположены на территории Аравийского п-ова, но завозные случаи и эпидемические вспышки стали регистрироваться по всему миру, еще более повысили уровень настороженности специалистов по отношению к коронавирусам. Уже в середине 2010-х гг. ощущение близкой катастрофы открыто читалось в заголовках научных публикаций (в том числе – отечественных):

[8] Severe acute respiratory syndrome coronavirus – вирус тяжелого острого респираторного синдрома (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*): *Betacoronavirus pandemicum*.

[9] Middle East respiratory syndrome coronavirus – вирус ближневосточного респираторного синдрома (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Merbecovirus*): *Betacoronavirus cameli*.

Рисунок 1. Таксономическая структура семейства Coronaviridae
и характерные хозяева для подродов этого семейства



Аббревиатуры вирусов млекопитающих – помимо рукокрылых – из семейства Coronaviridae:

- **AlphaCoV-1** (Alphacoronavirus 1 – альфакоронавирус 1-го типа): *Alphacoronavirus suis*;
- **CetCoV** (Cetacean coronavirus – коронавирус китообразных): *Gammacoronavirus delphinapteri*;
- **CRCoV-HKU24** (China rattus coronavirus HKU24 – коронавирус крыс Китая HKU24): *Betacoronavirus ratti*;
- **HCoV-229E** (Human coronavirus 229E – коронавирус человека 229E): *Alphacoronavirus chicagoense*;
- **HCoV-HKU1** (Human coronavirus HKU1 – коронавирус человека HKU1): *Betacoronavirus hongkongense*;
- **HCoV-NL63** (Human coronavirus NL63 – коронавирус человека NL63): *Alphacoronavirus amsterdamense*;
- **HCoV-OC43** (Human coronavirus OC43 – коронавирус человека OC43): *Betacoronavirus gravedinis*;
- **LRNV** (Lucheng Rn rat coronavirus – коронавирус крыс Лунцюань Rn): *Alphacoronavirus ratti*;
- **MCoV** (Murine coronavirus – коронавирус мышей): *Betacoronavirus muris*;
- **MERS-CoV** (Middle East respiratory syndrome coronavirus – коронавирус ближневосточного респираторного синдрома): *Betacoronavirus cameli*;
- **MkCoV-1** (Mink coronavirus 1 – коронавирус норок 1-го типа): *Alphacoronavirus neovisontis*;
- **MyCoV-2JL14** (*Myodes* coronavirus 2JL14 – коронавирус лесных полевок 2JL14): *Betacoronavirus myodae*;
  PDCoV-HKU15 (Porcine deltacoronavirus HKU15 – дельтакоронавирус свиней HKU15): *Deltacoronavirus suis*;
- **PEDV** (Porcine epidemic diarrhea virus – вирус эпизоотической диареи свиней): *Alphacoronavirus porci*;
- **Sa-CoV-T14** (*Sorex araneus* coronavirus T14 – коронавирус обыкновенной бурозубки T14): *Alphacoronavirus soricis*;
- **SARS-CoV**, или **SARS-CoV-1** (Severe acute respiratory syndrome coronavirus – вирус тяжелого острого респираторного синдрома): *Betacoronavirus pandemicum*;
- **SARS-CoV-2** (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – вирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа): *Betacoronavirus pandemicum*;
- **Sm-CoV-X74** (Suncus murinus coronavirus X74 – коронавирус гигантской белозубки X74): *Alphacoronavirus sunci*.

«возросший уровень эпидемической опасности» [11], «the beginning of another SARS-like pandemic?»[10] [12], «когда вспыхнет тлеющий очаг?» [13]. В этот период китайские специалисты развернули масштабную программу изучения вирусов летучих мышей на своей территории, что существенно расширило научные представления о биоразнообразии семейства Coronaviridae [14–17] и позволило оперативно мобилизовать нужные технологические ресурсы на начальной стадии развития эпидемического процесса COVID-19. Сегодня уже вполне очевидно, что популяции рукокрылых таят в себе колоссальное количество еще неописанных коронавирусов, чей эпидемический потенциал может проявиться внезапно и иметь самые неблагоприятные последствия [2, 18, 19].

Рукокрылые наряду с птицами являются двумя рецентными из трех[11] известных в истории развития жизни на Земле таксонов позвоночных животных, которые освоили активный полет. Это потребовало от рукокрылых серьезных «эволюционных усилий», которые привели к заметным изменениям формы тела, физиологии и этологических моделей [1, 20, 21]. Паразитом этого отряда млекопитающих был вынужден коэволюционировать вместе с хозяевами – особенно заметен этот феномен у эктопаразитов [22, 23] вследствие электризации шерсти в процессе полета [24] (например, вши (Phthiraptera, Anoplura), обладающие настолько высокой экологической пластичностью, что приспособились паразитировать даже в верхних отделах респираторного тракта ластоногих (Pinnipedia) [25], так и не смогли «освоить» поверхность тела Chiroptera). Эндопаразитом рукокрылых, хотя и изучен недостаточно полно, тоже поражает обилием высокоспециализированных таксонов [26–29]. Перечень уникальных особенностей Chiroptera можно продолжить – это и эхолокация [30, 31], и ежедневная гибернация с продолжительной зимней спячкой [1, 32–34], и поражающая своей надежностью иммунная система [1, 35, 36], и удивительный раструбный тип кутикулы [37, 38], и очень большая для мелкого животного продолжительность жизни [1, 39]. С формально-биологической точки зрения, рукокрылые обладают многочисленными совершенствами, однако общественное мнение всегда наделяло представителей этого отряда млекопитающих устрашающими образами. Во многом это связано с ночным образом жизни этих животных и долгое время не поддававшейся объяснению способностью ориентироваться в темноте. К тому же мордочки этих милых созданий далеко не всегда соответствуют высоким эстетическим стандартам[12] (хотя *de gustibus non est disputandum*[13]).

Во второй половине XX века к «демонизации» рукокрылых невольно «приложили руку» и вирусологи.

Первыми смертельными для человека вирусами, которые оказались ассоциированы с Chiroptera, стали лиссавирусы[14], вызывающие бешенство. Вскоре после того, как в 1903 г. французский микробиолог Пауль Ремлингер (Remlinger) (1871–1964) установил вирусную природу возбудителя этого заболевания, было получено несколько свидетельств о возможном заражении RABV[15] копытных в Южной Америке вследствие паразитирования на них вампировых[16] летучих мышей [40]. В 1931 г. тринидадский микробиолог Джозеф Ленноксе Паван (Pawan) (1887–1957) впервые обнаружил тельца Бабеша-Негри[17] в головном

[10] Начало еще одной пандемии, подобной SARS?

[11] Третьим является вымерший отряд летающих ящеров (Pterosauria) из класса пресмыкающихся, или рептилий (Reptilia).

[12] Особенно – молотоголового крылана (*Hypsignathus monstrosus*), обитающего в Западной и Центральной Африке [1].

[13] О вкусах не спорят (перевод с латинского).

[14] Представители рода *Lyssavirus* (Mononegavirales: Rhabdoviridae).

[15] Rabies virus – вирус бешенства (Mononegavirales: Rhabdoviridae, *Lyssavirus*): *Lyssavirus rabies*.

[16] Вампировые – представители подсемейства Desmodontinae семейства листоносых (Phyllostomidae).

[17] Тельца Бабеша – Негри – цитоплазматические новообразования в инфицированных нейронах головного мозга, представляющие собой «клеточные фабрики», в которых происходит репродукция лиссавирусов. Обнаружение телец Бабеша – Негри является гистологическим методом посмертного подтверждения бешенства. Названы в честь первооткрывателей – румынского биолога Виктора Бабеша (Babes) (1854–1926) и итальянского патологоанатома Адельки Негри (Negri) (1876–1912).

мозге обыкновенного вампира[18] [41], а 12 лет спустя доказал, что фруктоядные летучие мыши о-ва Тринидад являются причиной возникновения паралитической формы бешенства [42]. К середине прошлого века сложилась концепция, согласно которой природным резервуаром бешенства являются хищные[19], главным образом – псовые[20]. Вампировые летучие мыши рассматривались как исключение, связанное с их питанием кровью, что сближает этих летучих мышей с хищниками, а наличие лиссавирусов у фруктоядных летучих мышей считалось следствием их тесного взаимодействия с вампировыми. Однако уже в 1953 г. циркуляция RABV была установлена среди насекомоядных летучих мышей на территории п-ова Флорида [43], за пределами ареала вампировых, в 1954 г. – в Германии [44], в 1957 г. – в Канаде [44]. В 1958 г. в популяциях пальмовых крыланов[21] на о-ве Лагос в Нигерии был обнаружен LBV[22] [45] – долгое время его рассматривали как потенциальный арбовирус, и только в 1970 г. этот вирус был идентифицирован как RABV-подобный. В том же году от человека, погибшего от бешенства в Южной Африке в результате укуса в губу обыкновенным длиннокрылом[23], был изолирован DUVV[24] [46]. Таким образом, к концу 1970-х гг. стало складываться современное представление о том, что именно рукокрылые являются основным, а хищные – вторичным природным резервуаром лиссавирусов [47]. Последующее изучение лиссавирусов, приведшее к формированию сегодняшней видовой структуры этого рода, полностью подтвердило этот тезис [8, 44, 48–51]. Лишь для 2 из 17 описанных лиссавирусов – MOKV[25] и IKOV[26] – не известна связь с рукокрылыми [8, 52, 53].

Во второй половине XX века постепенно стали развиваться исследования вирусов рукокрылых, не принадлежащих роду Lyssavirus. Наиболее известным примером является вирус RBV[27], изолированный в 1962 г. в Калифорнии от мексиканского подвида бразильского складчатогуба[28], отловленного на чердаке школы в одноименном городе [54], – этот вирус впоследствии дал имя целой серогруппе[29] вирусов рукокрылых [8]. Вирусы серогруппы ENTV[30] относительно долго дожидались своей идентификации: ENTV был впервые изолирован в Уганде от малых складчатогубов[31] в 1957 г., а его таксономическое положение было установлено лишь в 2006 г. [55];

---

[18] Обыкновенный вампир (*Desmodus rotundus*) – вид вампировых летучих мышей Центральной и Южной Америки, питающихся кровью млекопитающих и птиц [1].

[19] Хищные (Carnivora) – отряд млекопитающих (Mammalia).

[20] Псовые (Canidae) – семейство в составе отряда хищных (Carnivora).

[21] Пальмовый крылан (*Eidolon helvum*) – один из наиболее массовых видов семейства крылановых (Pteropodidae), обитающий в Западной, Центральной, Восточной и Южной Африке [1].

[22] Lagos bat virus – вирус летучих мышей Лагос (Mononegavirales: Rhabdoviridae, *Lyssavirus*): *Lyssavirus lagos*.

[23] Обыкновенный длиннокрыл (*Miniopterus schreibersii*) из семейства гладконосых, или кожановых, летучих мышей (Vespertilionidae) имеет разорванный ареал: основная его часть расположена на территории Южной Европы, Северной Африки, Малой Азии, Ближнего Востока, Кавказа и Закавказья; «пятна ареала» находятся также в Западной, Центральной и Южной Африке, Средней и Центральной Азии, Восточной Азии (в том числе на юге российского Дальнего Востока) [1].

[24] Duvenhage virus – вирус Дувенхаге (Mononegavirales: Rhabdoviridae, *Lyssavirus*): *Lyssavirus duvenhage*. Назван по имени погибшего от бешенства человека, из тканей которого этот вирус был впервые выделен в 1970 г. [46].

[25] Mokola virus – вирус Мокола (Mononegavirales: Rhabdoviridae, *Lyssavirus*): *Lyssavirus mokola*. Впервые изолирован в 1968 г. от землеройки из рода белозубок *Crocidura* sp. в нигерийском лесу Мокола; помимо белозубок, в настоящее время этот вирус изолирован от ржавобрюхой жесткошерстной мыши (*Lophuromys sikapusi*), домашних кошек и собак [8, 44, 52].

[26] Ikoma virus – вирус Икома (Mononegavirales: Rhabdoviridae, *Lyssavirus*): *Lyssavirus ikoma*. Изолирован от африканской циветты (*Civettictis civetta*) (Carnivora: Viverridae, Viverrinae) (см. сноску 49) в Танзании [53].

[27] Rio Bravo virus – вирус Рио-Браво (Amarillovirales: Flaviviridae, *Orthoflavivirus*): *Orthoflavivirus bravoense*.

[28] Мексиканский подвид бразильского складчатогуба (*Tadarida brasiliensis mexicana*) – представитель семейства складчатогубов, или бульдоговых летучих мышей (Molossidae) – обитает в Центральной Америке [1].

[29] Вирусы, входящие в серогруппу Рио-Браво (Amarillovirales: Flaviviridae, *Orthoflavivirus*): RBV, BBV (Bukalasa bat virus – летучих мышей Букалаза: *Orthoflavivirus bukalasaense*), CIV (Carey Island virus – Карей Айленд: *Orthoflavivirus careyense*), DBV (Dakar bat virus – летучих мышей Дакара: *Orthoflavivirus dakarense*), MMLV (лейкоэнцефалита ночниц Монтаны – Montana Myotis leukoencephalitis virus: *Orthoflavivirus montanaense*), PPBV (Phnom Penh bat virus – летучих мышей Пномпеня: *Orthoflavivirus phnompenhense*).

[30] Entebbe bat virus – вирус летучих мышей Энтеббе (Amarillovirales: Flaviviridae, *Orthoflavivirus*): *Orthoflavivirus entebbeense*.

[31] Малые складчатогубы (*Chaerephon* sp.) – род летучих мышей из семейства бульдоговых (Molossidae), обитающие в Старом Свете [1].

SOKV[32] – изолирован в 1970 г. в Киргизии от нетопыря-карлика[33], а идентифицирован в 2014 г. [56]; YOKV[34] – в 1971 г. (в Японии от восточного длиннокрыла[35]) и в 2005 г. соответственно [57]. Заметным событием в области экологии вирусов стало обоснование ведущей роли крыланов в сохранении возбудителей филовирусных геморрагических лихорадок на территории Африки (раньше считалось, что их природным резервуаром являются дикие приматы) [58–60], что позволило провести районирование Африканской природно-очаговой провинции [61] и разработать научно обоснованную систему противоэпидемических мероприятий [62–64]. Из особо опасных для человека вирусов рукокрылых следует также назвать HeV[36] [65], NiV[37] [66], MenV[38] , ISKV[39] [67], MACV[40] [68], JUNV[41] [69].

В настоящее время, каталог вирусов рукокрылых [19] включает 260 видов из 28 семейств. По-видимому, в ближайшее время этот список пополнится новыми видами из обширной группы потенциальных вирусов, известных пока только по нуклеотидным последовательностям, без выделения полноценного штамма. Так, например, для чрезвычайно интересных как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения субтипов IAV[42] / H17N10 и H18N11 имеются лишь данные секвенирования из первичного материала от желтоплечих листоносов[43] в Центральной Америке (2009–2010 гг.) и от плоскомордых листоносов[44] в Перу, но отсутствует полноценная изоляция штаммов [70–72] – однако этот субтип принят во внимание при планировании исследований по эколого-вирусологическому мониторингу IAV [73].

Сегодня это может показаться странным, но первая публикация о коронавирусах рукокрылых датируется лишь 2005 г. [74]. Этому предшествовала череда трагических событий, связанных с развитием эпидемии SARS[45], которая началась в ноябре 2002 г. среди сельских жителей городского округа Фошань (провинция Гуандун) и быстро распространилась на территории южных провинций Китая. Эта эпидемия продлилась чуть больше восьми месяцев (01.11.2002–31.07.2003) и сопровождалась большим количеством завозных случаев (667, из которых 89 умерли, в 29 странах[46,47]). Летальность составила 9,6% (774 / 8096)[48] [2, 8, 11, 75–77].

---

[32] Sokuluk virus – вирус Сокулук (Amarillovirales: Flaviviridae, *Orthoflavivirus*): *Orthoflavivirus sokulukense*.

[33] Нетопырь-карлик (*Vespertilio pipistrellus*) – представитель семейства гладконосых летучих мышей, или кожановых (Vespertilionidae), имеющий широкий ареал обитания в Северной Евразии: от Атлантического побережья до Юго-Восточной Азии (в России – на Русской равнине, Кавказе, в Крыму, Приазовье и Причерноморье) [1].

[34] Yokose virus – вирус Йокос (Amarillovirales: Flaviviridae, *Orthoflavivirus*): *Orthoflavivirus yokoseense*.

[35] Восточный длиннокрыл (*Miniopterus fuliginosus*) – представитель семейства гладконосых летучих мышей, или кожановых (Vespertilionidae).

[36] Hendra virus – вирус Хендра (Mononegavirales: Paramyxoviridae, *Henipavirus*): *Henipavirus hendraense*.

[37] Nipah virus – вирус Нипах (Mononegavirales: Paramyxoviridae, *Henipavirus*): *Henipavirus nipahense*.

[38] Menangle virus – вирус Менангле (Mononegavirales: Paramyxoviridae, *Pararubulavirus*): *Pararubulavirus menangleense*.

[39] Issyk-Kul virus – вирус Иссык-Куль (Bunyavirales: Nairoviridae, *Orthonairovirus*): *Orthonairovirus issykkulense*.

[40] Machupo virus – вирус Мачупо (Bunyavirales: Astroviridae, *Mammarenavirus*): *Mammarenavirus machupoense*.

[41] Junin virus – вирус Хунин, или аргентинской геморрагической лихорадки (Bunyavirales: Astroviridae, *Mammarenavirus*): *Mammarenavirus juninense*.

[42] Influenza A virus – вирус гриппа А (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Alphainfluenzavirus*): *Alphainfluenzavirus influenzae*.

[43] Желтоплечий листонос (*Sturnira lilium*) – вид летучих мышей из семейства американских листоносов (Phyllostomidae), обитающий в Центральной и Южной Америке [1].

[44] Плоскомордый листонос (*Artibeus planirostris*) – вид летучих мышей из семейства американских листоносов (Phyllostomidae), обитающий в Центральной и Южной Америке [1].

[45] Severe acute respiratory syndrome – тяжелый острый респираторный синдром – респираторное смертельно опасное для человека заболевание, этиологически связанное с SARS-CoV (или SARS-CoV-1) [75].

[46] Количество собственно завозных случаев было равно 121 – еще 546 случаев стали результатом последующих заражений.

[47] Один завозной случай SARS-CoV был зарегистрирован на территории Российской Федерации в г. Благовещенске.

[48] В некоторых источниках приводится увеличенная статистика: 10,9% (916 / 8422). Это связано с тем, что ВОЗ исключила из статистики 326 случаев заболевания и 142 смертельных случая по формальным причинам недостаточности документального подтверждения, хотя эти случаи продолжают использоваться в национальных статистических сводках.

Источником заражения людей стали гималайские циветы[49] [78], поэтому в качестве природного резервуара первоначально ошибочно рассматривались мелкие млекопитающие – гималайские циветы, енотовидные собаки[50], китайские барсуки[51] и свиные барсуки[52] – которые в Китае употребляются в пищу, используются для нужд восточной медицины и в большом количестве продаются в живом виде на зоогастрономических[53] рынках по всей Юго-Восточной Азии. Впоследствии выяснилось, что гималайские циветы действительно способны эффективно заражаться SARS-CoV, однако являются лишь промежуточными хозяевами. Тем не менее, заражение людей от этих животных способно запускать последующую эпидемическую цепочку передачи SARS-CoV (что и произошло в ноябре 2002 г. в Фошане).

В 2005 г. группа исследователей из Гонконгского университета опубликовала результаты своих поисков SARS-CoV-подобных вирусов в диких биоценозах на территории заповедников и природных парков Гонконга (полевой материал был собран летом 2003–2004 гг.), в которых коронавирусы были обнаружены у 63% никобарских длиннокрылов[54], 25% обыкновенных длиннокрылов, 13% больших длиннокрылов[55]. И хотя обнаруженные тогда коронавирусы оказались достаточно далеки от SARS-CoV (и позже были отнесены к другому роду – *Alphacoronavirus*), эти данные указывали на необходимость интенсификации поиска возбудителя SARS в популяциях азиатских летучих мышей. Эти поиски увенчались успехом, и было установлено, что SARS-CoV связан с подковоносами[56], особенно – с большим[57], Пирсона[58], длинноухим[59] и китайским рыжим[60] подковоносами [79]. Дальнейшее изучение экологии этого вируса позволило обосновать тезис о том, что именно летучие мыши являются основным резервуаром SARS-CoV. Эти животные переносят инфекцию бессимптомно, однако вирус содержится в их организме и может выделяться с биологическими жидкостями (мочой, фекалиями, слюной), что является источником заражения мелких млекопитающих – промежуточных хозяев для SARS-CoV [80–83]. Именно от них чаще всего происходит заражение людей, хотя возможен и прямой перенос вируса от рукокрылых (*рис. 2*).

---

[49] Гималайские циветы (Carnivora: Viverridae, Paradoxurinae, *Paguma*) – род небольших млекопитающих, ведущих преимущественно древесный образ жизни, обитающих на территории Южной и Юго-Восточной Азии. Следует внимательно относиться к орфографии терминов «циветта» и «цивета»: первый из них относится к подсемейству Viverrinae (см., например, сноску 25), а второй – к остальным подсемействам виверровых (Genettinae, Hemigalinae, Paradoxurinae) и, в частности, – к гималайским циветам.

[50] Енотовидная собака, или уссурийский енот (*Nyctereutes procyonoides*) (Carnivora: Canidae) – небольшое млекопитающее, естественный ареал обитания которого включает Восточную Азию (включая российский Дальний Восток). В первой половине прошлого века енотовидных собак распространили на юг Западной Сибири, Южный Урал, Казахстан, в европейскую часть СССР, откуда этот вид проник в Восточную и Западную Европу.

[51] Китайский барсук (*Melogale moschata*) (Carnivora: Mustelidae) обитает в Юго-Восточной Азии.

[52] Свиной барсук (*Arctonyx collaris*) (Carnivora: Mustelidae) широко распространен в Южной и Юго-Восточной Азии.

[53] В англоязычной литературе зоогастрономические рынки носят название wet-markets (дословно – «сырые рынки»), что менее академично, но более достоверно.

[54] Никобарский длиннокрыл (*Miniopterus pusillus*) – летучая мышь из семейства гладконосых, или кожановых (Vespertilionidae), обитающая в Юго-Восточной Азии [1].

[55] Большой длиннокрыл (*Miniopterus magnater*) из семейства гладконосых, или кожановых, летучих мышей (Vespertilionidae) обитает в Южной и Юго-Восточной Азии [1].

[56] Подковоносы (*Rhinolophus*) – род летучих мышей из семейства подковоносых (Rhinolophidae) – широко распространены в Старом Свете (в России встречаются на Северном Кавказе) [1].

[57] Большой подковонос (*Rhinolophus ferrumequinum*) имеет обширный ареал – от Южной Европы до Юго-Восточной Азии. В Восточной Азии обитает в северо-восточных провинциях Китая и на Японских о-вах (включая о. Хоккайдо). В России встречается на Северном Кавказе [1]; вероятно, можно ожидать встретить мигрирующих особей на юге Приморского края и о-вах Малой Курильской гряды.

[58] Подковонос Пирсона (*Rhinolophus pearsoni*) встречается в Юго-Восточной Азии [1].

[59] Длинноухий подковонос (*Rhinolophus macrotis*) обитает в Южной (северная часть п-ва Индостан) и Юго-Восточной Азии, включая Филиппины [1].

[60] Китайский рыжий подковонос (*Rhinolophus sinicus*) распространен в Юго-Восточной Азии (в южных провинциях Китая и на севере Вьетнама), а также встречается на ограниченных территориях Южной Азии (в Бутане, Непале, на севере Индии) [1].

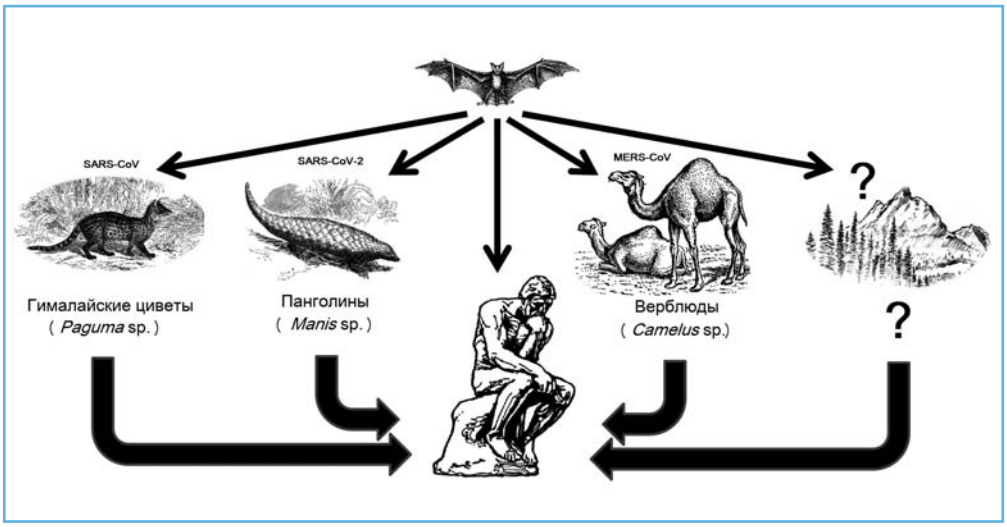


Рисунок 2. Схема заражения человека особо опасными коронавирусами: SARS-CoV (SARS-CoV-1), SARS-CoV-2, MERS-CoV

Установление ведущей роли летучих мышей в резервировании SARS-CoV подстегнуло процесс изучения коронавирусов. Особых успехов в этом направлении достигли китайские вирусологи, особенно из Гонконгского университета (отсюда и часто встречающаяся в названиях коронавирусов рукокрылых аббревиатура HKU – Hong Kong University), специалисты которого на протяжение «трех ударных пятилеток», 2005–2019 гг., открывали новые коронавирусы рукокрылых: BtCoV-HKU2[61], BtCoV-HKU3[62] (в настоящее время сведен в синоним к SARS-CoV), BtCoV-HKU4[63], BtCoV-HKU5[64], BtCoV-HKU8[65], BtCoV-HKU9[66], BtCoV-HKU10[67] [17, 84–87]; BtTr-AlphaCoV-HKU33[68] [88];

[61] *Rhinolophus* bat coronavirus HKU2 – коронавирус подковоносов HKU2 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Rhinacovirus*): *Alphacoronavirus rhinolophi*.

[62] *Rhinolophus* bat coronavirus HKU3 – коронавирус подковоносов HKU3 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*); включен в SARS-CoV (SARS-CoV-1), или *Betacoronavirus pandemicum*.

[63] *Tylonycteris* bat coronavirus HKU4 – коронавирус косолапых кожанов HKU4 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Merbecovirus*): *Betacoronavirus tylonycteridis*. Косолапые кожаны (*Tylonycteris*) – род летучих мышей из семейства гладконосых, или кожановых (Vespertilionidae), распространенный в Южной и Юго-Восточной Азии [1].

[64] *Pipistrellus* bat coronavirus HKU5 – коронавирус нетопырей HKU5 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Merbecovirus*): *Betacoronavirus pipistrelli*. Нетопыри (*Pipistrellus*) – род летучих мышей из семейства гладконосых, или кожановых (Vespertilionidae), широко распространенный на территории Евразии (в том числе в России), Африки и Австралии [1].

[65] *Miniopterus* bat coronavirus HKU8 – коронавирус длиннокрылов HKU8 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Minunacovirus*): *Alphacoronavirus miniopteri*. Длиннокрылы (*Miniopterus*) – род летучих мышей из семейства гладконосых, или кожановых (Vespertilionidae), распространенный в Старом Свете (в том числе в России) [1].

[66] *Rousettus* bat coronavirus HKU9 – коронавирус ночных крыланов HKU9 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Nobecovirus*): *Betacoronavirus rousetti*. Ночные крыланы, или летучие собаки (*Rousettus*), – род из семейства крылановых (Pteropodidae), распространенный в Старом Свете [1].

[67] Bat coronavirus HKU10 – коронавирус летучих мышей HKU10 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Decacovirus*): *Alphacoronavirus rousetti*.

[68] *Tylonycteris robustula* alphacoronavirus HKU33 – альфакоронавирус калимантанских кожанов (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Nyctacovirus*): *Alphacoronavirus tylonycteridis*. Калимантанский кожан (*Tylonycteris robustula*) – вид из семейства гладконосых, или кожановых (Vespertilionidae), обитающий в Юго-Восточной Азии, включая Малаккский п-ов и о-ва Калимантан, Суматра, Ява, Сулавеси. Несмотря на название, населяет лишь незначительную северо-западную прибрежную часть о. Калимантан [1].

BtMiCoV-1[69] [89]; BtCoV-512[70] (близкий, но не идентичный PEDV[71]) [90]; BtCoV-C704[72], BtCoV-AMA_L_F[73], HipPBCoV-CHB25[74] BtCoV-GCCDC1[75], родственный BtCoV-HKU9 [14]; BtMr-AlphaCoV-Sax-2011[76], BtNv-AlphaCoV-SC2013[77], BtRf-AlphaCoV-HuB2013[78], BtCoV-CDPHE15[79], BtHp-BetaCoV-Zh13[80] [15], BtRsCoV[81] (в настоящее время сведен в синоним к SARS-CoV) [16]; BtEf-AlphaCoV-WA2028[82], BtEf-AlphaCoV-WA1087[83] [91]; BtPk-CoV-3398[84] [92]; BtMd-AlphaCoV-BT020[85]; NL63-rBtCoV-9b[86], 229E-rBtKY229E-1[87] (включен в синоним к HCoV-229E[88]) [93].

В настоящее время известны 29 (27 – в бинарной номенклатуре) вирусов из семейства Coronaviridae, изолированные от рукокрылых: 19 из них входят в *Alphacoronavirus* и 10 – в *Betacoronavirus* [19]. При этом, хотя HCoV-229E и считается коронавирусом человека, известен его вариант, обнаруженный у африканского трилистоноса[89] в Кении [93] (*табл. 2*).

---

[69] *Miniopterus* bat coronavirus 1 – коронавирус длиннокрылов 1-го типа (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Minunacovirus*): *Alphacoronavirus pusilli*.

[70] *Scotophilus* bat coronavirus 512 – коронавирус домовых гладконосов 512 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Pedacovirus*): *Alphacoronavirus scotophili*. Домовые гладконосы (*Scotophilus*) – род летучих мышей из семейства гладконосых, или кожановых (Vespertilionidae); ареал рода включает Азию и Африку [1].

[71] Porcine epidemic diarrhea virus – вирус эпизоотической диареи свиней (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Pedacovirus*): *Alphacoronavirus soricis*.

[72] *Eidolon* bat coronavirus C704 – коронавирус пальмовых крыланов C704 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Nobecovirus*): *Betacoronavirus eidoli*. Пальмовые крыланы (*Eidolon*) – род крылановых (Pteropodidae), представители которого распространены в Западной, Центральной и Южной Африке [1].

[73] Bat coronavirus AMALF – коронавирус летучих мышей AMALF (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Amalacovirus*): *Alphacoronavirus almalfi*.

[74] *Hipposideros pomona* bat coronavirus CHB25 – коронавирус большеухих листоносов (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Decacovirus*): *Alphacoronavirus hipposideri*. Большеухий листонос (*Hipposideros pomona*) – вид летучих мышей из семейства подковогубых (*Hipposideridae*), являющийся эндемиком п-ва Индостан [1].

[75] *Rousettus* bat coronavirus GCCDC1 – коронавирус ночных крыланов GCCDC1 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Nobecovirus*): *Betacoronavirus cororeum*.

[76] *Myotis ricketti* alphacoronavirus Sax-2011 – альфакоронавирус азиатских рыбоядных ночниц Sax-2011 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Myotacovirus*): *Alphacoronavirus ricketti*. Азиатская рыбоядная ночница (*Myotis ricketti*) из семейства гладконосых, или кожановых (Vespertilionidae), обитающая в Юго-Восточной Азии [1], интересна тем, что питается рыбой и водяными жуками, так же, как и другие виды летучих мышей, используя при этом эхолокацию [30, 31].

[77] *Nyctalus velutinus* alphacoronavirus SC2013 – альфакоронавирус китайских вечерниц SC2013 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Nyctacovirus*): *Alphacoronavirus nyctali*. Рыжая вечерница (*Nyctalus noctula*; устаревший синоним – *Nyctalus velutinus*) – вид семейства гладконосых, или кожановых (Vespertilionidae), который широко распространен в Евразии от Западной Европы до Юго-Восточной Азии (в России встречается на юге Русской равнины, в Приазовье, Крыму и на Северном Кавказе) и в Африке [1].

[78] *Rhinolophus ferrumequinum* alphacoronavirus HuB2013 – альфакоронавирус больших подковоносов HuB2013 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Decacovirus*): *Alphacoronavirus ferrumequini*.

[79] Bat coronavirus CDPHE15 – коронавирус летучих мышей CDPHE15 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Colacovirus*): *Alphacoronavirus myotis*.

[80] Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013 – бетакоронавирус подковогубов Пратта Zhejiang2013 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Hibecovirus*): *Betacoronavirus hipposideri*. Подковогуб Пратта (*Hipposideros pratti*) – вид из семейства подковогубых (*Hipposideridae*), ареал которого располагается в Юго-Восточной Азии [1].

[81] *Rhinolophus sinicus* coronavirus – коронавирус китайских подковоносов (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*); включен в SARS-CoV (SARS-CoV-1), или *Betacoronavirus pandemicum*.

[82] *Eptesicus fuscus* alphacoronavirus WA2028 – альфакоронавирус больших бурых кожанов WA2028 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Nyctacovirus*): *Alphacoronavirus chalinolobi*. Большой бурый кожан (*Eptesicus fuscus*) – вид из семейства гладконосых, или кожановых (Vespertilionidae), распространенный в Северной и Центральной Америке [1].

[83] *Eptesicus fuscus* alphacoronavirus WA1087 – альфакоронавирус больших бурых кожанов WA1087 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Pedacovirus*): *Alphacoronavirus gouldii*.

[84] *Pipistrellus kuhlii* coronavirus 3398 – коронавирус средиземноморских нетопырей 3398 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Nyctacovirus*): *Alphacoronavirus pipistrelli*. Средиземноморский нетопырь (*Pipistrellus kuhlii*) – вид из семейства гладконосых, или кожановых (Vespertilionidae), ареал обитания которого включает Южную Европу, Северную Африку, Малую Азию, Ближний Восток, Аравийский п-ов, Северный Кавказ, Закавказье, Русскую равнину, Среднюю Азию [1].

[85] *Myotis daubentonii* alphacoronavirus BT020 – альфакоронавирус водяных ночниц BT020 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Pedacovirus*): *Alphacoronavirus finnoniense*. Водяная ночница, или ночница Добантона (*Myotis daubentonii*), – вид из семейства гладконосых, или кожановых (Vespertilionidae), обитающий в умеренном поясе всей Северной Евразии; «пятна ареала» встречаются на территории восточных провинций Китая [1].

[86] NL63-related bat coronavirus BtKYNL63-9b – NL63-подобный коронавирус BtKYNL63-9b (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Setracovirus*): *Alphacoronavirus triaenopis*.

[87] 229E-related bat coronavirus BtKY229E-1 – 229E-подобный коронавирус BtKY229E-1 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Duvinacovirus*); включен в HCoV-229E, или *Alphacoronavirus chicagoense*.

[88] *Human* coronavirus 229E – коронавирус человека 229E (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Duvinacovirus*): *Alphacoronavirus chicagoense*.

[89] Африканский трилистонос (*Triaenops afer*) – вид из семейства трезубценосых (Rhinonycteridae), распространенный в Восточной, Центральной и Южной Африке.

Таблица 2. Коронавирусы (Coronaviridae), изолированные от рукокрылых (жирным шрифтом выделены вирусы с подтвержденным эпидемическим потенциалом) [2, 9, 19]

Род	Подрод	Вирус, изолированный от рукокрылых				Характерный хозяин
		бинарное наименование	собственное название			
			русское	международное	аббревиатура	
Alphacoronavirus	*Amalacovirus*	*A. almalfi*	Коронавирус AMALF	Coronavirus AMALF	BtCoV-AMALF	Обыкновенный вампир (*Desmodus rotundus*)
	Colacovirus	*A. myotis*	Коронавирус летучих мышей CDPHE15	Bat coronavirus CDPHE15	BtCoV-CDPHE15	Малая бурая ночница (*Myotis lucifugus*)
	Decacovirus	*A. australiense*	Альфакоронавирус австралийских летучих мышей WA3607	Australia bat alphacoronavirus WA3607	BtACoV-WA3607	Австралийские летучие мыши
		A. ferrumequini	Альфакоронавирус больших подковоносов HuB2013	*Rhinolophus ferrumequinum* alphacoronavirus HuB2013	BtRf-AlphaCoV-HuB2013	Большой подковонос (*Rhinolophus ferrumequinum*)
		A. hipposideri	Коронавирус большеухих листоносов CHB25	*Hipposideros pomona* bat coronavirus CHB25	HipPBCoV-CHB25	Большеухий листонос (*Hipposideros pomona*)
		A. rousetti	Коронавирус летучих мышей HKU10	Bat coronavirus HKU10	BtCoV-HKU10	Пещерный крылан (*Rousettus leschenaultii*)
	Duvinacovirus	***A. chicagoense***	**Коронавирус человека 229E, вариант: 229E-подобный коронавирус BtKY229E-1**	**Human coronavirus 229E, 229E-related bat coronavirus BtKY229E-1 variant**	**229E-rBtKY229E-1**	Африканский трилистонос (*Triaenops afer*)
	Minunacovirus	*A. miniopteri*	Коронавирус длиннокрылов HKU8	*Miniopterus* bat coronavirus HKU8	BtCoV-HKU8	Никобарский длиннокрыл (*Miniopterus pusillus*)
		A. pusilli	Коронавирус длиннокрылов 1-го типа	*Miniopterus* bat coronavirus 1	BtMiCoV-1	Большой длиннокрыл (*Miniopterus magnater*)
	Myotacovirus	*A. ricketti*	Альфакоронавирус азиатских рыбоядных ночниц Sax-2011	*Myotis ricketti* alphacoronavirus Sax-2011	BtMr-AlphaCoV-Sax-2011	Большеногая летучая мышь Рикетта (*Myotis ricketti*)
	Nyctacovirus	*A. chalinolobi*	Альфакоронавирус больших бурых кожанов WA2028	*Eptesicus fuscus* alphacoronavirus WA2028	BtEf-AlphaCoV-WA2028	Большой бурый кожан (*Eptesicus fuscus*)
		A. nyctali	Альфакоронавирус китайских вечерниц SC2013	*Nyctalus velutinus* alphacoronavirus SC2013	BtNv-AlphaCoV-SC2013	Китайская вечерница (*Nyctalus plancyi velutinus*)
		A. pipistrelli	Коронавирус средиземноморских нетопырей 3398	*Pipistrellus kuhlii* coronavirus 3398 (P. kuhlii/Italy/3398/2015)	BtPk-CoV-3398	Средиземноморский нетопырь (*Pipistrellus kuhlii*)
		A. tylonycteridis	Альфакоронавирус калимантанских кожанов	*Tylonycteris robustula* alphacoronavirus HKU33	BtTr-AlphaCoV-HKU33	Калимантанский кожан (*Tylonycteris robustula*)

Таблица 2. Коронавирусы (Coronaviridae), изолированные от рукокрылых (жирным шрифтом выделены вирусы с подтвержденным эпидемическим потенциалом) [2, 9, 19] (*продолжение*)

Род	Подрод	Вирус, изолированный от рукокрылых				Характерный хозяин
		бинарное наименование	собственное название			
			русское	международное	аббревиатура	
Alphacoronavirus	*Pedacovirus*	*A. finnoniense*	Альфакоронавирус водяных ночниц BT020	*Myotis daubentonii* alphacoronavirus BT020 (BtCoV/020_16/M.dau/FIN/2016)	BtMd-AlphaCoV-BT020	Водяная ночница (*Myotis daubentonii*)
		A. gouldii	Альфакоронавирус больших бурых кожанов WA1087	*Eptesicus fuscus* alphacoronavirus WA1087	BtEf-AlphaCoV-WA1087	Большой бурый кожан (*Eptesicus fuscus*)
		A. scotophili	Коронавирус домовых гладконосов 512	*Scotophilus* bat coronavirus 512	BtSb-CoV-512	Малый азиатский желтый гладконос (*Scotophilus kuhlii*)
	Rhinacovirus	*A. rhinolophi*	Коронавирус подковоносов HKU2	*Rhinolophus* bat coronavirus HKU2	BtRh-CoV-HKU2	Азиатский подковонос (*Rhinolophus affinis*)
	Setracovirus	***A. triaenopis***	**NL63-подобный коронавирус BtKYNL63-9b**	**NL63-related bat coronavirus BtKYNL63-9b**	**NL63-rBtCoV-9b**	Африканский трилистонос (*Triaenops afer*)
Betacoronavirus	*Hibecovirus*	*B. hipposideri*	Бетакоронавирус листоносов Пратта Zhejiang2013	Bat Hp-betacoronavirus Zhejiang2013	BtHp-BetaCoV-Zh13	Листонос Пратта (*Hipposideros pratti*)
	Merbecovirus	***B. cameli***	**Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома**	**Middle East respiratory syndrome-related virus**	**MERS-CoV**	Могильный мешкокрыл (*Taphozous perforatus*)
		B. pipistrelli	Коронавирус нетопырей HKU5	*Pipistrellus* bat coronavirus HKU5	BtCoV-HKU5	Восточный нетопырь (*Pipistrellus abramus*)
		B. tylonycteridis	Коронавирус косолапых кожанов HKU4	*Tylonycteris* bat coronavirus HKU4	BtCoV-HKU4	Бамбуковая летучая мышь (*Tylonycteris pachypus*)
	Nobecovirus	*B. cororeum*	Коронавирус ночных крыланов GCCDC1	*Rousettus* bat coronavirus GCCDC1	BtCoV-GCCDC1	Пещерный крылан (*Rousettus leschenaulti*)
		B. eidoli	Коронавирус пальмовых крыланов CMR704	*Eidolon* bat coronavirus CMR704	BtCoV-C704	Пальмовый крылан (*Eidolon helvum*)
		B. rousetti	Коронавирус ночных крыланов HKU9	*Rousettus* bat coronavirus HKU9	BtCoV-HKU9	Пещерный крылан (*Rousettus leschenaulti*)
	Sarbecovirus	***B. pandemicum***	**Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома**	**Severe acute respiratory syndrome virus**	**SARS-CoV (SARS-CoV-1)**	Китайский рыжий подковонос (*Rhinolophus sinicus*)
			Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа	**Severe acute respiratory syndrome virus 2**	**SARS-CoV-2**	Китайский рыжий подковонос (*Rhinolophus sinicus*)
			Коронавирус кенийских подковоносов	**Kenya *Rhinolophus* bat coronavirus BtKY72**	**BtCoV-KY72**	Подковоносы (*Rhinolophus* sp.)

Не прошло и десятилетия с момента открытия SARS-CoV, как стал известен еще один коронавирус, связанный с рукокрылыми, способный преодолевать межвидовой барьер и вызывать опасные эпидемические ситуации, – MERS-CoV[90,91].

Начало истории изучения MERS-CoV датируется июнем 2012 г.: в госпиталь г. Джидда, расположенного в западной части Саудовской Аравии, поступил 60-летний мужчина с пневмонией (позже скончавшийся); из назофарингеального смыва этого пациента на модели клеточных линий Vero и LLC-MK-2 был получен изолят вируса, который при помощи полимеразной цепной реакции с универсальными праймерами был идентифицирован как представитель семейства Coronaviridae [94]. Для дальнейшего детального исследования вирус поступил в нидерландский университет Эразмус, где с помощью секвенирования было установлено, что новый коронавирус близок в генетическом отношении к SARS-CoV, а также BtCoV-HKU4 и BtCoV-HKU5 [12, 95].

Эпидемический потенциал MERS-CoV стал понятен достаточно быстро: уже в сентябре 2012 г. этот вирус был изолирован из трахеальных аспиратов у 49-летнего пациента (впоследствии скончавшегося) с внебольничной двусторонней пневмонией в одной из лондонских клиник, куда он поступил после поездки в Катар и Саудовскую Аравию [96]. Ретроспективный анализ биологического материала от больных с пневмонией, в марте-апреле 2012 г. находившихся на лечении в клиниках Иордании, позволил идентифицировать 9 случаев заболеваний, связанных с MERS-CoV, из которых 2 завершились летально [97]. Стало ясно, что еще один особо опасный коронавирус требует высокой настороженности со стороны органов здравоохранения не только на Ближнем Востоке, но и во всем мире.

В конце 2013 г. отечественными специалистами был сделан прогноз о грядущем осложнении эпидемической ситуации, связанной с MERS-CoV [11], который подтвердился весной-летом 2014 г., когда на территории Саудовской Аравии начался стремительный рост заболеваемости, вызванной этим вирусом, с летальностью 42,1% (110 / 261) [98]. Следующий сбывшийся прогноз был сделан в начале 2015 г.: развитие крупных авиахабов в Южной Корее и увеличение числа рейсов из этой страны в аэропорты на территории Аравийского п-ова могут привести к проникновению ближневосточного респираторного синдрома в Восточную Азию [13]. Так оно и случилось: в мае-июле 2015 г. в Республике Корея произошла крупная (крупнейшая из завозных за пределами Ближнего Востока) эпидемическая вспышка, вызванная MERS-CoV, с летальностью 18,5% (35 / 189) [99, 100]. Согласно глобальной статистике ВОЗ по состоянию на май 2025 г., MERS-CoV вызывал 2638 подтвержденных случаев заболеваний людей с летальностью 36,3% [101].

Природным резервуаром MERS-CoV на территории Аравийского п-ова являются рукокрылые [102–105]. На первый взгляд, наличие на территории Аравии значительных популяций представителей этого отряда может показаться неожиданным, ведь в массовом сознании этот полуостров прочно ассоциируется с пустынными ландшафтами. Действительно, восточная и центральная части полуострова представляют собой тропические пустыни и являются одними из самых жарких в мире. В южную часть полуострова проникают муссонные воздушные массы из акватории Индийско-

[90] Middle East respiratory syndrome-related coronavirus – коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Merbecovirus*): *Betacoronavirus cameli*.

[91] Для MERS-CoV было предложено несколько временных названий: вирус острого респираторного синдрома с почечной недостаточностью (ARSRFV – acute respiratory syndrome with renal failure), новый коронавирус (NCoV – novel coronavirus), EMC/2012 (Erasmus Medical Center, 2012).

го океана, поэтому западные и юго-западные склоны гор Эль-Хиджаз, Асир, Сарават и Дофар имеют гораздо более значительный уровень увлажнения и покрыты лесами [106], в которых обитают крупные популяции рукокрылых. Кроме того, вдоль системы оазисов и вади рукокрылые, способные легко перемещаться на десятки и даже сотни километров [1], могут проникать глубоко в зону «дождевой тени»: поскольку площадь увлажненных территорий там мала, то плотности потенциальных хозяев на них увеличиваются, и, как следствие, популяционные взаимодействия достигают чрезвычайно высокого уровня, способствуя межвидовым переходам вируса.

Источником заражения человека MERS-CoV являются либо непосредственные контакты с рукокрылыми, либо с инфицированными промежуточными хозяевами (*рис. 2*). Обследование сельскохозяйственных животных позволило установить, что 100% одногорбых верблюдов[92] Омана содержат антитела против S-белка MERS-CoV [107]. Позже было установлено, что этот вирус способен циркулировать в организме верблюдов на достаточно высоком уровне, чтобы инфицировать других потенциальных хозяев, включая человека [108, 109]. Более того, было показано, что специфические анти-MERS-CoV антитела имеются и у африканских одногорбых верблюдов, включая Канарские о-ва [107, 110, 111]. Однако у австралийских дромадеров[93] антитела против этого вируса отсутствуют [112], что исключает верблюдов из числа животных, способных выступать в качестве природного резервуара MERS-CoV. Иммунная прослойка по отношению к MERS-CoV была выявлена у альпак[94], содержащихся в неволе в Катаре [113]. Возможно, все представители семейства верблюдовых[95] в той или иной мере чувствительны к MERS-CoV и могут выступать в качестве промежуточных хозяев этого вируса на эндемичных территориях. Например, на неэндемичных для MERS-CoV территориях в Казахстане [114], Монголии [115] и северном Китае [116] верблюды-бактрианы не имеют специфических антител. Другие сельскохозяйственные животные не способны поддерживать виремию MERS-CoV на уровне, достаточном для того, чтобы стать эффективными промежуточными хозяевами [107, 117].

В 2014 г. специалисты Боннского университета (Германия) изолировали от обыкновенного ежа[96] новый коронавирус HdCoV-1[97], который поражает эпителий желудочно-кишечного тракта этого животного и обнаруживается в фекалиях (при отсутствии диареи) [118]. HdCoV-1 родственен MERS-CoV, что требует более настороженного отношения к насекомоядным (и в частности – ежовым) в процессе эколого-вирусологического мониторинга коронавирусов в дикой природе.

В декабре 2019 г. из китайской провинции Хубэй стали поступать сообщения о случаях смертельно опасной внебольничной пневмонии, по-видимому, имевшей вирусную этиологию. Первый такой случай был официально зарегистрирован в

---

[92] Верблюды составляют род *Camelus* семейства верблюдовых (Cetartiodactyla: Camelidae), состоящий из трех рецентных видов: одногорбого верблюда, или дромадера (*C. dromedarius*), двугорбого верблюда, или бактриана (*C. bactrianus*), и дикого верблюда, или хавтагая (*C. ferus*).

[93] Одногорбые верблюды были завезены в Австралию с территории Аравийского п-ова, Пакистана и Афганистана в XIX веке и активно использовались тогда как транспортное средство на аридных территориях. С появлением автомобилей в начале XX века нужда в гужевом транспорте постепенно отпала, верблюды одичали, и на сегодняшний день, представляют крупнейшее (порядка 800 тыс. голов) и единственное в мире дикое стадо одногорбых верблюдов.

[94] Альпака (*Lama pacos*) – вид семейства верблюдовых (Cetartiodactyla: Camelidae), естественный ареал которого находится в высокогорном поясе западной части Южной Америки.

[95] Верблюдовые (*Camelidae*) – семейство в отряде китопарнокопытных (Cetartiodactyla), включающее два рода: верблюдов (*Camelus*) (бактриан, дромадер, хавтагай) и лам (*Lama*) (альпака, викунья, гуанако, лама).

[96] Обыкновенный еж (*Erinaceus europaeus*) – вид семейства ежовых (Erinaceidae) отряда насекомоядных (Eulipotyphla), широко распространенный на территории Западной и Северной Европы (в России встречается на севере Русской равнины).

[97] Hedgehog coronavirus 1 – коронавирус ежей 1-го типа (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Merbecovirus*): *Betacoronavirus erinacei*. В научной литературе широко распространено первоначальное (ныне – устаревшее) название этого вируса: коронавирус лесных ежей (EriCoV – Erinaceus coronavirus).

г. Ухань 08.12.2019 [2, 9, 119]. Уже через несколько дней стало понятно, что большинство заболевших связаны с зоогастрономическим Уханьским рыбным рынком [120], в пределах которого имели место интенсивные популяционные взаимодействия между животными и людьми, что резко повышает вероятность межвидовых переходов для патогенных микроорганизмов [8, 121]. 30.12.2019 Департамент общественного здравоохранения г. Ухань опубликовал «срочное уведомление о появлении пневмонии неясной этиологии» [9]. 01.01.2020 был экстренно закрыт Уханьский рыбный рынок. 03.01.2020 ВОЗ официально сообщила о начале эпидемической вспышки пневмонии в Ухане [122].

Первый штамм BetaCoV/Wuhan/WIV04/2019, идентифицированный как этиологический агент эпидемической вспышки в Ухане, был изолирован в Уханьском институте вирусологии, находящемся под управлением Академии наук КНР: пациентка 49 лет была госпитализирована в инфекционную больницу Цзиньиньтань 27.12.2019, на 5-е сутки от начала появления клинических симптомов (температура тела 37,9 °C, учащенное сердцебиение); ее бронхоальвеолярный лаваж, взятый в 1-е сутки госпитализации, был использован для изоляции вируса на модели клеточных линий Vero E6 и Huh7 [120]. Молекулярно-генетическая идентификация нового бетакоронавируса (GenBank ID NC_045512), получившего название 2019-nCoV[98,99] [122], была проведена с помощью метагеномного анализа из бронхоальвеолярного лаважа 41-летнего работника рыбного рынка, который был госпитализирован в палату интенсивной терапии Клинического центра Фуданьского университета (г. Шанхай) 26.12.2019, на 6-е сутки от начала появления клинических симптомов (температура тела 38,4 °C, непродуктивный кашель, одышка, острая дыхательная недостаточность, слабость, головокружение) [123]. В своем официальном заявлении от 07.01.2020 ВОЗ зафиксировала этиологическую роль 2019-nCoV в развитии уханьской эпидемической вспышки внебольничной пневмонии. Учитывая генетическую близость этого вируса к SARS-CoV и BtRsCoV, ICTV переименовал 2019-nCoV в SARS-CoV-2, выделив отдельный подрод *Sarbecovirus* [2, 9]. В настоящее время SARS-CoV переименован в SARS-CoV-1, и все три указанных вируса рассматриваются как подвиды *Betacoronavirus pandemicum* (*табл. 2*).

В то время, как имеющийся комплекс эпидемиологических данных позволяет идентифицировать рыбный рынок г. Ухань как наиболее вероятный источник проникновения SARS-CoV-2 от летучих мышей к человеку, вопрос о промежуточном хозяине остается достаточно дискуссионным. Например, в научной литературе обсуждались «кандидатуры» китайской кобры[100] и южнокитайского многополосого крайта[101] [124]. Скорее всего, промежуточными хозяевами стали панголины[102], которые, хотя и внесены в Международную Красную книгу, являются одним из наиболее массовых объектов нелегальной торговли в гастрономических целях и для изготовления препаратов восточной медицины [125]. В частности, у яванских яще-

[98] Novel coronavirus 2019 – новый коронавирус 2019 г.

[99] Прежние рабочие названия 2019-nCoV, не получившие распространения: Wuhan seafood market pneumonia virus (WSMPV), Wuhan-Hu-1 (WHU-1), Wuhan coronavirus (WHCV), Pneumonia-associated respiratory syndrome-related coronavirus (PARS-CoV).

[100] Китайская кобра, или черная очковая змея (*Naja atra*) (Scuamata: Elapidae), обитает в юго-восточных провинциях Китая, на севере Вьетнама и в Лаосе.

[101] Южнокитайский многополосый крайт (*Bungarus multicinctus*) (Scuamata: Elapidae) обитает в юго-восточных провинциях Китая, на севере Вьетнама, в Лаосе и Таиланде.

[102] Панголины, или ящеры (Pholidota), – отряд насекомоядных млекопитающих, тело которых покрыто роговыми чешуями (так что они могут напоминать своим внешним видом гигантскую ящерицу); обитают в Центральной и Южной Африке, Южной и Юго-Восточной Азии. В частности, в Южной и Юго-Восточной Азии обитают представители рода *Manis* (Manidae).

ров[103] обнаружены нуклеотидные последовательности, чрезвычайно близкие SARS-CoV-2 [126, 127].

Провинция Хубэй, столицей которой является 11-миллионный Ухань, относится к числу наиболее густонаселенных китайских провинций (60 млн чел., 323 чел./км^2), обладает развитой системой транспортных коммуникаций, поэтому эпидемия быстро охватила ее территорию и выплеснулась за ее пределы [128, 129]: к 30.01.2020 Комитет ВОЗ по чрезвычайным ситуациям объявил эпидемическую вспышку в провинции Хубэй, связанную с 2019-nCoV, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение (при 82 случаях в 18 странах помимо Китая), с летальностью 2,2% (170 / 7818) [130].

Термин COVID-19 впервые появился в сообщении ВОЗ от 11.02.2020 [131].

Распространение COVID-19 не только совпало по времени, но и превратилось в инструмент обострения противоречий между ведущими государствами и крупнейшими межгосударственными союзами, что привело к кризису международных организаций, в том числе ВОЗ [132]. В этих условиях ВОЗ было трудно и практически невозможно выполнить свою функцию основного координатора противоэпидемических мероприятий в полном объеме. Принимая во внимание состояние организации здравоохранения отдельных государств, еще в феврале 2020 г. российские специалисты сделали безрадостный прогноз: «неготовность многих стран мира к проведению столь же жестких противоэпидемических мероприятий, какие осуществил Китай, делает реальным разрастание нынешней эпидемии в полномасштабную пандемию» [2], который подтвердился уже 11.03.2020, когда ВОЗ объявила начало пандемии COVID-19: к этому моменту заболевание было зарегистрировано в 114 странах мира с уровнем летальности 3,6% (4291 / 118 000) [133]. Эта пандемия стала первой в истории человечества, этиологически связанной с коронавирусом. Она продлилась свыше 3 лет и к моменту своего окончания 05.05.2023 успела охватить 227 стран с летальностью 0,9% (6,9 млн / 765 млн) [134]. За время пандемии SARS-CoV-2 успешно адаптировался к человеческому организму [135–137] и в постпандемический период продолжает циркулировать в человеческой популяции как эпидемический возбудитель ОРЗ с возможностью осложнения в группах рисках, подобно тому, как это имело место для пандемического гриппа A / H1N1 pdm09 [138–140].

Результаты эколого-вирусологического мониторинга позволили установить, что природным резервуаром SARS-CoV-2 являются рукокрылые. Наиболее близким в генетическом отношении к SARS-CoV-2 вирусом, обнаруженным в популяции этих млекопитающих, является RaTG13[104] (гомология 96,1%), который ICTV включил в состав SARS-CoV-2 [120, 141]. Промежуточными хозяевами – помимо панголинов (*рис. 2*) – могут являться другие мелкие млекопитающие [120, 124]. В экспериментальных условиях SARS-CoV-2 способен вызывать выраженное респираторное заболевание у приматов (Primates) – макаки-резуса (*Macaca mulatta*) [142, 143], макаки-крабоеда (*Macaca fascicularis*) [143], африканской зеленой мартышки (*Chlorocebus sabaeus*) [144], чернохвостой игрунки

[103] Яванский ящер (*Manis javanica*) (Pholidota: Manidae) обитает в Юго-Восточной Азии на территории южных провинций Китая, Лаоса, Вьетнама, Мьянмы, Камбоджи, Малайзии, Индонезии, Таиланда, а также о-вов Калимантан, Суматра, Ява и Малых Зондских.

[104] *Rhinolophus affinis* coronavirus – коронавирус азиатских подковоносов (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*): включен в SARS-CoV-2 [120], или *Betacoronavirus pandemicum*. Азиатский подковонос (*Rhinolophus affinis*) – вид летучих мышей из семейства подковоносых (Rhinolophidae), обитающий в Юго-Восточной Азии, включая о-ва Калимантан, Суматра, Ява [1].

(*Mico melanurus*) [144], обыкновенной игрунки (*Callithrix jacchus*) [145, 146], гамадрила (*Papio hamadryas*) [145, 146]; хомяковых (Rodentia: Cricetidae) – сирийского хомячка (*Mesocricetus auratus*) [147, 148], китайского хомяка (*Cricetulus griseus*) [149], белоногих хомячков (Peromyscus sp.) [150, 151], хомячка Роборовского (*Phodopus roborovskii*) [152, 153], калифорнийской мыши (*Peromyscus californicus*) [154]; кроликов и зайцев (Lagomorpha: Leporidae) [155]; кошачьих (Carnivora: Felidae), включая малых (Felinae) и больших (Pantherinae) кошек [156, 157]; хорьков и норок (Carnivora: Mustelidae, Mustelinae) [157–160]; оленей (Cetartiodactyla: Cervidae) [161, 162]. Менее чувствительными хозяевами SARS-CoV-2 являются куры (*Gallus gallus domesticus*), утиные (Anseriformes: Anatidae), собачьи (Carnivora: Canidae), свиньи (*Sus scrofa*) [157, 163]. Эти животные могут не только выступать в качестве лабораторных моделей, но и – в первую очередь – рассматриваться как потенциальные промежуточные хозяева, а также вторичные природные резервуары вируса [164].

SARS-CoV-2 стал седьмым коронавирусом с эпидемическим потенциалом (*табл. 3*). При этом пять из них – SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, HCoV-229E и HCoV-NL63 – непосредственно связаны с рукокрылыми (*табл. 2*). Для первых трех из перечисленных вирусов схема проникновения в популяцию человека реконструирована, и схема «резервуарный хозяин → промежуточный хозяин → человек» была описана выше (*рис. 2*). Вирусы NL63 и 229E имеют прямые аналоги (NL63-rBtCoV-9b и 229E-rBtKY229E-1, соответственно) в популяциях летучих мышей в Восточной Африке [93], но их адаптация к организму человека имела место гораздо раньше – в тот период, когда современные молекулярно-генетические методы исследований отсутствовали, поэтому межвидовой переход «рукокрылые → человек» для них менее детализирован.

HCoV-OC43[105] является одним из первых известных коронавирусов человека, которые были открыты в 1960-х гг., когда сотрудники Медицинского госпиталя в г. Солсбери (Великобритания) активно использовали органную культуру трахеи 14-22-недельного человеческого эмбриона для изоляции вирусов (отсюда и префикс OC – organ culture) [2]. Самым первым штаммом эпидемически актуального коронавируса, представленным в научной литературе, является B814, который был изолирован в 1965 г. D.A. Tyrrell и M.L. Bynoe [165]. В 1966 г. D. Hamre и J.J. Procknow из Чикагского университета выделили HCoV-229E от больного ОРЗ [166]. Год спустя K. McIntosh et al. сообщили об изоляции нескольких штаммов: OC1, OC2 и т. д., наибольшую известность из которых получил OC43 [167, 168]. Следует подчеркнуть, что в 1960–1970-е гг. ОРЗ, связанные с известными тогда коронавирусами человека, считались настолько малоопасными, что считалось допустимым пассировать на волонтерах [169].

Подавляющее большинство штаммов, изолированных на модели культуры трахеи человеческого эмбриона в лабораториях Западной Европы и США в середине прошлого века, удивительным образом не сохранились в вирусологических коллекциях и объявлены утерянными (во всяком случае, такова официальная информация), за исключением HCoV-229E и HCoV-OC43 (*табл. 3*). Молекулярно-генетические данные свидетельствуют в пользу того, что HCoV-OC43 проник в человеческую популяцию либо от крупного рогатого скота, либо от свиней [170].

[105] Human coronavirus OC43 – коронавирус человека OC43 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Embecovirus*); *Betacoronavirus gravedinis*.

Таблица 3. Коронавирусы, циркулирующие в человеческой популяции

Таксономическое положение		Название вируса		Год описания	Клеточный рецептор
род	подрод	собственное	бинарное		
Alphacoronavirus	*Duvinacovirus*	HCoV-229E	*A. chicagoense*	1966	N-аминопептидаза (APN), или CD13
	Setracovirus	HCoV-NL63	*A. amsterdamense*	2004	Ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (ACE2)
Betacoronavirus	*Embecovirus*	HCoV-OC43	*B. gravedinis*	1967	Молекула клеточной адгезии CEACAM1 (CD66a) и N-ацетил-9-О-ацетилнейраминовая кислота
		HCoV-HKU1	*B. hongkongense*	2005	
	Merbecovirus	MERS-CoV	*B. cameli*	2012	Дипептидилпептидаза 4-го типа (DPP4), или CD26
	Sarbecovirus	SARS-CoV (SARS-CoV-1)	*B. pandemicum*	2002	Ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (ACE2) и CD147
		SARS-CoV-2		2019	

HCoV-HKU1[106], изолированный в январе 2005 г. в Гонконге от 71-летнего пациента с двусторонней пневмонией [171] (*табл. 3*), имеет широкое распространение среди людей [172, 173] и тоже адаптировался к организму человека задолго до его открытия. Особенности организации генома и результаты филогенетического анализа позволяют сделать заключение, что предковые варианты HCoV-HKU1 преодолели межвидовой барьер из популяций грызунов[107] [170, 174].

В то время, как два рода подсемейства Orthocoronavirinae – *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus* – связаны, в основном, с рукокрылыми, два других рода – *Deltacoronavirus* и *Gammacoronavirus* – связаны, главным образом, с птицами (*табл. 1, рис. 1*).

Здесь уместно напомнить о том, что именно коронавирусы птиц стали первыми изученными представителями Coronaviridae: «новое[108] респираторное» заболевание цыплят [176], или инфекционный бронхит кур [8, 175], был описан в 1931 г. американскими ветеринарами A.F. Schalk и M.C. Hawn и позже получил обозначение IBV[109] (в настоящее время IBV потерял свой самостоятельный статус и является подвидом

[106] Human coronavirus HKU1 – коронавирус человека HKU1 (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Embecovirus*): *Betacoronavirus hongkongense*.

[107] Грызуны (Rodentia) – наиболее многочисленный отряд млекопитающих (Mammalia), содержащий до 50% видов этого класса животных.

[108] «Новым» это заболевание было названо, чтобы отличить его от описанного в 1920-х гг. заболевания, этиологически связанного с вирусом инфекционного ларинготрахеита птиц (ILTV – infectious laryngotracheitis virus), который сегодня называется альфагерпесвирус куриных 1-го типа (GaHV-1 – Gallid alphaherpesvirus 1) (Herpesvirales: Herpesviridae, *Iltovirus*): *Iltovirus gallidalpha* 1 [8, 175].

[109] Infectious bronchitis virus – вирус инфекционного бронхита (Nidovirales: Coronaviridae, *Gammacoronavirus*, подрод *Igacovirus*); включен в ACoV.

ACoV[110]). Этот вирус вызывает опасные эпизоотии у домашних птиц – главным образом, домашних кур (*Gallus gallus domesticus*) и индеек (*Meleagris gallopavo*), поражая респираторный тракт, почки и репродуктивную систему и вызывая высокий уровень летальности (вплоть до 90–100%) цыплят первого месяца жизни [2, 8, 175]. Естественным резервуаром ACoV, по-видимому, являются фазановые[111], обитающие в Юго-Восточной Азии [2, 177].

Необходимость изучения коронавирусов рукокрылых Юго-Восточной Азии потребовала от китайских коллег развертывания масштабной научно-исследовательской мониторинговой программы, которая существенно способствовала прогрессу и в изучении коронавирусов птиц. Так, P.C. Woo et al. (2009), обследовав молекулярно-генетическими методами более 1,5 тыс. мертвых птиц на территории Гонконга, описали три новых коронавируса: BuCoV-HKU11[112], ThCoV-HKU12[113] (сведенный в настоящее время в синоним к BuCoV-HKU11), MuCoV-HKU13[114] [178]. Позже в трахеальных смывах птиц были открыты еще несколько новых представителей Coronaviridae: WECoV-HKU16[115], SpCoV-HKU17[116] (идентичного PDCoV-HKU15[117]), HKU18[118] (идентичного MuCoV-HKU13), NHCoV-HKU19[119], WiCoV-HKU20[120], HKU21[121] [179].

Среди дельта- и гаммакоронавирусов до сих не известны эпидемически значимые патогены, однако такую ситуацию, по-видимому, следует воспринимать как временную. Имеющиеся факты свидетельствуют о том, что представители обоих родов способны преодолевать межвидовой барьер между

---

[110] Avian coronavirus – коронавирус птиц (Nidovirales: Coronaviridae, *Gammacoronavirus*, подрод *Igacovirus*): *Gammacoronavirus galli*. Этот вид включает в качестве подвидов несколько ранее самостоятельных вирусов: IBV, коронавирус индеек, или вирус сизого гребня (TCoV – Turkey coronavirus), и коронавирус фазанов (PhCoV – Pheasant coronavirus). Вместе с тем, из *G. galli* была выделена в качестве самостоятельного вируса, получившего название *G. pulli*, группа штаммов, близких к штамму IBV/chicken/India/TN92/2003 (или Ind-TN92-03), выделенному из почки домашней курицы (*Gallus gallus domesticus*) в Индии в 2003 г.

[111] Фазановые (Phasianidae) – семейство курообразных (Galliformes).

[112] Bulbul coronavirus HKU11 – коронавирус бюльбюлей HKU11 (Nidovirales: Coronaviridae, *Deltacoronavirus*, подрод *Buldecovirus*): *Deltacoronavirus pycnonoti*. В некоторых руководствах этот вирус ошибочно переводится как коронавирус соловьев HKU11, поскольку в английском языке «bulbul» часто используется в качестве синонима «nightingale» (соловей). Однако соловьи (*Luscinia* sp.) принадлежат семейству мухоловковых (Passeriformes: Muscicapidae) и отличаются от бюльбюлей – представителей сем. бюльбюлевых, или короткопалых дроздов (Passeriformes: Pycnonotidae). BuCoV-HKU11 был изолирован от китайских бюльбюлей (*Pycnonotus sinensis*) и краснощеких бюльбюлей (*P. jocosus*). Бюльбюли распространены в тропических и субтропических лесах Африки и Азии.

[113] Thrush coronavirus HKU12 – коронавирус дроздов HKU12 (Nidovirales: Coronaviridae, *Deltacoronavirus*, подрод *Buldecovirus*); включен в BuCoV-HKU11, или *Deltacoronavirus pycnonoti*. ThCoV-HKU12 был изолирован от сизых дроздов (*Turdus hortulorum*), гнездящихся в северных китайских провинциях и на юге российского Дальнего Востока, зимующих на юге Китая, во Вьетнаме, Лаосе, Мьянме и на севере Таиланда.

[114] Munia coronavirus HKU13 – коронавирус муний HKU13 (Nidovirales: Coronaviridae, *Deltacoronavirus*, подрод *Buldecovirus*): *Deltacoronavirus lonchurae*. Этот вирус был впервые изолирован от острохвостых бронзовых амадин (*Lonchura striata*) из рода муний семейства вьюрковых ткачиков (Passeriformes: Estrildidae), обитающих в Юго-Восточной Азии и на п-ве Индостан.

[115] White eye coronavirus HKU16 – коронавирус белоглазок (Nidovirales: Coronaviridae, *Deltacoronavirus*, подрод *Buldecovirus*): *Deltacoronavirus zosteropis*. Белоглазки (*Zosterops* sp.) – небольшие птицы из семейства белоглазковых (Passeriformes, Zosteropidae) с характерным ободком из белых перьев вокруг глаз, обитающие в лесах субсахариальной Африки, п-ва Индостан, Восточной (включая юг российского Дальнего Востока) и Юго-Восточной Азии, Австралии и Океании.

[116] Sparrow coronavirus HKU17 – коронавирус воробьев HKU17 (Nidovirales: Coronaviridae, *Deltacoronavirus*, подрод *Buldecovirus*): включен в PDCoV-HKU15, или *Deltacoronavirus suis*.

[117] Porcine deltacoronavirus HKU15 – дельтакоронавирус свиней HKU15 (Nidovirales: Coronaviridae, *Deltacoronavirus*, подрод *Buldecovirus*): *Deltacoronavirus suis*.

[118] Magpie robin coronavirus HKU18 – коронавирус сорочьих славок (Nidovirales: Coronaviridae, *Deltacoronavirus*, подрод *Buldecovirus*): включен в MuCoV-HKU13, или *Deltacoronavirus lonchurae*. Сорочья славка, или сорочий шама-дрозд (*Copsychus saularis*), – небольшая птица из семейства мухоловковых (Passeriformes: Muscicapidae) с характерной черной окраской и крупными белыми пятнами на боках, обитающая на п-ве Индостан и в Юго-Восточной Азии.

[119] Night heron coronavirus HKU19 – коронавирус квакв (Nidovirales: Coronaviridae, *Deltacoronavirus*, подрод *Herdecovirus*): *Deltacoronavirus nycticoracis*. Этот вирус изолирован от обыкновенных квакв (*Nycticorax nycticorax*), широко распространенных в Северной и Южной Америке, Африке и южном поясе Евразии, за исключением Восточной Сибири и Тибета.

[120] Wigeon coronavirus HKU20 – коронавирус свиязей HKU20 (Nidovirales: Coronaviridae, *Deltacoronavirus*, подрод *Andecovirus*): *Deltacoronavirus marecae*. Свиязь (*Mareca penelope*) – один из наиболее массовых в Северной Евразии видов семейства утиных (Anseriformes: Anatidae).

[121] Common moorhen coronavirus HKU21 – коронавирус камышниц (Nidovirales: Coronaviridae, *Deltacoronavirus*, подрод *Buldecovirus*): *Deltacoronavirus gallinulae*. Камышница, или болотная курочка (*Gallinula chloropus*), – водоплавающая птица из семейства пастушковых (Gruiformes: Rallidae), ареал которой включает умеренный пояс Северной Евразии (в том числе в России – европейскую часть, Западную Сибирь и юг Дальнего Востока), Южную и Юго-Восточную Азию и Африку.

птицами и млекопитающими. Так, свиной PDCoV-HKU15 идентичен птичьему SpCoV-HKU17, который является его предшественником [180].

В 2008 г. ветеринары аквапарка Сан-Диего (США) столкнулись с пневмонией у самца белухи[122]. На вскрытии после смерти животного было обнаружено не только генерализованное поражение легких, но и патологические изменения в печени. С помощью трансмиссионной электронной микроскопии в срезах печени были обнаружены вирусные частицы диаметром около 100 нм. Дальнейшие молекулярно-генетические исследования позволили установить, что эти относительно небольшие для Coronaviridae вирионы содержат самый протяженный из всех известных в то время РНК-содержащий геном (~ 31,5 kb)[123] нового коронавируса CetCoV[124] [182]. В 2014 г. CetCoV был изолирован от индийских афалин[125] в гонконгском океанариуме, что подтвердило гипотезу о широком распространении этого вируса в Мировом океане [183]. С точки зрения иллюстрации факта высокой экологической пластичности гаммакоронавирусов, важно, что CetCoV китообразных находится в непосредственном родстве с птичьим ACoV. При этом клеточными рецепторами для CetCoV и ACoV могут выступать N-ацетил-9-O-ацетилнейраминовые кислоты в составе α2′-3′-сиалозидов [8, 184], которые в структурном отношении подобны α2′-3′-сиалозидным рецепторам IAV птичьего происхождения и некоторым вариантам эпидемических штаммов, способных поражать нижние отделы респираторного тракта человека [48, 185, 186]. Было бы крайне неосмотрительно сконцентрировать все внимание на эпидемическом потенциале коронавирусов, связанных с летучими мышами, и игнорировать в этом отношении коронавирусы птиц.

Выявление MLeV-1[126] у раскрашенных карликовых квакш[127] [187] и PsNV[128] у чавычи[129] [188], приведшее к необходимости введения в Coronaviridae двух дополнительных подсемейств – Letovirinae и Pitovirinae – не просто усложнило таксономическую структуру (*рис. 1*), а «распахнуло окно возможностей» для построения новых рабочих гипотез об эволюции этого семейства в связи с проблемой вирусов Океана, которая по-прежнему остается для человечества настоящей *aqua incognita*, несмотря на колоссальные успехи в данном направлении, достигнутые в текущем столетии благодаря, в первую очередь, широкому внедрению молекулярно-генетических методов исследований [181].

Коронавирусы представляют собой многообразие примеров новых и возвращающихся вирусных инфекций [2, 8, 11, 137, 189]. Эти примеры хорошо

---

[122] Белуха (Cetartiodactyla: Monodontidae, *Delphinapterus leucas*) – вид зубатых китов, распространенных циркумполярно (50–80° с. ш.) в арктических морях.

[123] В настоящее время «лавры» вируса с самым протяженным РНК-геномом перешли от CetCoV к нидовирусу секреторных клеток планарий (PSCNV – Planarian secretory cell nidovirus) (Nidovirales: Mononiviridae, *Alphamononivirus*), у которого длина геномной РНК составляет 41,1 kb [181].

[124] Cetacean coronavirus – коронавирус китообразных (Nidovirales: Coronaviridae, *Gammacoronavirus*, подрод *Cegacovirus*): *Gammacoronavirus delphinapteri*. Первоначальное название этого вируса – SW1 (San Diego whale N 1). Вирус изолирован от рожденного в неволе 13-летнего самца белухи (*Delphinapterus leucas*) – вида нарваловых (Cetartiodactyla: Monodontidae), обитающего в арктических морях.

[125] Индийская афалина (*Tursiops aduncus*) – вид дельфиновых (Cetartiodactyla: Delphinidae), ареал которого включает Индийский океан и Красное море.

[126] Microhyla letovirus 1 – летовирус узкоротых квакш 1 го типа (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphaletovirus*, подрод *Milecovirus*): *Alphaletovirus microhylae*.

[127] Раскрашенные карликовые квакши (*Microhyla fissipes*) – вид узкоротых квакш (Microhylidae, Microhyla), распространенный на территории центрального и южного Китая и Малаккского п-ва.

[128] Pacific salmon nidovirus – нидовирус тихоокеанских лососей (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphapironavirus*, подрод *Samovirus*): *Alphapironavirus bona*.

[129] Чавыча (*Oncorhynchus tshawytscha*) – анадромный вид рыб из рода тихоокеанских лососей (Salmoniformes: Salmonidae), распространенный в северной части Тихого океана.

воспринимаются благодаря тому, что, имея опыт пандемии COVID-19, человечество вглядывается в историю изучения и взаимодействия с представителями семейства Coronaviridae гораздо внимательнее, чем позволяло себе в прошлом веке, до знакомства с особо опасными SARS-CoV (SARS-CoV-1), MERS-CoV, SARS-CoV-2. Но все ли уроки последней пандемии не то, что выучены, а хотя бы осознаются в таком качестве?

Литература

1. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Любченко Е.Н. и др. Рукокрылые: общая характеристика отряда. – Владивосток: изд-во ДВФУ, 2021. – 130 с. DOI: 10.24866/7444-5119-6.
2. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. и др. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 221-246. DOI: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
3. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки пандемии SARS-CoV // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65. – № 1. – С. 6-15. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15.
4. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Методическое пособие. – М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. – 71 с.
5. Almeida J.D., Berry D.M., Cunningham C.H., et al. Virology: Coronaviruses // Nature. – 1968. – V. 220. – P. 650.
6. Classification and Nomenclature of Viruses. First Report of the International Committee on Nomenclature of Viruses / Ed.: P. Wildy. – Basel: Karger, 1971. – 81 p.
7. Classification and Nomenclature of Viruses. Second Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / Ed.: F. Fenner. – Basel: Karger, 1976. – 115 p.
8. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Ред.: Д.К. Львов. – М.: МИА, 2013. – 1200 с.
9. Щелканов М.Ю. Этиология COVID-19 / В кн.: COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 11-53. DOI: 10.33029/9704-7967-4-COV-2023-1-288.
10. Zhou Z., Qiu Y., Ge X. The taxonomy, host range and pathogenicity of coronaviruses and other viruses in the Nidovirales order // Animal Diseases. – 2021. – V. 1. – N 1. – id: 5. DOI: 10.1186/s44149-021-00005-9.
11. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Коронавирусы человека (Nidovirales, Coronaviridae): возросший уровень эпидемической опасности // Лечащий врач. – 2013. – № 10. – С. 49-54. URL: https://www.lvrach.ru/2013/10/15435832?ysclid=lnvk-9pzy1t282851000.
12. Chan J.F., Li K.S., To K.K., et al. Is the discovery of the novel human betacoronavirus 2c EMC/2012 (HCoV-EMC) the beginning of another SARS-like pandemic? // J. Infect. – 2012. – V. 65. – N 6. – P. 477-489. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.10.002.

13. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Ближневосточный респираторный синдром: когда вспыхнет тлеющий очаг? // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 94-98. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_24275106_11058480.pdf.
14. Huang C., Liu J., Xu W., et al. A bat-derived putative cross-family recombinant coronavirus with a reovirus gene // PLoS Pathog. – 2016. – V. 12. – N 9. – id: e1005883. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005883.
15. Wu Z., Yang L., Ren X., et al. Deciphering the bat virome catalog to better understand the ecological diversity of bat viruses and the bat origin of emerging infectious diseases // ISME J. – 2016. – V. 10. – N 3. – P. 609-620. DOI: 10.1038/ismej.2015.138.
16. Hu D., Zhu C., Ai L., He T., et al. Genomic characterization and infectivity of a novel SARS-like coronavirus in Chinese bats // Emerg. Microbes Infect. – 2018. – V. 7. – N 1. – P. 1-10. DOI: 10.1038/s41426-018-0155-5.
17. Woo P.C., Lau S.K., Chen Y., et al. Rapid detection of MERS coronavirus-like viruses in bats: potential for tracking MERS coronavirus transmission and animal origin // Emerg. Microb. Infect. – 2018. – V. 7. – P. 2-7. DOI: 10.1038/s41426-017-0016-7.
18. Шестопалов А.М., Кононова Ю.В., Гаджиев А.А. и др. Биоразнообразие и эпидемический потенциал коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) рукокрылых // Юг России: экология, развитие. – 2020. – Т. 15. – № 2. – С. 17-34. DOI: 10.18470/1992-1098-2020-2-17-34.
19. Щелканов М.Ю., Дунаева М.Н., Москвина Т.В. и др. Каталог вирусов рукокрылых (2020) // Юг России: экология, развитие. – 2020. – Т. 15. – № 3. – С 6-30. DOI: 10.18470/1992-1098-2020-3-6-30.
20. Мосияш С.С. Летающие ночью. – М.: Знание, 1985. – 160 с.
21. Чиркова Е.Н., Завалеева С.М., Ефремов А.Ю. Морфологические особенности строения легких малой вечерницы (Nyctalus leisleri) как представителя летающей экологической группы млекопитающих // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – №. 6. – С. 150–152. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-osobennosti-stroeniya-legkih-maloy-vechernitsy-nyctalus-leisleri-kak-predstavitelya-letayuschey-ekologicheskoy.
22. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Щелканов Е.М. и др. Паукообразные-эктопаразиты рукокрылых. – Владивосток: изд-во ДВФУ, 2022. – 152 с. DOI: 10.24866/7444-5377-0.
23. Щелканов М.Ю., Табакаева Т.В., Щелканов Е.М. и др. Насекомые-эктопаразиты рукокрылых. – Владивосток: изд-во ДВФУ, 2022. – 242 с. DOI: 10.24866/7444-5404-3.
24. Щелканов Е.М. Электризационная гипотеза отсутствия вшей (Anoplura Leach, 1815) у рукокрылых (Chiroptera Blumenbach, 1779) // Юг России: экология, развитие. – 2021. – № 2. – С. 6-16. DOI: 10.18470/1992-1098-2021-2-6-16.
25. Щелканов М.Ю., Щелканов Е.М., Москвина Т.В. Antarctophthirus nevelskoyi n.sp. (Anoplura: Echinophthiriidae) – новый вид-паразит северного морского котика (Callorhinus ursinus L., 1758) на о. Тюлений (Охотское море, Россия) // Юг России: экология, развитие. – 2021. – Т. 16. – № 2. – С. 17-25. DOI: 10.18470/1992-1098-2021-2-17-25.
26. Щелканов М.Ю., Татонова Ю.В., Табакаева Т.В. и др. Эндопаразиты рукокрылых: нематоды. Учебное пособие. – Владивосток: Изд-во ДФВУ, 2023. – 112 с. DOI: 10.61726/5457.2024.48.27.001.
27. Щелканов Е.М. Примеры перехода эктопаразитов к эндопаразитизму // В сб.: Материалы конференции «Будущее биомедицины 2023» (Владивосток, Россия; 19-21 мая 2023 г.). – Владивосток: Изд-во ДФВУ, 2023. – С. 85.

28. Щелканов М.Ю., Татонова Ю.В., Табакаева Т.В. и др. Эндопаразиты рукокрылых: трематоды. Учебное пособие. – Владивосток: Изд-во ДФВУ, 2024. – В печати.
29. Щелканов М.Ю., Татонова Ю.В., Табакаева Т.В., и др. Эндопаразиты рукокрылых: цестоды. Учебное пособие. – Владивосток: Изд-во ДФВУ, 2025. – В печати.
30. Щелканов Е.М., Уколов С.С., Дунаева М.Н. и др. Эхолокация рукокрылых (Chiroptera Blumenbach, 1779) как элемент их экологической пластичности // Юг России: экология, развитие. – 2020. – Т. 15. – № 4. – С. 6-20. DOI: 10.18470/1992-1098-2020-4-6-20.
31. Щелканов М.Ю., Щелканов Е.М., Уколов С.С. и др. Биоэхолокация: вопросы и задачи с ответами и решениями. – Владивосток: изд-во ДВФУ, 2021. – 250 с. DOI: 10.24866/7444-5188-2.
32. Стрелков П.П. Материалы по зимовкам перелетных видов рукокрылых (Chiroptera) на территории бывшего СССР и смежных регионов. Сообщение 1. Vespertilio murinus L. // Plecotus et al. – 2001. – Т. 4. – С. 25–40.
33. Стрелков П.П. Материалы по зимовкам перелетных видов рукокрылых (Chiroptera) на территории бывшего СССР и смежных регионов. Сообщение 2. Nyctalus noctula // Plecotus et al. – 2002. – Т. 5. – С. 35–56.
34. Currie S.E., Kortner G., Geiser F. Pronounced differences in heart rate and metabolism distinguish daily torpor and short-term hibernation in two bat species // Scientific Reports. – 2022. – V. 12. – N 1. – id: 21721. DOI: 10.1038/s41598-022-25590-8.
35. Baker M.L., Schountz T. Mammalia: Chiroptera. Immunology of bats // In: Advances in Comparative Immunology / Ed.: E.L. Cooper. – Springer, 2018. – P. 839-862. DOI: 10.1007/978-3-319-76768-0_23.
36. Zhang G., Cowled C., Shi Z., et al. Comparative analysis of bat genomes provides insight into the evolution of flight and immunity // Science. – 2013. – V. 339. – P. 456-460. DOI: 10.1126/science.1230835.
37. Чернова О. Ф. Строение кутикулы остевых волос крыланов (Chiroptera, Pteropodidae) // Доклады Академии наук. – 2002. – Т. 382. – № 3. – С. 425–429.
38. Щелканов Е.М., Мануков Ю.И., Никифорова Е.В. Альгоэпибиом млекопитающих: токсикогенный и патогенетический аспекты // В сб.: Ветеринарные и биологические аспекты в диагностике и лечении диких животных. – Уссурийск: Приморская государственная сельскохозяйственная академия, 2023. – С. 63-85.
39. Хританков А.М., Оводов Н.Д. О долгожительстве ночниц Брандта (Myotis brandtii Eversmann) в Средней Сибири // Plecotus et al. – 2001. – № 4. – С. 20-24.
40. Carini A. Sur une grande epizootic de rage // Annales de L'Institut Pasteur. – 1911. – V. 25. – P. 843-846. (in France).
41. Pawan J.L. The transmission of paralytic rabies in Trinidad by the vampire bat (Desmodus rotundus murinus Wagner, 1840) // Annals of Tropical Medicine and Parasitology. – 1936. – V. 30. – P. 101-129.
42. Pawan J.L. Fruit-eating bats and paralytic rabies in Trinidad // Annals of Tropical Medicine and Parasitology. – 1948. – V. 42. – P. 173-177.
43. Sulkin S.E., Greve M.J. Human rabies caused by bat bite // Texas Journal of Medicine. – 1954. – V. 50. – P. 620-621.
44. Bats and viruses. A new frontier of emerging infectious diseases / Eds.: Wang L.-S., Couled C. – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2015. – 405 p.
45. Boulger L.R., Porterfield J.S. Isolation of a virus from Nigerian fruit bats // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 1958. – V. 52. – N 5. – P. 421-424.

46. Meredith C.D., Rossouw A.P., van Praag Koch H. An unusual case of human rabies thought to be of chiropteran origin // South African Medical Journal. – 1971. – V. 45. – P. 767-769.
47. Щелканов М.Ю., Аристова В.А., Чумаков В.М., Львов Д.К. Историография термина «природный очаг» // В сб.: Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. Учебно-методическое пособие. – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. – С. 21-32.
48. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology. – Academic Press, 2015. – 452 p.
49. Щелканов М.Ю., Девяткин А.А., Ананьев В.Ю. и др. Изоляция и секвенирование полноразмерного генома штамма вируса бешенства, изолированного от бурого медведя (Ursus arctos), напавшего на человека в Приморском крае (ноябрь 2014 г.) // Вопросы вирусологии. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 180-186. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-4-180-186.
50. Deviatkin A.A., Lukashev A.N., Poleshchuk E.M., et al. The phylodynamics of the rabies virus in the Russian Federation // PLoS One. – 2017. – V. 12. – N 2. - id: e0171855. DOI: 10.1371/journal.pone.0171855.
51. Полещук Е.М., Тагакова Д.Н., Сидоров Г.Н. и др. Случаи летальной лиссавирусной инфекции у людей после контактов с рукокрылыми на Дальнем Востоке России в 2019-2021 гг. // Вопросы вирусологии. – 2023. – Т. 68. – № 1. – С. 45-58. DOI: 10.36233/0507-4088-156.
52. Coertse J., Markotter W., le Roux K., et al. New isolations of the rabies-related Mokola virus from South Africa // BMC Veterinary Research. – 2017. – V. 13. – N 1. – P. 37. DOI: 10.1186/s12917-017-0948-0.
53. Horton D.L., Banyard A.C., Marston D.A., Wise E., Selden D., Nunez A., Hicks D., Lembo T., Cleaveland S., Peel A.J., Kuzmin I.V., Rupprecht C.E., Fooks A.R. Antigenic and genetic characterisation of a divergent African virus, Ikoma lyssavirus // J. Gen. Virol. – 2014. – V. 95. – N 5. – P. 1025-1032. DOI: 10.1099/vir.0.061952-0.
54. Johnson H.N. The Rio Bravo virus: virus identified with group B arthropod-borne viruses by hemagglutination inhibition and complement fixation texts // Proclaims of the 9th Pacific Science Congress. – Bangkok, 1962. – V. 17. – P. 39.
55. Kuno G., Chang G.J. Characterization of Sepik and Entebbe bat viruses closely related to yellow fever virus // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2006. – V. 75. – N 6. – P. 1165-1170.
56. Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю. и др. Таксономия вируса Сокулук (SOKV – Sokuluk virus) (Flaviviridae, Flavivirus, антигенный комплекс летучих мышей Энтеббе), изолированного в Киргизии от летучих мышей нетопырей-карликов (Vespertilio pipistrellus Schreber, 1774), аргасовых клещей (Argasidae Koch, 1844) и птиц // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т. 59. – № 1. – С. 30-34.
57. Tajima S., Takasaki T., Matsuno S., et al. Genetic characterization of Yokose virus, a flavivirus isolated from the bat in Japan // Virology. – 2005. – V. 332. – N 1. – P. 38-44. DOI: 10.1016/j.virol.2004.06.052.
58. Arata A.A., Johnson B. Approaches toward studies on potential reservoirs of viral hemorrhagic fever in southern Sudan // In: Ebola virus hemorrhagic fever / Ed.: S.R.S. Pattyn. – NY: Elsevier, 1978. – P. 191-200.
59. Germain M. Collection of mammals and arthropods during the epidemic of hemorrhagic fever in Zaire // In: Ebola virus hemorrhagic fever / Ed.: S.R.S. Pattyn. – NY: Elsevier, 1978. – P. 185-189.

60. Щелканов М.Ю., Магассуба Н'Ф., Дедков В.Г. и др. Природный резервуар филовирусов и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 72. – № 2. – С. 112-119. DOI: 10.15690/vramn803.
61. Щелканов М.Ю., Дедков В.Г., Галкина И.В. и др. Районирование Африканской природноочаговой провинции в отношение филовирусных лихорадок // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 72. – № 5. – С. 325-335. DOI: 10.15690/vramn804.
62. Щелканов М.Ю., Magassouba N'F., Boiro M.Y., Малеев В.В. Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке // Лечащий врач. – 2014. – № 11. – С. 30–6. URL: http://www.lvrach.ru/2014/11/15436092/.
63. Щелканов М.Ю., Zoumanigui N., Boiro M.Ye., Малеев В.В. Пять «мифов» о лихорадке Эбола: где кончается вымысел? // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 58-65. URL: https://www.rmj.ru/articles/infektsiya/pyat-mifov-o-likhoradke-ebola-gde-konchaetsya-vymysel/.
64. Karan L.S., Makenov M.T., Korneev M.G., et al. Bombali virus in Mops condylurus bats, Guinea // Emerg. Infect. Dis. – 2019. – V. 25. – N 9. – P. 1774-1775. DOI: 10.3201/eid2509.190581.
65. Коконова М.С., Борисевич С.В. Энцефалит Хендра // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 3. – С. 52-55. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/entsefalit-hendra?ysclid=lnx1qsayk7644059323.
66. Alam A.M. Nipah virus, an emerging zoonotic disease causing fatal encephalitis // Clin. Med. (Lond). – 2022. – V. 22. – N 4. – P. 348-352. DOI: 10.7861/clinmed.2022-0166.
67. Альховский С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. Таксономия вируса Иссык-Куль (Issyk-Kul virus, ISKV; Bunyaviridae, Nairovirus), возбудителя Иссык-Кульской лихорадки, изолированного от летучих мышей (Vespertilionidae) и клещей Argas (Carios) vespertilionis (Latreille, 1896) // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т. 58. – № 5. – С. 11-15.
68. Eddy G.A., Scott S.K., Wagner F.S., Brand O.M. Pathogenesis of Machupo virus infection in primates // Bull. World Health Organ. – 1975. – V. 52. – N 4-6. – P. 517-21.
69. Grant A., Seregin A., Huang C., et al. Junín virus pathogenesis and virus replication // Viruses. – 2012. – V. 4. – N 10. – P. 2317-2339. DOI: 10.3390/v4102317.
70. Tong S., Li Y., Rivailler P., et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2012. – V. 109. – P. 4269-4274. DOI: 10.1073/pnas.1116200109.
71. Brunotte L., Beer M., Horie M., Schwemmle M. Chiropteran influenza viruses: flu from bats or a relic from the past? // Curr. Opin. Virol. – 2016. – V. 16. – P. 114-119. DOI: 10.1016/j.coviro.2016.02.003.
72. Wu Y., Wu Y., Tefsen B., et al. Bat-derived influenza-like viruses H17N10 and H18N11 // Trends Microbiol. – 2014. – V. 22. – N 4. – P. 183-91. DOI: 10.1016/j.tim.2014.01.010.
73. Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга // Вопросы вирусологии. – 2012. – Приложение 1. – С. 159-168.
74. Poon L.L., Chu D.K., Chan K.H., et al. Identification of a novel coronavirus in bats // J. Virol. – 2005. – V. 79. – N 4. – id: 2001-9. DOI: 10.1128/JVI.79.4.2001-2009.2005.
75. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю. Вирусные инфекции дыхательных путей // В кн.: Пульмонология. Национальное руководство / Ред.: А.Г. Чучалин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Глава 6. – С. 143-170.
76. Чучалин А.Г. Тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС) // Терапевтический архив. – 2004. – № 3. – С. 5-11. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/tyazhelyy-ostryy-respiratornyy-sindrom-tors/viewer.

77. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003). URL: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/.
78. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 (based on data as of the 31 December 2003). URL: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/.
79. Lau S.K., Woo P.C., Li K.S., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – V. 102. – P. 14040-14045. DOI: 10.1073/pnas.0506735102.
80. Li W., Shi Z., Yu M., et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses // Science. – 2005. – V. 310. – P. 676-679. DOI: 10.1126/science.1118391.
81. Wang L.F., Shi Z., Zhang S., et al. Review of bats and SARS // Emerg. Infect. Dis. – 2006. – V. 12. – N 12. – P. 1834-1840. DOI: 10.3201/eid1212.060401.
82. Shi Z., Hu Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus // Virus Res. – 2008. – V. 133. – N 1. – P. 74-87. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.03.012.
83. Menachery V.D., Yount B.L.Jr., Debbink K., et al. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence // Nat. Med. – 2015. – V. 21. – N 12. – P. 1508-1513. DOI: 10.1038/nm.3985.
84. Lau S.K., Woo P.C., Yip C.C., et al. Coronavirus HKU1 and other coronavirus infections in Hong Kong // J. Clin. Microbiol. – 2006. – V. 44. – N 6. – P. 2063-2071. DOI: 10.1128/JCM.02614-05.
85. Lau S.K., Poon R.W., Wong B.H., et al. Coexistence of different genotypes in the same bat and serological characterization of Rousettus bat coronavirus HKU9 belonging to a novel Betacoronavirus subgroup // J. Virol. – 2010. – V. 84. – V. 21. – P. 11385-11394. DOI: 10.1128/JVI.01121-10.
86. Lau S.K., Li K.S., Tsang A.K., et al. Recent transmission of a novel alphacoronavirus, bat coronavirus HKU10, from Leschenault's rousettes to pomona leaf-nosed bats: first evidence of interspecies transmission of coronavirus between bats of different suborders // J. Virol. – 2012. – V. 86. – N 21. – P. 11906-11918. DOI: 10.1128/JVI.01305-12.
87. Woo P.C., Lau S.K., Li K.S., et al. Molecular diversity of coronaviruses in bats // Virology. – 2006. – V. 351. – N 1. – P. 180-187. DOI: 10.1016/j.virol.2006.02.041.
88. Lau S.K., Wong A.C., Zhang L., et al. Novel bat alphacoronaviruses in Southern China support Chinese horseshoe bats as an important reservoir for potential novel coronaviruses // Viruses. – 2019. – V. 11. – N 5. – id: 423. DOI: 10.3390/v11050423.
89. Chu D.K., Poon L.L., Chan K.H., et al. Coronaviruses in bent-winged bats (Miniopterus spp.) // J. Gen. Virol. – 2006. – V. 87. – Pt 9. – P. 2461-246. DOI: 10.1099/vir.0.82203-0.
90. Tang X.C., Zhang J.X., Zhang S.Y., et al. Prevalence and genetic diversity of coronaviruses in bats from China // J. Virol. – 2006. – V. 80. – N 15. – P 7481-7490. DOI: 10.1128/JVI.00697-06.
91. Prada D., Boyd V., Baker M.L., et al. Viral diversity of microbats within the South West botanical province of Western Australia // Viruses. – 2019. – V. 11. – N 12. – id: 1157. DOI: 10.3390/v11121157.
92. De Sabato L., Lelli D., Faccin F., et al. Full genome characterization of two novel Alpha-coronavirus species from Italian bats // Virus Res. – 2019. – V. 260. – P. 60-66. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.11.007.
93. Tao Y, Shi M, Chommanard C, et al. Surveillance of bat coronaviruses in Kenya Identifies relatives of human coronaviruses NL63 and 229E and their recombination history // J. Virol. – 2017. – V. 91. – N 5. – id: e01953-16. DOI: 10.1128/JVI.01953-16.

94. Zaki A.M., Van Boheemen S., Bestebroer T.M., et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia // N. Engl. J. Med. – 2012. – V. 367. – N 19. – P. 1814-1820. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.
95. Van Boheemen S., De Graaf M., Lauber C., et al. Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans // mBio. – 2012. – V. 3. – N 6. – id: e00473-12. DOI: 0.1128/mBio.00473-12.
96. Bermingham A., Chand M.A., Brown C.S., et al. Severe respiratory illness caused by a novel coronavirus, in a patient transferred to the United Kingdom from the Middle East, September 2012 // Euro Surveill. – 2012. – V. 17. – id: 20290.
97. Al-Abdallat M.M., Payne D.C., Alqasrawi S., et al. Hospital associated outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description // Clin. Infect. Dis. – 2014. – V. 59. – P. 1225-1233. DOI: 10.1093/cid/ciu359.
98. Noorwali A.A., Turkistani A.M., Asiri S.I., et al. Descriptive epidemiology and characteristics of confirmed cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Makkah Region of Saudi Arabia, March to June 2014 // Ann. Saudi Med. – 2015. – V 35. – N 3. – P 203-209. DOI: 10.5144/0256-4947.2015.203.
99. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Кузнецов В.В., Шуматов В.Б. Эпидемическая вспышка Ближневосточного респираторного синдрома в Республике Корея (май-июль 2015 г.): причины, динамика, выводы // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 25-29. URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_24277741_55895059.pdf.
100. Park W.B., Kwon N.J., Choe P.G., et al. Isolation of Middle East respiratory syndrome coronavirus from a patient of the 2015 Korean outbreak // J. Korean Med. Sci. – 2016. – V. 31. – N 2. – P. 315-320.
101. European Center for the Disease Control. MERS-CoV worldwide overview. URL: https://www.ecdc.europa.eu/en/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov-situation-update.
102. Memish Z.A., Mishra N., Olival K.J., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia // Emerg. Infect. Dis. – 2013. – V. 19. – N 11. – P. 1819-1823. DOI: 10.3201/eid1911.131172.
103. Omrani A.S., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): animal to human interaction // Pathog. Glob. Health. – 2015. – V. 109. – N 8. – P. 354-362. DOI: 10.1080/20477724.2015.1122852.
104. St John S.E., Tomar S., Stauffer S.R., Mesecar A.D. Targeting zoonotic viruses: Structure-based inhibition of the 3C-like protease from bat coronavirus HKU4 – the likely reservoir host to the human coronavirus that causes Middle East respiratory syndrome (MERS) // Bioorg. Med. Chem. – 2015. – V. 23. – N 17. – P. 6036-6048. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.06.039.
105. Mohd H.A., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir // Virol. J. – 2016. – V. 13. – id: 87. DOI: 10.1186/s12985-016-0544-0.
106. Исаченко А.Г., Шляпникова А.А. Природа мира: ландшафты. – М.: Мысль, 1989. – 504 с.
107. Reusken C.B., Haagmans B.L., Muller M.A., et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralizing serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study // Lancet Infect. Dis. – 2013. – V. 13. – N 10. – P. 859-866. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70164-6.
108. Azhar E.I., El-Kafrawy S.A., Farraj S.A., et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus // N. Engl. J. Med. – 2014. – V. 370. – N 26. – P. 2499-2505. DOI: 10.1056/NEJMoa1401505.

109. Drosten C., Kellam P., Memish Z.A. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus // N. Engl. J. Med. – 2014. – V. 371. – N 14. – P 1359-1360. DOI: 10.1056/NEJMc1409847.
110. Corman V.M., Jores J., Meyer B., et al. Antibodies against MERS coronavirus in dromedary camels, Kenya, 1992-2013 // Emerg. Infect. Dis. – 2014. – V. 20. – N 8. – P. 1319-1322. DOI: 10.3201/eid2008.140596.
111. Muller M.A., Corman V.M., Jores J., et al. MERS coronavirus neutralizing antibodies in camels, Eastern Africa, 1983-1997 // Emerg. Infect. Dis. – 2014. – V. 20. – N 12. – P. 2093-2095. DOI: 10.3201/eid2012.141026.
112. Crameri G., Durr P., Barr J., et al. Absence of MERS-CoV antibodies in feral camels in Australia: implications for the pathogen's origin and spread // One Health. – 2015. – V. 1. – P. 76-82. DOI: 10.1016/j.onehlt.2015.10.003.
113. Reusken C.B., Schilp C., Raj V.S., et al. MERS-CoV infection of alpaca in a region where MERS-CoV is endemic // Emerg. Infect. Dis. – 2016. – V. 22. – P. 1129-1131. DOI: 10.3201/eid2206.152113.
114. Miguel E., Perera R.A.P., Baubekova A., et al. Absence of Middle East respiratory syndrome coronavirus in camelids, Kazakhstan, 2015 // Emerg. Infect. Dis. Emerg. Infect. Dis. – 2016. – V. 22. – N 3. – P. 555-557. DOI: 10.3201/eid2203.151284.
115. Chan S.M.S., Damdinjav B., Perera R.A.P., et al. Absence of MERS-coronavirus in Bactrian camels, Southern Mongolia, November 2014 // Emerg. Infect. Dis. – 2015. – V. 21. – P. 1269-1271. DOI: 10.3201/eid2107.150178.
116. Liu R., Wen Z., Wang J., et al. Absence of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Bactrian camels in the West Inner Mongolia Autonomous Region of China: surveillance study results from July 2015 // Emerg. Microbes Infect. – 2015. – N 4. – id: e73. DOI: 10.1038/emi.2015.73.
117. Hemida M.G., Perera R.A., Wang P., et al. Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia, 2010 to 2013 // Euro Surveill. – 2013. – V. 8. – N 50. – id: 20659. DOI: 10.2807/1560-7917.es2013.18.50.20659.
118. Corman V.M., Kallies R., Philipps H., et al. Characterization of a novel betacoronavirus related to Middle East respiratory syndrome coronavirus in European hedgehogs // J. Virol. – 2014. – V. 88. – N 1. – P. 717-724. DOI: 10.1128/JVI.01600-13.
119. Ryu S., Chun B.C. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus // Epid. Health. – 2020. – V. 42. – id: e2020006. DOI: 10.4178/epih.e2020006.
120. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // Nature. – 2020. – V. 579. – N 7798. – P. 270-273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
121. Webster R.G. Wet markets – a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza? // Lancet. – 2004. – V. 363. – N 9404. – P. 234-236. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15329-9.
122. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-1 (21 January 2020). URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
123. Wu Z., Yang L., Ren X., et al. Deciphering the bat virome catalog to better understand the ecological diversity of bat viruses and the bat origin of emerging infectious diseases // ISME J. – 2016. – V. 10. – N 3. – P. 609-620. DOI: 10.1038/ismej.2015.138.
124. Wassenaar T.M., Zou Y. 2019_nCoV: Rapid classification of betacoronaviruses and identification of traditional Chinese medicine as potential origin of zoonotic coronaviruses // Lett. Appl. Microbiol. – 2020. – V. 70. – N 5. – P. 342-348. DOI: 10.1111/lam.13285.

125. Sonricker-Hansen A.L., Li A., Joly D., et al. Digital surveillance: a novel approach to monitoring the illegal wildlife trade // PLoS One. – 2012. – V 7. – N 12. – id: e51156. DOI: 10.1371/journal.pone.0051156.
126. Liu P., Chen W., Chen J.P. Viral metagenomics revealed Sendai virus and coronavirus infection of Malayan pangolins (Manis javanica) // Viruses. – 2019. – V. 11. – N 11. – id: E979. DOI: 10.3390/v11110979.
127. Wong M.C., Cregeen S., Ajami N.J., Petrosino J.F. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019 // bioRxiv. – 2020. – id: 2020.02.07.939207. DOI: https://doi.org/10.1101/2020.02.07.939207.
128. Park W.B., Kwon N.J., Choi S.J., et al. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea // J. Korean Med. Sci. – 2020. – V. 35. – N 7. – id: e84. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e84.
129. Wilson M.E., Chen L.H. Travelers give wings to novel coronavirus (2019-nCoV) // J. Travel. Med. – 2020. – V. 27. – N 2. – id: taaa015. DOI: 10.1093/jtm/taaa015.
130. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-10 (30 January 2020). URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2.
131. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-22 (11 February 2020). URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2.
132. Андросова А., Новикова Т. Проблемы и перспективы урегулирования споров в рамках ВОЗ в свете пандемии COVID-19 // Международное правосудие. – 2021. – № 2. – С. 134-150.
133. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 (11 March 2020). URL: https://web.archive.org/web/20200716033417/https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020.
134. World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the coronavirus disease (COVID-19) pandemic (05 May 2023). URL: https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-%282005%29-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-%28covid-19%29-pandemic.
135. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А. и др. COVID-19: Эволюция пандемии в России. Сообщение I: Проявления эпидемического процесса COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99. – № 3. – С. 269-286. DOI: 10.36233/0372-9311-276.
136. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф. и др. COVID-19: Эволюция пандемии в России. Сообщение II: Динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99. – № 4. – С. 381-396. DOI: 10.36233/0372-9311-295.
137. Попова А.Ю., Щелканов М.Ю., Крылова Н.В. и др. Генотипический портрет SARS-CoV-2 на территории Приморского края в период пандемии COVID-19 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2024. – Т. 101. – № 1. – С. 19-35. DOI: 10.36233/0372-9311-497.
138. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. и др. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе как профилактика тяжелых осложнений // Пульмонология. Приложение. – 2010. – № 1. – С. 9-14.

139. Бурцева Е.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. Особенности социркуляции вирусов гриппа в постпандемический период 2010-2011 гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57. – № 1. – С. 20-28.
140. Бреслав Н.В., Шевченко Е.С., Абрамов Д.Д. и др. Эффективность применения антинейраминидазных химиопрепаратов во время пандемии гриппа и в постпандемический период // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т. 58. – № 1. – С. 28-32. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_18844622_58323037.pdf.
141. Lv L., Li G., Chen J., et al. Comparative genomic analyses reveal a specific mutation pattern between human coronavirus SARS-CoV-2 and bat-CoV RaTG13 // Front Microbiol. – 2020. – V. 11. – id: 584717. DOI: 10.3389/fmicb.2020.584717.
142. Munster V.J., Feldmann F., Williamson B.N., et al. Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2 // Nature. – 2020. – V. 585. – N 7824. – P. 268-272. DOI: 10.1038/s41586-020-2324-7.
143. Rockx B., Kuiken T., Herfst S., et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model // Science. – 2020. – V. 368. – N 6494. – P. 1012-1015. DOI: 10.1126/science.abb7314.
144. Hartman A.L., Nambulli S., McMillen C.M., et al. SARS-CoV-2 infection of African green monkeys results in mild respiratory disease discernible by PET/CT imaging and shedding of infectious virus from both respiratory and gastrointestinal tracts // PLoS Pathog. – 2020. – V. 16. – N 9. – id: e1008903. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008903.
145. Neff E.P. More monkey models for studying COVID-19 // Lab. Anim. (NY). – 2021. – V. 50. – N 2. – P. 44. DOI: 10.1038/s41684-021-00717-y.
146. Singh D.K., Singh B., Ganatra S.R., et al. Responses to acute infection with SARS-CoV-2 in the lungs of rhesus macaques, baboons and marmosets // Nat. Microbiol. – 2021. – V. 6. – N 1. – P. 73-86. DOI: 10.1038/s41564-020-00841-4.
147. Chan J.F., Zhang A.J., Yuan S., et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a golden Syrian hamster model: Implications for disease pathogenesis and transmissibility // Clin. Infect. Dis. – 2020. – V. 71. – N 9. – P. 2428-2446. DOI: 10.1093/cid/ciaa325.
148. Song Z., Bao L., Yu P., et al. SARS-CoV-2 Causes a systemically multiple organs damages and dissemination in hamsters // Front. Microbiol. – 2021. – V. 11. – P. 618891. DOI: 10.3389/fmicb.2020.618891.
149. Bertzbach L.D., Vladimirova D., Dietert K., et al. SARS-CoV-2 infection of Chinese hamsters (Cricetulus griseus) reproduces COVID-19 pneumonia in a well-established small animal model // Transbound. Emerg. Dis. – 2021. – V. 68. – N 3. – P. 1075-1079. DOI: 10.1111/tbed.13837.
150. Fagre A., Lewis J., Eckley M., et al. SARS-CoV-2 infection, neuropathogenesis and transmission among deer mice: Implications for spillback to New World rodents // PLoS Pathog. – 2021. – V. 17. – N 5. – P. e1009585. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009585.
151. Griffin B.D., Chan M., Tailor N., et al. SARS-CoV-2 infection and transmission in the North American deer mouse // Nat. Commun. – 2021. – V. 12. – N 1. – id: 3612. DOI: 10.1038/s41467-021-23848-9.
152. Andreotti S., Altmüller J., Quedenau C., et al. De novo-whole genome assembly of the Roborovski dwarf hamster (Phodopus roborovskii) genome: An animal model for severe/critical COVID-19 // Genome Biol. Evol. – 2022. – V. 14. – N 7. – P. evac100. DOI: 10.1093/gbe/evac100.

153. Trimpert J., Vladimirova D., Dietert K., et al. The Roborovski dwarf hamster is a highly susceptible model for a rapid and fatal course of SARS-CoV-2 infection // Cell Rep. – 2020. – V. 33. – N 10. – P. 108488. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108488.
154. Lewis J., Zhan S., Vilander A.C., et al. SARS-CoV-2 infects multiple species of North American deer mice and causes clinical disease in the California mouse // bioRxiv. – 2022. – id: 2022.08.22.504888. DOI: 10.1101/2022.08.22.504888.
155. Mykytyn A.Z., Lamers M.M., Okba N.M.A., et al. Susceptibility of rabbits to SARS-CoV-2 // Emerg. Microbes Infect. – 2021. – V. 10. – N 1. – P. 1-7. DOI: 10.1080/22221751.2020.1868951.
156. Hobbs E.C., Reid T.J. Animals and SARS-CoV-2: Species susceptibility and viral transmission in experimental and natural conditions, and the potential implications for community transmission // Transbound. Emerg. Dis. – 2021. – V. 68. – N 4. – P. 1850-1867. DOI: 10.1111/tbed.13885.
157. Shi J., Wen Z., Zhong G., et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2 // Science. – 2020. – V. 368. – P. 1016-1020. DOI: 10.1126/science.abb7015.
158. Kim Y.I., Kim S.G., Kim S.M., et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets // Cell Host and Microbe. – 2020. – V. 27. – N 5. – P. 704-709.e2. DOI: 10.1016/j.chom.2020.03.023.
159. Devaux C.A., Pinault L., Delerce J., et al. Spread of mink SARS-CoV-2 variants in humans: A model of Sarbecovirus interspecies evolution // Front. Microbiol. – 2021. – V. 12. – id: 675528. DOI: 10.3389/fmicb.2021.675528.
160. Oude-Munnink B.B., Sikkema R.S., Nieuwenhuijse D.F., et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans // Science. – 2021. – V. 371. – P. 172-177. DOI: 10.1126/science.abe5901.
161. Cool K., Gaudreault N.N., Morozov I., et al. Infection and transmission of ancestral SARS-CoV-2 and its alpha variant in pregnant white-tailed deer // Emerg. Microbes. Infect. – 2022. – V. 11. – N 1. – P. 95-112. DOI: 10.1080/22221751.2021.2012528.
162. Palmer M.V., Martins M., Falkenberg S., et al. Susceptibility of white-tailed deer (Odocoileus virginianus) to SARS-CoV-2 // J. Virol. – 2021. – V. 95. – N 11. – e00083-21. DOI: 10.1128/JVI.00083-21.
163. Michelitsch A., Wernike K., Ulrich L., et al. SARS-CoV-2 in animals: From potential hosts to animal models // Adv. Virus Res. – 2021. – V. 110. – P. 59-102. DOI: 10.1016/bs.aivir.2021.03.004.
164. Щелканов М.Ю., Аристова В.А., Чумаков В.М., Львов Д.К. Историография термина «природный очаг» // В сб.: Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. Учебно-методическое пособие. – М.: Издво Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. – С. 21-32.
165. Tyrrell D.A., Bynoe M.L. Cultivation of a novel type of common-cold virus in organ cultures // Br. Med. J. – 1965. – V. 1. – P. 1467-1470.
166. Hamre D., Procknow J.J. A new virus isolated from the human respiratory tract // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1966. – V. 121. – P. 190-193.
167. McIntosh K., Dees J.H., Becker W.B., et al. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1967. – V. 57. – P. 933-940.
168. Bruckova M., McIntosh K., Kapikian A.Z., Chanock R.M. The adaptation of two human coronavirus strains (OC38 and OC43) to growth in cell monolayers // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1970. – V. 135. – N 2. – P. 431-435.

169. Callow K.A., Parry H.F., Sergeant M., Tyrrell D.A. The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man // Epidemiol. Infect. – 1990. – V. 105. – P. 435-446.
170. Otieno J.R., Cherry J.L., Spiro D.J., et al. Origins and evolution of seasonal human coronaviruses // Viruses. – 2022. – V. 14. – N 7. – id: 1551. DOI: 10.3390/v14071551.
171. Woo P.C., Lau S.K., Chu C.M., et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia // J. Virol. – 2005. – V. 79. – P. 884-895. DOI: 10.1128/JVI.79.2.884-895.2005.
172. Lee W.J., Chung Y.S., Yoon H.S., et al. Prevalence and molecular epidemiology of human coronavirus HKU1 in patients with acute respiratory illness // J. Med. Virol. – 2013. – V. 85. – N 2. – P. 309-314. DOI: 10.1002/jmv.23465.
173. Dominguez S.R., Shrivastava S., Berglund A., et al. Isolation, propagation, genome analysis and epidemiology of HKU1 betacoronaviruses // J. Gen. Virol. – 2014. – V. 95. – Pt. 4. – P. 836-848. DOI: 10.1099/vir.0.059832-0.
174. Forni D., Cagliani R., Clerici M., Sironi M. Molecular evolution of human coronavirus genomes // Trends Microbiol. – 2016. – V. 25. – P. 35-48. DOI: 10.1016/j.tim.2016.09.001
175. Сопиков П.М. Болезни птиц. – М.-Л.: Сельхозгиз, 1953. – 288 с.
176. Schalk A.F., Hawn M.C. An apparently new respiratory disease of baby chicks // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 1931. – V. 78. – P. 19.
177. Bande B., Arshad S.S., Omar A.R., et al. Global distributions and strain diversity of avian infectious bronchitis virus: a review // Anim. Health Res. Rev. – 2017. – V. 18. – N 1. – P. 70-83. DOI: 10.1017/S1466252317000044.
178. Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S., et al. Comparative analysis of complete genome sequences of three avian coronaviruses reveals a novel group 3c coronavirus // J. Virol. – 2009. – V. 83. – N 2. – P. 908-917. DOI: 10.1128/JVI.01977-08.
179. Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S., et al. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus // J. Virol. – 2012. – V. 86. – N 7. – P. 3995-4008. DOI: 10.1128/JVI.06540-11.
180. He W.T., Ji X., He W., et al. Genomic epidemiology, evolution, and transmission dynamics of porcine deltacoronavirus // Mol. Biol. Evol. – 2020. – 37. – N 9. – P. 2641-2654. DOI: 10.1093/molbev/msaa117.
181. Khotimchenko Yu.S., Shchelkanov M.Yu. Viruses of the Ocean: On the shores of the aqua incognita. Horizons of taxonomic diversity // Russian Journal of Marine Biology. – 2024. – V. 50. – N 1. – P. 1-24. DOI: 10.1134/S106307402401005X.
182. Mihindukulasuriya K.A., Wu G., St Leger J., et al. Identification of a novel coronavirus from a beluga whale by using a panviral microarray // J. Virol. – 2008. – V 82. – N 10. – P. 5084-5088. DOI: 10.1128/JVI.02722-07.
183. Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S., et al. Discovery of a novel bottlenose dolphin coronavirus reveals a distinct species of marine mammal coronavirus in Gammacoronavirus // J. Virol. – 2014. – V. 88. – N 2. – P. 1318-1331. DOI: 10.1128/JVI.02351-13.
184. Медицинская вирусология / Ред.: Д.К. Львов. – М.: МИА, 2008. – 656 с.
185. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В. и др. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа A (H1N1) pdm09, изолированных в 2009-2011 гг., структурой рецептор-связывающего сайта и вероятностью

развития летальной первичной вирусной пневмонии // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57. – № 1. – С. 14-20.
186. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 33–38. URL: https://www.lvrach.ru/2011/10/15435275
187. Bukhari K., Mulley G., Gulyaeva A.A., et al. Description and initial characterization of metatranscriptomic nidovirus-like genomes from the proposed new family Abyssoviridae, and from a sister group to the Coronavirinae, the proposed genus Alphaletovirus // Virology. – 2018. – V. 524. – P. 160-171.
188. Mordecai G.J., Miller K.M., Di Cicco E., et al. Endangered wild salmon infected by newly discovered viruses // Elife. – 2019. – V. 8. – id: e47615. DOI: 10.7554/eLife.47615.
189. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 421-445. DOI: 10.15789/2220-7619-CEC-1473.

Вернуться к содержанию

1.2. Эволюция SARS-CoV-2 в постпандемический период

Щелканов Михаил Юрьевич, член-корреспондент РАН, д.б.н., директор ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии Школы медицины и наук о жизни ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», ORCID: 0000-0001-8610-7623

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0003-4228-9044

Окончание очередной пандемии, на этот раз – COVID-19[1], этиологически связанного с SARS-CoV-2[2,3] [1–3], которая продолжалась рекордные[4] для ОРЗ[5,6] 1150 дней, или 3 года 1 месяц и 24 дня (11.03.2020–05.05.2023), – традиционно привело человечество к ложному ощущению своего превосходства над стихией живой природы. Политики, представители бизнес-сообщества и средства массовой информации вполне закономерно и заслуженно акцентируют внимание на впечатляющих достижениях современной молекулярной генетики, предоставившей возможность отслеживать динамику распространения новых генотипов в «режиме реального времени» [7, 8]; информационных технологий – обеспечивших анализ колоссального объема эпидемиологических и клинических данных [9, 10]; биотехнологии – позволившей в кратчайшие сроки наладить массовое производство вакцин [11, 12]; фармации – снабдившей человечество эффективными лекарственными средствами [3, 13]. Однако эти успехи носят тактический характер и не должны создавать иллюзию того, что вся необходимая работа уже выполнена. Основная стратегическая задача на среднесрочную перспективу заключается в ликвидации наиболее сложно устранимой бреши в линии обороны человечества от инфекционных заболеваний, через которую SARS-CoV-2 и осуществил свой смертоносный прорыв с развитием последующей

[1] Coronavirus disease 2019 – коронавирусное заболевание 2019 года.

[2] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 – вирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*); в бинарной номенклатуре: *Betacoronavirus pandemicum*.

[3] В марте 2021 г. Международный Комитет по таксономии вирусов (ICTV – International Committee on the Taxonomy of Viruses) рекомендовал переходить к бинарному формату названий вирусов по принципу «род-вид» («Genus_name species_epithet») с латинизированными видовыми эпитетами (которые могут еще не иметь консенсусного варианта написания) [59]. Поэтому в данной главе аббревиатуры традиционных названий вирусов будут в сносках снабжаться не только указанием таксономического положения, но и новыми названиями в рамках бинарной номенклатуры.

[4] Для сравнения: пандемия «испанского» гриппа A (H1N1) (V.1918–XII.1919) продолжалась 1 год 7 месяцев; «азиатского» гриппа A (H2N2) (II.1957–XII.1959) – 2 года 10 месяцев; «гонконгского» гриппа A (H3N2) (VII.1968–II.1970) – 1 год 7 месяцев [4].

[5] Острое респираторное заболевание.

[6] Отсылка к ОРЗ имеет принципиальное значение, чтобы исключить из рассмотрения пандемии хронических вирусных инфекций – таких, например, как вируса иммунодефицита человека 1-го типа (HIV-1 – Human immunodeficiency virus 1) (Ortervirales: Retroviridae, *Lentivirus*): *Lentivirus humimdef* 1 [5]; вируса гепатита C (HCV – Hepatitis C virus) (Amarillovirales: Flaviviridae, *Hepacivirus*): *Hepacivirus hominis* [6] и др.

пандемии COVID-19: отсутствует глобальная[7] система эколого-вирусологического мониторинга природно-очаговых вирусов и научно обоснованного прогнозирования биологических катастроф в результате преодоления этими патогенами видового барьера, проникновения и адаптации их к человеческой популяции.

В отсутствие такой системы мы обречены готовиться к прошедшей пандемии. К счастью, ситуация постепенно складывается в правильном направлении: ряд наиболее развитых в технологическом отношении стран, включая Российскую Федерацию, во-первых, последовательно переходят на качественно новый уровень научно-методического обеспечения биологической безопасности, а во-вторых, создают национальные мониторинговые системы с постепенным выходом на региональный межгосударственный уровень. Так, Федеральная программа «Санитарный щит России – безопасность для здоровья: предупреждение, выявление, реагирование» предусматривает формирование условий для быстрой разработки молекулярно-генетических тест-систем (в течение нескольких суток) для индикации и эффективных вакцин (в течение нескольких недель) против новых патогенов в случае угрозы их эпидемического распространения. Однако это не подменяет собой проблему создания глобальной системы мониторинга за биологическими угрозами, которая по-прежнему далека от своего решения, поскольку наднациональный масштаб проблемы резко контрастирует с глобалистскими устремлениями политических элит отдельных стран [15, 16].

Подобную глобальную систему удалось создать в прошлом веке по отношению к IAV[8], несмотря на серьезные осложнения международных отношений, связанные с «холодной войной» того периода, объединив в единый комплекс под эгидой ВОЗ[9] все исследования от полевого эколого-вирусологического мониторинга природного резервуара этого вируса – диких птиц водно-околоводного экологического комплекса [17–22] – до эпидемиологического и госпитального мониторинга [23–27].

Опыт отечественной научной школы изучения природно-очаговых инфекций составляет арсенал лучших практик обеспечения эпидемиологического благополучия населения. Сама концепция природной очаговости инфекционных заболеваний сформировалась в научно обоснованном виде на юге российского Дальнего Востока, где в период 1937–1939 гг. работала Комплексная Дальневосточная экспедиция особого назначения Наркомздрава СССР, которую сначала возглавлял Лев Александрович Зильбер (1894–1966), а с 1938 г. – Евгений Никанорович Павловский (1884–1965). В ходе работы этой экспедиции были не только установлены этиологические агенты весенне-летнего и летне-осеннего энцефалитов (TBEV[10] и JEV[11], соответственно), но и на основании широких общебиологических обобщений своего экспедиционного опыта, полученного в различных ландшафтных зонах СССР, Е.Н. Павловский пришел к выводу о том, что многие возбудители инфекционных заболеваний человека являются сочленами природных биоценозов и могут циркулировать в них независимо от присутствия людей в качестве потенциальных хозяев, представляя для них угрозу лишь в случае нахождения в пределах таких биоценозов [28, 29]. Это определение природно-очагового заболевания легло в основу первого научного доклада

[7] Авторы используют термин «глобальный» в диалектическом [14], а не в политическом смысле системы взглядов и действий, направленных на обеспечение господства конкретной социально-политической доктрины [15, 16].

[8] Influenza A virus – вирус гриппа А (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Alphainfluenzavirus*): *Alphainfluenzavirus influenzae.*

[9] Всемирная организация здравоохранения (World Health Organization).

[10] Tick-borne encephalitis virus – вирус клещевого энцефалита (Amarillovirales: Flaviviridae, *Orthoflavivirus*): *Orthoflavivirus encephalitidis.*

[11] Japanese encephalitis virus – вирус японского энцефалита (Amarillovirales: Flaviviridae, *Orthoflavivirus*): *Orthoflavivirus japonicum*.

Е.Н. Павловского, посвященного проблеме природной очаговости, который состоялся на общем собрании Академии наук СССР 29 мая 1939 г.; в том же году этот доклад был опубликован в форме статьи [30].

На первом этапе развития учения о природной очаговости (конец 1930-х – середина 1950-х гг.) академик Лев Васильевич Громашевский (1887–1980) дополнил схему распространения трансмиссивных инфекций классической триадой «резервуар – переносчик – потенциальный хозяин» [31]. Последующее развитие теории природной очаговости [32–35] позволило выделить облигатно-трансмиссивные (например, TBEV [36, 37], WNV[12] [38, 39]), факультативно-трансмиссивные (например, CCHFV[13] [40, 41], ASFV[14] [42, 43]), нетрансмиссивные (например, RABV[15] [44, 45], ZEBOV[16] [46, 47]) и сапронозные (например, легионеллы[17] [48, 49], буркхольдерии[18] [50, 51]) инфекции.

Человек разумный (*Homo sapiens sapiens*) представляет собой наиболее молодой вид млекопитающих на Земле[19] [52], поэтому, несмотря на то, что любому паразиту невыгодно убивать своего хозяина, многие вирусы не успели адаптироваться к циркуляции среди людей в слабопатогенной форме. Ситуация существенно осложняется активной миграцией нашего биологического вида по планете и постоянными попытками преобразования природной среды для собственных нужд, что выводит популяционные взаимодействия из равновесия с малопредсказуемыми последствиями: идея Владимира Ивановича Вернадского (1863–1945) о превращении антропосферы в ноосферу [53] по-прежнему очень далека от практического воплощения. Человечество не победило еще ни одну природно-очаговую инфекцию. Более того, наиболее значительный успех в борьбе с пандемическим вирусом – глобальная ликвидация VARV[20] в результате массовой вакцинации [54, 55] – стал возможен только благодаря его исключительно антропонозной природе и отсутствию природного резервуара. Однако этот успех не удастся повторить, если, например, MPXV[21] [56] сумеет настолько адаптироваться к организму человека, что будет способен вызывать развитие эпидемического процесса, поскольку сохранится природный резервуар возбудителя заболевания.

Единственным эффективным средством контроля природно-очаговых вирусов является регулярный эколого-вирусологический мониторинг их циркуляции во всех популяциях потенциальных хозяев, включая человека. Анализ многолетних трен-

---

[12] West Nile virus – вирус Западного Нила (Amarillovirales: Flaviviridae, *Orthoflavivirus*): *Orthoflavivirus nilense*.

[13] Crimean-Congo hemorrhagic fever virus – вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки (Bunyavirales: Nairoviridae, *Orthonairovirus*): *Orthonairovirus haemorrhagiae*.

[14] African swine fever virus – вирус африканской чумы свиней (Asfuvirales: Asfarviridae, *Asfivirus*): *Asfivirus africanum*.

[15] Rabies virus – вирус бешенства (Mononegavirales: Rhabdoviridae, *Lyssavirus*): *Lyssavirus rabies*.

[16] Zaire ebolavirus – эболавирус Заир (Mononegavirales: Filoviridae, *Orthoebolavirus*): *Orthoebolavirus zairense*.

[17] Легионеллы (Legionellales: Legionellaceae, *Legionella* spp.) – грамотрицательные аэробные бактерии, способные к автономному существованию в пресных водоемах и почве, а также в качестве симбионтов сине-зеленых водорослей (Cyanobacteria), паразитов амеб (Amoebida: Amoebidae, *Amoeba* spp.) и инфузорий (Ciliophora). Заражая человека воздушно-капельным или воздушно-пылевым способом, легионеллы вызывают тяжелые пневмонии с летальностью до 20%.

[18] Буркхольдерии, или грамотрицательная аэробная бацилла Уитмора, *Burkholderia pseudomallei* (Burkholderiales: Burkholderiaceae), является почвенным сапрофитом и способна вызывать у человека и животных мелиоидоз.

[19] Согласно существующим представлениям, семейство гоминид (Primates: Hominidae) выделилось 6–7 млн лет назад (*Sahelantrophus tchadensis*); род люди (*Homo*) – 2–3 млн лет назад (*Homo habilis*); человек разумный (*Homo sapiens*) – 200–450 тыс. лет назад в результате разделения неандертальцев (*Homo neanderthalensis*) и кроманьонцев (*Homo sapiens cromagnonensis*); человек разумный (*Homo sapiens sapiens*) – 100–150 тыс. лет назад [52].

[20] Variola virus – вирус натуральной оспы (Chitovirales: Poxviridae, *Orthopoxvirus*): *Orthopoxvirus variola*. В отсутствие вакцинации способен вызывает заболевание с летальностью 20–40% (по некоторым данным – до 80–90%). В 1958 г. Виктор Михайлович Жданов (1914–1987) с трибуны XI сессии Всемирной Ассамблеи здравоохранения предложил Программу глобальной ликвидации оспы, в результате реализации которой была достигнута ликвидация этого заболевания: последний случай натуральной оспы был описан в 1977 г. в Сомали. В настоящее время жизнеспособные штаммы VARV хранятся лишь в двух вирусологических коллекциях: в ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора (п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия) и в CDC (г. Атланта, штат Джорджия, США) [54, 55].

[21] Monkeypox virus – вирус оспы обезьян (Chitovirales: Poxviridae, *Orthopoxvirus*): *Orthopoxvirus monkeypox*.

дов экологических и фенотипических характеристик вируса позволяет сделать научно обоснованный прогноз в отношении эпидемической опасности и предложить схемы соответствующих противоэпидемических мероприятий. Принципиальное значение имеет отказ от искусственного антропоцентризма: эпидемиология в контексте природно-очаговых инфекций должна рассматриваться как один из разделов экологии вирусов. Разумеется, человек является не только принципиально важным хозяином (хотя бы потому, что в интересах обеспечения устойчивого развития именно этого биологического вида производятся исследования в области экологии вирусов), но и весьма своеобразным – имеющим высокую численность, наиболее широкий ареал, сложную социальную структуру, а также способным осмысленно и целенаправленно противодействовать циркуляции возбудителей заболеваний путем применения вакцин, медикаментозных средств, дезинфектантов и ограничения внутрипопуляционных контактов. Однако эти особенности не отменяют главного тезиса: человек – всего лишь один из потенциальных хозяев патогенных микроорганизмов, которым принадлежит наша планета. Это положение с годами не только не теряет своей актуальности, но поражает все более и более завораживающими масштабами той бездны, которая открывается перед человечеством при изучении виросферы в малоизученных уголках Земли, ее малодоступных недрах и глубинах Мирового океана [57–59]. В этой связи следует обратить внимание на усложнение таксономической структуры семейства Coronaviridae за счет формирования новых подсемейств, связанных с водными позвоночными: Letovirinae после описания MLeV-1[22] у раскрашенных карликовых квакш[23] [60] и Pitovirinae – PsNV[24] у чавычи[25] [61]. Это, во-первых, позволяет переосмыслить направления макроэволюции Coronaviridae, а во-вторых – шире взглянуть на характер угроз со стороны коронавирусов.

Вместе с тем, человек как биологический вид обладает набором уникальных свойств: благодаря наличию разума, способности к целенаправленной трудовой деятельности и выстраиванию сложных социально-экономических и политических отношений он активно реконструирует биосферу в антропосферу (под заманчивым лозунгом построения ноосферы), увеличивает свою численность и интенсивность расселения, став единственным видом, обитающим на территории всех природных зон всех континентов, во всех средах Земли (пока, конечно, в основном на поверхности суши) и даже за пределами планеты. Поэтому проникновение природно-очагового вируса в популяцию человека и адаптация к организму этого хозяина с возможностью эпидемического (в идеале – пандемического) распространения открывает для патогена колоссальные возможности с точки зрения, во-первых, быстрого увеличения своего ареала, а во-вторых, возможности взаимодействия с новыми потенциальными хозяевами, используя уже человека в качестве промежуточного хозяина. Последующее формирование новых (вторичных) природных очагов и циркуляция вируса снова вне человеческой популяции приведет к накоплению специфических для конкретного вторичного очага мутаций – и когда, рано или

[22] Microhyla letovirus 1 – летовирус узкоротых квакш 1-го типа (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphaletovirus*, подрод *Milecovirus*): *Alphaletovirus microhilaense*.

[23] Раскрашенные карликовые квакши (*Microhyla fissipes*) – вид узкоротых квакш (Microhylidae, *Microhyla*), распространенный на территории центрального и южного Китая и Малаккского п-ва.

[24] Pacific salmon nidovirus – нидовирус тихоокеанских лососей (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphapironavirus*, подрод *Samovirus*): *Alphapironavirus bona*.

[25] Чавыча (*Oncorhynchus tshawytscha*) – анадромный вид рыб из рода тихоокеанских лососей (Salmoniformes: Salmonidae), распространенный в северной части Тихого океана.

поздно, возбудитель заболевания получит возможность, преодолев межвидовой барьер, запустить эпидемический процесс, накопленные изменения в геноме вируса могут сделать малоэффективными развернутые ранее системы защиты. Именно такой сценарий ожидает SARS-CoV-2 в среднесрочной перспективе, в постпандемический период, когда этот коронавирус будет продолжать циркулировать в качестве эпидемического компонента[26] наряду с другими возбудителями ОРЗ. Накопление мутаций в процессе циркуляции даже в человеческой популяции потребует регулярной смены вакцинного штамма и разработки новых антивирусных препаратов взамен тех из них, к которым вирус приобретет устойчивость.

Но уже сегодня известны примеры вторичных природных очагов SARS-CoV-2. Адаптация SARS-CoV-2 к организму диких животных может протекать с повышенной эффективностью при их содержании на фермах – например, в звероводческих или оленеводческих хозяйствах, где искусственно поддерживается высокая плотность потенциальных хозяев вируса. Об этом с самого начала пандемического процесса предупреждали отечественные специалисты [68], а FAO[27], OIE[28] и ВОЗ 07.03.2022 сделали совместное заявление о приоритетном характере мониторинга популяций диких животных на предмет заражения SARS-CoV-2 и предотвращении формирования вторичных природных очагов этого вируса [69]. Наиболее известными примерами перехода SARS-CoV-2 от человека к животным являются случаи заражения домашних питомцев (в основном кошек[29]); пантер[30] в зоопарках; эпизоотии среди американских норок[31] на зверофермах в Европе и Северной Америке и среди белохвостых оленей[32] в Северной Америке (*рис.*).

Еще на ранней стадии развития эпидемии COVID-19, весной 2020 г., в результате серологических исследований было установлено, что домашние кошки могут заражаться SARS-CoV-2 от своих инфицированных хозяев [70, 71]. Позже возможность такого рода заражений получила многочисленные дополнительные подтверждения [72–75]. У инфицированных кошек вирус способен выделяться не только со слюной, но и с фекалиями [76]. При этом в организме кошек может накапливаться собственный пул мутаций, отличный от того, что имеет место в организме владельцев кошек, ставших источником заражения [76, 77]. Способность SARS-CoV-2 к эффективной репродукции в организме кошек и передаче капельно-воздушным путем между этими животными была неоднократно показана в экспериментальных условиях [78–80]. При высокой вирусной нагрузке у кошек проявляются респираторные симптомы, сходные с теми, которые наблюдаются у людей, а также повреждения эпителия слизистой оболочки трахеи, носовых ходов

---

[26] Так же, как это произошло с пандемическим IAV / H1N1 pdm09: сначала он преодолел межвидовой барьер и, используя свиней в качестве промежуточных хозяев, проник от диких птиц в человеческую популяцию [62, 63], вызвав полномасштабную пандемию [64, 65], после чего сохранился в качестве возбудителя сезонного ОРЗ [66, 67].

[27] Food and Agriculture Organization of the United Nations – Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций.

[28] Office International des Epizooties (фр.) – Международное эпизоотическое бюро. В 2003 г. название этой международной организации изменилось на Organisation Mondiale de la Sante Animale (фр.), или World Organisation for Animal Health – Всемирная Организация охраны здоровья животных, но аббревиатура OIE сохранилось прежней. Французский язык традиционно используется в названии OIE, поскольку она была организована 25.01.1924 на Парижской конференции по инициативе Франции.

[29] Кошка (*Felis catus*) – мелкий хищник из семейства кошачьих (Carnivora: Felidae) – одно из наиболее популярных и массовых домашних животных во всем мире.

[30] Пантеры (*Panthera*) – род подсемейства крупных кошачьих (Pantherinae), включающий тигров (*P. tigris*), леопардов (*P. pardus*), львов (*P. leo*), ирбисов (*P. uncia*) и ягуаров (*P. onca*).

[31] Американская норка (*Neogale vison*) – вид из семейства куньих (Carnivora: Mustelidae), исходный ареал которого включает Северную Америку; в настоящее время в результате интродукции человеком широко представлена практически по всей Евразии, хотя в Восточной Европе обитает собственная европейская норка (*Mustela lutreola*).

[32] Белохвостый олень (*Odocoileus virginianus*) – один из наиболее многочисленных видов оленевых (Cetartiodactyla: Cervidae), распространенный в Северной, Центральной и северной части Южной Америки.

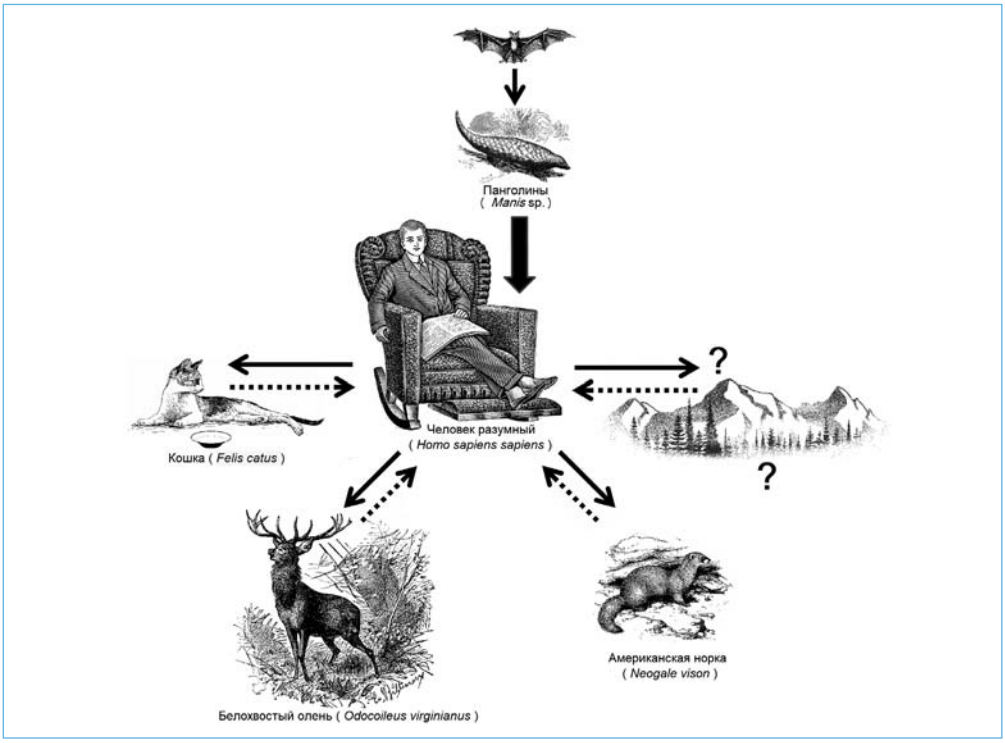


Рисунок. Известные примеры проникновения SARS-CoV-2 в популяции животных от человека

и легких [70, 80]. В марте 2020 г. была впервые показана возможность инфицирования крупных кошачьих [33] SARS-CoV-2 от человека на примере малайского тигра[34], амурского тигра[35] и юго-восточного африканского льва[36] в зоопарке Бронкса (Нью-Йорк, США) [83]. Аналогичный случай инфицирования пумы[37] и африканских львов от заболевшего смотрителя имел место в июне 2021 г. в зоопарке Йоханнесбурга (Южно-Африканская Республика) [84]. В 2023 г. был описан первый случай передачи SARS-CoV-2 от крупного кошачьего человеку: два сотрудника зоопарка Индианы (США), контактировавшие с больным африканским львом, но не имевшие контактов с больными людьми, оказались инфицированы; идентичность штаммов от льва и смотрителей была подтверждена секвенированием их генома [85]. При индикации SARS-CoV-2 у кошачьих следует иметь в виду, что в

[33] В России наибольшее видовое разнообразие и совокупная численность диких кошачьих имеет место в уссурийской тайге на юге российского Дальнего Востока: здесь обитают амурский тигр (*Panthera tigris altaica*), дальневосточный леопард (*Panthera pardus orientalis*), обыкновенная рысь (*Lynx lynx*) и амурский лесной кот (*Prionailurus bengalensis euptilurus*). В сельской местности многие домашние кошки (*Felis catus*) также ведут полудикий образ жизни.

[34] Малайский тигр (*Panthera tigris jacksoni*) – крупный хищник из семейства кошачьих (Carnivora: Felidae), естественный ареал обитания которого находится на Малаккском п-ве.

[35] Амурский тигр (*Panthera tigris altaica*) – крупный хищник из семейства кошачьих (Carnivora: Felidae), в настоящее время обитающий в дикой природе на территории юга российского Дальнего Востока, северо-восточных провинций Китая и Северной Кореи. Благодаря интенсивным охранным мероприятиям [81, 82] численность амурского тигра составляет порядка 750 особей, из них около 600 – на территории России.

[36] Юго-восточный африканский лев (*Panthera leo krugeri*) – крупный хищник из семейства кошачьих (Carnivora: Felidae), обитающий в Южной Африке на территории национального парка Крюгера.

[37] Пума, или кугуар (*Puma concolor*) – крупный хищник из семейства кошачьих (Carnivora: Felidae), обитающий в Северной, Центральной и Южной Америке.

популяциях представителей этого семейства млекопитающих циркулирует собственный коронавирус – AlphaCoV-1[38] [68].

Еще в 1985 г. M. Hansen впервые описал MkCoV-1[39] [86] как этиологический агент эпизоотического катарального энтерита у американских норок, выращиваемых в звероводческих хозяйствах [87]. Поэтому именно MkCoV-1 первоначально заподозрили как этиологический агент эпизоотии среди американских норок весной 2020 г. на фермах в Дании. Однако выяснилось, что заражение животных было вызвано SARS-CoV-2, источником которого стал инфицированный персонал. Уже летом того же года эпизоотия, связанная с SARS-CoV-2, охватила 290 звероводческих хозяйств в Дании, 69 – в Нидерландах, 17 – в Греции, 13 – в Швеции, 3 – в Ирландии, 2 – в Литве, по 1 – в Словении, Италии, Франции и Испании; в августе «полыхнули» 9 звероферм в штате Юта в США, а в декабре были отмечены первые случаи заболеваний на зверофермах Канады. Осенью 2020 г. SARS-CoV-2 был обнаружен у диких американских норок в штате Юта [88, 89]: учитывая комплекс имеющихся эпизоотологических и экспериментальных данных, можно предполагать, что, по крайней мере, на севере Европы и в западной части Северной Америки могли сформироваться устойчивые вторичные природные очаги SARS-CoV-2, в которых резервуарными хозяевами этого вируса являются дикие представители семейства куньих. В соответствие со схемой, представленной на *рисунке*, в Дании были зафиксированы случаи «возвращения» SARS-CoV-2 из популяций американских норок обратно к человеку, что подтверждено наличием в геноме вирусных штаммов от людей мутаций H69del/V70del, Y453F, I692V и M1229I, характерных для штаммов от американских норок [88].

В 2021 г. исследования Министерства сельского хозяйства США выявили наличие примерно 40-процентной иммунной прослойки к SARS-CoV-2 у белохвостых оленей (максимальный показатель в 67% был обнаружен в штате Мичиган) [90]. Эти результаты не могли считаться исчерпывающим доказательством циркуляции именно SARS-CoV-2, поскольку в популяциях копытных может встречаться другой коронавирус – BetaCoV-1[40] [68]. Однако вскоре были получены прямые молекулярно-генетические данные, свидетельствующие о том, что SARS-CoV-2 активно циркулирует среди белохвостых оленей Северной Америки, здесь сформировались устойчивые вторичные очаги этого вируса, что и было отмечено в совместном заявлении FAO, OIE и ВОЗ от 07.03.2022 [69]. Экспериментальные исследования показали, что инфекция SARS-CoV-2 у белохвостых оленей продолжается 6–9 мес. и сопровождается воздушно-капельной передачей вируса; кроме того, возможно заражение во время совместного вылизывания солончаков [91, 92]. В оленьих популяциях накопление мутаций (ряд из которых характерны только для штаммов от этих животных) происходит быстрее, чем в человеческой; имела место консервация генетических вариантов, исчезнувших из числа эпидемически значимых [93]. Для белохвостых линий был описан специальный генотип, получивший обозначение Ontario-WTD [94]. С помощью анализа вирусных

[38] Альфакоронавирус 1-го типа – Alphacoronavirus 1 (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Tegacovirus*): *Alphacoronavirus suis*. В настоящее время AlphaCoV-1 объединяет ранее считавшиеся самостоятельными коронавирусы энтерита кошек (FECV – Feline enteritis coronavirus), инфекционного перитонита кошек (FIPV – Feline infectious peritonitis virus), собак 1-го и 2-го типов (CCoV-{1, 2} – Canine coronavirus {1, 2}), трансмиссивного гастроэнтерита свиней (TGEV – Transmissible gastroenteritis virus) и респираторный коронавирус свиней (PRCV – Porcine respiratory coronavirus) [68].

[39] Mink coronavirus 1 – коронавирус норок 1-го типа (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Minacovirus*): *Alphacoronavirus neovisontis*.

[40] Betacoronavirus 1 – бетакоронавирус 1-го типа (Nidovirales: Coronaviridae, *Betacoronavirus*, подрод *Embecovirus*): *Betacoronavirus gravedinis*. В настоящее время этот вирус включает ряд ранее считавшихся самостоятельными коронавирусов: полорогих (BCoV – Bovine coronavirus), респираторный коронавирус собак (CRCoV – Canine respiratory coronairus), лошадей (ECoV – Equine coronavirus), человека OC43 (HCoV-OC43 – Human coronavirus OC43), гемагглютинирующий вирус энцефалита свиней (PHEV – Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus), кроликов HKU14 (RbCoV-HKU14 – Rabbit coronavirus HKU14).

геномов были обнаружены не только многочисленные случаи заражения белохвостых оленей эпидемическими вариантами SARS-CoV-2, но и возвратные переходы вируса от оленей к людям; описаны даже проникновения эпидемического штамма в белохвостых оленей, затем обратно к человеку и снова в белохвостых оленей [95]. Учитывая широкое распространение и высокую численность данного вида оленевых в Северной, Центральной и на части территорий в Южной Америке, его охотничий статус и практикуемый загонный тип содержания, связанные с ним вторичные природные очаги должны вызывать серьезную настороженность.

Эволюция SARS-CoV-2 направлена на снижение вирулентности и патогенности по отношению к своим хозяевам. Но в среднесрочной перспективе следует иметь в виду две опасности, связанные с расширением спектра потенциальных хозяев вируса [57, 68, 96]. Во-первых, возможно появление рекомбинантов с неожиданными биологическими свойствами. Во-вторых, частая смена хозяев порождает серии новых мутаций, связанных с адаптацией к новому виду, а функционирование полимеразного комплекса вируса в новых внутриклеточных условиях может приводить к формированию делеций, влияющих на патогенность. Известны примеры, когда штаммы одного и того же коронавируса, различающиеся делецией в спайковом белке, имеют существенно различный патогенез и уровень летальности [57, 68]. Так, например, TGEV[38] и PRCV[38] приводят к настолько различным в клиническом смысле заболеваниям, что долгое время считались различными вирусами: первый вызывает у свиней тяжелый катарально-геморрагический гастроэнтерит, профузную диареи, рвоту и гибель (до 100%) поросят в возрасте до двух недель [97, 98]; второй поражает, главным образом, респираторный тракт от верхних его отделов до легких и не ассоциируется со значительной летальностью [99, 100]. Впоследствии было установлено, что TGEV и PRCV представляют собой различные патотипы одного и того же вируса (AlphaCoV-1), различающиеся делецией в S-белке [101]. Аналогичная ситуация с разделением на патотипы в результате различий в структуре S-гена возникла и у коронавирусов кошачьих: менее летальный FECV[38] широко распространен среди диких и домашних животных, протекает относительно легко и может хронизироваться [102], а FIPV[38] встречается реже, но способен вызывать системное летальное заболевание [103] – оба вируса в настоящее время входят в состав AlphaCoV-1 в ранге подвидов. Коронавирус собак был тоже разделен на два типа (менее патогенный CCoV-1[38] и более патогенный CCoV-2[38]) на основании различной клинической картины. Позже выяснилось, что это один и тот же вирус (включенный в AlphaCoV-1) с различиями в аминокислотной последовательности S-гена [57]. Вместе с тем, CRCoV[40] оказался штаммом BetaCoV-1 с видоизмененным S-белком [104], а PanCCoV[41] – штаммом CCoV-2 (AlphaCoV-1) вообще с единственной характерной заменой в спайковом белке S: D125N [105].

Окончание пандемии и наступление постпандемического периода не означают прекращения циркуляции SARS-CoV-2 ни в человеческой популяции, ни во вторичных очагах (число которых будет увеличиваться), ни в резервуарных для этого вируса популяциях летучих мышей Юго-Восточной Азии. «Пьянящий воздух свободы»[42] после отмены масочного режима может сыграть с человечеством злую шутку. *Si vis pacem, para bellum*[43] – говорили древние. И еще: *Amat victoria curam*[44].

---

[41] Pantropic canine coronavirus – пантропный коронавирус собак (Nidovirales: Coronaviridae, *Alphacoronavirus*, подрод *Tegacovirus*): *Alphacoronavirus suis*.

[42] Отсылка к цитате из «Семнадцати мгновений весны» Ю.С. Семенова: «Пьянящий воздух свободы сыграл с профессором Плейшнером злую шутку: явочная квартира была провалена …».

[43] Хочешь мира – готовься к войне (*лат.*).

[44] Победа требует долгих усилий (*лат.*).

Литература

1. Никифоров В.В., Колобухина Л.В., Сметанина С.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебно-методическое пособие. – М.: Департамент здравоохранения города Москвы, 2020. – 71 с.
2. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки пандемии SARS-CoV // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65. – № 1. – С. 6-15. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15.
3. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 421-445. DOI: 10.15789/2220-7619-CEC-1473.
4. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез // Лечащий врач. – 2011. – № 10. – С. 33-38. URL: https://www.lvrach.ru/2011/10/15435275?ysclid=lnud29a4hj454256349.
5. Karamov E.V., Yaroslavtseva N.G., Shchelkanov M.Yu., et al. Antigenic and genetic relations between different HIV-1 subtypes in Russia // Immunology and Infectious Diseases. – 1996. – V. 6. – P. 15-24.
6. Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus // Journal of Hepatology. – 2009. – V. 51. – N 5. – P. 939-948. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.08.004.
7. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II. Динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99. – № 4. – С. 381-396. DOI: 10.36233/0372-9311-295.
8. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Углева С.В. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77. – № 4. – С. 254-260. DOI: 10.15690/vramn2121.
9. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I. Проявления эпидемического процесса // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99. – № 3. – С. 269-286. DOI: 10.36233/0372-9311-276.
10. Грибова В.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А. и др. Облачный сервис для дифференциальной клинической диагностики острых респираторных вирусных заболеваний (в том числе – связанных с особо опасными коронавирусами) методами искусственного интеллекта // Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 44–47. DOI: 10.25789/YMJ.2020.70.13.
11. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., et al. Safety and immunogenicity of an RAD26 RAD5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia // The Lancet. – 2020. – V. 396. – N 10255. – P. 887-897. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3.
12. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an RAD26 and RAD5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia // The Lancet. – 2021. – V. 397. – N 10275. – P. 671-681. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.

13. Малеев В.В., Чуланов В.П., Авдеева М.Г. и др. Противовирусные препараты в борьбе с респираторными вирусными инфекциями и COVID-19: консенсус экспертов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10. – № 4. – С. 122-127. URL: https://infect-dis-journal.ru/ru/jarticles_infection/829.html?SSr=56013488dd02fffff fff27c__07e6011902380c-aff&ysclid=lnuez5zjee489874654.
14. Щелканов М.Ю., Ярыгина М.В., Галкина И.В., Кику П.Ф. Диалектический подход к биомедицинской этике как основа ее имплементации в современных социокультурных условиях // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2019. – Т. 27. – № 4. – С 414-417. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-4-414-417.
15. Сироткина А.И., Альпидовская М.Л. Неоколониализм XXI века: глобализм и мир-системность // Теоретическая экономика. – 2020. – № 12. – С. 96-109.
16. Фурман Ф.П., Красильников С.В. Глобализм и мультикультурность, их кризис // Вопросы политологии. – 2022. – Т. 12. – № 10. – С. 3208-3219. DOI: 10.35775/PSI.2022.86.10.001.
17. Львов Д.К., Ильичев В.Д. Миграции птиц и перенос возбудителей инфекции: эколого-географические связи птиц с возбудителями инфекции. – М.: Наука, 1979. – 270 с.
18. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. и др. Изоляция высокопатогенных (HPAI) штаммов вируса гриппа A/H5N1 от диких птиц в очаге эпизоотии на озере Убсу-Нур (июнь 2006 г.) и их депонирование в Государственную коллекцию вирусов РФ (03 июля 2006 г.) // Вопросы вирусологии. – 2006. – Т. 51. – № 6. – С. 14-18.
19. Львов Д.К., Ямникова С.С., Федякина И.Т. и др. Экология и эволюция вирусов гриппа в России (1979-2002 гг.) // Вопросы вирусологии. – 2004. – Т. 49. – № 3. – С. 17-24.
20. Щелканов М.Ю., Власов Н.А., Киреев Д.Е. и др. Клинические признаки заболевания у птиц, вызванного высокопатогенными вариантами вируса гриппа A/H5N1, в эпицентре эпизоотии на юге Западной Сибири (июль 2005 г.) // Журнал инфекционной патологии. – 2005. – Т. 12. – № 3-4. – С. 121-124.
21. Щелканов М.Ю., Кириллов И.М., Шестопалов А.М. и др. Эволюция вируса гриппа A / H5N1 (1996-2016) // Вопросы вирусологии. – 2016. – Т. 61. – № 6. – С. 7-18. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-6-245-256.
22. Marchenko V.Y., Susloparov I.M., Kolosova N.P. et al. Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus of clade 2.3.2.1C in Western Siberia // Archives of Virology. – 2016. – Т. 161. – № 6. – С. 1645-1649. DOI: 10.1007/s00705-016-2800-4.
23. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больных гриппом // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. – № 22. – С. 1502–1506. URL: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Izuchenie_effektivnosti_i_bezopasnosti_novogo__protivovirusnogo_preparata_Ingavirin_pri_lechenii__bolynyh_grippom/
24. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И. и др. Эффективность озельтамивира (Tamiflu) при гриппе у взрослых во время эпидемического подъема заболеваемости в России в сезоне 2006-2007 гг. // Вопросы вирусологии. – 2008. – Т. 53. – № 4. – С. 23-26.
25. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю. и др. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания // Терапевтический архив. – 2011. – Т. 83. – № 9. – С. 48-53.
26. Rao B.L. Epidemiology and control of influenza // Natl. Med. J. India. – 2003. – V. 16. – N 3. – P. 143-149.

27. Sominina A., Burtseva E., Eropkin M., et al. Influenza surveillance in Russia based on epidemiological and laboratory data for the period from 2005 to 2012 // Am. J. Infect. Dis. – 2013. – V. 9. – N 3. – P. 77-93. DOI: 10.3844/ajidsp.2013.77.93.
28. Щелканов М.Ю., Аристова В.А., Чумаков В.М., Львов Д.К. Историография термина «природный очаг» // В сб.: Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. Учебно-методическое пособие. – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. – С. 21-32.
29. Щелканов М.Ю., Леонова Г.Н., Галкина И.В., Андрюков Б.Г. У истоков концепции природной очаговости // Здоровье населения и среда обитания. – 2021. – № 5. – С. 16-25. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-338-5-16-25.
30. Павловский Е.Н. О природной очаговости инфекционных и паразитарных болезней // Вестник АН СССР. – 1939. – № 10. – С. 98-108.
31. Громашевский Л.В., Вайндрах Г.М. Частная эпидемиология. – М.: Медгиз; 1947. – 700 с.
32. Беклемишев В.Н. Возбудители болезней как члены биоценозов // Зоологический журнал. – 1956. – Т. 35. – № 12. – С. 1765-1779.
33. Терских В.И. Сапронозы (о болезнях людей и животных, вызываемых микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания) // Журнал микробиологии. – 1958. – № 8. – С. 118-122.
34. Павловский Е.Н. Природно-очаговые болезни человека. – М.: Медгиз, 1960. – 327 с.
35. Сомов Г.П., Литвин В.Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: экологические аспекты. – Новосибирск: Наука, 1988. – 206 с.
36. Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристова В.А. и др. Атлас распространения возбудителей природноочаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. – М.: Изд-во НПЦ МЗ РФ, 2001. – 192 с.
37. Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю. и др. Генетическая характеристика вируса Повассан (POWV – Powassan virus), изолированного от клещей Haemaphysalis longicornis в Приморском крае, и двух штаммов вируса клещевого энцефалита (Flaviviridae, Flavivirus): Алма-Арасан (AAV – Alma-Arasan virus), изолированного от клещей Ixodes persulcatus в Казахстане, и Малышево (MALOV – Malyshevo virus), изолированного от комаров Aedes vexans nipponii в Хабаровском крае // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т. 59. – № 5. – С. 18-22.
38. Львов Д.Н., Щелканов М.Ю., Джаркенов А.Ф. и др. Популяционные взаимодействия вируса Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) с членистоногими переносчиками, позвоночными животными, людьми в среднем и нижнем поясах дельты Волги, 2001-2006 гг. // Вопросы вирусологии. – 2009. – Т. 54. – № 2. – С. 36-43.
39. Онищенко Г.Г., Кривуля С.Д., Чистякова Г.Г. и др. Мероприятия по борьбе с лихорадкой Западного Нила на территории Российской Федерации. Методические указания МУ 3.1.3.2600-10 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 19 апреля 2010 г.). – М., 2010. – 45 с.
40. Аристова В.А., Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Львов Д.К. Экология вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки и особенности клиники на территории России и сопредельных стран // Вопросы вирусологии. – 2001. – Т. 46. – № 4. – С. 7-15.
41. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Москвина Т.М. и др. Выявление циркуляции вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки в предгорных степях Северного Кавказа // Вопросы вирусологии. – 2005. – Т. 50. – № 5. – С. 9-15.
42. Забережный А.Д., Алипер Т.И., Гребенникова Т.В. и др. Африканская чума свиней в Российской Федерации // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57. – № 5. – С. 4-10.

43. Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. Zoonotic viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology. – Academic Press, 2015. – 452 p.
44. Щелканов М.Ю., Девяткин А.А., Ананьев В.Ю. и др. Изоляция и секвенирование полноразмерного генома штамма вируса бешенства, изолированного от бурого медведя (Ursus arctos), напавшего на человека в Приморском крае (ноябрь 2014 г.) // Вопросы вирусологии. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 180–186. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-4-180-186
45. Devyatkin A.A., Lukashev A.N., Poleshchuk E.M., et al. The phylodynemics of the rabies viruses in the Russian Federation // PLoS ONE. – 2017. – V. 12. – N 2. – P. e0171855. DOI: 10.1371/journal.pone.0171855
46. Щелканов М.Ю., Магассуба Н.Ф., Дедков В.Г. и др. Природный резервуар филовирусов и типы связанных с ними эпидемических вспышек на территории Африки // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 72. – № 2. – С. 112-119. DOI: 10.15690/vramn803.
47. Щелканов М.Ю., Дедков В.Г., Галкина И.В. и др. Районирование Африканской природно-очаговой провинции в отношении филовирусных лихорадок // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 72. – № 5. – С. 325-335. DOI: 10.15690/vramn804.
48. Малеев В.В. «Новые» респираторные инфекции // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3. – № 4. – С. 5-7.
49. Дмитриева Е.Ю. Бактерии рода Legionella и микробиологическая безопасность водных объектов // Вода и экология: проблемы и решения. – 2015. – № 1. – С. 51-62.
50. Сенина Т.В., Шубникова Е.В. Мелиоидоз: основные этапы научных исследований // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – № 3. – С. 61-64. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/melioidoz-osnovnye-etapy-nauchnyh-issledovaniy/viewer.
51. Топорков А.В., Викторов Д.В., Лебедева И.А., Жукова С.И. Перспективы профилактики сапа и мелиоидоза // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 3. – С 131-138. DOI: 10.24411/2305-3496-2017-00061.
52. Harcourt-Smith W.E., Aiello L.C. Fossils, feet and the evolution of human bipedal locomotion // Journal of Anatomy. – 2004. – V. 204. – N 5. – P. 403-416. DOI: 10.1111/j.0021-8782.2004.00296.x.
53. Вернадский В.И. Научная мысль как планетное явление. – М.: Наука; 1991. – 271 с.
54. Львов Д.К., Урываев Л.В. Виктор Михайлович Жданов – ученый, человек и гражданин XX века: к 100-летию со дня рождения В.М. Жданова // Вопросы вирусологии. – 2013. – № S1. – С. 5-14.
55. Маренникова С.С. К 55-летию инициации нашей страной Программы глобальной ликвидации оспы и вклад в ее осуществление // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – № 2. – С. 120-123. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/k-55-letiyu-initsiatsii-nashey-stranoy-programmy-globalnoy-likvidatsii-ospy-i-vklad-v-ee-osuschestvlenie/viewer.
56. Борисевич С.В., Логинова С.Я., Кротков В.Т., Терентьев А.И. Оспа обезьян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 1. – С. 59-65.
57. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Ред.: Д.К. Львов. – М.: МИА, 2013. – 1200 с.
58. Hurwitz B.L., Brum J.R., Sullivan M.B. Depth-stratified functional and taxonomic niche specialization in the “core” and “flexible” Pacific Ocean virome // ISME J. – 2015. – V. 9. – N 2. P. 472-474. DOI: 10.1038/ismej.2014.143.
59. Хотимченко Ю.С., Щелканов М.Ю. Вирусы океана: на берегах aqua incognita. I. Горизонты таксономического разнообразия // Биология моря. – 2024. – Т. 50. – № 1. – С. 3-41. DOI: 10.31857/S0134347524010018.

60. Bukhari K., Mulley G., Gulyaeva A.A. et al. Description and initial characterization of metatranscriptomic nidovirus-like genomes from the proposed new family Abyssoviridae, and from a sister group to the Coronavirinae, the proposed genus Alphaletovirus // Virology. – 2018. – V. 524. – P. 160-171. DOI: 10.1016/j.virol.2018.08.010.
61. Mordecai G.J., Miller K.M., Di Cicco E., et al. Endangered wild salmon infected by newly discovered viruses // Elife. – 2019. – V. 8. – id: e47615. DOI: 10.7554/eLife.47615.
62. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ N 2452 от 24.05.2009) первого штамма A/Moscow/01/2009 (H1N1) swl, подобного свиному вирусу A (H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве // Вопросы вирусологии. – 2009. – Т. 54. – № 5. – С. 10-14.
63. Львов Д.К., Малышев Н.А., Колобухина Л.В. и др. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом A / H1N1 swl: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. – М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009. – 18 с.
64. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. и др. Распространение нового пандемического вируса гриппа A (H1N1) v в России // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55. – № 3. – С. 4-9.
65. Щелканов М.Ю., Львов Д.Н., Федякина И.Т. и др. Динамика распространения пандемического гриппа A / H1N1 swl на Дальнем Востоке в 2009 г. // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55. – № 3. – С. 10-15.
66. Бурцева Е.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. Особенности социркуляции вирусов гриппа в постпандемический период 2010-2011 гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России // Вопросы вирусологии. – 2012. – Т. 57. – № 1. – С. 20-28.
67. Бреслав Н.В., Шевченко Е.С., Абрамов Д.Д. и др. Эффективность применения антинейраминидазных химиопрепаратов во время пандемии гриппа и в постпандемический период // Вопросы вирусологии. – 2013. – Т. 58. – № 1. – С. 28-32.
68. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 221-246. DOI: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
69. FAO, OIE, WHO. Joint statement on the prioritization of monitoring SARS-CoV-2 infection in wildlife and preventing the formation of animal reservoirs. URL: https://www.who.int/news/item/07-03-2022-joint-statement-on-the-prioritization-of-monitoring-sars-cov-2-infection-in-wildlife-and-preventing-the-formation-of-animal-reservoirs. – Дата публикации: 07.03.2022.
70. Chen J., Huang C., Zhang Y., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibodies in pets in Wuhan, China // J. Infect. – 2020. – V. 81. – P. e68-e69. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.045.
71. Zhang Q., Zhang H., Gao J., et al. A serological survey of SARS-CoV-2 in cat in Wuhan // Emerg. Microbes Infect. – 2020. – V. 9. – N 1. – P. 2013-2019. DOI: 10.1080/22221751.2020.1817796.
72. Barrs V.R., Peiris M., Tam K.W.S., et al. SARS-CoV-2 in quarantined domestic cats from COVID-19 households or close contacts, Hong Kong, China // Emerg. Infect. Dis. – 2020. – V. 26. – P. 3071-3074. DOI: 10.3201/eid2612.202786.
73. Newman A., Smith D., Ghai R.R., et al. First reported cases of SARS-CoV-2 infection in companion animals—New York, March–April 2020 // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2020. – V. 69. – P. 710-713. DOI: 10.15585/mmwr.mm6923e3.

74. Sailleau C., Dumarest M., Vanhomwegen J., et al. First detection and genome sequencing of SARS-CoV-2 in an infected cat in France // Transbound. Emerg. Dis. – 2020. – V. 67. – P. 2324-2328. DOI: 10.1111/tbed.13659.
75. Klaus J., Zini E., Hartmann K., et al. SARS-CoV-2 infection in dogs and cats from Southern Germany and Northern Italy during the first wave of the COVID-19 pandemic // Viruses. – 2021. – V. 13. – id: 1453. DOI: 10.3390/v13081453.
76. Lenz O.C., Marques A.D., Kelly B.J., et al. SARS-CoV-2 Delta variant (AY.3) in the feces of a domestic cat // Viruses. – 2022. – V. 14. – id: 421. DOI: 10.3390/v14020421.
77. Jairak W., Charoenkul K., Chamsai E., et al. First cases of SARS-CoV-2 infection in dogs and cats in Thailand // Transbound. Emerg. Dis. – 2022. – V. 69. – V. 4. – id: e979-e991. DOI: 10.1111/tbed.14383.
78. Halfmann P.J., Hatta M., Chiba S., et al. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats // N. Engl. J. Med. – 2020. – V. 383. – P. 592-594. DOI: 10.1056/NEJMc2013400.
79. Bao L., Song Z., Xue J., et al. Susceptibility and attenuated transmissibility of SARS-CoV-2 in domestic cats // J. Infect. Dis. – 2021. – V. 223. – P. 1313-1321. DOI: 10.1093/infdis/jiab104.
80. Hosie M.J., Epifano I., Herder V., et al. Detection of SARS-CoV-2 in respiratory samples from cats in the UK associated with human-to-cat transmission // Vet. Rec. – 2021. – V. 188. – id: e247. DOI: 10.1002/vetr.247.
81. Щелканов М.Ю., Галкина И.В., Арамилев С.В. и др. Дальневосточный банк биологических материалов (ДВ ББМ) от крупных кошачьих (Pantherinae) как инструмент совершенствования практики правоприменения статей 226.1 и 258.1 Уголовного Кодекса Российской Федерации // Всероссийский криминологический журнал. – 2017. – Т. 11. – № 1. – С. 146-153. DOI: 10.17150/2500-4255.2017.11(1). 146-153.
82. Moskvina T.V., Shchelkanov M.Yu., Begun M.A. Endoparasites of the Siberian tiger (Panthera tigris altaica) // Integrative Zoology. – 2018. – V. 13. – N 5. – P. 507-516. DOI: 10.1111/1749-4877.12342.
83. Bartlett S.L., Diel D.G., Wang L. et al. SARS-CoV-2 Infection and longitudinal fecal screening in Malayan tigers (Panthera tigris jacksoni), Amur tigers (Panthera tigris altaica), and African lions (Panthera leo krugeri) at the Bronx Zoo, New York, USA // J. Zoo Wildl. Med. – 2021. – V. 51. – P. 733-744. DOI: 10.1638/2020-0171.
84. Koeppel K.N., Mendes A., Strydom A., et al. SARS-CoV-2 reverse zoonoses to pumas and lions, South Africa // Viruses. – 2022. – V. 14. – id: 120. DOI: 10.3390/v14010120.
85. Siegrist A.A., Richardson K.L., Ghai R.R. et al. Probable Transmission of SARS-CoV-2 from African Lion to Zoo Employees, Indiana, USA, 2021 // Emerg. Infect. Dis. – 2023. V. 29. – N 6. – P. 1102-1108. DOI: 10.3201/eid2906.230150.
86. Hansen M. Diseases and hygiene // In: Mink production / Ed. G. Joergensen. – Denmark: Scientific Publ., 1985. – P. 279-294.
87. Larsen A.E., Gorham J.R. A new mink enteritis: an initial report // Vet. Med. Small Anim. Clin. – 1975. – V. 70. – P. 291-292.
88. Devaux C.A., Pinault L., Delerce J. et al. Spread of mink SARS-CoV-2 variants in humans: A model of Sarbecovirus interspecies evolution // Front. Microbiol. – 2021. – V. 12. – id: 675528. DOI: 10.3389/fmicb.2021.675528.
89. Oude Munnink B.B., Sikkema R.S., Nieuwenhuijse D.F. et al. Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans // Science. – 2021. – V. 371. – P. 172-177. DOI: 10.1126/science.abe5901.

90. Maron D.F. Wild U.S. deer found with coronavirus antibodies // National Geographics. – 2021. – Published: August, 03, 2021. URL: https://www.nationalgeographic.com/animals/article/wild-us-deer-found-with-coronavirus-antibodies.
91. Palmer M.V., Martins M., Falkenberg S., et al. Susceptibility of white-tailed deer (Odocoileus virginianus) to SARS-CoV-2 // J. Virol. – 2021. – V. 95. – N 11. – id: e00083-21. DOI: 10.1128/JVI.00083-21.
92. Cool K., Gaudreault N.N., Morozov I., et al. Infection and transmission of ancestral SARS-CoV-2 and its alpha variant in pregnant white-tailed deer // Emerg. Microbes. Infect. – 2022. – V. 11. – N 1. – P. 95-112. DOI: 10.1080/22221751.2021.2012528.
93. Pickering B., Lung O., Maguire F., et al. Divergent SARS-CoV-2 variant emerges in white-tailed deer with deer-to-human transmission // Nat. Microbiol. – 2022. – V. 7. – N 12. – P. 2011-2024. DOI: 10.1038/s41564-022-01268-9.
94. Mallapaty S. COVID is spreading in deer. What does that mean for the pandemic? // Nature. – 2022. – V. 604. – N 7907. – P. 612-615. DOI: 10.1038/d41586-022-01112-4.
95. Feng A., Bevins S., Chandler J., et al. Transmission of SARS-CoV-2 in free-ranging white-tailed deer in the United States // Nat. Commun. – 2023. – V. 14. – N 1. – id: 4078. DOI: 10.1038/s41467-023-39782-x.
96. Щелканов М.Ю. Этиология COVID-19 / В кн.: COVID-19: от этиологии до вакцинопрофилактики. Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – С. 11-53. DOI: 10.33029/9704-7967-4-COV-2023-1-288.
97. Doyle L.P., Hutchings L.M. A transmissible gastroenteritis in pigs // J. Am. Vet. Med. Assoc. – 1946. – V. 108. – P. 257-259.
98. Morin M., Solorzano R.F., Morehouse L.G., Olson L.D. The postulated role of feeder swine in the perpetuation of the transmissible gastroenteritis virus // Can. J. Comp. Med. – 1978. – V. 42. – N 4. – P. 379-384.
99. Pensaert M., Callebaut P., Vergote J. Isolation of a porcine respiratory, non-enteric coronavirus related to transmissible gastroenteritis // Vet. Q. – 1986. – V. 8. – P. 257-261. DOI: 10.1080/01652176.1986.9694050.
100. Laude H., Van Reeth K., Pensaert M. Porcine respiratory coronavirus: molecular features and virus-host interactions // Vet. Res. – 1993. – V. 24. – N 2. – P. 125-150.
101. Schultze B., Krempl C., Ballesteros M.L., et al. Transmissible gastroenteritis coronavirus, but not the related porcine respiratory coronavirus, has a sialic acid (N-glycolylneuraminic acid) binding activity // J. Virol. – 1996. – V. 70. – P. 5634-5637. DOI: 10.1128/JVI.70.8.5634-5637.1996.
102. Pedersen N.C., Boyle J.F., Floyd K. et al. An enteric coronavirus infection of cats and its relationship to feline infectious peritonitis // Am. J. Vet. Res. – 1981. – V. 42. – P. 368-377.
103. Pedersen N.C., Boyle J.F., Floyd K. Infection studies in kittens, using feline infectious peritonitis virus propagated in cell culture // Am. J. Vet. Res. – 1981. – V. 42. – P. 363-367.
104. Lorusso A., Desario C., Mari V. et al. Molecular characterization of a canine respiratory coronavirus strain detected in Italy // Virus Res. – 2009. – V. 141. – N 1. – P. 96-100. DOI: 10.1016/j.virusres.2008.12.011.
105. Decaro N., Martella V., Elia G. et al. Molecular characterisation of the virulent canine coronavirus CB/05 strain // Virus Res. – 2007. – V. 125. – N 1. – P. 54-60. DOI: 10.1016/j.virusres.2006.12.006.

Вернуться к содержанию

1.3. Эпидемиология COVID-19 в мире

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0003-4228-9044

Семененко Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0002-6686-9011

Углева Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, руководитель научно-аналитического отдела ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0002-1322-0155

Хафизов Камиль Фаридович, к.б.н., заведующий лабораторией геномных исследований ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0001-5524-0296

Дубоделов Дмитрий Васильевич, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0003-3093-5731

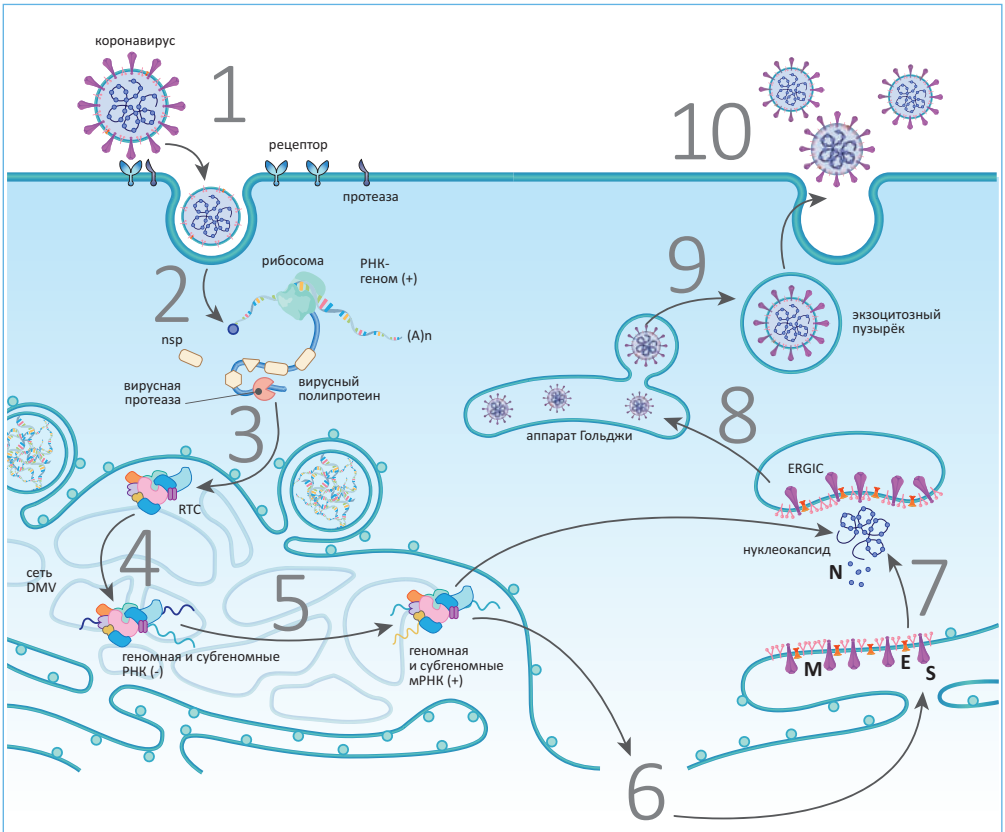
Возникшее на рубеже 2019–2020 гг. новое высококонтагиозное вирусное заболевание COVID-19 (Coronavirus disease 2019), этиологически связанное с коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), оказало катастрофическое воздействие на демографию в мировом масштабе [68]. К началу сентября 2024 г. в мире было зарегистрировано свыше 775 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 7 млн связанных с ними смертельных исходов, что стало самым серьезным глобальным кризисом в области здравоохранения со времен пандемии гриппа 1918 г. [24]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила 11 марта 2020 г. о пандемии, оказывающей разрушительное воздействие на здоровье населения и мировую экономику [24, 68]. Несмотря на значительный прогресс в области изучения эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения COVID-19, активная циркуляция SARS-CoV-2 и на сегодняшний день остается серьезной проблемой здравоохранения, обусловленной хаотичным распространением мутантных вариантов вируса и увеличением показателей заболеваемости и смертности во многих странах мира [1].

Коронавирусы являются представителями семейства Coronaviridae, которые до начала XXI века не рассматривались в качестве опасных возбудителей для человека, а представляли лишь ветеринарную проблему. В 2002 г. данное утверждение было пересмотрено после распространения в популяции человека вируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) в Юго-Восточной Азии, а в 2012 г. – вируса ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV – Middle east respiratory syndrome-related coronavirus) на территории Аравийского полуострова [1]. Происхождение SARS-

CoV-2 в настоящее время доподлинно неизвестно, однако среди специалистов существует мнение что резервуаром вируса является природный очаг, возможно, в популяциях летучих мышей. Сравнение нуклеотидных последовательностей генома SARS-CoV-2 человека и известных коронавирусов животных выявило высокую гомологию (96%) между SARS-CoV-2 и betaCoV RaTG13 летучих мышей (Rhinolophus affinis). По аналогии с предыдущими эпидемическими вспышками SARS и MERS, была выдвинута гипотеза, что SARS-CoV-2 проник в популяцию человека от летучих мышей через промежуточных хозяев, таких как панголины и норки [68 ,77, 95]. Результаты интенсивных исследований, проведенных в первые два десятилетия XXI века по всему спектру проблем, показали, что, имея выраженный зоонозный потенциал, коронавирусы смогли преодолеть межвидовой барьер, что потребовало ревизии таксономической структуры семейства Coronaviridae [1]. В настоящее время все три высокопатогенных для человека коронавируса – SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 – относят к роду Betacoronavirus в подсемействе Orthocoronavirinae семейства Coronaviridae отряда Nidovirales [11, 16–18].

Вирус SARS-CoV-2 имеет сферическую форму, содержит липидную оболочку, геном представлен одноцепочечной (+) цепью РНК, в состав вириона входят 4 основных структурных белка: шипа (S – spike), оболочки (E – envelope), мембраны (M – membrane) и нуклеокапсида (N – nucleoprotein). Результаты секвенирования продемонстрировали, что геном нового коронавируса на 79% идентичен геному SARS-CoV, на 50% – геному MERS-CoV и на 80% – геномам сезонных β-коронавирусов человека [11]. Вирус SARS-CoV-2 связывается с клеточным рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) с помощью S-белка. Последовательность из 211 аминокислотных остатков в С-концевом домене S1 идентифицирована как рецептор-связывающий домен (RBD), который играет ключевую роль в проникновении вируса и является главной мишенью для нейтрализующих антител. Мутации, возникающие в RBD, могут усиливать репликацию вируса, делая его более контагиозным и позволяя избегать иммунного прессинга [70]. Детали жизненного цикла SARS-CoV-2 описаны в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов [10]. Наглядная обобщенная схема (*рис. 1*) репликации нового коронавируса приведена в работе Р.Н. Мингалеева и др. [81].

Подобно другим РНК-вирусам, SARS-CoV-2, адаптируясь к своим новым хозяевам – людям, подвержен генетической эволюции, что приводит к мутациям в вирусном геноме, которые могут изменять патогенный потенциал вируса [5]. В конце 2020 г. появление новых штаммов SARS-CoV-2, представляющих повышенный риск для населения, побудило ВОЗ ввести единую номенклатурную систему классификации и охарактеризовать их как варианты, вызывающие озабоченность (VOCs – variants of concern), представляющие интерес (VOIs – variants of interest) и находящиеся под наблюдением (VUMs), с целью определения приоритетов глобального контроля, а также корректировки действий органов общественного здравоохранения [9]. К категории VOCs относят варианты SARS-CoV-2, имеющие такие доказанные признаки, как повышенная контагиозность, тяжелое течение заболевания, увеличение числа летальных исходов и значительное снижение нейтрализации антителами, образовавшимися в ответ на предыдущую инфекцию или вакцинацию [5]. Варианты, отнесенные к VOIs, требуют постоянного мониторинга на предмет изменения трансмиссивности, тяжести заболевания или антигенных свойств ввиду повышенного эпидемического потенциала и принятия специальных мер, про-



Жизненный цикл коронавирусов. *Поверхность вируса покрыта S-белком, который взаимодействует с рецептором и активирует слияние вируса с мембраной клетки после своего расщепления протеазой, находящейся на поверхности клетки (1). Геномная РНК, попадая внутрь клетки, сразу распознается рибосомой, и происходит трансляция полипротеинов и их процессинг до отдельных неструктурных белков (2). В мембранах эндоплазматической сети происходит формирование двухмембранных везикул (DMV), внутри которых происходит сборка репликазно-транскрипционного комплекса (RTC) (3). Геномная смысловая РНК сначала переводится в антисмысловую форму с образованием геномной и субгеномных РНК (4), а затем в смысловую форму геномной РНК и субгеномных мРНК (5). В эндоплазматической сети с субгеномных мРНК происходит трансляция структурных и дополнительных белков (6). Геномная РНК взаимодействует с N-белком, образуя нуклеокапсид (7), который, объединяясь со структурными белками, формирует вирион (8). Зрелый вирион (9) выводится из клетки путем экзоцитоза (10) [81].*

Рисунок 1. Жизненный цикл SARS-CoV-2 [81]

порциональных степени риска, который они представляют. Для вариантов, относящихся к категории VUMs, также рекомендуется мониторинг, поскольку имеются данные, указывающие на потенциальное влияние на скорость передачи вируса и эффективность лечения, но их доля со временем снизилась до практически нулевого уровня [5].

В ходе пандемии было описано множество вариантов SARS-CoV-2, среди которых в настоящее время ВОЗ рассматривает лишь пять VOCs в соответствии с информацией о развитии эпидемического процесса COVID-19: Альфа (B.1.1.7) – в конце декабря 2020 г. в Великобритании; Бета (B.1.351) – в декабре 2020 г. в Южной Африке; Гамма (P.1) – в начале января 2021 г. в Бразилии; Дельта (B.1.617.2) – в декабре 2020 г. в Индии; Омикрон (B.1.1.529) – в ноябре 2021 г. в Южной Африке, а также ряд их значи-

мых сублиний. Основываясь на результатах сравнительного изучения перекрестной антигенной реактивности, оценки репликации вируса, данных клинических и эпидемиологических исследований, эксперты Технической консультативной группы ВОЗ по эволюции вируса SARS-CoV-2 (TAG-VE – Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution) пришли к единому мнению, что вариант Omicron является наиболее дивергентным VOC на сегодняшний день, составляющий более 98% известных последовательностей. С 15 марта 2023 г. ВОЗ обновила систему отслеживания и рабочие определения вариантов SARS-CoV-2 и стала рассматривать классификацию сублиний Omicron независимо как варианты VOCs, VOIs или VUMs [9, 74].

Основным механизмом передачи возбудителя COVID-19 от человека к человеку является аэрозольный (аспирационный), реализуемый посредством воздушно-капельного пути при тесном контакте с больным коронавирусной инфекцией или бессимптомным носителем SARS-CoV-2 [68]. При кашле и чихании источник возбудителя инфекции создает вокруг себя аэрозоль с каплями респираторного секрета, содержащего вирусные частицы, при контакте с которым у восприимчивого лица происходит контаминация слизистой оболочки (рот и нос) или конъюнктивы (глаза) вирусом. Мелкие капли аэрозоля с аэродинамическим диаметром вируса менее 5 мкм могут сохраняться в воздухе в течение нескольких дней и перемещаться на большие расстояния. Установлено, что вирусная РНК обнаруживается в вытяжных фильтрах, расположенных на расстоянии не менее 50 метров от вентиляционных отверстий палаты пациентов с COVID-19 [54]. Крупные респираторные капли (> 5 мкм) могут оставаться в воздухе лишь короткое время, чтобы нести жизнеспособную вирусную нагрузку, затем капли оседают на поверхности объекта под действием силы тяжести. Диапазон их рассеивания варьирует в зависимости от скорости выдыхаемого воздуха и позволяет перемещаться на расстояние до 7–8 метров при оптимальных условиях температуры и влажности [79]. По данным клинических отчетов медицинских работников, контактировавших с больными COVID-19 без проведения процедур, генерирующих аэрозоль, не выявлено внутрибольничной передачи вируса при соблюдении мер предосторожности и использовании средств индивидуальной защиты [30].

В многочисленных исследованиях был описан также контактный путь передачи SARS-CoV-2, который реализуется через любые предметы, контаминированные респираторными секретами, выделяемыми инфицированными людьми, создавая фомиты (загрязненные поверхности), при соприкосновении с которыми возникает риск заражения. Жизнеспособный вирус SARS-CoV-2 и/или РНК, обнаруженные методом ОТ-ПЦР, могут обнаруживаться на этих поверхностях в течение периодов от нескольких часов до нескольких дней, в зависимости от окружающей среды (включая температуру и влажность) и типа поверхности [19, 59, 79]. Период полураспада SARS-CoV-2 на материалах из нержавеющей стали и пластика обычно составляет до 5 дней, в то время как на пористых поверхностях – от 1–5 часов до 2 дней и уменьшается с повышением температуры [11, 92]. В больничных условиях SARS-CoV-2 был обнаружен на полах, компьютерных мышах, мусорных баках, поручнях больничных коек и в воздухе (на расстоянии до 4 метров от пациентов) [30,59]. Таким образом, наличие РНК SARS-CoV-2 на руках больных и контактных лиц, а также на бытовых поверхностях позволяет рассматривать их как потенциальный источник инфекции [22].

Наряду с доказанными и хорошо документированными путями передачи SARS-CoV-2 обсуждаются и альтернативные варианты инфицирования. Они имеют

меньшую эпидемиологическую значимость, однако могут играть важную роль или даже преобладать в условиях, характеризующихся различными экологическими и социально-экономическими условиями. Проведенные недавно исследования подтверждают возможность заражения коронавирусом фекально-оральным путем, поскольку наличие симптомов желудочно-кишечных инфекций, вызванных COVID-19, при отсутствии поражения респираторного тракта, может быть напрямую связано с употреблением инфицированных продуктов питания и воды [94]. Энтероциты могут быть восприимчивы к SARS-CoV-2 из-за высокого уровня экспрессии АПФ2, являющегося основным рецептором, опосредующим проникновение SARS-CoV-2, что способствует размножению вируса и поражению желудочно-кишечного тракта [94]. Эндоскопическое и гистологическое обследование пациентов с COVID-19 выявило кишечную инфекцию с воспалительной инфильтрацией, которая коррелировала с изменениями в составе кишечной микробиоты и повышенной экспрессией воспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 и IL-18 [93].

Не исключается также возможность вертикальной передачи вируса от матери к плоду, которая теоретически может происходить внутриутробно или в раннем послеродовом периоде. Достоверный диагноз трансплацентарной/врожденной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, требует обнаружения вирусной РНК в тканях плаценты, плода, пуповинной крови и амниотической жидкости с помощью ОТ-ПЦР или метода гибридизации in situ для обнаружения вирусных нуклеокапсидных и спайковых белков [89]. Существует мнение о возможной внутриутробной передаче разных респираторных вирусов (по оценкам, 7,7–21%) [69], однако в случае новой коронавирусной инфекции это является сложной задачей из-за отсутствия стандартизированных диагностических критериев и последовательного сбора данных, включающих продолжительность COVID-19 у матери, динамики вирусной нагрузки и др. [84]. Необходимо проведение масштабных исследований, чтобы получить убедительные доказательства трансплацентарной передачи SARS-CoV-2.

Влияние метеорологических и геоэкологических факторов на пути передачи возбудителя COVID-19 остается до настоящего время предметом научных дискуссий. Одним из наиболее обсуждаемых и влиятельных факторов считается температура, однако результаты научных исследований весьма противоречивы. Так, используя модель логистической регрессии, было выявлено влияние высокой температуры на снижение активности передачи SARS-CoV-2, и, следовательно, частоты случаев заболеваемости и летальных исходов в 154 странах и в 50 штатах США [45]. Противоположные результаты были получены группой ученых на основании метаанализа данных из Университета Джона Хопкинса (США), включавших сведения о развитии эпидемического процесса COVID-19 в странах с различными климатическими условиями. С использованием множественной модели линейной регрессии авторами установлено отсутствие влияния температуры и других метеорологических факторов (относительная влажность воздуха, ультрафиолетовое излучение, скорость ветра и др.) на интенсивность передачи коронавируса [60]. Значительно большее воздействие на развитие пандемии оказали причины, связанные с активностью населения, включая миграцию, демографию (численность населения, возраст, условия проживания и размер семьи), крупные культурные и спортивные мероприятия и др. [82].

По мнению большинства отечественных и зарубежных исследователей, основным фактором, оказавшим влияние на стремительную экспансию COVID-19, явилась глобализация транспортных сообщений между городами и странами. Поскольку

эпидемиологической особенностью аэрозольного механизма с воздушно-капельным путем передачи возбудителя является высокая скорость антропогенного распространения инфекции в человеческой популяции, транспортная инфраструктура способствовала реализации сценария, приведшего к пандемии COVID-19 [3, 13, 45, 82]. Одной из ключевых характеристик данного процесса явилось R0 или базовое репродуктивное число, позволяющее оценить среднее число здоровых неиммунных лиц (восприимчивая популяция), заразившихся от одного источника инфекции (при отсутствии противоэпидемических мероприятий). Считается, что при R0 >1 число инфицированных лиц, по всей вероятности, увеличится, а при R0 <1 передача возбудителя может уменьшиться или прекратиться, однако интерпретировать данный показатель следует с учетом его вариабельности. Так, на начальных этапах эпидемического распространения SARS-CoV-2 в период экспоненциальной фазы роста R0 достигало 5,7 и более, что и определяло резкий рост числа больных в результате так называемой «веерной» передачи в условиях отсутствия ограничительных мероприятий. Проведение противоэпидемических мероприятий оказало прямое воздействие на снижение скорости распространения инфекции, и, соответственно, на снижение значения R0, которое впоследствии рассчитывалось в диапазоне 2,1–2,5, что превышает уровень базового репродуктивного показателя сезонного гриппа (R0 = 1–1,3) и находится на уровне, отмеченном в период пандемии гриппа 1918–1919 гг. в Европе (R0=2–3). По мнению специалистов, в связи со снижением заболеваемости COVID-19 и уменьшением в течение длительного времени числа пациентов в медицинских учреждениях рассчитать достоверно показатель R0 больше не представляется возможным. Например, в Нидерландах последнее значение R0 датировано 11 июля 2023 г. и больше обновляться не будет [13].

Динамика заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в мире к настоящему времени достаточно хорошо охарактеризована. В декабре 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубей, КНР, численность населения 15 млн человек) возникла вспышка пневмонии неясной этиологии, информацию о которой, в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (ММСП, 2005 г.), Национальная комиссия по здравоохранению КНР направила ВОЗ [14]. С середины января 2020 г. наблюдался экспоненциальный рост числа больных в провинциях Китая, но через месяц произошел перелом, когда стремительные темпы роста заболеваемости в других странах значительно превысили таковые в Китае. ВОЗ во временных рекомендациях «Профилактика инфекций и инфекционный контроль при оказании медицинской помощи пациентам с подозрением на новую коронавирусную инфекцию» подтвердила наличие COVID-19 и аэрозольного механизма передачи возбудителя [13]. В последней декаде февраля 2020 г. 28 стран и регионов мира сообщили о подтвержденных случаях заболевания новой коронавирусной инфекцией, позволившие констатировать, что спустя месяц из локальной эпидемической вспышки в несколько десятков человек эпидемический процесс перешел в фазу глобальной пандемии [10]. Список стран-лидеров по количеству выявленных случаев COVID-19 за пределами Китая на первом этапе включал США, Францию, Индию, Великобританию, Бразилию, Германию и др.

Всего за годы пандемии (по состоянию на 05.09.2024) в мире было зарегистрировано свыше 775 млн подтвержденных случаев COVID-19, из которых около 7 млн закончились смертельным исходом [8]. Вероятно, что реальное число переболевших COVID-19 существенно выше, т. к. далеко не все случаи заболевания попадают в офи-

циальную статистику, особенно в странах с неразвитой диагностической инфраструктурой. Разработка и применение средств специфической профилактики вселили надежду на снижение заболеваемости COVID-19, однако, как показал опыт, полагаться на их эффективность в борьбе с пандемией несколько сомнительно, учитывая недоступность глобального применения вакцин, а также высокую мутационную активность SARS-CoV-2 [91]. Оптимальными при возникающей пандемии являются различные стратегии реагирования посредством комбинаций мероприятий общественного здравоохранения, основанных на выявлении больных и контактных лиц, и их изоляции; введении ограничительных и карантинных мер, включая использование средств индивидуальной защиты и физическое дистанцирование; ужесточении пограничного контроля [29, 37]. Хотя это позволило частично сдержать распространение вируса и сохранить работоспособность систем здравоохранения, масштабы последствий пандемии в различных регионах варьировали [20, 87]. Совместными усилиями специалистов из разных стран мира были изучены различные стратегии реагирования на COVID-19, которые были классифицированы на три основные группы: агрессивного сдерживания, подавления и смягчения последствий [87, 91].

Модель **агрессивного подхода**, использованная в Китае, Новой Зеландии, Сингапуре, Австралии и других странах, состояла в стремлении предотвратить передачу инфекции среди населения и добиться элиминации SARS-CoV-2 в течение 28 дней путем осуществления масштабных мероприятий общественного здравоохранения (строгий карантин, популяционное лабораторное тестирование в динамике, сканирование QR-кода для документирования местоположения и времени и пр.). Для смягчения последствий жестких мер правительства стран начали оказывать социальную и финансовую поддержку населению, предприятиям и малому бизнесу, поскольку рассматривали возможность экономического восстановления только путем сдерживания пандемии. После ликвидации инфекции в сообществе меры внутреннего контроля были отменены, и повседневная деятельность возобновилась в основном без ограничений.

Стратегия **подавления** направлена на то, чтобы свести к минимуму число случаев COVID-19, не ожидая прекращения передачи инфекции в сообществе. Модельные исследования показывают, что подавление не может предотвратить эпидемию, но может отсрочить ее до тех пор, пока не будет достигнут популяционный иммунитет путем иммунизации или естественного заражения. Страны, принявшие стратегию подавления (Аргентина, Уганда, США и др.), находили компромисс между мерами общественного здравоохранения и экономическим ростом, делая упор на восстановление экономики в периоды спада. Несмотря на это, многочисленные волны эпидемии и последующее ужесточение ограничений привели к тому, что все страны ввели налоговые стимулы для бизнеса и защиту занятости.

Стратегия **смягчения последствий** направлена на минимизацию последствий пандемии для групп высокого риска, игнорируя при этом передачу инфекции среди других слоев населения. С целью недопущения перегрузки систем здравоохранения страны, выбравшие модель смягчения последствий (Швеция, Великобритания, Бельгия и др.), отказались от развития и укрепления лабораторной базы. После того, как право на тестирование на наличие SARS-CoV-2 было распространено на приоритетные группы, во многих регионах появились сообщения о недостаточном доступе к лабораторной диагностике. Политика отслеживания контактов в ходе пандемии была непоследовательной, а усилия по наращиванию потенциала – запоздалыми.

Например, в Швеции отслеживание контактов было внедрено в начале пандемии, но через несколько недель было прекращено из-за нехватки людских ресурсов. В Великобритании вначале отказались от полного выявления контактных лиц, и система отслеживания была запущена только после получения дополнительного финансирования от правительства в середине 2020 г., однако она функционировала уже не так эффективно, как ожидалось. Впоследствии обе страны приняли меры по усилению эпидемиологического надзора за случаями COVID-19.

Сравнительная характеристика трех стратегических подходов свидетельствует о наличии преимуществ и проблем при их использовании (*табл.*).

По мнению ряда специалистов, агрессивное сдерживание передачи инфекции среди населения является оптимальной стратегией при возникающих пандемиях для снижения заболеваемости/смертности и экономического ущерба и достижимо в отсутствие вакцин и эффективных методов лечения [57, 91]. Тем не менее некоторые из этих ограничений, такие как карантины, оказались экономически и социально неприемлемыми при длительном применении и имели значительные негативные последствия с длительным воздействием на различные общественные сферы, в частности на профилактическую медицину и оказание лечебной помощи населению [21, 63, 85].

Анализ динамики основных проявлений эпидемического процесса указывает на волнообразный характер показателей заболеваемости и смертности, что во многом связано не только с ограничительными мероприятиями и уровнем попу-

***Таблица*. Преимущества и проблемы стратегий реагирования на COVID-19**

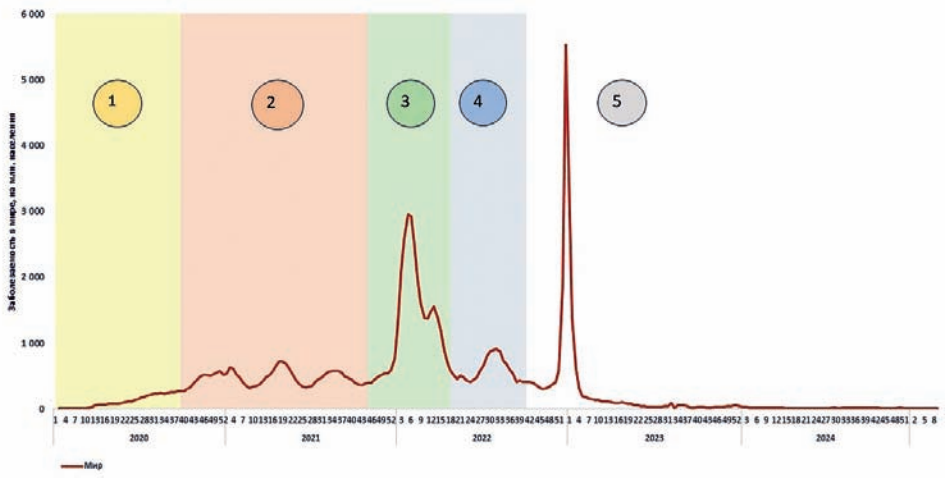
***(адаптировано из статьи Wu S., Neill R., De Foo C., Chua A.Q., Jung A.S., Haldane V. et al. Aggressive containment, suppression, and mitigation of covid-19: lessons learnt from eight countries. BMJ. 2021; 375:e067508*) [91])**

Стратегия	Преимущества	Проблемы
Агрессивное сдерживание	Самый низкий показатель смертности населения. Экономически выгодная инвестиция с длительным положительным эффектом	Требуются инфраструктура и ресурсы для наращивания противоэпидемического потенциала за короткое время [15]. Жесткие ограничения мобильности могут привести к росту безработицы и сокращению доступа к медицинским и другим услугам
Подавление	Снижает нагрузку на систему здравоохранения в краткосрочной перспективе	Ограничения мобильности приводят к сокращению доступа к социальным и медицинским услугам
Смягчение последствий	Сохраняет свободу передвижения и трудовой деятельности	Высокие показатели смертности. Вопреки распространенному мнению, данные меры также приводят к экономическому спаду и его медленному восстановлению

ляционного иммунитета, но и с эволюционным преобразованием возбудителя, что прослеживается на графике динамики заболеваемости и в значительной мере обусловлено сменой геновариантов [1, 10] (*рис. 2*).

Так, в первый год присутствия SARS-CoV-2 в человеческой популяции в его геноме не наблюдалось нуклеотидных замен, которые бы привели к заметным изменениям свойств патогена. Однако, поскольку сохранение возбудителя как биологического вида невозможно без эволюционного развития, началось расширение диапазона гетерогенности популяции коронавируса за счет циркуляции как маловирулентных, так и вирулентных вариантов с последующим стабилизирующим отбором и становлением эпидемического варианта возбудителя [4, 5, 8]. Возникшие мутации изменили аминокислотную последовательность спайкового белка, который после связывания рецептора АПФ2 определяет проникновение вируса в чувствительные клетки человеческого организма, что также повлияло на ход глобальной пандемии COVID-19. Второй этап пандемии COVID-19 на территории большинства государств (с января 2021 г. по настоящее время) обусловлен изменением биологических свойств вируса SARS-CoV-2 с последующей сменой превалирующих (Альфа, Бета, Гамма, Дельта и Омикрон) геновариантов [1, 2].

Следует отметить, что на первом этапе (первая половина 2020 г.) в большинстве стран мира уровень смертельных исходов рос непропорционально быстро по сравнению с заболеваемостью, что, вероятно, вызвано как недостатком диагностиче-



1 – период циркуляции «уханьского» варианта SARS-CoV-2 и его ранних генетических производных.
2 – период появления и распространения варианта Альфа, а также последующее доминирование и пик распространения варианта Дельта.
3 – фаза появления и максимального распространения вариантов Омикрон BA.1 и BA.2.
4 – период доминирования вариантов Омикрон BA.4 и BA.5, включая пик распространения последнего.
5 – этап распространения последующих субвариантов Омикрон, включая BA.5, XBB, и новый подъем, обусловленный вариантами JN.1*.

Рисунок 2. Динамика периодов подъема и спада заболеваемости COVID-19 в мире (на 1 млн населения)

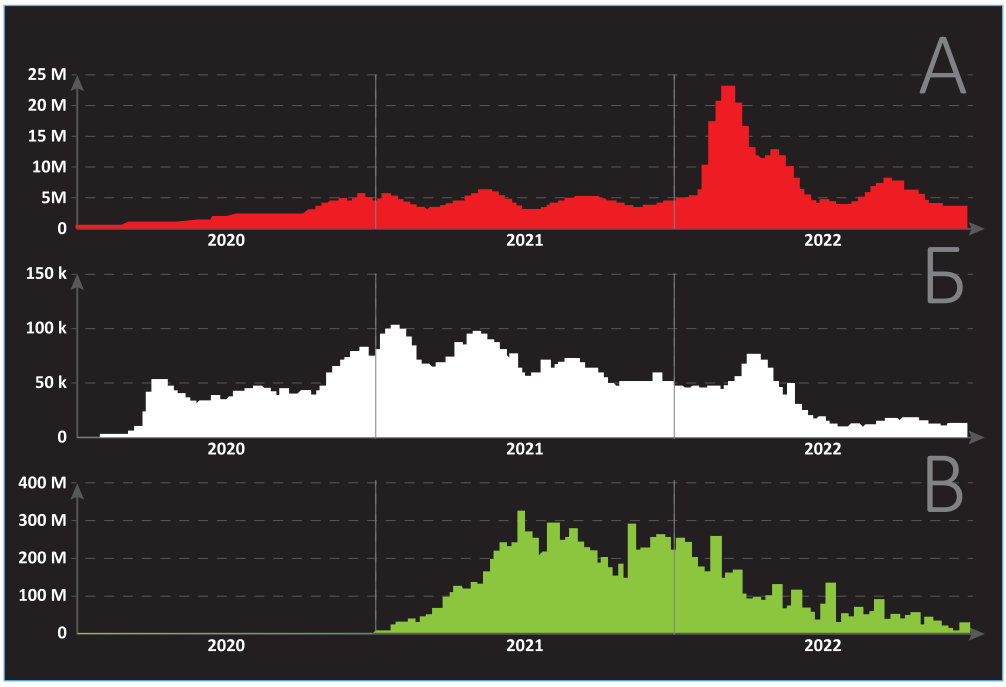


Рисунок 3. Основные характеристики эпидемического процесса COVID-19 в мире с еженедельной оценкой. А – количество выявленных случаев заболевания, Б – количество зарегистрированных случаев смерти, В – количество использованных доз вакцин (*адаптировано с сайта ресурсного центра Медицинского университета Джона Хопкинса. https://coronavirus.jhu.edu/map.html*)

ских тест-систем, позволяющих выявить реальное количество заболевших, так и отсутствием эффективных клинических протоколов лечения пациентов [10]. Фазовая самоперестройка популяции возбудителя привела к снижению как его вирулентности, так и численности, что сопровождалось снижением тяжести заболеваний, числа госпитализированных и умерших больных, что может свидетельствовать о фазе резервационного преобразования [6]. Со второй половины 2020 г. отмечалась корреляция показателей заболеваемости и смертности, а с 2022 г., несмотря на практически пятикратное увеличение зарегистрированных случаев COVID-19, общее число смертельных исходов возрастало не более чем в 1,5 раза, а далее регистрировалось их существенное снижение [10]. Динамика средних показателей заболеваемости и смертности в мире представлена на *рисунке 3*.

Наилучшим подходом к мониторингу эволюции вирусов, обеспечивающим надежную и точную диагностику, является регулярный сбор и секвенирование образцов от инфицированных лиц с целью получения полных последовательностей генома вируса. С начала пандемии COVID-19 ученые и системы здравоохранения в различных странах успешно справились с этой миссией: базы данных сегодня содержат миллионы геномов SARS-CoV-2. Стоит отметить, что в связи с резким увеличением доступных вирусных геномов актуальной становится задача разработки вычислительных методов, которые могут адаптироваться к увеличивающемуся объему данных и вовремя определять наиболее важные варианты для исследований.

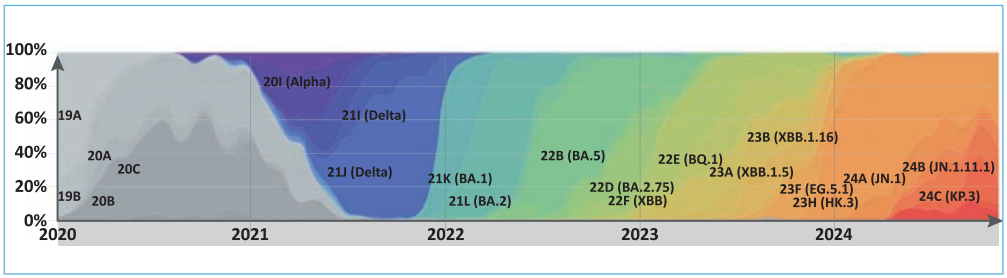


Рисунок 4. Динамика вариантов SARS-CoV-2. Основные эпидемиологически значимые линии и сублинии отмечены разными цветами (*адаптировано с ресурса https://nextstrain.org.*)

Таким образом, важнейшим инструментом в рамках геномного эпидемиологического надзора стал молекулярно-генетический мониторинг [27, 42], имеющий критическое значение для изучения многих быстро эволюционирующих патогенов. Такой мониторинг сейчас активно применяется для изучения эволюции SARS-CoV-2, совершенствования диагностических инструментов и вакцин, а также для оперативного определения и анализа новых вирусных вариантов. Ключевым технологическим достижением во время пандемии SARS-CoV-2 стала разработка системы классификации линий, обеспечивающей относительно универсальную картину генетического разнообразия SARS-CoV-2 с высоким разрешением. Вместе с соответствующим инструментом Pangolin [64] исследователи, клиницисты и политики получили общий язык для обсуждения генетического разнообразия SARS-CoV-2, без необходимости генерировать или интерпретировать филогенез. В 2020 г. были введены и другие классификационные системы, включая систему Nextstrain [53], целью которой стало более глубокое описание филогении.

Основной интерес в анализе вариантов вирусных последовательностей представляют мутации в S-белке, так как весной 2020 г. было отмечено, что они ассоциируются с повышенной вирусной нагрузкой и находятся под положительным отбором [42]. С тех пор, с появлением вариантов Альфа, Бета и Дельта, было обнаружено, что мутации в спайковом белке, такие как N439R, N501Y, E484K, D614G, P681H и другие, увеличивают аффинность к рецептору АПФ2, ослабляют связывание с антителами и усиливают вирусную репликацию [33, 46, 73]. Также сообщалось, что высокотрансмиссивный вариант Омикрон содержит многочисленные мутации в N-концевом домене (NTD) и рецептор-связывающем домене (RBD). Это привело к высокому уровню антигенного ускользания вируса, частичной или полной устойчивости к большинству существующих терапевтических моноклональных антител и, в значительной степени, к снижению связывания и нейтрализации поликлональными антителами, образующимися в ответ на предыдущую инфекцию или вакцинацию [62, 71]. Однако эти мутации также вызывают различия в темпах распространения генетических вариантов коронавируса в разных странах (*рис. 4*).

Так, преимущество варианта Альфа в передаче вируса в США составило 40–50% [83], что совпадает с данными из Великобритании и Нидерландов. В США он быстро стал преобладающим, вытеснив другие линии, до момента появления варианта Дельта в апреле 2021 г. В отличие от США, в Бразилии вариант Альфа циркулировал

с очень низкой распространенностью, в то время как вариант Гамма оставался доминирующим в стране [31], вплоть до появления Дельты. Схожим образом в ЮАР продолжал распространяться вариант Бета, а вариант Альфа так и не стал доминирующим. В то время как варианты Бета и Гамма смогли превзойти Альфу в Южной Африке и Бразилии, соответственно, вариант Гамма достиг максимальной распространенности лишь в 8% в США только в мае 2020 г., а вариант Бета вообще определялся менее чем в 1% случаев. В России циркуляция варианта Альфа максимально составляла 21% в марте 2021 г., Бета – единичные проценты, а вариант Гамма вообще практически не выявляли.

Дельта-вариант SARS-CoV-2 впервые был обнаружен в штате Махараштра (Индия) в декабре 2020 г. [78]. По данным исследований, он на 40–60% более заразен, чем вариант Альфа [28, 72], и, по-видимому, снижает эффективность вакцин по сравнению с другими штаммами [52]. Даже когда глобальные усилия по вакцинации против COVID-19 активизировались, вариант Дельта вызвал новую волну заболеваний по всему миру. По мере дальнейшего распространения генетическое разнообразие варианта Дельта росло, и уже к маю 2022 г. было идентифицировано более 200 сублиний [25].

В начале ноября 2021 г. группами геномного эпидемиологического надзора в ЮАР и Ботсване был впервые обнаружен вариант Омикрон (B.1.1.529), содержащий более 30 мутаций в спайковом белке. Этот вариант был связан с быстрым ростом числа инфекций в провинции Гаутенг (ЮАР), а уже через 3 дня после загрузки первого генома был отнесен ВОЗ к категории VOC [80]. Скорость проникновения варианта в популяцию стремительно нарастала: в течение 3 недель он был обнаружен в 87 странах, к маю 2022 г. распространенность Омикрона в мире превысила 95%, а в 2023 г. иные варианты SARS-CoV-2 практически не встречались. Дальнейшее распространение варианта Омикрон привело к появлению множества сублиний. Следует вновь подчеркнуть значительные географические различия в относительной распространенности новых сублиний Омикрона, например, таких как BA.2.12.1, BA.4, BA.5 и др., а также отметить тот факт, что в исследованиях *in vitro* по нейтрализации антител, вызванных предыдущей инфекцией BA.1, они уклонялись от действия антител. Наблюдаемое ускользание от иммунного надзора было выше, чем для BA.2 [40], что указывает на возможность того, что эти варианты привели к новому всплеску инфекций. В целом вариант Омикрон превзошел по контагиозности все предшествующие варианты SARS-CoV-2 (*рис. 4*) и в настоящее время является доминирующей линией во всем мире [50].

Графическое изображение глобального распространения различных вариантов SARS-CoV-2 в течение всей пандемии COVID-19 представлено на *рисунке 4*. Рост числа случаев заболевания в начале 2022 г. во многих странах был связан с появлением варианта Омикрон BA.1, который вскоре был вытеснен новым субвариантом BA.2, имеющим большое число отличий. Последующее появление летом 2022 г. варианта Омикрон BA.5 привело к очередному всплеску заболеваемости в ряде стран. К концу 2022 г. и в 2023 г. появились новые высококонтагиозные варианты, такие как BQ.1* (подвариант BA.5), что свидетельствует о постоянно меняющейся и сложной эволюции SARS-CoV-2. Примечательно, что в начале 2023 г. вновь появился ранее встречавшийся штамм в новой форме, такой как Омикрон BA.2, который вновь проявился в виде рекомбинанта XBB* и стал доминирующим на протяжении большей части 2023 г. В конце 2023 г. активное распространение начал вариант Омикрона BA.2.86,

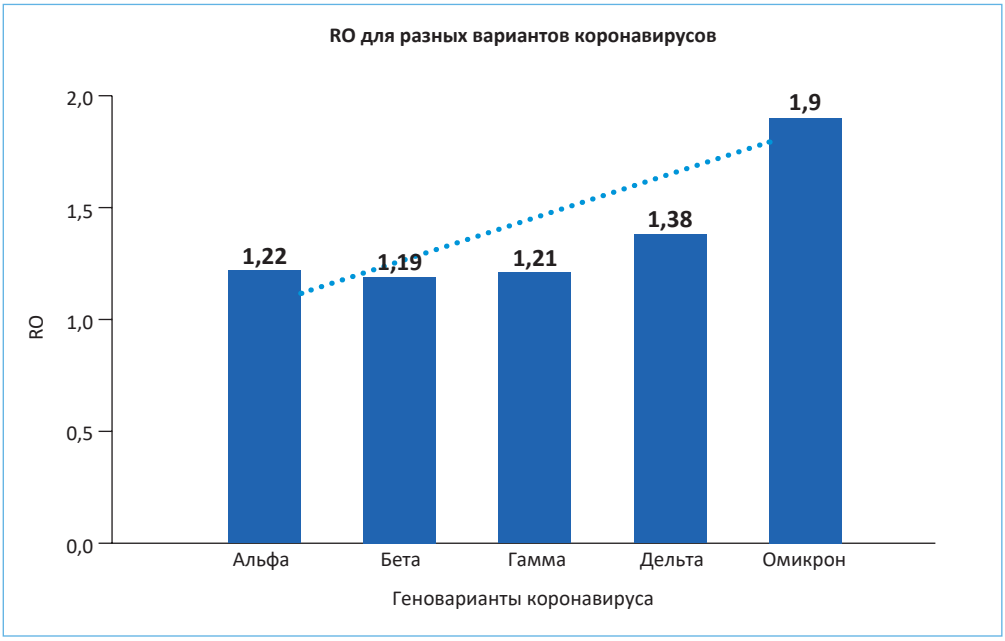


Рисунок 5. Сравнительная характеристика показателя трансмиссивности различных геновариантов SARS-CoV-2

сублинии которого продолжают доминирование в большинстве стран в настоящее время (сентябрь 2024 г.) [8].

Эволюция вируса происходит непрерывно, и в рамках линии XBB появились такие заметные варианты, как XBB.1.5 («Kraken»), XBB.1.16 («Arcturus») и XBB.1.9.2.1 (EG.5, «Eris»). Примечательно, что появление варианта «Eris» совпало со всплеском заболеваемости во многих странах в начале осени 2023 г. К концу августа был идентифицирован новый вариант SARS-CoV-2 – BA.2.86 («Пирола»). Этот вариант имеет несколько дополнительных мутаций по сравнению с предыдущими вариантами Омикрона. В частности, генетическая структура BA.2.86 отличается более чем на 30 аминокислот от BA.2 и более чем на 35 аминокислот от доминирующего варианта XBB.1.5 («Kraken»), распространенного в большинстве стран мира на протяжении большей части 2023 г. Эти генетические различия примерно соответствуют различиям между исходным Омикроном (BA.1) и более ранними вариантами, такими как Дельта (B.1.617.2). 17 августа 2023 г. Всемирная организация здравоохранения отметила BA.2.86 как вариант, требующий мониторинга [8].

Независимо от доминирования предыдущих вариантов, следует подчеркнуть, что все пять VOC появились отдельно друг от друга. Учитывая стохастичность этого явления, прогнозирование появления следующего VOC едва ли возможно. Тем не менее постоянный мониторинг изменчивости геномов циркулирующих линий имеет критическое значение, особенно в свете продолжающейся глобальной распространенности и эволюции SARS-CoV-2. Нельзя не отметить, что усилия в области секвенирования во время пандемии COVID-19 были исключительными как по объему анализируемых образцов (уже более 16 млн последовательностей), так и

по количеству участвующих стран. Всего за два месяца после публикации первой последовательности SARS-CoV-2 Китайским Центром по контролю заболеваний 11 января 2020 г. еще 25 стран разместили хотя бы одну последовательность в базе данных GISAID.

Индустриально развитые страны были готовы к проведению секвенирования нового вируса, в то время как многие развивающиеся страны, особенно в Африке и регионе Карибского моря, использовали кризисную ситуацию пандемии для ускоренного развития своих возможностей в этом направлении. В 2021 г. благодаря объемным инвестициям Африканский Центр по контролю и профилактике заболеваний (African CDC) основал и поддерживал десяток центров секвенирования на континенте [76]. Эффективность этих инвестиций стала заметна: если в апреле 2020 г. только 20 из 55 африканских стран имели способность к секвенированию SARS-CoV-2, то к 2022 г. их число увеличилось до 39. В целом с 2020 по 2021 г. качество и скорость секвенирования заметно улучшились [76, 88]. Похожую динамику можно было наблюдать и в странах Карибского региона, где до пандемии возможности для геномного исследования были ограничены. В конце 2020 г. Университет Вест-Индии в Тринидаде и Тобаго внедрил технологию секвенирования ONT MinION, обеспечив поддержку для 17 стран, входящих в Карибское агентство по здравоохранению (CARPHA), до тех пор, пока в декабре 2021 г. CARPHA не создало центры. Теперь как минимум 8 из 30 островов Карибского региона имеют возможность секвенировать SARS-CoV-2 и проводить собственные исследования. Во всем мире к сентябрю 2022 г. более 3500 лабораторий из 216 стран произвели секвенирование SARS-CoV-2 и поделились данными через международные базы данных, такие как GISAID, что способствовало появлению тысяч публикаций, посвященных динамике и эволюции вирусов. Важно отметить, что подобные работы описывают открытие новых вариантов с оценкой их трансмиссивности и свойств иммунного ускользания, а также прогнозируемых функциональных характеристик в режиме, близком к реальному времени [49, 56, 88]. К сожалению, в последнее время во многих странах мира существенно снижаются усилия по мониторингу вариантов SARS-CoV-2 после того, как ВОЗ официально объявила об окончании пандемии COVID-19 в мае 2023 г. Сейчас основная задача должна заключаться в том, чтобы не потерять финансовые и инфраструктурные инвестиции, использованные для борьбы с новой коронавирусной инфекцией, и использовать их в системе быстрого реагирования при возможном возникновении следующей пандемии.

Централизованное секвенирование на национальном или региональном уровне позволяет решить многие из перечисленных выше проблем. Основным его преимуществом является концентрация финансирования. Многие из наиболее успешных консорциумов секвенирования были построены на основе тесного сотрудничества, включая центры секвенирования, а также сети партнеров в области общественного здравоохранения, клинической и академической медицины. Такое сотрудничество необходимо поддерживать и в будущем, чтобы результаты секвенирования были связаны с общественным здравоохранением. Крупные, хорошо финансируемые центры могут привлекать лучших специалистов в регионе, концентрируя опыт в одной области и обеспечивая успешное сотрудничество. Наконец, эффективность работы центров секвенирования распространяется и на отбор образцов. При «нисходящем» охвате становится возможным отбирать репрезентативные клинические образцы с учетом местоположения и времени, что позволяет при меньших ресурсах определить большее вирусное разнообразие в регионе.

Свою эффективность в регионах продемонстрировал геномный надзор за сточными водами. Этот подход был широко апробирован для мониторинга передачи SARS-CoV-2 и выявления его вариантов [39, 61]. Несмотря на преимущества данного метода, важно подчеркнуть, что нелинейная зависимость между клиническими случаями и количеством вируса в сточных водах специфична для конкретного патогена и поэтому не является тривиальной для правильной интерпретации.

Наблюдение на региональном уровне может быть дополнительно усилено за счет мониторинга международных поездок. Это позволяет обследовать соседние страны на пограничных пунктах или даже осуществлять глобальный мониторинг на крупных транспортных узлах. Такой подход крайне важен, особенно если страна не в состоянии осуществлять собственный геномный надзор. Например, с помощью тестирования и секвенирования путешественников, прибывающих во Флориду (США), в 2017 г. была выявлена незарегистрированная вспышка вируса Зика на Кубе – спустя целый год после предполагаемого окончания эпидемии [34]. В сочетании с передовыми филодинамическими методами, позволяющими интегрировать данные о поездках в поиск мест расположения предковых узлов [44], эти данные становятся бесценными. Однако в отсутствие локального мониторинга, опираясь только на данные о поездках, можно получить лишь ограниченное представление о локально циркулирующих линиях и динамике передачи.

Глобальная сеть геномного эпидемиологического надзора за вирусами способна дать практические рекомендации для систем здравоохранения. Мониторинг эндемичных вирусов, таких как респираторно-синцитиальный (RSV), Денге и Ласса, с помощью геномных технологий может: (1) обеспечить исходное генетическое разнообразие для разработки стратегий вмешательства, например, создания поливалентных вакцин; (2) отслеживать эффективность вакцин или других мер борьбы на уровне генотипов; (3) выявлять появление новых вариантов в качестве раннего предупреждения о росте заболеваемости; (4) прояснить глобальную динамику; и (5) отслеживать изменения в путях передачи. Глобальный геномный надзор обеспечивает технологическое решение современной проблемы, т. к. болезни не признают границ. Уже сейчас понятно, что в условиях растущей глобализации, урбанизации, вырубки лесов и изменения климата новые вирусы будут распространяться все чаще и быстрее [9].

Все вышеперечисленное в рамках пандемии COVID-19 побудило научное сообщество к созданию множества программ для быстрого доступа к мировым данным, таких как SARS-CoV-2 Assessment of Viral Evolution (SAVE) Национального института аллергии и инфекционных заболеваний США (NIAID) [5, 26], Консорциум COVID-19 Genomics UK (COG UK; COVID-19 Genomics UK Consortium, 2019), Российская платформа для агрегирования информации о геномах вирусов VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia) и другие. Вирусные геномы от миллионов инфицированных людей по всему миру были определены и внесены в геномные базы данных [23], такие как Национальный центр биотехнологических инноваций (NCBI) GenBank [67], Глобальная инициатива по обмену данными о птичьем гриппе (GISAID) [41] и Ресурсный центр бактериальной и вирусной биоинформатики [58], предоставляя беспрецедентное количество геномов SARS-CoV-2: по состоянию на 11 октября 2023 г., в базе данных EpiCoV, размещенной в рамках GISAID Data Science Initiative, было представлено более 16 млн консенсусных последовательностей. Эти данные позволили исследователям выявлять мутации, находящиеся под положительным или отрицательным

отбором путем оценки частоты встречаемости синонимичных и несинонимичных нуклеотидных замен, определения мутационных драйверов эволюции путем моделирования роста как линейной комбинации эффектов отдельных мутаций [51, 56].

Создание всемирных сетей геномного надзора за вирусами может сыграть ключевую роль в регулярном отслеживании эволюции вирусов и характера их передачи как во время вспышек, так и в межсезонный период, что поможет в борьбе с эпидемиями. Вместо того чтобы начинать все заново, мы должны использовать достижения в области технологий секвенирования, опираясь на инициативы, связанные с вирусами гриппа, ВИЧ, реагированием на вспышки и, в частности, пандемию COVID-19. Развитие общепринятых систем классификации генотипов и линий патогенов позволит упорядочить вирусную терминологию, повысив удобство использования и согласованность данных. Кроме того, создание более эффективных методов справедливого обмена данными повысит их доступность и эффективность использования. Эта работа требует всесторонней поддержки со стороны государственных органов, неправительственных организаций и биотехнологического сектора путем постоянных инвестиций и развития геномного эпидемиологического мониторинга, что позволит изменить подход к решению эпидемиологических проблем в мировом здравоохранении.

Литература

1. Акимкин В.Г. Эпидемиология и диагностика COVID-19. Мониторинг эволюционных изменений вируса SARS-Cov-2. Вестник Российской академии наук. 2022;92(7):647-653. DOI: 10.31857/S0869587322070027.
2. Акимкин В.Г., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В., и др. Молекулярно-генетический мониторинг и технологии цифровой трансформации в современной эпидемиологии. Вестник РАМН. 2023;78(4):363–369. DOI: doi.org/10.15690/vramn13672.
3. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семененко Т.А., Плоскирева А.А., Дубоделов Д.В., Тиванова Е.В. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021; 76(4): 412–22. https://doi.org/10.15690/vramn1505.
4. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(3):269–286. DOI: 10.36233/0372-9311-276.
5. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(4):381–396. DOI: 10.36233/0372-9311-295
6. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Дубоделов Д.В. и др. Теория саморегуляции паразитарных систем и COVID-19. Вестник РАМН. 2024;79(1):33–41. DOI: 10.15690/vramn11607
7. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Углева С.В. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77. – №4. – С. 254-260. DOI: 10.15690/vramn2121.

8. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Хафизов К.Ф. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2024;101(2):163–172. DOI: 10.36233/0372-9311-507.
9. Гасанов Г.А. Проявления эпидемического процесса и пути оптимизации эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на примере Московской области: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2024. – 24 с.
10. Гущин В.А. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг и оценка эффективности средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции: COVID-19: Автореф. дис. докт. биол. наук. – Москва, 2024. – 48 с.
11. Ильичева Т.Н., Нетесов С.В., Гуреев В.Н. COVID-19, грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции: этиология, иммунопатогенез, диагностика и лечение. Часть I. COVID-19 и грипп. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2022; 40(1): 3–11. DOI: 10.17116/molgen2022400113.
12. Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(4):4-15. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15.
13. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. Проблемы особо опасных инфекций. 2020;1:6–13. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.
14. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противоэпидемическими мероприятиями в мире и Российской Федерации. Проблемы особо опасных инфекций. 2020;2:6–12. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12.
15. Репин Т.М. Характеристика эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции у медицинских работников и эффективность специфической и неспецифической профилактики: диссертация … кандидата медицинских наук: 3.2.2.
16. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020;10(2): 221–46. DOI: 10.15789/2220-7619-HOI-1412.
17. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – №3. – С. 421–445. doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473.
18. Akkız H. The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Concern. Front Med (Lausanne). 2022 May 20;9:849217. DOI: 10.3389/fmed.2022.849217.
19. Arienzo A, Gallo V, Tomassetti F, Pitaro N, Pitaro M, Antonini G. A narrative review of alternative transmission routes of COVID 19: what we know so far. Pathog Glob Health. 2023;23:1-15. DOI: 10.1080/20477724.2023.2228048.
20. Bedford J, Enria D, Giesecke J, Heymann DL, Ihekweazu C, Kobinger G. et al. WHO Strategic and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: towards controlling of a pandemic. Lancet. 2020;395(10229):1015-1018. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30673-5.
21. Cai QY, Yang Y, Ruan LL, Wang DD, Cui HL, Yang S. et al. Effects of COVID-19 home quarantine on pregnancy outcomes of patients with gestational diabetes mellitus: a retrospective cohort study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2023;36(1):2193284. DOI: 10.1080/14767058.2023.2193284.

22. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 32150360.
23. Chiara M, Horner DS, Gissi C, Pesole G. Comparative Genomics Reveals Early Emergence and Biased Spatiotemporal Distribution of SARS-CoV-2. Mol Biol Evol. 2021;38(6):2547-2565. DOI: 10.1093/molbev/msab049.
24. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Worldometers. Available at: https://www.worldometers.info/coronavirus . (accessed 21.09.2023).
25. Cov-Lineages. 2023. https://cov-lineages.org/lineage_list.html.
26. DeGrace MM, Ghedin E, Frieman MB, Krammer F, Grifoni A, Alisoltani A. et al. Defining the risk of SARS-CoV-2 variants on immune protection. Nature. 2022;605(7911):640-652. DOI: 10.1038/s41586-022-04690-5.
27. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. Crit Care. 2020;24(1):179. DOI: 10.1186/s13054-020-02902-w.
28. Dhar MS, Marwal R, Vs R et al. Genomic characterization and epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India. Science. 2021;374(6570):995-999. DOI: 10.1126/science.abj9932.
29. Dropkin G. COVID-19 UK Lockdown Forecasts and R0. Front Public Health. 2020;8:256. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00256.
30. Durante-Mangoni E, Andini R, Bertolino L, Mele F, Bernardo M, Grimaldi M. et al. Low rate of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spread among health-care personnel using ordinary personal protection equipment in a medium-incidence setting. Clin Microbiol Infect. 2020;26(9):1269-1270. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.04.042.
31. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S. et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. Science. 2021. DOI: 10.1126/science.abh2644.
32. Ge H, Wang X, Yuan X et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(6):1011-1019. DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z.
33. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. Cell Host Microbe. 2021;29(3):463-476.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2021.02.003.
34. Grubaugh ND, Saraf S, Gangavarapu K, Watts A, Tan AL, Oidtman RJ. et al. Travel Surveillance and Genomics Uncover a Hidden Zika Outbreak during the Waning Epidemic. Cell. 2019; 178(5):1057-1071.e11. DOI: 10.1016/j.cell.2019.07.018.
35. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L. et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China. Emerg Infect Dis. 2020;26(7):1583-1591. DOI: 10.3201/eid2607.200885.
36. Han Q, Bragazzi N, Asgary A, Orbinski J, Wu J, Kong JD. Estimation of epidemiological parameters and ascertainment rate from early transmission of COVID-19 across Africa. R Soc Open Sci. 2023;10(9):230316. DOI: 10.1098/rsos.230316.
37. Haug N, Geyrhofer L, Londei A, Dervic E, Desvars-Larrive A, Loreto V, Pinior B, Thurner S, Klimek P. Ranking the effectiveness of worldwide COVID-19 government interventions. Nat Hum Behav. 2020;4(12):1303-1312. DOI: 10.1038/s41562-020-01009-0 https://coronadashboard.government.nl/verantwoording/reproductiegetal. (accessed 28.09.2023).
38. Kadam SB, Sukhramani GS, Bishnoi P, Pable AA, Barvkar VT. SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. J Basic Microbiol. 2021;61(3):180-202. DOI: 10.1002/jobm.202000537.

39. Karthikeyan S, Levy JI, De Hoff P, Humphrey G, Birmingham A, Jepsen K. et al. Wastewater sequencing reveals early cryptic SARS-CoV-2 variant transmission. Nature. 2022; 609(7925):101-108. DOI: 10.1038/s41586-022-05049-6.
40. Khan K, Karim F, Cele S, Reedoy K, San JE, Lustig G. et al. Omicron infection enhances Delta antibody immunity in vaccinated persons. Nature. 2022; 607(7918):356-359. DOI: 10.1038/s41586-022-04830-x.
41. Khare S, Gurry C, Freitas L et al. GISAID's Role in Pandemic Response. China CDC Wkly. 2021;3(49):1049-1051. DOI: 10.46234/ccdcw2021.255.
42. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell. 2020;182(4):812-827.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
43. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020;55(3):105924. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924.
44. Lemey P, Hong SL, Hill V et al. Accommodating individual travel history and unsampled diversity in Bayesian phylogeographic inference of SARS-CoV-2. Nat Commun. 2020;11(1):5110. DOI: 10.1038/s41467-020-18877-9.
45. Li M, Zhang Z, Cao W, Liu Y, Du B, Chen C et al. Identifying novel factors associated with COVID-19 transmission and fatality using the machine learning approach. Sci Total Environ. 2021;764:142810. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.142810.
46. Liu X, Huang J, Li C, Zhao Y, Wang D, Huang Z, Yang K. The role of seasonality in the spread of COVID-19 pandemic. Environ Res. 2021;195:110874. DOI: 10.1016/j.envres.2021.110874.
47. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. J Travel Med. 2020;27(2):taaa021. DOI: 10.1093/jtm/taaa021.
48. Luo Y, Li Y, Xiao S, Lei H. Comparative analysis of inflight transmission of SARS-CoV-2, influenza, and SARS-CoV-1. Epidemiol Infect. 2023;151:e111. DOI: 10.1017/S0950268823001012.
49. Maher AK, Burnham KL, Jones EM, Tan MMH, Saputil RC, Baillon L. et al. Transcriptional reprogramming from innate immune functions to a pro-thrombotic signature by monocytes in COVID-19. Nat Commun. 2022;13(1):7947. DOI: 10.1038/s41467-022-35638-y.
50. Manathunga SS, Abeyagunawardena IA, Dharmaratne SD. A comparison of transmissibility of SARS-CoV-2 variants of concern. Virol J. 2023;20(1):59. DOI: 10.1186/s12985-023-02018-x.
51. Martin DP, Lytras S, Lucaci AG, Maier W, Grüning B, Shank SD. et al. Selection Analysis Identifies Clusters of Unusual Mutational Changes in Omicron Lineage BA.1 That Likely Impact Spike Function. Mol Biol Evol. 2022;39(4):msac061. DOI: 10.1093/molbev/msac061
52. Mlcochova P, Kemp SA, Dhar MS, Papa G, Meng B, Ferreira I. et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. Nature. 2021;599(7883):114-119. DOI: 10.1038/s41586-021-03944-y.
53. Nextstrain. Available at: https://nextstrain.org (accessed 25.09.2023).
54. Nissen K, Krambrich J, Akaberi D et al. Long-distance airborne dispersal of SARS-CoV-2 in COVID-19 wards. Sci Rep. 2020;10(1):19589. DOI: 10.1038/s41598-020-76442-2.
55. Novel Coronavirus – China. Disease outbreak news: Update 12 January 2020. Available at: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233 (accessed 25.09.2023).
56. Obermeyer F, Jankowiak M, Barkas N et al. Analysis of 6.4 million SARS-CoV-2 genomes identifies mutations associated with fitness. Science. 2022;376(6599):1327-1332. DOI: 10.1126/science.abm1208.

57. Oliu-Barton M, Pradelski BSR, Aghion P et al. SARS-CoV-2 elimination, not mitigation, creates best outcomes for health, the economy, and civil liberties. Lancet. 2021;397(10291):2234-2236. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00978-8.
58. Olson RD, Assaf R, Brettin T, Conrad N, Cucinell C, Davis JJ. et al. Introducing the Bacterial and Viral Bioinformatics Resource Center (BV-BRC): a resource ombining PATRIC, IRD and ViPR. Nucleic Acids Res. 2023;51:D678–D689. https://doi.org/10.1093/nar/gkac1003.
59. Ong S, Tan Y, Chia P et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. JAMA. 2020;323(16):1610-1612. DOI: 10.1001/jama.2020.3227.
60. Pan J, Yao Y, Liu Z et al. Warmer weather unlikely to reduce the COVID-19 transmission: An ecological study in 202 locations in 8 countries. Sci Total Environ. 2021;753:142272. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2020.142272.
61. Peccia, J., Zulli, A., Brackney, D.E. et al. Measurement of SARS-CoV-2 RNA in wastewater tracks community infection dynamics. Nat Biotechnol. 2020;38:1164–1167. https://doi.org/10.1038/s41587-020-0684-z.
62. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. Nature. 2022;602(7898):671-675. DOI: 10.1038/s41586-021-04389-z.
63. Pley CM, McNaughton AL, Matthews PC, Lourenço J. The global impact of the COVID-19 pandemic on the prevention, diagnosis and treatment of hepatitis B virus infection. BMJ Glob Health. 2021;6(1):e004275. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-004275.
64. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nat Microbiol. 2020;5(11):1403-1407. DOI: 10.1038/s41564-020-0770-5.
65. Reproduction number. Available at: https://coronadashboard.government.nl/verantwoording/reproductiegetal.(accessed 28.09.2023).
66. Sanche S, Lin YT, Xu C et al. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Emerg Infect Dis. 2020;26(7):1470-1477. DOI: 10.3201/eid2607.200282.
67. Sayers EW, Bolton EE, Brister JR, Canese K, Chan J, Comeau DC. et al. Database resources of the national center for biotechnology information. Nucleic Acids Res. 2022;50(D1):D20-D26. DOI: 10.1093/nar/gkab1112.
68. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. Viruses. 2021;13(2):202. DOI: 10.3390/v13020202.
69. Sharps MC, Hayes DJL, Lee S, Zou Z, Brady CA, Almoghrabi Y. et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Placenta. 2020;101:13-29. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.08.018.
70. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res. 2020;24:91-98. DOI: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
71. Sievers C, Zacher B, Ullrich A et al. SARS-CoV-2 Omicron variants BA.1 and BA.2 both show similarly reduced disease severity of COVID-19 compared to Delta, Germany, 2021 to 2022. Euro Surveill. 2022;27(22):2200396. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200396.
72. SPI-M-O: Consensus Statement on COVID-19 (Assets Publishing Service UK, 2021).
73. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK et al. Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding. Cell. 2020;182(5):1295-1310.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2020.08.012.

74. Statement on the update of WHO's working definitions and tracking system for SARS-CoV-2 variants of concern and variants of interest. Available at: https://www.who.int/news/item/16-03-2023-statement-on-the-update-of-who-s-working-definitions-and-tracking-system-for-sars-cov-2-variants-of-concern-and-variants-of-interest (accessed 21.09.2023).
75. Technical Advisory Group on SARS-CoV-2 Virus Evolution. Available at: https://www.who.int/groups/technical-advisory-group-on-sars-cov-2-virus-evolution (accessed 21.09.2023).
76. Tegally H, San JE, Cotten M et al. The evolving SARS-CoV-2 epidemic in Africa: Insights from rapidly expanding genomic surveillance. Science. 2022;378(6615):eabq5358. DOI: 10.1126/science.abq5358.
77. Temmam S, Vongphayloth K, Baquero E, Munier S, Bonomi M, Regnault B. et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. Nature. 2022;604(7905):330-336. DOI: 10.1038/s41586-022-04532-4.
78. Tracking of hCov-19 variants. GISAID. 2023. https://www.gisaid.org/hcov19-variants/
79. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN. et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020;382(16):1564-1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
80. Viana R, Moyo S, Amoako DG, Tegally H, Scheepers C, Althaus CL et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. Nature. 2022;603(7902):679-686. DOI: 10.1038/s41586-022-04411-y.
81. Мингалеева Р.Н., Нигматулина Н.А., Шарафетдинова Л.М. и др. Биология коронавируса SARS-CoV-2. БИОХИМИЯ. 2022;87(12):2046-2064. DOI: https://doi.org/10.31857/S032097252212020X
82. Wang D, Wu X, Li C, Han J, Yin J. The impact of geo-environmental factors on global COVID-19 transmission: A review of evidence and methodology. Sci Total Environ. 2022;826:154182. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.154182.
83. Washington NL, Gangavarapu K, Zeller M et al. Emergence and rapid transmission of SARS-CoV-2 B.1.1.7 in the United States. Cell. 2021;184(10):2587-2594.e7. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.052.
84. Watkins JC, Torous VF, Roberts DJ. Defining Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Placentitis. Arch Pathol Lab Med. 2021;145(11):1341-1349. DOI: 10.5858/arpa.2021-0246-SA.
85. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: https://covid19.who.int/ (accessed 25.09.2024).
86. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51; 2020. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475 (accessed 21.09.2024).
87. Wilasang C, Sararat C, Jitsuk NC et al. Reduction in effective reproduction number of COVID-19 is higher in countries employing active case detection with prompt isolation. J Travel Med. 2020;27(5):taaa095. DOI: 10.1093/jtm/taaa095.
88. Wilkinson E, Giovanetti M, Tegally H et al. A year of genomic surveillance reveals how the SARS-CoV-2 pandemic unfolded in Africa. Science. 2021;374(6566):423-431. DOI: 10.1126/science.abj4336.
89. World Health Organization Definition and Categorization of the Timing of Mother-to-Child Transmission of SARS-CoV-2: Scientific Brief. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-mother-to-child-transmission-2021.1. (accessed 16.12.2024).

90. Wu S, Neill R, De Foo C, Chua AQ, Jung AS, Haldane V et al. Aggressive containment, suppression, and mitigation of covid-19: lessons learnt from eight countries. BMJ. 2021;375:e06750.
91. Wu S, Neill R, De Foo C et al. Aggressive containment, suppression, and mitigation of covid-19: lessons learnt from eight countries. BMJ. 2021;375:e067508. DOI: 10.1136/bmj-2021-067508.
92. Xu J, Xu C, Chen R et al. Stability of SARS-CoV-2 on inanimate surfaces: A review. Microbiol Res. 2023;272:127388. DOI: 10.1016/j.micres.2023.127388.
93. Yantiss RK, Qin L, He B et al. Intestinal abnormalities in patients with SARS-CoV-2 infection: histopathologic changes reflect mechanisms of disease. Am J Surg Pathol. 2022;46(1):89–96. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001755.
94. Zang R, Gomez Castro MF, McCune BT, et al. TMPRSS2 and TMPRSS4 promote SARS-CoV-2 infection of human small intestinal enterocytes. Sci Immunol. 2020;5(47):eabc3582. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc3582.
95. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. Current Biology. 2020;30(7):1346-1351.e2. DOI: 10.1016/j.cub.2020.03.022.
96. Zhou X, Ma X, Gao S, Ma Y, Gao J, Jiang H. et al. Measuring the worldwide spread of COVID-19 using a comprehensive modeling method. BMC Med Inform Decis Mak. 2023;21(Suppl 9):384. DOI: 10.1186/s12911-023-02213-4.

Вернуться к содержанию

1.4. Эпидемиология COVID-19 в России

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0003-4228-9044

Семененко Татьяна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0002-6686-9011

Углева Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, руководитель научно-аналитического отдела ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0002-1322-0155

Хафизов Камиль Фаридович, к.б.н., заведующий лабораторией геномных исследований ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0001-5524-0296

Дубоделов Дмитрий Васильевич, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0003-3093-5731

Береговых Роман Михайлович, специалист по анализу и обработке данных ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0009-0000-3956-2148

В Российской Федерации (РФ) первый случай заболевания COVID-19 был зарегистрирован на границе с Китайской Народной Республикой в конце января 2020 г., а первый случай проникновения SARS-CoV-2 в Европейский регион страны (из Италии в Москву) был зафиксирован 2 марта 2020 г. Эпидемия началась в крупнейших мегаполисах страны в конце марта 2020 г., захватывая все активнее новые территории, и спустя месяц случаи COVID-19 были выявлены во всех субъектах РФ. С марта 2020 г. по сентябрь 2024 г. на территории России было зарегистрировано около 24 млн случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). За этот период установлено 9 подъемов заболеваемости [35], каждый из которых отличался своей интенсивностью и характеристиками [5, 9, 22]. Наиболее значительный уровень заболеваемости был зафиксирован во время пятого подъема, когда показатель заболеваемости составил 906 на 100 тыс. населения, а минимальный уровень заболеваемости установлен в девятый период, когда показатель заболеваемости был 9,5 на 1 млн населения (*рис. 1*) [8, 9, 21, 22, 35].

При анализе хронологии развития пандемии COVID-19 можно выделить два основных этапа заболеваемости на территории РФ, каждый из которых имеет свои уникальные характеристики и особенности. Первый этап был обусловлен введением общенациональных карантинных и ограничительных мер, которые основывались на неспецифических профилактических мероприятиях, таких как социальное дистанцирование, ношение масок и ограничение передвижений. Второй этап был связан с изменением биологических свойств коронавируса, что произошло в результате его взаимодействия с человеческой популяцией, а также с адаптацией

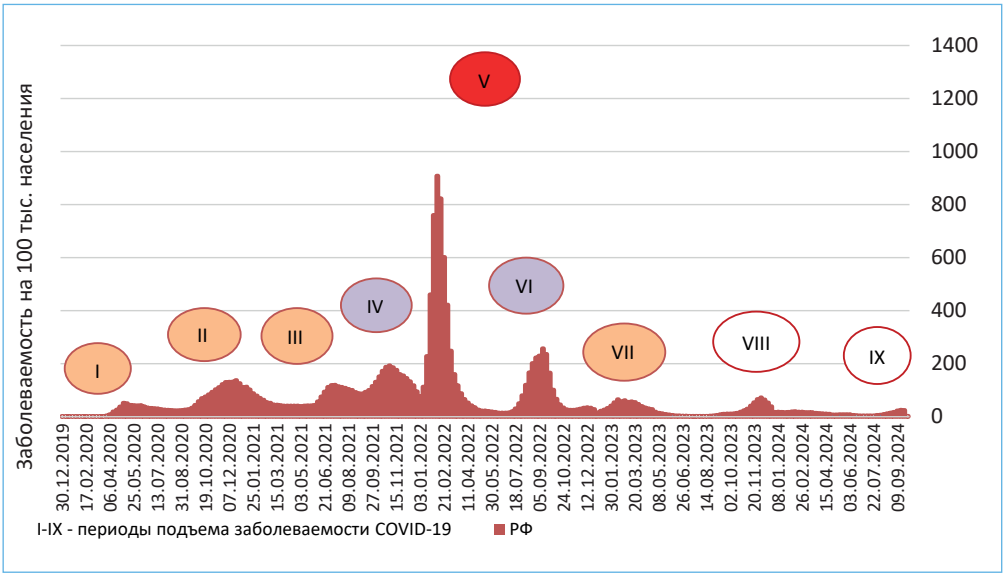


Рисунок 1. Динамика заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в Российской Федерации в 2020–2024 гг. (на 1 млн населения)

вируса к условиям, создаваемым мерами контроля [1, 5, 8, 35]. На первом этапе пандемии COVID-19 на территории РФ выявлено два подъема уровня заболеваемости, которые были обусловлены как социальными, так и природными факторами [5, 8].

Первый подъем заболеваемости был зафиксирован в период с марта по август 2020 г., продолжавшийся 22 недели. За этот период было зарегистрировано 990 000±35 500 случаев, что соответствует среднему показателю заболеваемости в 32±3,5 случая на 100 тыс. населения РФ с темпом прироста новых случаев от 25±1,5 до 170±8,7% [3, 5, 40]. Пик заболеваемости пришелся на 19–20-ю неделю 2020 г. и составил 55±3,5% случаев на 100 тыс. населения РФ. Отмечено, что показатель заболеваемости COVID-19 в Москве был в 7 раз выше [35], чем в целом по России ($p<0,001$). Период постепенного снижения и стабилизации уровня заболеваемости в первый период в регионах наступил на 21–38-й неделе 2020 г. [5, 19, 35].

Ухудшение эпидемиологической ситуации и второй подъем заболеваемости на территории РФ на первом этапе пандемии были отмечены в период с сентября 2020 г. по май 2021 г. Его продолжительность составила 36 календарных недель [35]. По уточненным к настоящему времени данным, за этот период средний показатель заболеваемости COVID-19 в РФ составил 75±5,7 случая на 100 тыс. населения с темпом прироста от 1,2±0,5% до 35±3,3% [5]. Пиковое значение (140±12,3 нового случая инфекции на 100 тыс. населения) было установлено на 52-й неделе 2020 г., после чего регистрация новых случаев резко уменьшилась, достигнув снижения на 62,1% к концу февраля 2021 г. [8, 22, 35]. Первый этап пандемии COVID-19 в России стал настоящим испытанием для системы здравоохранения. Важнейшим фактором, оказавшим влияние на развитие эпидемического процесса, стали своевременно принятые противоэпидемические меры и жесткие санитарно-эпидемиологические ограничения во всех регионах страны, которые позволили значительно замедлить распространение вируса [3, 5, 35].

В условиях пандемии COVID-19 Правительство Российской Федерации приняло ряд мер для защиты здоровья граждан и предотвращения распространения вируса. В частности, строгие карантинные меры, включающие запрет на въезд в страну лиц из эндемичных регионов, вплоть до полного закрытия границ и приостановки международного воздушного сообщения. Согласно указам Президента Российской Федерации (№№ 206, 239 и 294) на территории страны с 30.03.2020 по 12.05.2020 были введены нерабочие дни, которые привели к существенному ограничению мобильности и экономической активности граждан [5, 30, 33, 36].

С начала второго этапа пандемии на территории РФ, который стартовал в январе 2021 г., и до момента отмены чрезвычайной ситуации 5 мая 2023 г. ВОЗ произошли значительные изменения в биологических свойствах вируса SARS-CoV-2. В результате наблюдалась смена преобладающих геновариантов, таких как Альфа, Дельта и Омикрон [5, 8, 28]. Каждый из этих геновариантов имел свои особенности передачи и патогенности вируса, что требовало оперативно разработать эффективные подходы к профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции. Вакцинация стала одним из ключевых инструментов в борьбе с пандемией, так как она способствовала формированию коллективного иммунитета [5, 52].

Рост уровня заболеваемости на территории РФ в период третьего и четвертого подъемов на втором этапе был связан с мутационной изменчивостью коронавируса [5, 13, 15, 19].

За период третьего подъема, который продолжался в течение 18 недель с 10 мая по 12 сентября 2021 г., было зафиксировано около 2 млн 300 тыс. случаев заболевания COVID-19, уровень заболеваемости составил 86±7,8 на 100 тыс. населения [5, 19]. В этот период темп прироста характеризовался высокими значениями и варьировал от 0,5±0,08% до 29±4,1% еженедельно. Самый высокий показатель новых случаев был зафиксирован на 29-й неделе 2021 г. и составил 120±9,5 на 100 тыс. населения [5].

В период четвертого подъема заболеваемости на территории РФ, который длился 17 недель – с 13 сентября 2021 г. по 9 января 2022 г., было установлено около 3,5 млн случаев заболевания, средний показатель заболеваемости составил 139±7,6 на 100 тыс. населения [19,35]. Темп прироста варьировал от 2,9±0,8% до 15±3,8%. Пик заболеваемости пришелся на 45-ю неделю 2021 г. и составил 193±11,2 на 100 тыс. населения [5, 19, 35].

Пятый период подъема заболеваемости новой коронавирусной инфекцией характеризовался самыми высокими показателями заболеваемости в течение 24 недель – с 10 января по 26 июня 2022 г. Всего было зафиксировано 7 млн 700 тыс. случаев заболевания COVID-19 [5, 8]. Темп прироста в этот период варьировал от 22±4,7% до 105±12,8%. Самый высокий уровень заболеваемости был зарегистрирован на 6-й неделе 2022 г. и составил 906±5,5 на 100 тыс. населения РФ. Затем началось снижение заболеваемости, и уже к 25-й неделе 2022 г. уровень упал на 98±0,6% [5, 19, 35].

Шестой период подъема заболеваемости длился 30 недель, начиная с 27 июня 2022 г. по 8 января 2023 г., всего было зарегистрировано 3 млн 400 тыс. случаев заболевания с темпом прироста от 3±0,5% до 67±4,9%. Средний показатель заболеваемости составил 85±5,3 на 100 тыс. населения [5, 35].

В период седьмого подъема заболеваемости COVID-19 в России, который охватил временной интервал с 9 января по 6 августа 2023 г., было зарегистрировано 1 млн 150 тыс. инфицированных лиц. Средний уровень показателя заболеваемости в данный период составил 30±5,5 на 100 тыс. населения [5]. Темп прироста варьи-

ровал от 19±3,4% до 40±8,8% [32]. Пик заболеваемости зафиксирован на 7-й неделе 2023 г. и составил 70±6,5 на 100 тыс. [5, 22, 32].

5 мая 2023 г. Генеральный директор ВОЗ объявил о прекращении статуса чрезвычайной ситуации, связанной с пандемией новой коронавирусной инфекции. Это решение было принято в результате значительного снижения числа случаев заболевания и улучшения ситуации в здравоохранении в различных странах мира. Однако, несмотря на это, вирус SARS-CoV-2 не исчез, и случаи инфицирования продолжают регистрироваться по всему миру [52].

С 7 августа 2023 г. по 28 января 2024 г. был зафиксирован восьмой подъем заболеваемости COVID-19 на территории РФ, который длился 36 недель. Всего за данный период было зарегистрировано 885 тыс. инфицированных лиц [5]. Темп прироста на протяжении периода варьировал от 3,5±0,9% до 52±7,6%. Пик заболеваемости зафиксирован на 49-й неделе 2023 г. и составил 75±7,7 на 100 тыс. населения [5, 22].

Девятый период подъема заболеваемости COVID-19 был самым непродолжительным (10 недель – с 01.07.2024 по 08.09.2024). Всего было установлено 111 тыс. случаев заболевания; среднее значение показателя заболеваемости COVID-19 в РФ составило 9,5±3,2 на 100 тыс. населения [35]. Высокий темп прироста варьировал в течение июля – сентября 2024 г. от 1,5±0,3% до 35±5,3%. Пик заболеваемости зафиксирован на 36-й неделе 2024 г. и составил 17±5,1 на 100 тыс. населения [22, 35].

Наиболее активно вирусы SARS-CoV-2 распространялись в двух столичных мегаполисах, в которых в период завоза нового вируса в страну в марте 2020 г. удельный вес случаев новой коронавирусной инфекции совокупно в Москве (75,01±2,05%),

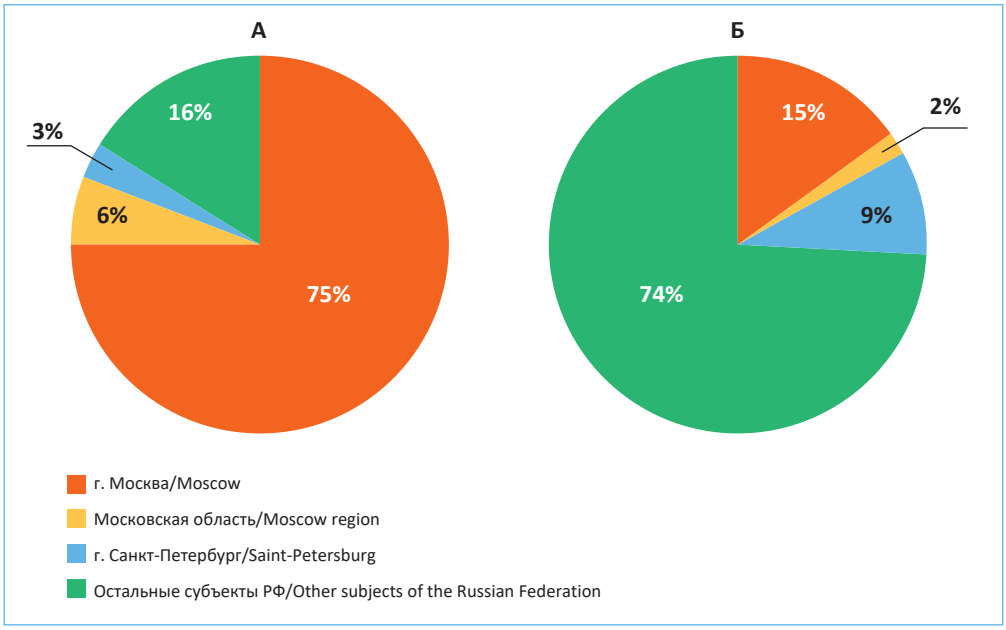


Рисунок 2. Удельный вес случаев COVID-19 в крупных мегаполисах страны в общей структуре зарегистрированных случаев в Российской Федерации во время проникновения SARS-CoV-2 в марте 2020 г. (***А***) и за последующий период пандемии с апреля 2020 г. по сентябрь 2024 г. (***Б***) [5, 19]

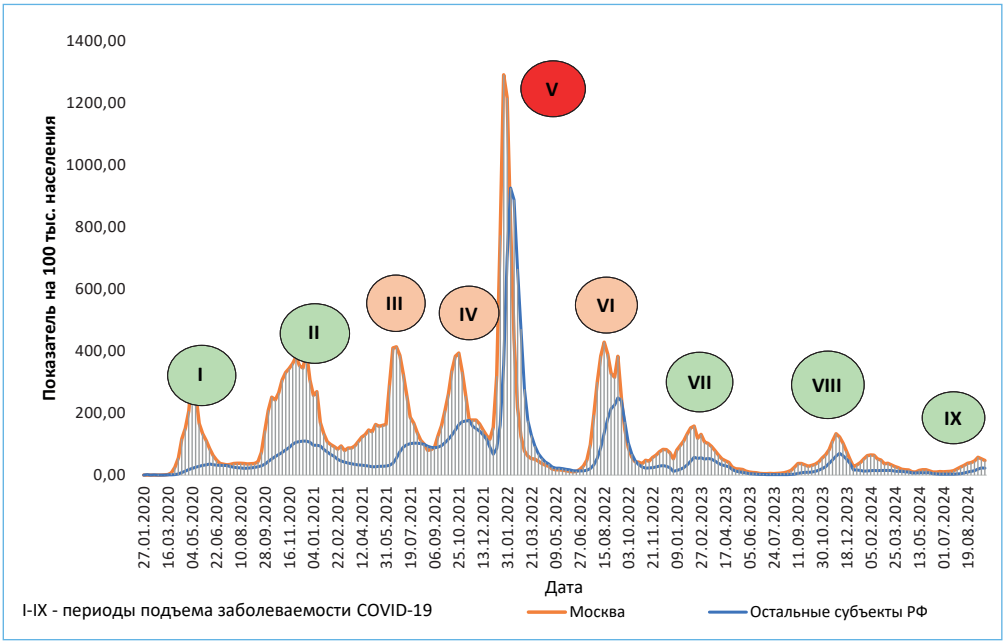


Рисунок 3. Сравнительная динамика заболеваемости COVID-19 на территории г. Москвы и Российской Федерации (2020–2024 гг.)

Московской области (6,04±1,21%) и Санкт-Петербурге (3,07±0,23%) составил 84,02±2,25% от общего числа зарегистрированных случаев COVID-19 (*рис. 2, А*). В дальнейшем эта пропорция значительно изменилась, и на протяжении всего исследуемого периода (30.03.2020 – 17.09.2024) в Москве, Московской области и Санкт-Петербурге было зарегистрировано 26,04±3,05% от общего числа зарегистрированных случаев COVID-19, тогда как на остальной территории Российской Федерации доля зарегистрированных случаев составила 74,0±4,02% (*рис. 2, Б*) [1, 5, 19, 25].

Сравнительная оценка показателей заболеваемости COVID-19 в различных регионах РФ продемонстрировала неравномерное по времени развитие эпидемического процесса [35]. Так, в Москве подъем заболеваемости отмечен с 14-й недели и достиг пика на 19-й неделе 2020 г. (330±15,8 на 100 тыс. населения), в то время как в остальных регионах Российской Федерации – с 17-й недели с максимальным уровнем заболеваемости на 24-й неделе (40±6,8 на 100 тыс. населения) [5, 19]. Отмеченная тенденция, связанная с опережением высоких показателей заболеваемости в Московском регионе по сравнению с общероссийскими, сохранялась в течение всего эпидемического периода (*рис. 3*).

Выявление приоритетных групп населения, подверженных высокому риску заражения SARS-CoV-2, является одним из основных направлений эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией [5, 8]. Ретроспективный эпидемиологический анализ данных на различных этапах эпидемии с 2020 по 2024 г. показал, что в половозрастной структуре больных COVID-19 преобладали женщины и мужчины в возрасте 50–64 лет (24,25±1,65 и 21,78±1,32% соответственно) и в старшей возрастной группе ⩾65 лет (20,8±0,8 и 15,7±0,4% соответственно) [5, 8]. Зна-

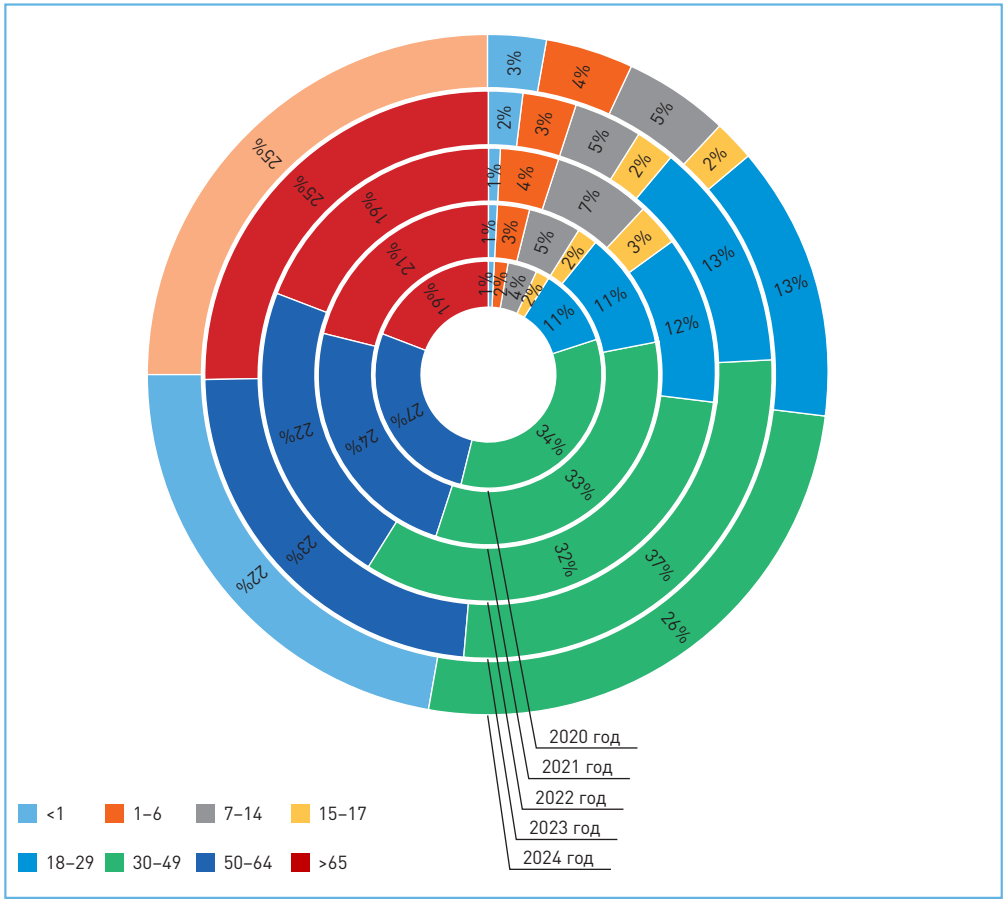


Рисунок 4. Структура заболевших COVID-19 по возрастным группам в Российской Федерации в 2020–2024 гг.

чительно реже коронавирусная инфекция была диагностирована у лиц в возрасте 18–29 лет, что может быть связано с активным функционированием системы иммунитета в молодом возрасте, способной не допускать развития выраженных манифестных форм инфекции, поддающихся регистрации [5, 8].

Распределение больных COVID-19 по возрастным группам было относительно однородным, однако следует отметить, что среди пациентов до 40 лет было больше мужчин, а в возрастной группе старше 40 лет – женщин. В целом не отмечено существенных различий в демографических характеристиках пациентов с COVID-19 в течение пандемии, что может свидетельствовать об относительно стабильной половозрастной структуре [4, 5, 13, 19]. Полученные данные позволяют выявить группы населения, подверженные наибольшему риску заражения, а также параметры эпидемиологического надзора, необходимые для определения целенаправленного и эффективного проведения противоэпидемических мероприятий [3, 4, 5, 11, 12].

Важно сказать, что в возрастной структуре заболевших COVID-19 отмечено увеличение доли детей в возрасте 0–17 лет от 9,1±0,45% в 2020 г. до 15,4±0,46% в 2022 г. и до 11,9±0,34% в 2023 г. (*рис. 4*) [5, 10, 35].

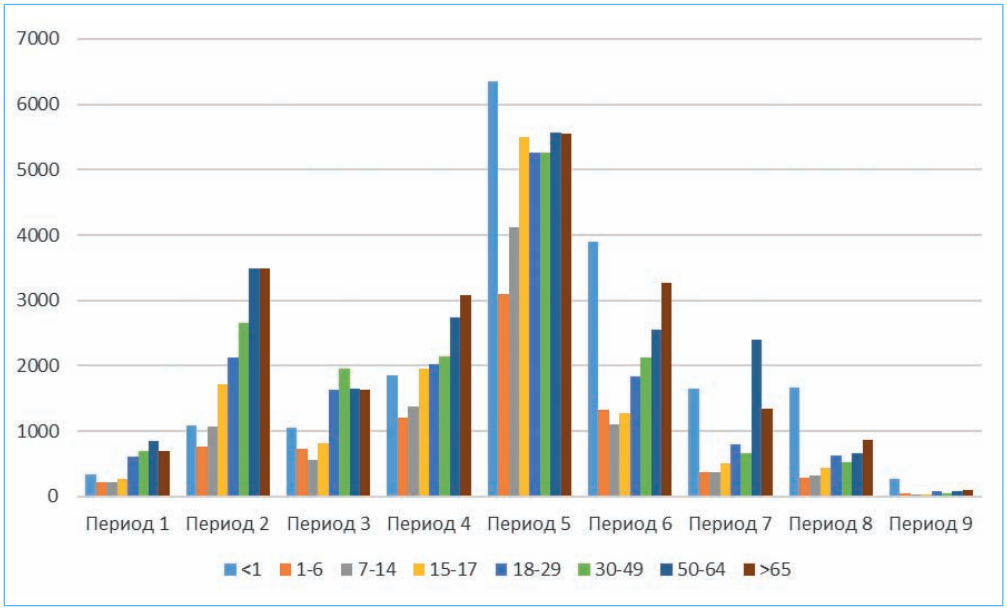


Рисунок 5. Заболеваемость COVID-19 в Российской Федерации в различных возрастных группах в первый – девятый периоды подъема (на 1 млн населения)

При анализе заболеваемости COVID-19 среди возрастных групп в различные периоды пандемии также наблюдался значительный рост в детских возрастных группах, начиная с третьего периода. Особенно стоит отметить пятый и шестой периоды, где на возрастную группу детей до 1 года приходился наибольший уровень заболеваемости – 6346,8 и 3890,2 на 100 тыс. населения, соответственно (*рис. 5*) [35].

Пандемия COVID-19 в нашей стране, как и в других странах мира, стала серьезным испытанием для системы здравоохранения и санитарно-эпидемиологического надзора [22, 35, 41, 42].

Хронология режимно-ограничительных мероприятий, действовавших в России в период пандемии, представлена на *рисунке 6*.

Для управления эпидемическим процессом новой коронавирусной инфекции были введены режимно-ограничительные мероприятия, направленные на разрыв путей передачи возбудителя от инфицированных людей к восприимчивым лицам [5, 30, 31]. В результате принятия оперативных мер не произошло «взрывного» роста заболеваемости на территории РФ, что позволило подготовить медицинскую инфраструктуру, обеспечить достаточное количество коек в стационарах, закупить необходимое медицинское оборудование и обеспечить защиту для медицинского персонала. Эффективность режима самоизоляции и социального дистанцирования, особенно в условиях крупных городов, таких как Москва, наступает через 3,0–3,5 инкубационного периода с максимальной длительностью 14 дней [1, 27, 33].

Повышенный спрос на лабораторные исследования, необходимость увеличения пропускных способностей медицинских и научно-исследовательских лабораторий – все это сопровождалось увеличением потребностей в одноразовых расходных материалах и реагентах для проведения исследований. На этом фоне в ЦНИИ

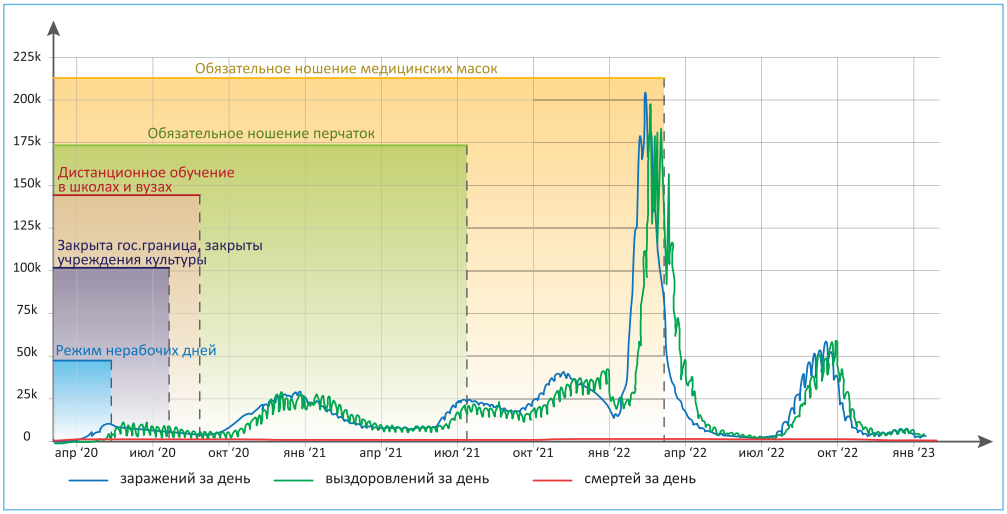


Рисунок 6. Проявления эпидемического процесса COVID-19 на фоне проводимых противоэпидемических мероприятий (*схема заимствована с электронного ресурса Yandex DataLensPublic*)

Эпидемиологии Роспотребнадзора за период 2020–2022 гг. суммарно были произведены наборы реагентов для разных этапов анализа методами амплификации нуклеиновых кислот более чем для 85 млн исследований, в том числе для комплексной диагностики COVID-19 – для 36 млн исследований; выполнено более 4 млн исследований методом ПЦР и более 1 млн исследований методом ИФА для выявления антител к SARS-CoV-2 [22, 42]. Была разработана и создана платформа мониторинга и анализа сведений о результатах проведения исследований на наличие возбудителя COVID-19, в рамках которой все организации в течение 2 часов передавали сведения о результатах исследований в адрес ЦНИИ Эпидемиологии [22]. Передача данных осуществлялась в автоматическом режиме онлайн с помощью API-интеграции, с применением средств криптографической защиты. Полученные сведения поступали в защищенную систему агрегирования результатов лабораторных исследований «System of laboratory aggregation results» (SOLAR), в которой производилась постобработка, очистка, анализ данных, и валидированные результаты поступали в личные кабинеты граждан на Едином портале государственных услуг [8, 22] (*рис. 7*).

В ходе осуществления деятельности по передаче данных ЦНИИ Эпидемиологии к защищенной системе агрегирования результатов лабораторных исследований SOLAR было подключено более 1800 лечебно-профилактических организаций Роспотребнадзора, Минздрава, а также сетевых и локальных лабораторий. В периоды подъема заболеваемости COVID-19 через систему SOLAR в сутки проходило более 500 тыс. исследований на наличие SARS-CoV-2 и антител к антигенам вируса. За весь период работы системы, начиная с 1 ноября 2020 г., суммарно получено более 180 млн результатов исследований. Важно отметить, что гибкость системы SOLAR позволяет в кратчайшие сроки осуществить настройку платформы и начать агрегирование данных и для других значимых заболеваний, что позволит оперативно реагировать на новые очаги заболеваемости и предотвращать распространение заболеваемости в различных регионах РФ [37, 42].

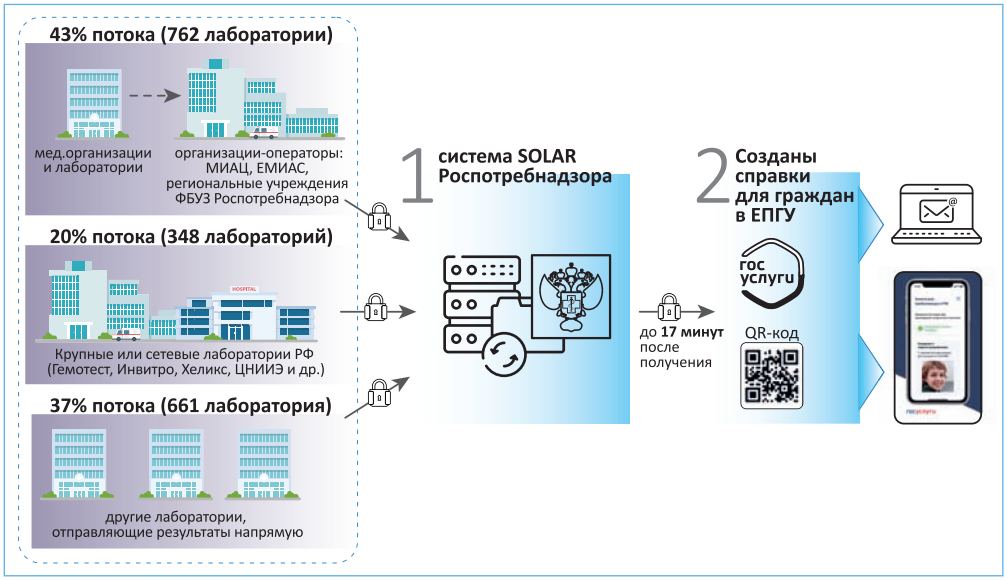


Рисунок 7. Схема организации работы платформы SOLAR

Наиболее эффективным подходом для молекулярно-генетического мониторинга изменчивости возбудителя являются технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS), позволяющие получить исчерпывающую информацию о геноме возбудителя и проследить появление новых мутаций [2, 38, 39]. За последние 10–15 лет наблюдалось кардинальное снижение стоимости экспериментов с использованием NGS и, как следствие, все более широкое его применение в различных областях биологии и медицины. Вирусология не стала исключением, и новые технологии секвенирования все чаще используются для изучения геномов вирусов [46, 47]. Кроме того, возросшая доступность современных биоинформационных программных средств и вычислительных мощностей открыла широчайшие возможности для создания и анализа баз данных, содержащих геномы патогенов, вызывающих различные инфекционные заболевания. Молекулярно-генетический мониторинг за инфекционными агентами уже стал неотъемлемой частью борьбы с эпидемиями, поскольку данный подход позволяет наблюдать за всеми изменениями в геномах возбудителей инфекций в режиме реального времени, идентифицировать и классифицировать различные штаммы, оценивать их патогенность и трансмиссивность [20, 38, 39]. Такие исследования имеют большое значение для разработки новых диагностических наборов реагентов и современных вакцин, определения оптимальных стратегий противодействия эпидемиям и прогнозирования уровней заболеваемости. Ключевым и наиболее значимым примером применения молекулярно-генетического мониторинга стало детальное изучение коронавируса во время пандемии COVID-19. Анализируя геномы SARS-CoV-2, удалось установить связи между различными вариантами возбудителя и особенностями эпидемического процесса [9, 48, 49].

В соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 448 от 23.03.2021 «Об утверждении Временного порядка предоставления данных расшифровки генома возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», в ЦНИИ Эпидемиологии была разработана и внедрена Российская платформа агре-

гации информации о геномах вирусов, известная как Virus Genome Aggregator of Russia (VGARus) [6, 7, 22]. Эта платформа служит важным инструментом для сбора, хранения и анализа геномных данных вируса [9]. Кроме того, использование платформы позволяет интегрировать данные с международными базами, что значительно расширяет возможности в борьбе с инфекционными болезнями в глобальном масштабе [6, 7, 9, 22].

Процесс молекулярно-генетического мониторинга изменчивости вирусного генома представляет собой многоступенчатую процедуру, которая включает в себя несколько ключевых этапов:

- Получение лабораторией секвенирования биологического образца из диагностических лабораторий, в том числе расположенных в условиях стационара. Перед секвенированием проводится тщательная оценка качества полученных образцов. Обычно оценка включает в себя ПЦР для определения вирусной нагрузки образца для NGS [9].
- Внесение лабораторией, предоставившей биологический материал, в платформу VGARus соответствующих метаданных, таких как пол, регион, возраст, статус вакцинации и т. д., относящихся к образцу.
- Проведение необходимой пробоподготовки биоматериала и последующего секвенирования вирусных геномов в специализированной лаборатории.
- Первоначальный биоинформационный анализ, включающий контроль качества данных, сборку генома, как правило, путем выравнивания на референс, и проверку валидности нуклеотидной последовательности.

В автоматизированном режиме биоинформатики осуществляют обработку загруженных геномов вируса с помощью программ Pangolin и V-TRACE (разработка специалистов ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) [9, 48].

База данных VGARus, содержащая большой набор последовательностей SARS-CoV-2, в настоящее время представляет собой неоценимый ресурс для отслеживания и расшифровки развития пандемии COVID-19. Динамика геновариантов SARS-CoV-2 в РФ с начала 2021 г. по настоящее время представлена на *рисунке 8* [6, 9].

В первый год своего существования вирус не претерпел заметных изменений, которые могли бы повлиять на его вирулентность или способность к распространению. Однако, как и любой другой вирус, SARS-CoV-2 не мог не мутировать. Эволюция вирусов является ключевым аспектом выживания патогенов, и с течением времени начался процесс расширения гетерогенности его популяции. Вирус SARS-CoV-2 начал циркулировать в различных вариантах, среди которых были как маловирулентные, так и высоковирулентные геноварианты [6].

Мониторинг эволюционной изменчивости SARS-CoV-2 на территории России начался в декабре 2020 г., когда был зарегистрирован первый случай завоза нового геновариант [6, 9, 35]. Геновариант «Британский» в соответствии с решением ВОЗ отказаться от использования стран в названиях штаммов был обозначен как геновариант Альфа (B.1.1.7). Среди обнаруженных мутаций в гене S-белка вируса наиболее значимыми были мутации N501Y, P681H и Δ69-70, которые оказывали влияние на распространенность вируса, а также на способность инфицировать клетки и обходить иммунный ответ хозяина. Выявление геновариант Альфа в России совпало с новым подъемом заболеваемости в стране на стыке 2020 и 2021 гг. Этот факт подтверждает, что новые мутации вируса могут приводить к росту заболеваемости COVID-19, так как более заразные варианты вируса способны распространяться сре-

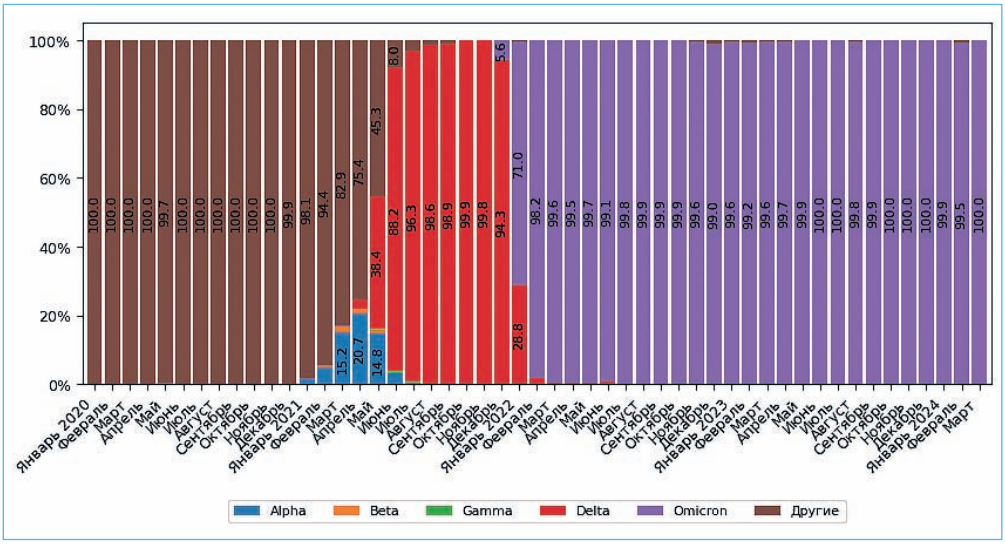


Рисунок 8. Динамическая оценка геновариантов SARS-CoV-2 в Российской Федерации (01.2020–09.2024)

ди населения [9, 21, 35]. С момента начала мониторинга мутаций вируса SARS-CoV-2 в России были выявлены и другие геновариант, такие как Бета (B.1.351), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2), Омикрон (B.1.1.529), каждый из которых имеет свои уникальные мутации, влияющие на патогенность и трансмиссивность вируса [6, 9, 35].

Появление летом 2021 г. варианта Дельта (B.1.617.2) на территории РФ привело к резкому увеличению числа случаев заболевания и госпитализаций. Этот рост был усугублен активизацией миграции населения, связанной с летними отпусками граждан, что способствовало распространению вируса [21]. Геновариант Дельта на территории страны преобладал до января 2022 г. [8, 17, 35].

Вирус SARS-CoV-2 продолжал эволюционировать, и уже в ноябре 2021 г. мир узнал о новом варианте, ВОЗ классифицировала мутировавший вирус как вариант, вызывающий опасения (VOC), присвоив ему код B.1.1.529 и название Омикрон [6, 35, 47, 49]. Омикрон быстро эволюционировал, и его первая сублиния BA.1 вскоре была вытеснена другой сублинией – BA.2, которая имела ряд генетических отличий от своей предшественницы [6, 21, 35]. Несмотря на это, общее название варианта осталось неизменным – B.1.1.529 по классификации PANGO. Специалисты отметили, что вирус SARS-CoV-2 продолжает эволюционировать, и геномные изменения приводят к новым характеристикам, включая более легкое течение заболевания, но более высокую контагиозность вируса, а также способность вируса уклоняться от иммунного ответа и существующих методов диагностики [6, 9].

На *рисунке 9* представлена зависимость уровня заболеваемости COVID-19 на территории РФ от циркуляции различных геновариантов SARS-CoV-2.

Важно отметить, что даже в период эпидемиологического благополучия, который наблюдался весной 2022 г. с низким уровнем заболеваемости COVID-19, вирус продолжал мутировать. Это проявилось в появлении новых субвариантов, таких как BA.4

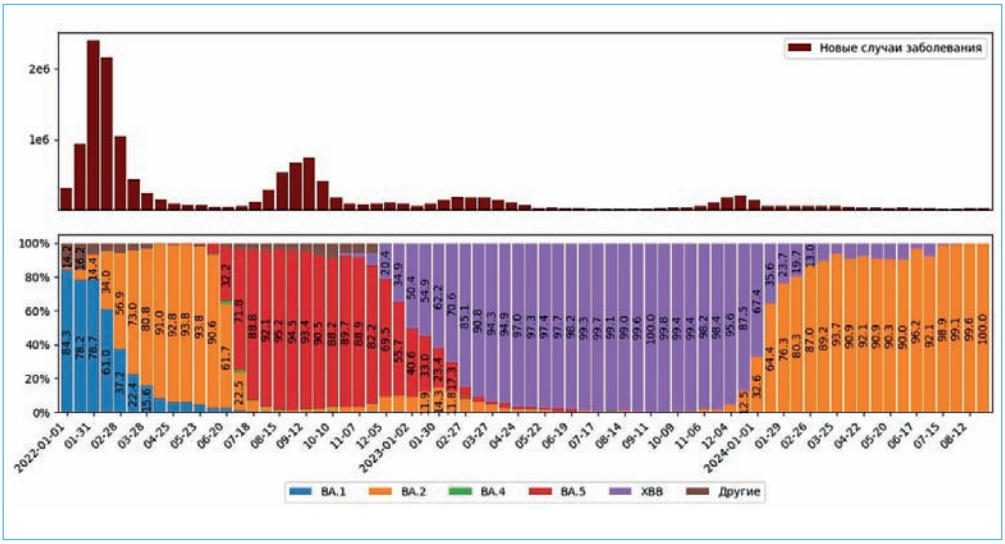


Рисунок 9. Заболеваемость COVID-19 в зависимости от динамики геновариантов SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации (01.2022 – 09.2024)

и особенно BA.5 геновариант Омикрон. Эти субварианты стали причиной значительного роста заболеваемости, который продолжался до конца октября 2022 г. Ситуация усугубилась в конце 2022 г. и в начале 2023 г., когда в мире появились высококонтагиозные варианты, такие как BQ.1, который является субвариантом BA.5. Следует отметить, что в начале 2023 г. вернулся к нам субвариант BA.2, но в виде рекомбинантной формы сублинии XBB, которая доминировала на протяжении 2023 г. [9, 17, 20].

Эволюция вируса SARS-CoV-2 продолжается, и в рамках линии XBB наблюдается появление новых подвариантов, например среди них выделяются такие подварианты, как XBB.1.5 («Кракен»), XBB.1.16 («Арктур»), XBB.1.9.2.1 (EG.5, «Эрис»). Эти подварианты демонстрируют свою способность к адаптации и распространению. Кроме того, в конце августа 2023 г. учеными был выявлен новый вариант BA.2.86, который получил неофициальное название «Пирола». В частности, генетическая последовательность BA.2.86 содержит более 30 аминокислотных различий по сравнению с BA.2, что говорит о его потенциальной способности обходить иммунный ответ, сформировавшийся после предыдущих геновариантов вируса. Стоит отметить, что у BA.2.86 наблюдается более 35 аминокислотных изменений по сравнению с циркулирующим XBB.1.5 («Кракен»), доминирующим на протяжении большей части 2023 г. [9]. Такое количество генетических различий примерно соответствует числу мутаций между исходным вариантом Омикрона (BA.1) и предыдущими вариантами, такими как Дельта (B.1.617.2). BA.2.86 был отнесен ВОЗ к вариантам, находящимся под наблюдением, 17 августа 2023 г. [9]. С начала 2024 г. и по настоящее время субварианты BA.2.86 являются доминирующими в РФ, как и в большинстве стран мира. Важно отметить, что объем геномного секвенирования SARS-CoV-2 в мире значительно сократился по сравнению с предыдущими годами (примерно в 10 раз по сравнению с августом 2022 г.), что означает возможность появления новых

вариантов и их распространения без обнаружения в течение длительного времени [9].

На сегодняшний день накоплен обширный массив данных, касающихся эволюционных изменений генома вируса SARS-CoV. Исследования показывают, что в результате адаптации к человеческому организму геном вируса претерпел множество нуклеотидных замен. В результате сам вирус снизил свою вирулентность, но повысилась его контагиозность. Это создает дополнительные вызовы для общественного здравоохранения и требует постоянного мониторинга и анализа генетической изменчивости вируса в реальном времени [6, 25]. Своевременное обнаружение таких изменений может стать основой для разработки стратегии общественного здравоохранения и потенциально помочь в борьбе с распространением этих вариантов [35].

Нужно отметить, что возможности платформы VGARus уже выходят за рамки детекции вариантов вируса SARS-CoV-2. В настоящее время платформа расширяется с целью сбора данных о других патогенах, включая вирусы гепатитов B и C, гриппа A и B, вируса ветряной оспы и кори, а также многих других. Такая платформа должна стать важным инструментом для вирусологов, инфекционистов и других ученых, благодаря которому они смогут отслеживать распространение различных заболеваний и формировать ответные меры в области общественного здравоохранения. Внедрение в России платформы Virus Genome Aggregation (VGARus) стало ключевым инструментом в борьбе с пандемией COVID-19. Эта комплексная геномная база данных, включающая более 330 тыс. геномных последовательностей SARS-CoV-2, в том числе около 210 тыс. целых вирусных геномов, выполняет ряд ключевых функций – от выявления новых вариантов вируса до создания эффективных диагностических средств и формирования политики в области здравоохранения. VGARus способствовал глубокому пониманию пространственно-временной динамики пандемии COVID-19. Предоставляя подробную информацию о хронологическом и географическом происхождении каждого геномного образца, платформа позволила визуализировать распространение отдельных вирусных вариантов на территории России, а также их эволюцию во времени. Такое глубокое понимание дает стратегическое преимущество – возможность прогнозировать рост заболеваемости, что позволяет органам здравоохранения своевременно реагировать на изменение эпидемической ситуации.

Помимо роли эпидемиологического мониторинга, VGARus является важнейшим инструментом для практического применения, в частности, при разработке диагностических тестов. Специалисты ЦНИИ Эпидемиологии регулярно используют данные VGARus для проверки эффективности праймеров и ДНК-зондов, используемых в наборах реагентов. Такой оперативный обмен информацией обеспечивает обновление структуры праймеров, используемых в наборах реагентов для амплификации нуклеиновых кислот, что позволяет поддерживать высокую диагностическую эффективность и минимизировать количество ложноотрицательных результатов из-за несовпадения олигонуклеотидов и шаблонов [45].

В целом проект VGARus представляет собой значительную веху в совместной работе различных научных институтов Роспотребнадзора, а также других ведомств и министерств. Его реализация позволила расширить наши представления о SARS-CoV-2 и усилить глобальные меры реагирования на пандемию COVID-19 [19]. Как итог, существенно улучшается отслеживание инфекционных заболеваний в режиме реального времени, генетический мониторинг позволяет выявлять новые мутации и геновариантов патогенов,

которые могут быть более вирулентными или устойчивыми к существующим методам терапии или вакцинным препаратам [19]. Совершенствуется политика в области общественного здравоохранения, появляется больше возможностей для проведения новых перспективных исследований. Таким образом, VGARus подчеркивает незаменимую роль геномного надзора в управлении вспышками инфекционных заболеваний и ценность совместных усилий в преодолении глобальных кризисов в области здравоохранения.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что пандемия COVID-19 развивалась по сценарию, описанному академиком В.Д. Беляковым в созданной им теории саморегуляции паразитарных систем. В соответствии с данной классической теорией, в основе процесса развития пандемии лежат поэтапные изменения биологических характеристик возбудителя и человека в процессе взаимодействия с учетом социальных и природных факторов [6, 13–16, 22]. Согласно теории саморегуляции паразитарных систем изменения связаны не только с мутационной изменчивостью, но и с другими полидетерминантными особенностями патогена. Появление новых генетических вариантов сделало SARS-CoV-2 менее патогенным, но более заразным для человека, о чем свидетельствуют показатели динамики заболеваемости и тяжести течения заболевания в период эпидемии [6, 8, 32].

Согласно данным проведенного анализа установлено, что механизм развития и ведущие проявления эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции находятся в соответствии с теорией саморегуляции паразитарных систем и детерминированы наличием фаз эволюционного преобразования SARS-CoV-2 с учетом нестабильных социальных и природных условий. Структурно определенные цикличность и фазы эпидемического процесса представлены на *рисунке 10* [7, 36].

Динамика заболеваемости COVID-19 в России и в мире (*рис. 11*) подтверждает основные положения теории саморегуляции паразитарных систем о фазности развития эпидемического процесса [7].

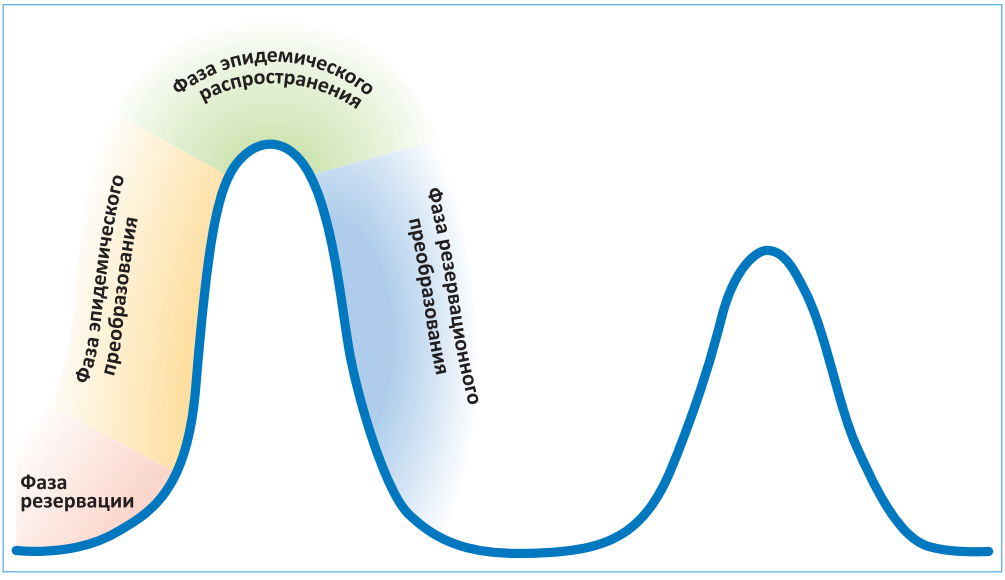
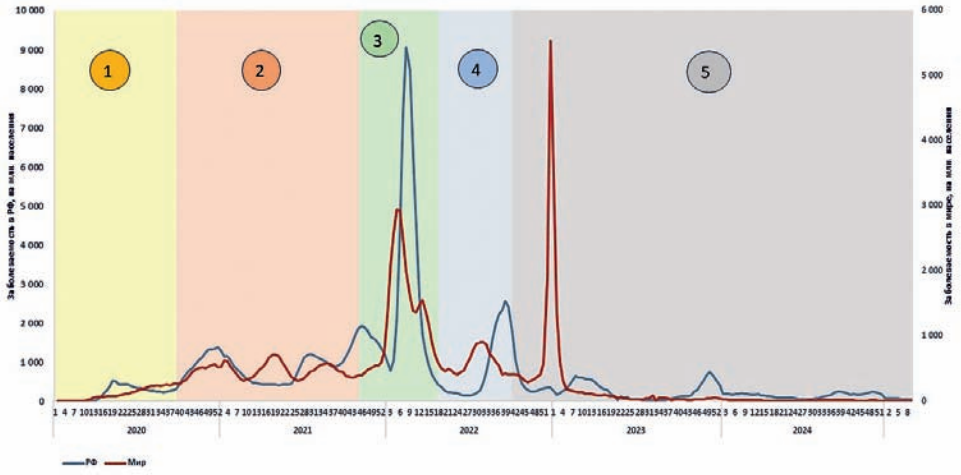


Рисунок 10. Фазы развития эпидемического процесса



1 – период циркуляции «уханьского» варианта SARS-CoV-2 и его ранних генетических производных.
2 – период появления и распространения варианта Альфа, а также последующее доминирование и пик распространения варианта Дельта.
3 – фаза появления и максимального распространения вариантов Омикрон BA.1 и BA.2.
4 – период доминирования вариантов Омикрон BA.4 и BA.5, включая пик распространения последнего.
5 – этап распространения последующих субвариантов Омикрон, включая BA.5, XBB, и новый подъем, обусловленный вариантами JN.1.*

Рисунок 11. Динамика периодов подъема и спада заболеваемости COVID-19 в мире, России (на 1 млн населения)

Рассматривая первый этап пандемии на территории России (март 2020 г. – январь 2021 г.) в соответствии с теорией о саморегуляции паразитарных систем, следует отметить низкую гетерогенность возбудителя и относительно небольшое число больных на фоне ограничительных карантинных мероприятий [7]. С течением времени произошли изменения в новых популяциях коронавирусов, проявляющиеся увеличением численности и повышением вирулентности возбудителя, что неизбежно приводит к росту заболеваемости населения, появлению клинически тяжелых случаев и более высоким показателям летальности [7].

Однако массовая заболеваемость населения и, как следствие, возникающий популяционный постинфекционный иммунитет представляли опасность для выживания SARS-CoV-2 как биологического вида, в связи с чем подключились механизмы мутационной изменчивости, расширился диапазон циркуляции коронавируса с различной степенью вирулентности и сформировались эпидемические варианты возбудителя. В этот период появились новые штаммы, способные обойти сформированную популяцией человека защиту и избежать поствакцинального и постинфекционного иммунитета, становясь доминирующими в ходе естественного отбора [7, 26].

На фоне нарастающей популяционной гетерогенности, обусловленной распространением различных генетических вариантов вируса, постепенно произошло накопление эпидемических штаммов SARS-CoV-2, соответствующих ареалу обитания,

что привело к широкому распространению коронавирусной инфекции. Высокая репродуктивная активность возбудителя, характерная для большинства РНК-вирусов, способствовала возникновению многочисленных мутаций, и популяция SARS-CoV-2 стала демонстрировать заметную адаптационную изменчивость, проявляющуюся высокой контагиозностью и умеренной вирулентностью с целью реализации тактики выживания в окружающей среде [7].

Важно подчеркнуть, что популяция людей также весьма неоднородна в зависимости от уровня активности иммунной системы, меняющейся в соответствии с возрастом, генетическими особенностями организма, различными соматическими и инфекционными заболеваниями, природными и социальными условиями, под воздействием внешних факторов и др. Первичные и вторичные иммунодефицитные состояния организма человека влияют не только на восприимчивость к инфекции, но и на способность адекватно отвечать на специфическую профилактику, приводя к снижению или отсутствию поствакцинального иммунитета [28, 29]. Согласно теории саморегуляции паразитарной системы люди с ослабленным иммунитетом являются не только группой высокого риска заболеваемости, но и резервуаром возбудителей инфекций респираторного тракта, включая новую коронавирусную инфекцию. Как правило, в эту группу входят дети с незавершенным формированием иммунной системы и лица пожилого возраста с инволютивными изменениями тимуса. Именно иммуно-компрометированные лица первыми включаются в эпидемический процесс, способствуют становлению эпидемических вариантов SARS-CoV-2 и их активному распространению [7, 11, 14, 26].

На фазовое течение эпидемического процесса и его интенсивность влияют также природные и социальные факторы, создающие условия для распространения вирулентных вариантов коронавируса или, напротив, для сохранения возбудителя как биологического вида в межэпидемический период [7, 11, 14]. В соответствии с решением Комитета по коронавирусной инфекции глава ВОЗ д-р Тедрос Гебрейесус объявил 5 мая 2023 г. о том, что COVID-19 более не представляет собой чрезвычайную ситуацию международного значения. Однако за последние несколько месяцев позиция Комитета претерпела изменения. Эксперты по-прежнему признают сохраняющуюся неопределенность, связанную с потенциальной эволюцией вируса и появлением множества геновариантов SARS-CoV-2 [43, 44]. Исходя из этого, всем странам мира, включая Российскую Федерацию, рекомендуется дальнейшее совершенствование системы управления эпидемическим процессом, разработка и внедрение новых технологических решений. Для усиления эпидемиологического надзора необходимо активно проводить молекулярно-генетический мониторинг для оценки циркуляции вариантов SARS-CoV-2, а также регистрировать полные последовательности вирусного генома и связанные метаданные в общедоступной базе данных.

Литература

1. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семененко Т.А. и др. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса / Вопросы вирусологии. 2020; 65: 203-211 DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211.
2. Акимкин В.Г., Зверев В.В., Кирпичников М.П., Свердлов Е.Д., Стародубов В.И., Янковский Н.К. Эпидемиологические, клеточные, генетические и эпигенетические аспекты биобезопасности // Вестник Российской академии наук. - 2024. - Т. 94. - №3. - С. 287-298. DOI: 10.31857/S0869587324030127.
3. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семененко Т.А. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(4): 412–22. DOI: 10.15690/vramn1505.
4. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семененко Т.А. и др. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве. Проблемы особо опасных инфекций. 2020; (3): 27–35. https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35.
5. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(3):269–286. DOI: 10.36233/0372-9311-276.
6. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф. и др. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(4):381–396. DOI: 10.36233/0372-9311-295.
7. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Дубоделов Д.В. и др. Теория саморегуляции паразитарных систем и COVID-19. Вестник РАМН. 2024;79(1):33–41. DOI: 10.15690/vramn11607.
8. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Углева С.В. и др. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2022. – Т. 77. – №4. – С. 254-260. DOI: 10.15690/vramn2121.
9. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Хафизов К.Ф. и др. Стратегия геномного эпидемиологического надзора. Проблемы и перспективы. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2024;101(2):163–172. DOI: 10.36233/0372-9311-507 EDN: https://www.elibrary.ru/mymnik.
10. Алимова Л.К. Особенности коронавирусной инфекции COVID-19 в разные периоды пандемии у госпитализированных пациентов молодого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2023. – 24 с.
11. Белов А.Б. Проблемы теории эпидемиологической науки и возможные пути ее развития (к дискуссии по материалам статьи С.Л. Колпакова). Фундаментальная и клиническая медицина. 2018;3(4):93-106. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-4-93-106.
12. Белов А.Б., Огарков П.И. Анализ эпидемиологической обстановки по гриппу A(H1N1) и эпидемиологический прогноз. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 1(50): 45-51.
13. Беляков В.Д. Внутренняя регуляция эпидемического процесса (ответы на замечания и вопросы, поднятые при обсуждении теории). Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1987; 64(10): 78–89.
14. Беляков В.Д. Общие закономерности функционирования паразитарных систем (механизмы саморегуляции). Журнал «Паразитология». 1986; 4: 249-255.

15. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем. Ленинград: Медицина; 1987.
16. Билев А.Е., Билева Н.А., Чупахина Л.В., Вандышева Т.В., Арискина М.А. Приемлема ли теория саморегуляции эпидемического процесса для новой коронавирусной инфекции COVID-19? Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье. 2022;12(4):12-18. DOI: 10.20340/vmi-rvz.2022.4.COVID.2.
17. Борисова Н.И., Котов И.А., Колесников А.А., Каптелова В.В., Сперанская А.С., Кондрашева Л.Ю. и др. Мониторинг распространения вариантов SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) на территории Московского региона с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования. Вопросы вирусологии. 2021;4:269-278. DOI: 10.36233/0507-4088-72.
18. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18» (утв. Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2023 г.) https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/407782771/
19. Гасанов Г.А. Проявления эпидемического процесса и пути оптимизации эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) на примере Московской области: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2024. – 24 с.
20. Гущин В.А. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг и оценка эффективности средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции: COVID-19: Автореф. дис. докт. биол. наук. – Москва, 2024. – 48 с.
21. Давидова Н.Г. Эпидемический процесс новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и оптимизация мер профилактики в учреждениях закрытого типа в условиях мегаполиса: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2024. – 24 с.
22. Есьман А.С. Молекулярно-генетический мониторинг вариантов возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID–19) на основе скрининговых методов типирования: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2024. – 24 с.
23. Задорожный А.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика очаговой заболеваемости коронавирусной инфекцией COVID-19 и научно-методическое обоснование противоэпидемических мероприятий в общежитиях различного типа планировочного устройства: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2023. – 24 с.
24. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семененко Т.А. и др. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса. https://covid19-preprints.microbe.ru/files/49.
25. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. Проблемы особо опасных инфекций. 2020;1:6-13. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.
26. Мамедов М.К. Теория саморегуляции эпидемического процесса – основа перспектив развития эпидемиологии. Биомедицина. 2012;3:47-55.
27. Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения: монография / В. А. Медик. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: КНОРУС, 2023. – 526 с. - ISBN 978-5-406-11162-8.
28. Мурзина А.А. Оценка иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцины «Гам-КОВИД-Вак» у сотрудников медицинских организаций Московской области: психиатрического стационара закрытого типа и областной больницы: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва, 2023. – 24 с.

29. Неделя науки 2023: материалы Международного молодежного форума. Ставрополь: СтГМУ, 2023. – 995 с.
30. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с. ISBN 978–5–7508–1910–2
31. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
32. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Смирнова С.С. и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: детерминанты и проявления // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 8-17. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-3-8-17.
33. Попова А.Ю., ред. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации. Саратов: Амирит; 2021.
34. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлев Г.Ю., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1. Инфекционные болезни. 2020; 18(3): 7–14. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-7-14.
35. Самитова Э.Р. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у детей: эпидемиологические, клинико-патогенетические особенности, тактика диагностики и лечения: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Москва, 2024. – 48 с.
36. Семейкина Л.М., Крылова Н.В., Белик А.А., Щелканов М.Ю. Эпидемиологический анализ COVID-19 в Приморском крае. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2023;45:143-145.
37. Стародубов В.И., Береговых В.В., Акимкин В.Г. и др. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1). Вестник Российской академии медицинских наук. 2022;77(3):199-207. DOI: 10.15690/vramn2118.
38. Barzon L, Lavezzo E, Militello V, Toppo S, Palù G. Applications of next-generation sequencing technologies to diagnostic virology. Int J Mol Sci. 2011;12(11):7861-84. DOI: 10.3390/ijms12117861.
39. Capobianchi MR, Giombini E, Rozera G. Next-generation sequencing technology in clinical virology. Clin Microbiol Infect. 2013 Jan;19(1):15-22. DOI: 10.1111/1469-0691.12056.
40. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации / под ред. д-ра мед. наук, проф. А.Ю. Поповой. – Саратов: Амирит, 2021. 608 с.
41. https://news.un.org/ru/story/2023/05/1440702.
42. https://www.un.org/ru/coronavirus.
43. https://www.vedomosti.ru/opinion/articles/2021/08/04/880895-pandemiyu-kontrolirovat.
44. Kotov I, Saenko V, Borisova N et al. Effective Approaches to Study the Genetic Variability of SARS-CoV-2. Viruses. 2022;14(9):1855. DOI: 10.3390/v14091855.
45. Mokili JL, Rohwer F, Dutilh BE. Metagenomics and future perspectives in virus discovery. Curr Opin Virol. 2012; 2(1):63-77. DOI: 10.1016/j.coviro.2011.12.004.
46. Quer J, Colomer-Castell S, Campos C et al. Next-Generation Sequencing for Confronting Virus Pandemics. Viruses. 2022;14(3):600. DOI: 10.3390/v14030600.
47. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole Á et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nat Microbiol. 2020;5(11):1403-1407. DOI: 10.1038/s41564-020-0770-5.

48. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Emerg Infect Dis. 2020;26(7):1470-1477. DOI: 10.3201/eid2607.200282.
49. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. Viruses. 2021;13(2):202. DOI: 10.3390/v13020202.
50. Singh D.D. Next-Generation Sequencing Technologies as Emergent Tools and Their Challenges in Viral Diagnostic. Biomedical Research. 2018;29(8):1637-1644. DOI: 10.4066/biomedicalresearch.29-18-362.
51. WHO Health Emergency Dashboard. Available at: https://covid19.who.int/region/euro/country/ru Accessed 05 September 2024.
52. https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic.

Вернуться к содержанию

Глава 2.
Патогенетические особенности COVID-19

2.1. Инфекционный процесс при коронавирусной инфекции

Ющук Николай Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9257-0171

Малеев Виктор Васильевич, академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора по научной работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0001-5748-178X

Жданов Константин Валерьевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Плоскирева Антонина Александровна, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по клинической работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0002-3612-1889

Инфекционный процесс – это динамическое взаимодействие между патогенным микроорганизмом и организмом человека, которое проявляется развитием инфекционного заболевания с характерными клиническими симптомами. Он имеет общие для всех инфекционных болезней закономерности, фазы и цикличность развития, включает в себя несколько этапов, каждый из которых характеризуется специфичными патологическими изменениями, иммунологическими реакциями и клиническими симптомами.

Течение и исход инфекционного процесса определяются несколькими факторами. Во-первых, характеристиками самого возбудителя – способностью вызывать болезнь (вирулентность) и патологические изменения в организме (патогенность). Во-вторых, большую роль играет состояние иммунной системы человека, который подвергся инфицированию. Также крайне важным фактором является своевременность и адекватность проводимого лечения. В зависимости от сочетания этих факторов инфекционный процесс может завершиться полным выздоровлением пациента, формированием хронического течения инфекции или летальным исходом.

Важным аспектом изучения COVID-19 было выявление особенностей инфекционного процесса – начиная со стадии проникновения возбудителя в организм и заканчивая отдаленными последствиями периода реконвалесценции. При этом на каждом этапе инфекционного процесса при COVID-19 можно было выделить свои специфические особенности, которые определялись патогенетическими и иммунологическими изменениями в организме человека, с одной стороны, и изменчивостью возбудителя – с другой.

Получение новых знаний и установление особенностей инфекционного процесса при COVID-19 стали залогом оптимизации терапевтических и противоэпидемических мероприятий.

Периоды инфекционного процесса

Инфекционный процесс традиционно включает в себя несколько периодов:

- внедрение возбудителя инфекции;
- инкубационный период – время от момента заражения до появления первых симптомов болезни;
- продромальный период – появление первых неспецифических симптомов заболевания, на спектр которых влияет механизм передачи возбудителя;
- период разгара болезни – максимальные проявления типичных для данной инфекции симптомов;
- период ранней реконвалесценции – постепенное угасание симптомов, субъективно ощущаемое пациентом как облегчение, однако патологические изменения в организме человека, вызванные инфекцией, еще сохраняются (например, лейкоцитоз и т. п.);
- период поздней реконвалесценции характеризуется клинически полным выздоровлением, когда все функции организма возвращаются к норме, завершается формирование постинфекционного иммунитета. Однако у некоторых пациентов в этот период могут сохраняться остаточные явления перенесенной инфекции, что имеет очень большое значение при коронавирусной инфекции и в литературе описывается как постковидный синдром.

Инкубационный период и динамика его изменения в период пандемии

В начале пандемии коронавирусной инфекции поступали противоречивые данные о длительности инкубационного периода инфекции. Максимальный предполагаемый инкубационный период в начале 2020 г. предполагался до 14 дней. Дальнейшие исследования показали, что данный период инфекционного процесса зависел от геновариантa возбудителя и в настоящее время в период циркуляции геновариантa Омикрон он составляет до 4 дней.

Такие данные нашли подтверждение в исследованиях зарубежных ученых, которые провели систематический обзор и метаанализ и обобщили данные по оценке инкубационного периода, серийного интервала и времени генерации для геновариантов вируса SARS-CoV-2 Альфа, Бета и Омикрон. В исследование были включены 274 записи, полученные из 147 исследований очагов коронавирусной инфекции. Было установлено, что у Омикрона отмечался самый короткий инкубационный период (3,63 дня, 95% ДИ 3,25–4,02 дня), серийного интервала (3,19 дня, 95% ДИ 2,95–3,43 дня) и реализованного времени генерации (2,96 дня, 95% ДИ 2,54–3,38 дня), тогда как для предыдущих геновариантов данные показатели были более продолжительными [1].

По результатам систематического обзора и метаанализа с включением 141 статьи инкубационные периоды COVID-19, вызванного геновариантами Альфа, Бета, Дельта и Омикрон, составили 5,00, 4,50, 4,41 и 3,42 дня соответственно. Эти результаты свидетельствуют о том, что с эволюцией мутантных штаммов инкубационный период COVID-19 постепенно сокращался от Альфа-варианта к варианту Омикрон [2].

Zhanwei Du et al. установили, что инкубационный период для предкового штамма оценивался в 6,3 дня (диапазон: 1,8, 11,9) во всем мире. Оценки инкубационного периода для вариантов SARS-CoV-2 варьировали от 3,0 до 6,5 дня. Среди них среднее значение инкубационного периода Дельта-варианта оказалось короче, чем у предкового штамма, с объединенной оценкой в 4,8 дня (95% ДИ 3,9, 5,6), а для варианта Омикрон оказалось короче, чем Дельта, с объединенной оценкой в 3,6 дня (95% ДИ 2,3, 4,9). Объединенная оценка инкубационных периодов составила 5,2 (95% ДИ 3,8–6,6), если не во время эпидемической волны, 4,3 дня (95% ДИ 3,7–4,9) до пика передачи и 3,5 (95% ДИ 1,3–5,7) после пика передачи [3].

Таким образом, в процессе развития пандемии коронавирусной инфекции первоначальные сведения о длительности инкубационного периода до 14 дней были уточнены. В настоящее время установлено, что в среднем инкубационный период по мере смены доминирующих геновариантов вируса сокращался и в период циркуляции геновариант Омикрон составляет 1–3 дня.

Продромальный период

Продромальный период представляет собой отрезок времени от момента появления первых, как правило, неспецифических, проявлений инфекции до полного развертывания клинической картины заболевания. При COVID-19 период продромы может быть от нескольких часов до 4–5 суток и в среднем составляет 2 суток.

Клиническая картина продромального периода характеризуется появлением следующих симптомов:

- незначительная боль в горле или першение;
- сухость в носоглотке;
- единичные приступы чихания;
- ощущение недомогания.

У ряда пациентов дебют инфекции начинался с гастроэнтерологических проявлений – тошноты, диареи.

В этот период пациентом самочувствие не расценивается как патологическое, он, как правило, ведет обычный образ жизни, что способствует распространению инфекции [4].

Клинические проявления продромального периода коронавирусной инфекции зависели от механизма передачи инфекции. Ранее теория об этиологической избирательности главных (первичных) механизмов передачи возбудителя академика РАН В.И. Покровского и Ю.П. Солодовникова от 1978 г. очень точно предсказала, что особенности клинических проявлений как наивысшей точки инфекционного процесса определяются механизмом передачи инфекции. Главные (первичные) пути передачи инфекции определяют широкое распространение определенных нозоформ (применительно к коронавирусной инфекции – острая респираторная инфекция как самая частая клиническая форма), а дополнительные (вторичные) пути обеспечивают полиморфизм симптомов, особенно в дебюте инфекции (например, развитие диарейного синдрома) [5].

Период разгара – острый период COVID-19

В остром периоде COVID-19 у большинства пациентов регистрируются следующие общие клинические проявления инфекции: повышение температуры тела до 38°С и более, головная боль, симптомы интоксикации (повышенная утомляемость, выраженная слабость, вялость, снижение настроения, ломота мышц по всему телу, боль в глазных яблоках и др.). У ряда пациентов отмечается наличие катарального синдрома (боль в горле, першение и сухой кашель, ринит, заложенность и слизистые выделения из носа).

Спектр клинических проявлений у пациентов с COVID-19 разнообразен. Заболевание может протекать по типу острой респираторной инфекции, с поражением нижних дыхательных путей, развитием нарушения обоняния и др. Систематизация клинических вариантов течения острого периода коронавирусной инфекции позволила российским ученым (академик РАН Горелов А.В., профессор РАН Плоскирева А.А. и соавт.) разработать классификацию клинических форм COVID-19.

Коронавирусная инфекция в остром периоде инфекционного процесса может иметь различные формы тяжести: выделяют бессимптомные/малосимптомные, легкие, среднетяжелые, тяжелые и крайне тяжелые формы болезни.

Классификация клинических форм коронавирусной инфекции с описанием клинических проявлений

Классификация включает следующие формы:

1. Респираторная форма:
- острая респираторная инфекция;
- поражение нижних дыхательных путей: без острой дыхательной недостаточности (ОДН), с ОДН.

2. Поражение органов обоняния и вкуса:
- аносмия; паросмия; какосмия;
- агевзия, гипогевзия, дисгевзия.

3. Гастроинтестинальная форма:
- энтерит;
- гепатит.

4. Церебральная форма:
- менингит;
- менингоэнцефалит.

5. Кожная форма:
- ангииты кожи;
- папуло-сквамозные сыпи и розовый лишай;
- кореподобные сыпи и инфекционные эритемы;
- папуло-везикулезные высыпания (по типу милиарии или эккринной потницы);
- токсикодермии;
- крапивница;
- артифициальные поражения (трофические изменения тканей лица).

6. Особые формы:
- сочетанные формы;
- малосимптомная/бессимптомная;
- нейтропеническая форма.

7. Осложнения основного заболевания:

- ОРДС;
- сепсис, септический/инфекционно-токсический шок;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром);
- тромбозы и тромбоэмболии [11].

Характеристика и критерии диагностики отдельных клинических форм коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Респираторная форма

Поражение респираторного тракта при коронавирусной инфекции относится к наиболее частым клиническим проявлениям острого периода и обусловлено патофизиологическими и эпидемиологическими особенностями инфекции – заражение пациентов наиболее часто происходит аэрогенно, поэтому дыхательные пути (области носа, носоглотки или ротоглотки) являются входными воротами инфекции [6].

Респираторная форма коронавирусной инфекции, согласно классификации клинических форм COVID-19, может протекать в нескольких вариантах:

- острой респираторной инфекции;
- с поражением нижних дыхательных путей без развития ОДН или с развитием ОДН.

Если инфекция развивается в форме острой респираторной инфекции, то среди клинических проявлений отмечаются следующие симптомы:

- лихорадка, чаще субфебрильная (> 90% случаев);
- кашель, сухой или с небольшим количеством мокроты (80%);
- одышка (30%);
- утомляемость (40%);
- ощущение заложенности в грудной клетке (> 20%).

Могут регистрироваться ринит, боль в горле, признаки конъюнктивита [7].

Согласно зарубежным данным ведущими симптомами поражения верхних дыхательных путей являются: боль в горле (30%), заложенность носа (28,3%), чихание (26,6%), нарушение обоняния и вкуса (25%), ринорея (20%), а также увеличение миндалин (10%) [8].

В большинстве случаев коронавирусная инфекция, протекающая в форме острой респираторной инфекции, характеризуется развитием легкой и среднетяжелой формы инфекции и, как правило, не сопровождается развитием жизнеугрожающих состояний в остром периоде болезни.

Поражение нижних дыхательных путей вирусом SARS-CoV-2 включает в себя, как правило, двустороннее поражение легких. Проведение компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) пациентам подтверждает двусторонние поражения легких, при этом если поражения изначально были односторонними, они быстро переходят в двусторонние, достигая максимума к 10-му дню болезни [9, 11]. Наиболее часто у больных COVID-19 при проведении КТ ОГК изменения в легких визуализируются понижением прозрачности по типу «матового стекла» [12].

Клинически поражение нижних дыхательных путей выражается развитием одышки у 14% пациентов (сроки ее появления в среднем составляют 5 дней), гипоксии, а у 5% – дыхательной недостаточности (ДН) [9, 10].

Поражение органов обоняния

Обонятельную дисфункцию (аносмия или потеря/изменение обоняния) можно отнести к одному из патогномоничных симптомов COVID-19, отличающих данную инфекцию от других респираторных инфекций. Уже в первых публикациях китайских врачей указывалось, что одним из главных признаков данной инфекции является потеря обоняния (аносмия) [6]. В дальнейшем эти наблюдения нашли подтверждение в клинических исследованиях, проведенных как в нашей стране, так и других странах мира [7, 8].

Частота встречаемости аносмии у пациентов при COVID-19 может колебаться в широких пределах и зависит от возраста, пола, тяжести течения инфекции и генованта возбудителя. В когортном исследовании, опубликованном в 2022 г., установлено, что аносмия при COVID-19 наблюдается у 85,6% пациентов [25], результаты систематических обзоров и метаанализов показывают, что половина всех случаев COVID-19 сопровождается развитием аносмии [26, 27].

Поражение органов обоняния может быть единственным симптомом COVID-19 (встречается у 3,9% пациентов с COVID-19) или быть одним из проявлений инфекции наряду с другими симптомами (79,3% больных), чаще всего такая сочетанная форма бывает с симптомами острой респираторной инфекции [9].

Проведенное во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора исследование показало, что смена доминирующих геновариантов коронавируса оказала влияние на частоту встречаемости аносмии у пациентов: максимальная частота – у 7,8% пациентов – обонятельной дисфункции как изолированной клинической формы коронавирусной инфекции COVID-19 регистрировалась в 2020 г. во время преимущественной циркуляции в России VOC Альфа, и в дальнейшем она снизилась до 1% во время доминирования геновариантa Омикрон [9].

Нарушения обоняния при COVID-19 клинически значимо отличаются от изменений, которые наблюдаются у пациентов с другими респираторными инфекциями. Принципиальным отличием обонятельной дисфункции при COVID-19 является полное отсутствие ощущения запахов, включая такие ольфактанты, как спирт или парфюмерия.

Клиническая форма COVID-19, протекающая с обонятельной дисфункцией, подразделяется на несколько видов, включает в себя качественные и количественные изменения (*табл. 1*).

К количественным нарушениям обоняния можно отнести гипо- и аносмию, проявляющиеся снижением обонятельной чувствительности без искажения восприятия запаха, или полное ее отсутствие. В рамках этих нарушений изменяется порог восприятия внешнего стимула, в случае с гипосмией этот порог повышается, то есть запах ощущается только при более сильном воздействии. В случае с аносмией даже сильное воздействие не приводит к ощущению запаха. Количественные нарушения обоняния могут быть связаны как с нарушением восприятия обонятельными рецепторами, так и с нейросенсорными нарушениями.

Качественные нарушения обоняния, такие как паро- и фантосмия, характеризуются наличием ощущений необычных запахов без внешних стимулов. После перенесенного заболевания пациенты часто испытывают искажения вкуса и обоняния (какосмию) через 2–3 месяца. Наиболее часто нарушения обоняния у пациентов отмечаются на запахи продуктов (мясная продукция, молочные про-

Таблица 1. **Классификация видов обонятельной дисфункции у пациентов при коронавирусной инфекции COVID-19**

Количественные нарушения	Качественные нарушения		
	Аносмия	**Фантосмия**	**Паросмия**
	Гипосмия 1-й степени (1,83–2,65 балла)	Фантосмия 1-й степени (появление до 3 запахов)	Паросмия 1-й степени (искажение восприятия до 6 запахов)
	Гипосмия 2-й степени (0,34–1,82 балла)	Фантосмия 2-й степени (появление более 3 запахов)	Паросмия 2-й степени (искажение восприятия более 6 запахов)
	Аносмия 1-й степени (0–0,33 балла в сочетании с нарушениями качества жизни)	Тяжелая фантосмия (появление более 3 запахов в сочетании с нарушениями качества жизни)	Тяжелая паросмия (искажение восприятия более 6 запахов в сочетании с нарушениями качества жизни)

дукты, яйца), а также биологических жидкостей (моча, пот), которые ощущаются как запах гнилого или прогорклого. Это серьезно влияет на качество жизни пациентов, может приводить к снижению аппетита, потере массы тела, нарушениям в психоэмоциональной сфере.

Гастроинтестинальная форма

В различных источниках показано, что коронавирус способен поражать желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека. Проведенные исследования показали, что РНК SARS-CoV-2 была выявлена в кале пациентов, а с помощью электронной микроскопии были обнаружены вирусные копии вируса в тонкой и толстой кишке [15]. Метаанализ с включением в исследование более 4000 пациентов показал, что в 48% у пациентов с коронавирусной инфекцией были положительными ПЦР-тесты при анализе пробы кала. При этом у 70% больных выделение возбудителя со стулом сохранялось даже после того, как проведение исследования методом ПЦР мазка из зева и носа показывало отрицательные результаты [16]. Исследования биоматериала при проведении эндоскопических исследований также выявляло РНК SARS-CoV-2 в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке и прямой кишке, при этом у пациентов отмечались симптомы поражения ЖКТ [17].

В литературе дискутируется возможность алиментарного пути передачи SARS-CoV-2: в частности, приводятся данные об обнаружении вируса SARS-CoV-2 на упаковке пищевых продуктов в Китае, на листьях салата даже при правильном хранении (при температуре 4°C) и продуктах животного происхождения, а также описан случай пищевого заражения коронавирусной инфекцией в Новой Зеландии [18–20]. Входные ворота инфекции в данном случае – органы ЖКТ, что обусловливает гастроэнтерологические клинические проявления.

Для гастроинтестинальной формы коронавирусной инфекции характерными симптомами являются тошнота, рвота, диарея. При этом диарейный синдром может

быть единственным клиническим проявлением COVID-19, но может предшествовать развитию респираторных симптомов или сопровождать их. Характер стула, как правило, водянистый, нередко профузный. Длительность диарейного синдрома сохраняется в среднем 4 суток.

Среди других симптомов гастроинтестинальной формы коронавирусной инфекции могут быть умеренная лихорадка, миалгии, вялость, головная боль, боль в животе. РНК SARS-CoV-2 обнаруживается в фекалиях долгое время после перенесенной болезни.

При гастроинтестинальной форме коронавирусной инфекции могут отмечаться признаки поражения печени с повышением активности трансаминаз [21, 22].

Отдельным проявлением коронавирусной инфекции при поражении гастроинтестинального тракта является развитие гепатита. У пациентов отмечается появление желтухи, как правило, умеренного характера, болей в животе, слабости, изменение цвета стула (ахолия). При проведении лабораторного исследования регистрируется повышение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), а уровень билирубина повышается незначительно [12, 24]. Поражение печени чаще регистрируется у лиц мужского пола, а также при тяжелом течении COVID-19.

Патогенез повреждения ткани печени при COVID-19 может включать несколько механизмов:

- прямое повреждающее действие вируса (экспрессии рецепторов АПФ2 на холангиоцитах);
- дисрегуляция иммунного ответа (при тяжелой форме коронавирусной инфекции повышены провоспалительные цитокины, что может привести к системным повреждениям, включая поражение печени);
- токсическое действие лекарственных средств, в частности бесконтрольное использование жаропонижающих средств, некоторых антибактериальных препаратов [23].

Тяжесть поражения печени при коронавирусной инфекции, как правило, легкая, даже при наличии уже существующих заболеваний печени.

Церебральная форма

Поражение нервной системы при коронавирусной инфекции COVID-19 может выражаться в широком диапазоне: от головных болей до развития менингоэнцефалита [25–27].

Среди возможных механизмов поражения нервной системы (ЦНС) ведущими являются следующие:

- развитие «цитокинового шторма», сопровождающегося выбросом провоспалительных цитокинов, оказывающих негативное действие на гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что сопровождается структурными и функциональными нарушениями;
- формирование эндотелиальной дисфункции с развитием эндотелиита, что может способствовать тромбозу сосудов головного мозга, развитию микрокровоизлияний в головной мозг и/или отека мозга;
- гипоксическое поражение головного мозга, особенно при тяжелых формах коронавирусной инфекции, требующих респираторной поддержки, оказывает системное действие на вещество головного мозга, выражающееся в демиелинизации пе-

ривентрикулярных нейронов, развитии микрокровоизлияний в белом веществе головного мозга и тромбоза мелких сосудов [28].

Выделяют три основных вида поражения нервной системы при COVID-19:

- поражение ЦНС (клинически выражается в появлении жалоб на головокружение, головную боль, нарушения сознания и может приводить к развитию менингита, менингоэнцефалита);
- развитие патологии периферической нервной системы, к которой ряд авторов относит аносмию, дисгевзию, снижение зрения, синдром Гийена – Барре и развитие невралгий [29–31].

К церебральным формам коронавирусной инфекции относят менингиты и менингоэнцефалиты [10].

Поражение нервной системы при коронавирусной инфекции ассоциировано с более длительным пребыванием пациентов в стационаре, особенно в ОРИТ, более тяжелым течением болезни, а также более высоким риском развития летального исхода по сравнению с пациентами без неврологических проявлений [32, 33].

В патогенезе поражения нервной системы при коронавирусной инфекции лежит способность вируса SARS-CoV-2, как и некоторых других вирусов семейства Coronaviridae, к нейротропности и нейроинвазивности, при этом интраназальный путь проникновения возбудителя считается наиболее неблагоприятным для развития неврологических осложнений [34, 35].

При COVID-19 могут наблюдаться расстройства психического статуса. Данные изменения более характерны для лиц пожилого возраста и пациентов с отягощенным преморбидным фоном (имевших ранее заболевания центральной нервной системы). Клинически нарушения психики при коронавирусной инфекции могут проявляться раздражительностью, бессонницей, спутанностью сознания, повышенной тревожностью и депрессией.

Кожная форма

Поражения кожи могут появляться в числе первых симптомов COVID-19. По данным ряда авторов, изменения кожных покровов при коронавирусной инфекции могут включать в себя развитие ангиитов, папуло-сквамозных и папуло-везикулезных высыпаний, розового лишая, кореподобную сыпь, а также токсикодермию, крапивницу, трофические изменения. Распространенность кожных высыпаний при COVID-19 варьирует от 0,2% до 20,4% в разных странах [38, 39]. Появление эритемы и крапивницы может быть предиктором тяжелой формы инфекции.

Акродерматит может быть единственным проявлением COVID-19 – описаны случаи акральных высыпаний, наблюдаемых у детей и подростков при COVID-19 без респираторных симптомов.

Испанские врачи создали электронный атлас, включающий 375 случаев поражения кожи при COVID-19 на основе наблюдений в больницах Мадрида и Барселоны. В атласе акральные формы ангиитов определены как «псевдообморожение», «ковидная стопа» [40]. Согласно данным атласа везикулезные высыпания встречаются у 9% больных с кожными проявлениями. Преимущественной локализацией везикул является кожа туловища, так называемая двусторонняя подмышечная пурпурная сыпь.

Кореподобная сыпь в виде петехиальных и макуло-папулезных элементов на эритематозном фоне описана испанскими врачами M.R. Avellana et al. [41].

Токсикодермии при COVID-19 описаны французскими докторами в виде единственного симптома – «фебрильной» сыпи [40, 42]. Патологический процесс представляет собой эритематозные отечные папулы и бляшки кольцевидных форм с локализацией на шее, коже груди и живота, верхних конечностей полностью, при этом лицо и слизистые оболочки свободны от сыпи.

Также у пациентов при COVID-19 описана патология ногтей, к которой относятся:

- наличие «знака красного полумесяца» (на ногтевой пластине можно увидеть выпуклую красную полосу в виде полукруга, которая идет вдоль дистального края лунки);
- линии Бо (борозды Бо – Рейля) (глубокие поперечные борозды, идущие от одного края ногтевой пластины до другого);
- линии Миса (белые горизонтальные линии, пересекающие поперек всю ногтевую пластину);
- онихомадезис (отделение ногтевой пластины от своего ложа, связанное с нарушением питания ногтя и ингибированием его роста).

Особые формы

COVID-19 может протекать бессимптомно [53–55]. Чаще такая форма наблюдается у лиц молодого возраста. Проведенные исследования показали, что больные, у которых отмечается бессимптомная форма, могут быть источником инфекции, что делает этих пациентов значимым резервуаром распространения инфекции и обосновывает необходимость массового скрининга на наличие возбудителя.

Однако вопрос о бессимптомности течения инфекции остается открытым. В частности, у ряда пациентов отмечается в качестве единственного клинического проявления коронавирусной инфекции развитие нейтропении, без наличия каких-либо других симптомов инфекции, что позволяет думать, что бессимптомная форма инфекции может быть нейтропенической формой.

Осложнения основного заболевания

Наиболее частые осложнения острого периода коронавирусной инфекции носят системный характер, связаны с прогрессированием дыхательной недостаточности (ОРДС) и/или присоединением бактериальной инфекции (сепсис, септический/инфекционно-токсический шок), а также нарушениями в системе гемостаза (ДВС-синдром, тромбозы и тромбоэмболии).

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) наблюдается при тяжелых формах коронавирусной инфекции на 2–6 сутки от начала болезни. Отличительной особенностью является прогрессирование сухого кашля, одышки с вовлечением вспомогательной мускулатуры в акт дыхания, развитие тахикардии, признаки нарастающей гипоксии (цианоз носогубного треугольника, прогрессирующее снижение насыщения крови кислородом), а также нарушение кислотно-основного равновесия в организме. При аускультации легких выслушиваются хрипы. Прогноз нередко неблагоприятный.

У больных в критическом состоянии наблюдается клиническая картина диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, септического шока с развитием полиорганной недостаточности. Состояние характеризуется высокой летальностью – от 10–36% при сепсисе до 46–82% при септическом шоке. Проведение

микробиологического исследования крови у ряда больных позволяет обнаружить бактериемию, однако отрицательные результаты посева не исключают развитие сепсиса, так как диссеминация микроорганизма может быть кратковременной. В этой связи рекомендованы современные методы диагностики на основе МАНК, которые позволяют без выделения возбудителя выявлять гены антибиотикорезистентности и в соответствии с этим корректировать терапевтическую тактику.

Поражение сердечно-сосудистой системы и органов кроветворения, вызванные непосредственным действием возбудителя, приводят к таким осложнениям COVID-19, как повышение свертываемости крови, развитие тромбофлебитов, тромбозов и тромбоэмболий, что клинически выражается в ТЭЛА, ОНМК, формировании внутрисердечных тромбов. Частота данных осложнений, по данным ряда авторов, составляет около 30%. Для выделения отдельной клинической формы коронавирусной инфекции, связанной с поражением сердечно-сосудистой системы, в настоящий момент требуется дальнейшее изучение проблемы [11].

Период реконвалесценции

Длительность периода реконвалесценции COVID-19 может составлять от 1 месяца до нескольких лет. Симптомокомплексы, наблюдаемые в периоде реконвалесценции COVID-19, в мировой и отечественной литературе описаны как «постковидный синдром». Данный термин нередко применяется для описания всех симптомов, наблюдаемых у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. Используемый в научной литературе термин «долгий ковид» («Long COVID») применим к состояниям, сопровождающимся наличием неспецифических симптомов у пациентов после коронавирусной инфекции и сохраняющимся продолжительное время – 4 недели и дольше. Некоторые ученые различают постковидный синдром и «долгий ковид», считая первый осложнениями, возникающими после острого периода COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса в организме человека. Постковидный синдром не уникален для коронавирусной инфекции, подобные симптомы могут наблюдаться при других инфекциях (грипп, острые кишечные инфекции и т. п.), в том числе при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-1. Наиболее часто у пациентов наблюдались постоянная усталость (синдром хронической усталости), миалгия, слабость, депрессия и нарушения сна, которые могли сохраняться до 4 лет.

Таким образом, можно говорить о том, что постковидный синдром является классическим течением периода реконвалесценции коронавирусной инфекции.

Распространенность постковидного синдрома в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции

По данным китайских коллег, из более чем 20 000 пациентов, впервые инфицированных COVID-19 во время вспышки Омикрон BA.2 в Шанхае в марте – июне 2022 г. в течение одного года, принявших участие в 6-месячном телефонном наблюдении, 1939 (8,89%) имели самоотчеты о длительных симптомах COVID-19 [12].

Также есть исследования, демонстрирующие, что у 10% пациентов симптомы COVID-19 сохраняются более 3 недель [13].

По другим данным, этот синдром может поражать до 32% больных [14].

По данным обзора, примерно пятая часть заболевших отмечает когнитивные нарушения более чем через 3 месяца после заражения SARS-CoV-2, а около трети –

нарушения сна, причем как инсомнические, так и гиперсомнические жалобы. Когнитивные нарушения и расстройства сна встречаются у людей с любой степенью тяжести [15].

В когортном исследовании были проведены два телефонных опроса через 3 и 6 месяцев после госпитализации. В ходе телефонных опросов участников спрашивали об их симптомах с помощью ранее разработанного стандартного опросника. Через 3 месяца 89,0% выживших имели хотя бы один симптом, 74,6% – хотя бы один ревматический и костно-мышечный симптом и 82,1% – хотя бы один другой симптом COVID-19. Через 6 месяцев 59,6% выживших имели хотя бы один симптом, 43,2% – хотя бы один ревматический и костно-мышечный симптом и 51,2% – хотя бы один другой симптом COVID-19. Что касается ревматических и костно-мышечных симптомов, то у 31,6% наблюдалась усталость, у 18,6% – боли в суставах и у 15,1% – миалгия. Что касается других симптомов COVID-19, наблюдаемых в периоде реконвалесценции, то у 25,3% была одышка, у 20,0% – выпадение волос и у 17,2% – потливость через 6 месяцев. В скорректированной модели пациенты женского пола чаще испытывали усталость (ОР 1,99, 95% ДИ 1,18–3,34), миалгию (3,00, 1,51–5,98) и боль в суставах (3,39, 1,78–6,50) через 6 месяцев. Примерно 3 из 5 пациентов имели хотя бы один симптом, причем ≈ 2 из 5 пациентов – хотя бы один ревматический и опорно-двигательный симптом. Наиболее частыми ревматическими и костно-мышечными симптомами были усталость, боль в суставах и миалгия. Боль в суставах и миалгия носили преимущественно распространенный характер [16].

Во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии проведено исследование клинических особенностей периода реконвалесценции COVID-19. Исследование проводилось методом анкетирования в электронном виде на платформе testograf.ru в деперсонализированном формате и включало в себя вопросы для оценки течения периода реконвалесценции коронавирусной инфекции. В исследование включены 24 126 человек в возрасте от 18 до 95 лет (средний возраст 45,4 года). Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет и перенесенная коронавирусная инфекция в анамнезе.

В ходе исследования было установлено, что после перенесенного первичного заболевания коронавирусной инфекцией в периоде реконвалесценции жалобы на отклонения в самочувствии отмечались у 16 304 из 24 126 опрошенных (67,58%). Повторно болели коронавирусной инфекцией 4560 человек (18,9%), из которых 3014 (66,1%) указали на наличие отклонений в здоровье после перенесенной инфекции. Частота выявления жалоб в постковидном периоде как после первичной инфекции, так и после повторной инфекции статистически не различалась.

Динамика частоты выявления клинически значимых симптомов в постковидном периоде статистически значимо не менялась на протяжении всего периода пандемии и не зависела от циркулирующего геновариантa коронавируса (*рис. 1*).

В возрастной структуре пациентов, у которых отмечались отклонения в состоянии здоровья в постковидном периоде, преобладали лица среднего возраста – больные в возрасте от 31 до 45 лет составили 36,5%, в возрасте от 46 до 69 лет – 37,4% (*рис. 2, А*). При этом наиболее часто данный синдром регистрировался у пациентов в возрасте от 46 до 60 лет, что является сопоставимым с данными зарубежных исследователей (*рис. 2, Б*) [17].

Наиболее часто (70,2%) симптомы в постковидном периоде наблюдались у лиц женского пола. Аналогичные данные получены в зарубежных исследованиях [18].

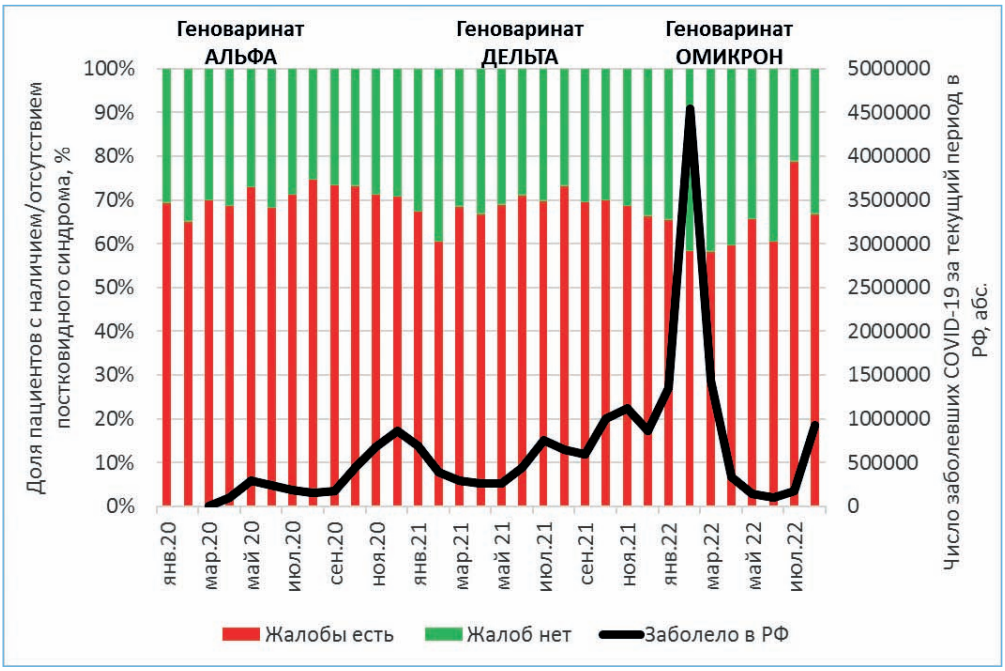


Рисунок 1. Динамика частоты выявления клинически значимых симптомов в постковидном периоде в зависимости от заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации

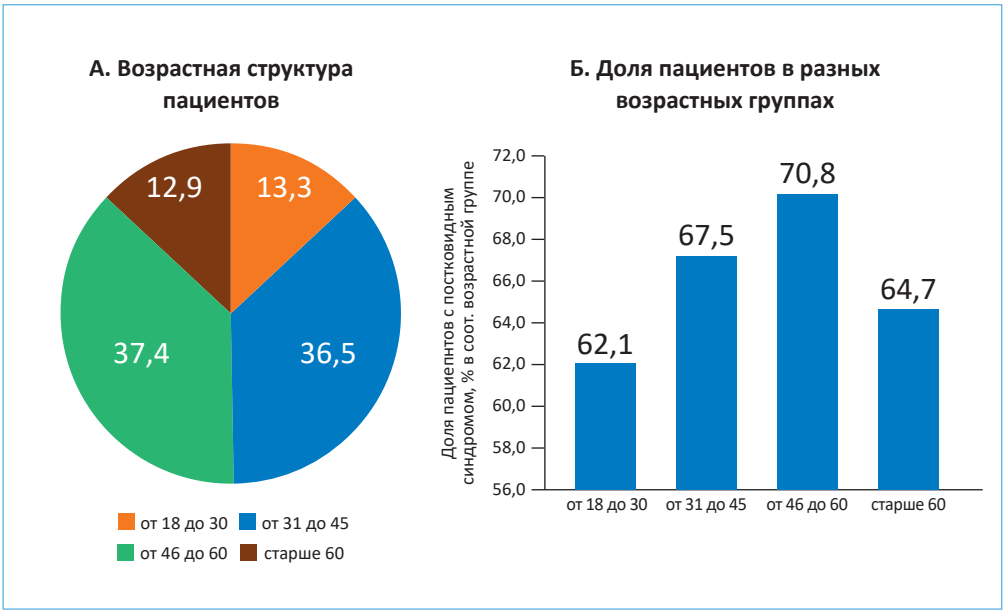


Рисунок 2. Возрастные характеристики пациентов, у которых отмечались отклонения в состоянии здоровья в постковидном периоде

Клинические проявления постковидного синдрома

В исследованиях, проведенных за рубежом, описываются различные симптомы постковидного периода, среди которых наиболее частыми являются слабость (41%, 95% ДИ 25,43–59,01), общее недомогание (33%, 95% ДИ 14,91–57,36), усталость (31%, 95% ДИ 23,91–39,03), нарушение концентрации внимания (26%, 95% ДИ 20,96–31,73) и одышка (25%, 95% ДИ 17,86–33,97) [19].

В международном исследовании, включавшем 13 628 человек в возрасте 18–99 лет из 16 стран Азии, Европы, Северной и Южной Америки (май – декабрь 2021 г.), было показано, что симптомы после перенесенного COVID-19 чаще встречаются среди пациентов с более тяжелыми случаями COVID-19. Было установлено, что одними из значимых симптомов являлись усталость (61,3%), бессонница (49,6%) и чрезмерная дневная сонливость (35,8%) [20].

На основании проведенного в Шанхае исследования с включением более 20 тыс. пациентов, более 8% из которых имели постковидные симптомы, наиболее распространенными были следующие. Проблемы с передвижением ($p<0,001$), проблемы с личным уходом ($p=0,003$), проблемы с обычной деятельностью ($p<0,001$), боль/дискомфорт ($p<0,001$), тревога/депрессия ($p=0,001$) и ПТСР ($p=0,001$) были более распространены у пациентов с длительным COVID, чем у здоровых людей, однако при проведении КТ грудной клетки и лабораторных исследований существенных различий между двумя группами выявлено не было. Из 856 пациентов с длительным COVID, принявших участие в 12-месячном наблюдении, у 587 (68,5%) симптомы были купированы. При проведении многовариантного логистического анализа факторами риска развития длительного COVID были женщины ($p<0,001$), молодые (возраст <40 лет) ($p<0,001$), ⩾2 сопутствующих заболеваний ($p=0,009$) и тяжелая инфекция в острой фазе ($p=0,006$). Средний возраст (40–60 лет) был фактором риска сохранения длительного COVID через год после выписки из стационара ($p=0,013$). Исследование показало, что длительный COVID в основном проявляется в виде субъективных симптомов и оказывает частичное влияние на качество жизни и психическое состояние пациентов. У большинства пациентов (68,5%) все симптомы периода реконвалесценции купировались в течение года [21].

Среди 189 пациентов, включенных в выборку, 48 (25,3%) имели симптомы, связанные с нарушенимя сна. Бессонницу отмечали 42 пациента (22,2%), а чрезмерную сонливость – 6 пациентов (3,17%). Четырем пациентам с повышенной сонливостью были проведены полисомнография, тест множественной задержки сна (MSLT), позволяющий определить уровень сонливости у пациентов с различными нарушениями сна, и собраны актиграфические данные. У двух пациентов была диагностирована центральная гиперсомния, а у одного – нарколепсия. Прием стероидов в анамнезе был связан с жалобами на сон (бессонница и повышенная сонливость), а депрессия была ассоциирована с чрезмерной сонливостью. Авторы отметили высокую распространенность когнитивных нарушений в этой когорте пациентов [22].

Среди лиц с симптомами коронавирусной инфекции COVID-19 спустя более чем 3 месяца после инфицирования SARS-CoV-2 часто отмечалось снижение физической работоспособности. Для оценки различий в физической работоспособности у лиц с симптомами постковидного синдрома и без них, а также для характеристики физиологических паттернов ограничений с целью выяснения возможных механизмов постковидного синдрома был проведен систематический обзор публикаций в PubMed, EMBASE, Web of Science, серверах препринтов, тезисов конференций и цитируемых

ссылок за период с 20 декабря 2021 г. по 24 мая 2022 г. Анализировали изменение пикового потребления кислорода ($\dot{V}O_2$). Всего было выявлено 38 исследований, в которых проводилась оценка пикового потребления кислорода. В исследования были включены данные о 2160 пациентах, наблюдаемых через 3–18 месяцев после заражения SARS-CoV-2, в том числе о 1228 с симптомами, соответствующими постковидному синдрому. Проведен был также метаанализа 9 исследований, включавших 464 больных с симптомами постковидного синдрома и 359 – без симптомов. Результаты данного систематического обзора и метаанализа свидетельствуют о том, что через 3 месяца после заражения SARS-CoV-2 у лиц с симптомами постковидного синдрома по сравнению с лицами без данных симптомов с низкой степенью достоверности отмечается снижение физической работоспособности. Потенциальные механизмы непереносимости нагрузок, помимо декондиционирования, включают изменение вегетативной функции (например, хронотропная некомпетентность, дисфункциональное дыхание), эндотелиальную дисфункцию, мышечную или митохондриальную патологию и др. [23].

В ходе проведенного во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора исследования было установлено, что в структуре симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19 наиболее часто регистрировались астения, когнитивные нарушения и нарушения памяти. Также к значимым симптомам можно отнести нарушение дыхательной функции (кашель, одышка) и функции желудочно-кишечного тракта (диарея, запор, диспепсия), нарушения обоняния и вкуса, выпадение волос. Среди группы пациентов, у которых отмечалось обострение соматической патологии, наиболее значимыми были заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) и опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы) (*рис. 3*).

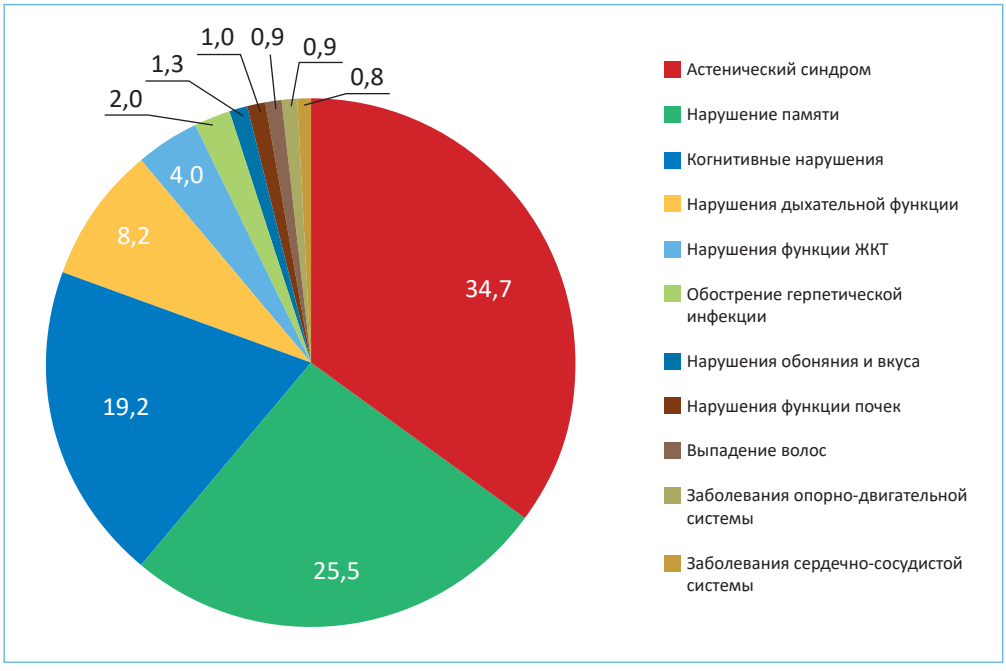


Рисунок 3. Структура симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19

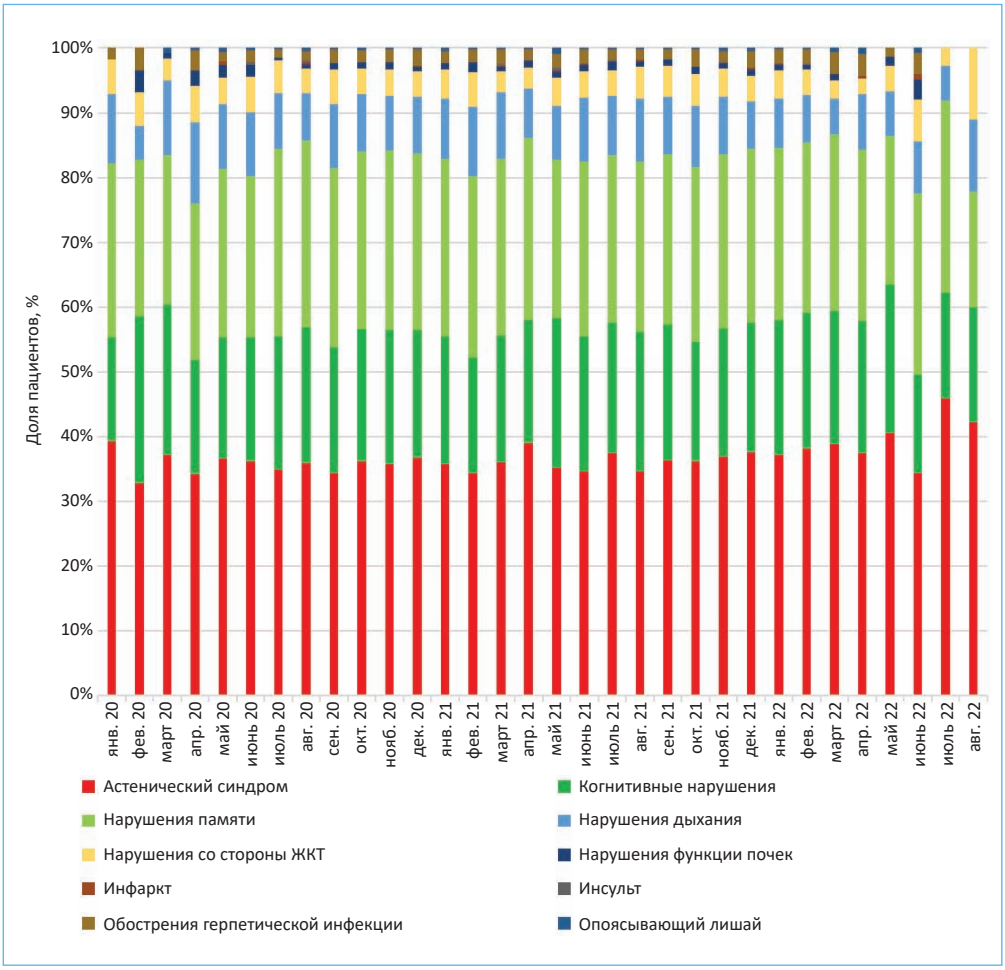


Рисунок 4. Структура постковидных симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19 в динамике развития пандемии

К редким проявлениям, наблюдаемым в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, можно отнести: кожные проявления (0,2% пациентов, среди которых наиболее часто отмечались обострение существующей патологии и развитие дерматитов), снижение остроты зрения (0,2%), жалобы на частые острые респираторные инфекции (0,1%), нарушения сна (0,1%), длительный субфебрилитет (0,03% пациентов), развитие нейтропении и др.

Структура симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19 характеризовалась стабильностью на протяжении всего периода пандемии и не зависела от генотипа возбудителя (*рис. 4*).

Ранее во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора была разработана классификация клинических форм коронавирусной инфекции, включающая в себя респираторную, гастроинтестинальную, церебральную и другие формы [12]. Анализ частоты развития постковидных симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19

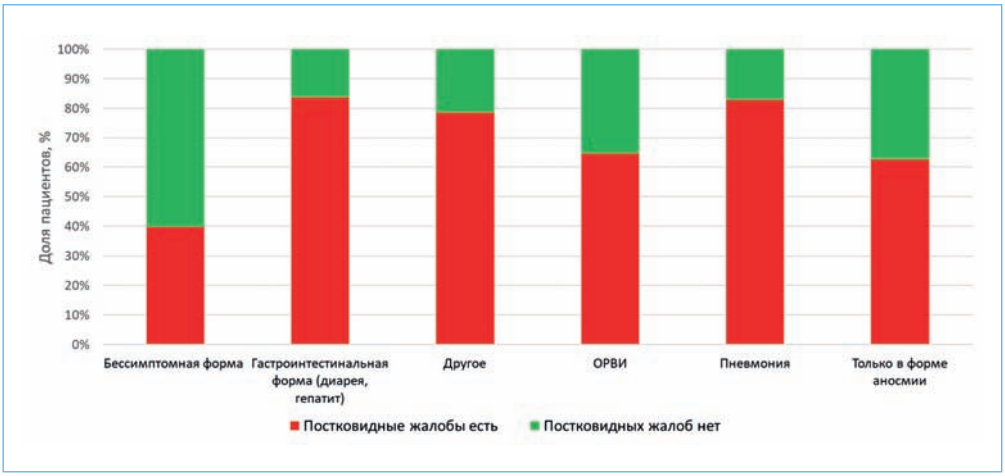


Рисунок 5. Частота развития изменений в периоде реконвалесценции COVID-19 в зависимости от клинической формы инфекции

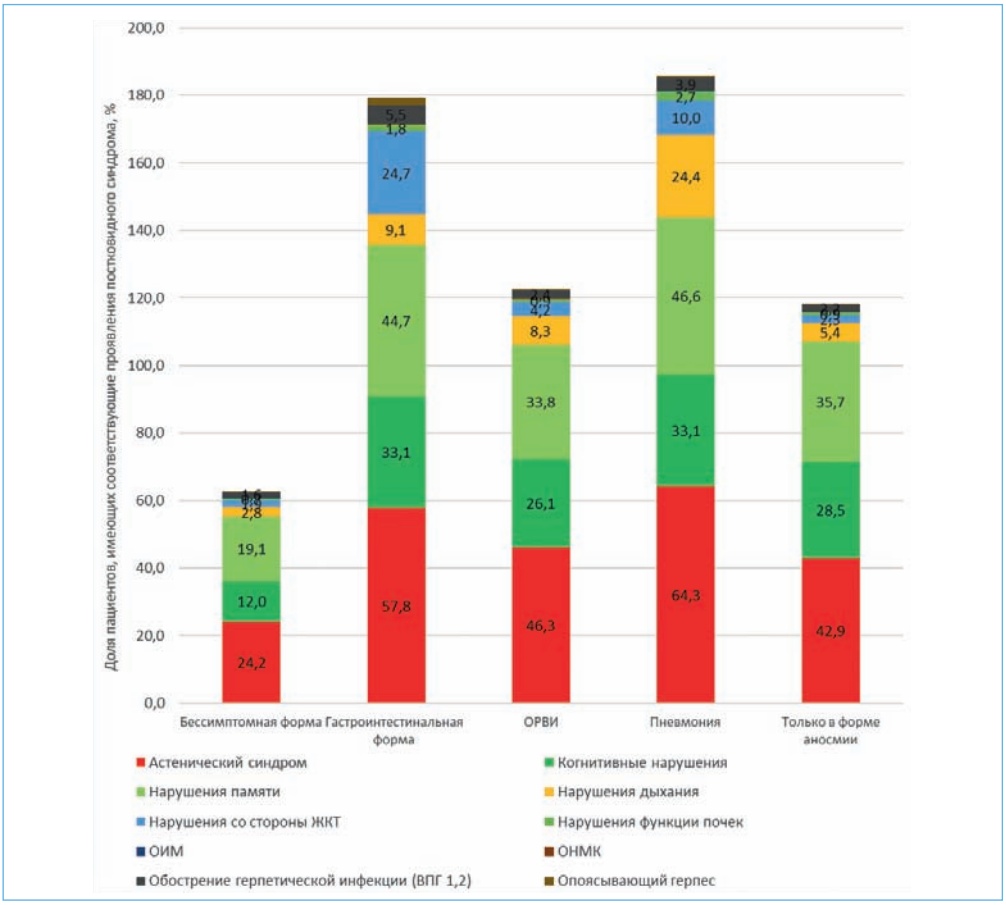


Рисунок 6. Структура клинических проявлений в периоде реконвалесценции COVID-19 в зависимости от клинической формы коронавирусной инфекции

в зависимости от клинической формы коронавирусной инфекции показал, что наиболее часто симптомы отмечались у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в форме пневмонии (у 82,9% больных) и гастроинтестинальной форме (83,6%), а минимально – при малосимптомной/бессимптомной форме инфекции (39,7% пациентов) (*рис. 5*).

Структура клинических проявлений постковидного периода при всех клинических формах коронавирусной инфекции характеризовалась преимущественным развитием астенического синдрома. При этом, что ожидаемо, после перенесенной коронавирусной инфекции в форме пневмонии в периоде реконвалесценции достоверно чаще регистрировались респираторные нарушения (кашель, одышка и др.), а при гастроинтестинальной форме – поражение ЖКТ (диарея, запор, диспепсические симптомы) (*рис. 6*).

В некоторых исследованиях, проведенных ранее, сообщалось о реактивации герпесвирусных инфекций при COVID-19 [13], в частности опоясывающего герпеса [24]. Аналогичные данные получены в ходе настоящего исследования: в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции у 2% пациентов наблюдалось обострение герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 и 2 типа, а у 0,3% пациентов в периоде реконвалесценции была манифестация проявлений опоясывающего герпеса. Данные клинические проявления мы предлагаем рассматривать как клинические проявления постковидного периода.

Постковидный синдром у детей

У детей острый период коронавирусной инфекции наиболее часто протекает в легкой форме, бессимптомно или малосимптомно, а угрожающие жизни осложнения регистрируются редко. Однако проведенные исследования периода реконвалесценции COVID-19 показали, что особенностью педиатрической практики является развитие мультисистемного воспалительного синдрома у детей (MIS-C). Являются ли нейропсихиатрические симптомы, широко наблюдаемые у детей и подростков в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, следствием SARS-CoV-2-инфекции или обусловлены огромным стрессом, вызванным ограничениями и пандемией, остается дискутабельным [25].

Проведенный обзор современной литературы с целью обобщения современных знаний об особенностях течения периода реконвалесценции COVID у детей показал, что основными долгосрочными симптомами нарушения высшей нервной деятельности после COVID-19 являются нарушения памяти, сна, концентрации и появление тревожных расстройств. Высокая распространенность нейрокогнитивных симптомов у детей после COVID-19 подчеркивает важность понимания механизмов поражения нервной системы [26].

LongCOVIDKidsDK – исследование, проведенное в Дании, оценивало симптомы, возникающие после перенесенного COVID-19, и включало данные о частоте посещения школы и оценку качества жизни на основе валидированных опросников (Paediatric Quality of Life Inventory [PedsQL] и Children's Somatic Symptoms Inventory-24 [CSSI-24]). В исследовании приняли участие 24 315 подростков, переболевших коронавирусной инфекцией (основная группа) и 97 257 не болевших детей контрольной группы. В обеих группах средний возраст составил 17,6 года (IQR 16-4-18-5), 16 277 (57,6%) из 28 270 респондентов были женщинами, а 11 993 (42,4%) – мужчинами. Участники основной группы имели более высокую вероятность наличия хотя бы одного симптома в пе-

риоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19, продолжавшегося не менее 2 месяцев, по сравнению с контрольной группой (3159 [61,9%] против 12 340 [57,0%], отношение шансов составило 1,22 [95% ДИ 1,15–1,30]; p<0,0001) и более часто не посещали учебные заведения по причине болезни [27].

Системность патофизиологических процессов при постковидном синдроме

В настоящее время считается, что в основе комплекса патогенетических механизмов, вызванных вирусом SARS-CoV-2, лежит развитие системной полиорганной патологии различной степени тяжести, при этом ряд патологических изменений может сохраняться длительно, приводя к развитию постковидного синдрома. Наличие поражения различных органов или систем организма человека в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, включая легкие, сердце, головной мозг, почки и сосудистую систему, было установлено даже при легких формах инфекции COVID-19 [28–31].

В настоящее время нет единой патогенетической теории развития постковидных проявлений коронавирусной инфекции. Не вызывает сомнения тот факт, что в основе патогенеза клинических проявлений в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции лежат патологические процессы, вызванные прямым влиянием вируса SARS-CoV-2. Среди них можно выделить следующие [32]:

1. Нейротропность и нейровирулентность – действие вируса на нервную систему, вызывающее ее повреждение. Тропизм вируса SARS-CoV-2 к клеткам человека обусловлен взаимодействием с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Данные рецепторы экспрессируются в том числе клетками нервной системы (нейронами, глиальными клетками, эндотелиоцитами). Проникновение вируса SARS-CoV-2 в нервную ткань, вероятно, происходит двумя путями: нейрональным и гематоэнцефалическим.
2. Системная гипервоспалительная реакция иммунной системы – процесс активации клеток иммунной системы (макрофагов, тучных клеток, лейкоцитов, эндотелиальных клеток), который сопровождается высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов. Избыточное количество медиаторов воспаления оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов и, как следствие, приводит к развитию системной реакции, в том числе со стороны ЦНС [18]. Развитие иммунной аутоагрессии, вызванное действием вируса, приводит к системному поражению различных органов, например, с развитием энцефалопатий, миопатий, невропатий и т. п.
3. Эндотелиальная дисфункция (эндотелиит) и тромбообразование (артериальные и венозные тромбозы, микро- и макро-, микротромбоы in situ) – отличительная особенность патогенеза коронавирусной инфекции. Развитие ее носит многофакторный характер и может быть связано с цитотоксическим действием вируса SARS-CoV-2, «цитокиновым штормом», гипоксическим повреждением, гиперкоагуляцией и/или повышенной активностью тромбоцитов.

Показано, что различные факторы внешней среды (инсоляция, чрезмерная физическая активность, перегревание (баня), переохлаждение, интеркуррентные инфекции, в меньшей степени – стрессы и другие психические перегрузки) могут приводить к активации неспецифических иммунных механизмов и играть роль в патогенезе инфекции [33, 34].

Исследование, проведенное совместно ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора и Московским многопрофильным научно-клиническим центром им. С.П. Боткина, выявило особенности патоморфологических изменений некоторых органов и тканей в периоде реконвалесценции COVID-19 [35]. В ходе работы были изучены гистологические материалы 15 пациентов, умерших от ишемического инсульта в периоде реконвалесценции новой коронавирусной инфекции (давность острого периода инфекции – 2–4 месяца до развития сосудистого события). В группу сравнения вошли 10 пациентов, не болевших новой коронавирусной инфекцией, умерших в тот же период времени.

Проведены макро- и микроскопические исследования головного мозга, легких, брахиоцефальных артерий, почек, печени. Микроскопическое исследование проведено с использованием микроскопа Zeiss Axio Scope.A1. Сканирование препаратов проводилось при помощи сканирующего микроскопа 3 DHISTECH Pannoramic DESK.

В нашем исследовании было установлено, что при патоморфологическом исследовании секционного материала от пациентов основной группы, перенесших COVID-19, наблюдаются изменения разных органов и систем, которые регистрировали у всех умерших пациентов, независимо от возраста. В периоде реконвалесценции COVID-19 наиболее выраженные изменения при проведении патоморфологических исследований выявлены в легочной ткани. Так, у 10 пациентов (66,7%) основной группы отмечалась очаговая структурная дезорганизация паренхимы легкого с изменением нормальной гистоархитектоники за счет фиброза (*рис. 7*). Альвеолы в данных местах были преимущественно коллабированы (ателектазы и дистелектазы) с единичными щелевидными просветами. Межальвеолярные перегородки резко утолщены за счет отложения коллагеновых волокон с фокусами пролиферации фибробластов и миофибробластов, редукцией капиллярного русла, диффузной инфильтрацией немногочисленными лимфоцитами.

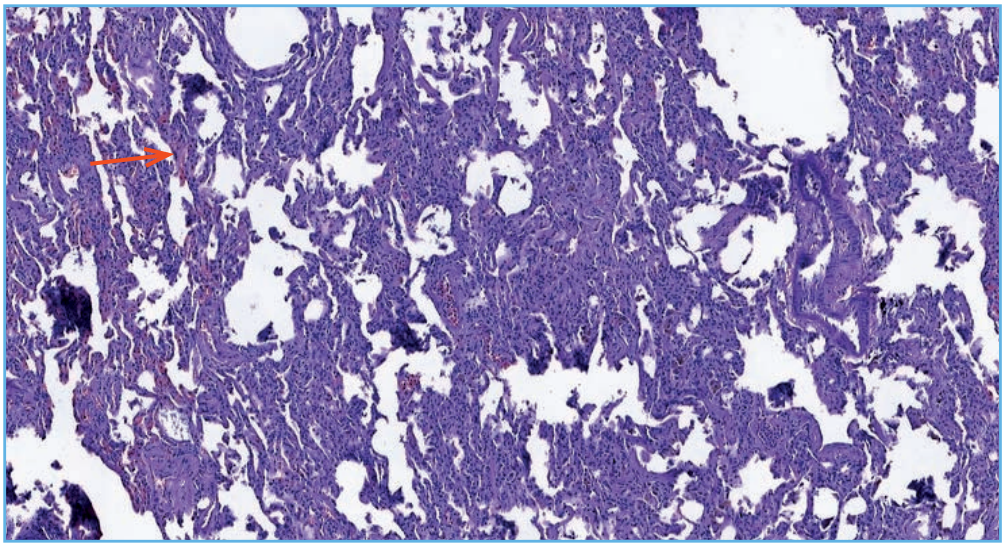


Рисунок 7. Диффузный пневмофиброз.
Окраска гематоксилин-эозином, увеличение ×10

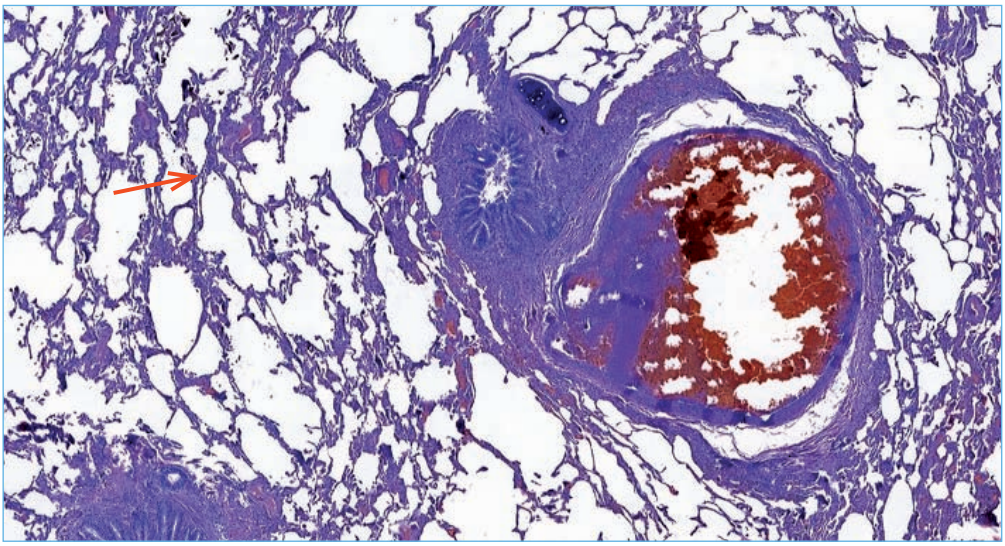


Рисунок 8. Смешанный тромб в просвете легочной артерии.
Окраска гематоксилин-эозином, увеличение ×5

У большинства больных отмечалось полнокровие сосудов, в одном случае был выявлен обтурирующий смешанный тромб в просвете легочной артерии (*рис. 8*).

У 7 умерших пациентов основной группы (46,7%) в легких был обнаружен гемосидероз, что патогенетически связано с перенесенной ранее коронавирусной инфекцией, сопровождавшейся поражением микроциркуляторного русла [18]. У пациентов основной группы были выявлены интрабронхиальные, интрабронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, а также периваскулярные кровоизлияния. В группе сравнения такие изменения отмечались реже – в 20% случаев.

В легких у 2 умерших пациентов основной группы (13,3%) в просвете единичных альвеол определяли скопления плотного эозинофильного содержимого в виде глобул, обусловленные организацией и коллагенизацией фибрина в просветах альвеол (*рис. 9 А, Б*).

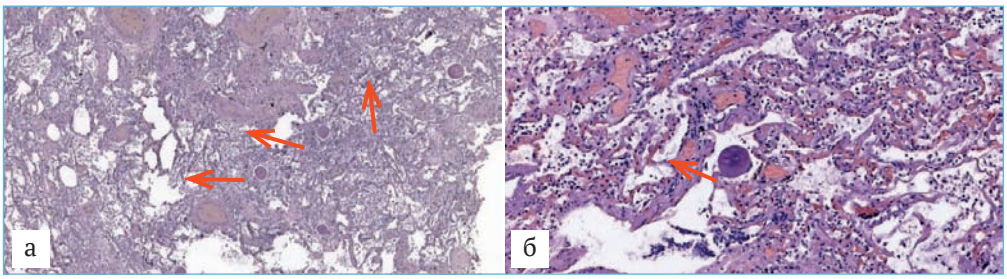


Рисунок 9. Скопления гиалиновых шаров в просвете альвеол. Окраска гематоксилин-эозином. А – увеличение ×5, Б – увеличение ×10

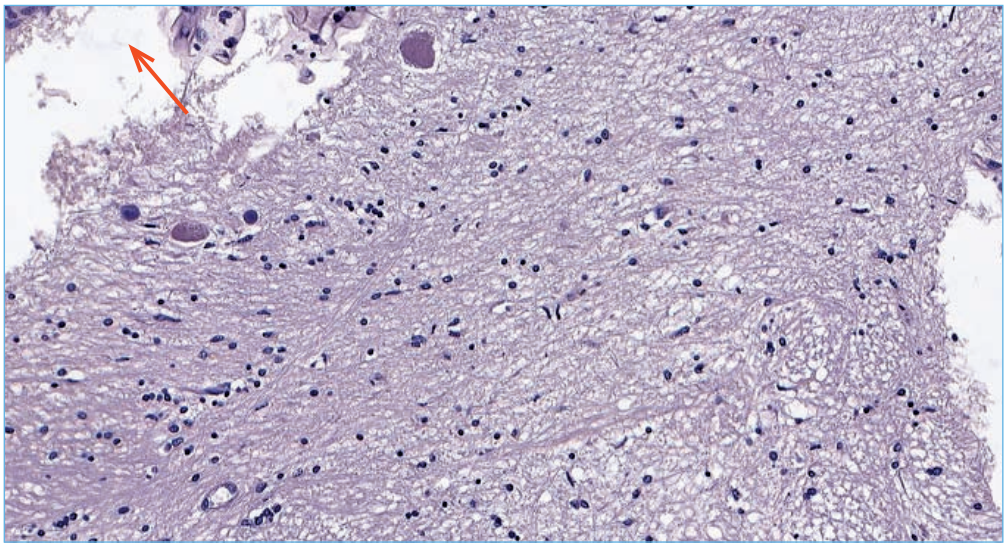


Рисунок 10. Гематоксилиновые шары в веществе головного мозга. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение ×20

При патологоанатомическом вскрытии в 11 случаях (73,3%) имел место ишемический инфаркт головного мозга различной локализации. У 4 умерших (26,7%) были выявлены последствия перенесенных ранее инфарктов головного мозга – бурые кисты.

Помимо некрозов нейроцитов с диффузной инфильтрацией макрофагами и нейтрофилами различной степени выраженности в зависимости от давности повреждения, у 6 (40%) умерших в веществе головного мозга были выявлены гематоксилиновые шары (*рис. 10*), в 3 случаях (20%) данные изменения были зафиксированы периваскулярно, в области сосудистых сплетений (*рис. 11*). В группе сравнения данные образования были обнаружены реже – в 20% случаев.

У всех пациентов основной группы выявлены признаки повреждения нейронов, заключающиеся в неспецифических изменениях нервных клеток (острое набухание, клетки-тени) и признаках нарушения кровообращения (периваскулярный и перицеллюлярный отек, стазы, малокровие сосудов микроциркуляторного русла), характерные для отека головного мозга (*рис. 12*) [19, 20].

Изменения в головном мозге во многом обусловлены существовавшими ранее у больных факторами риска сосудистого события – атеросклерозом артерий основания головного мозга и гипертонической болезнью.

У 12 умерших пациентов основной группы (80%) при макро- и микроскопическом исследовании брахиоцефальных артерий атеросклеротические изменения соответствовали 2–4-й стадиям. У 1 пациента 48 лет (6,7%) определили липидные бляшки и пристеночный смешанный тромб с начальными признаками организации на стороне поражения головного мозга, у 1 пациента 83 лет (6,7%) – начальные признаки атеросклероза в виде единичных липидных бляшек, у 1 пациента 82 лет (6,7%) атеросклеротических изменений выявлено не было (*рис. 13*).

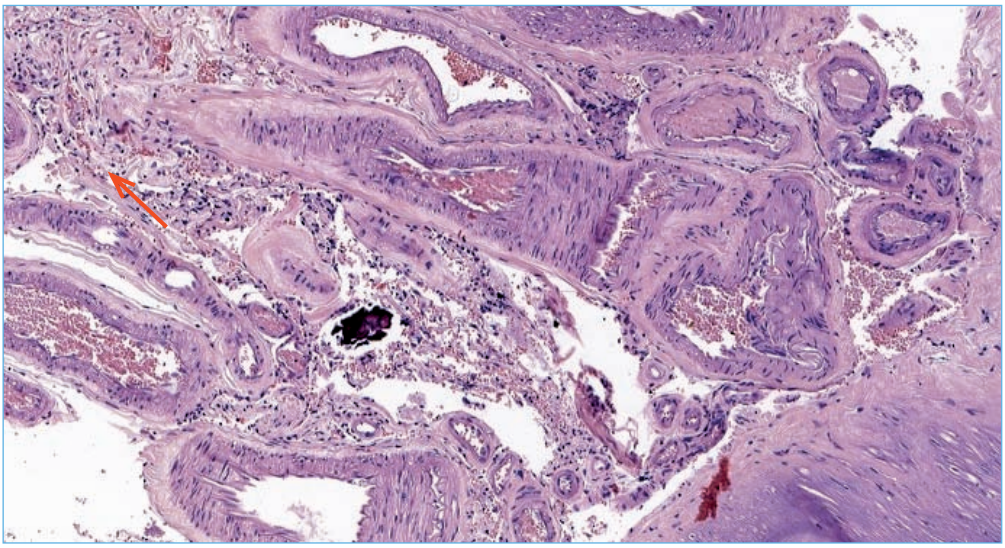


Рисунок 11. Мелкие внесосудистые кальцинаты в сосудистом сплетении. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение ×20

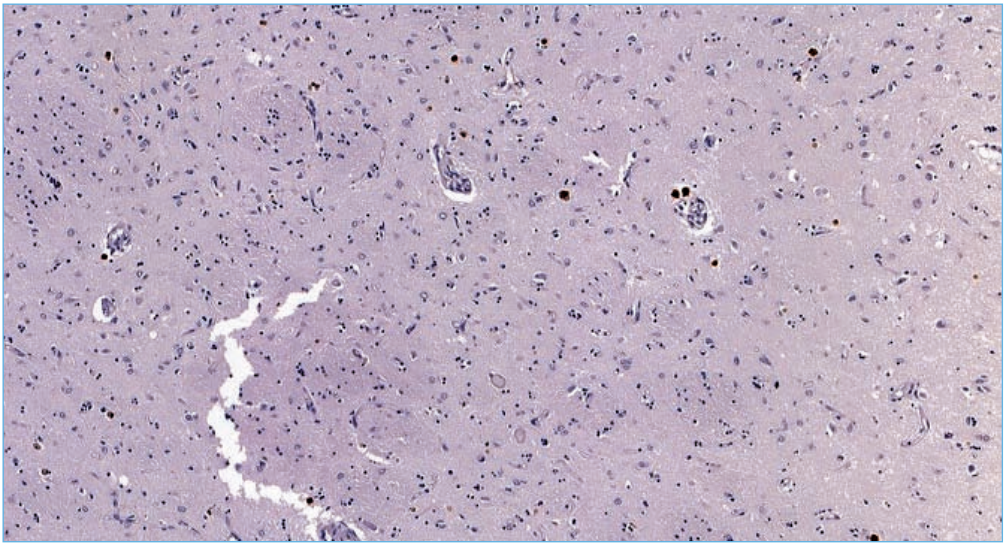


Рисунок 12. Отек головного мозга. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение ×10

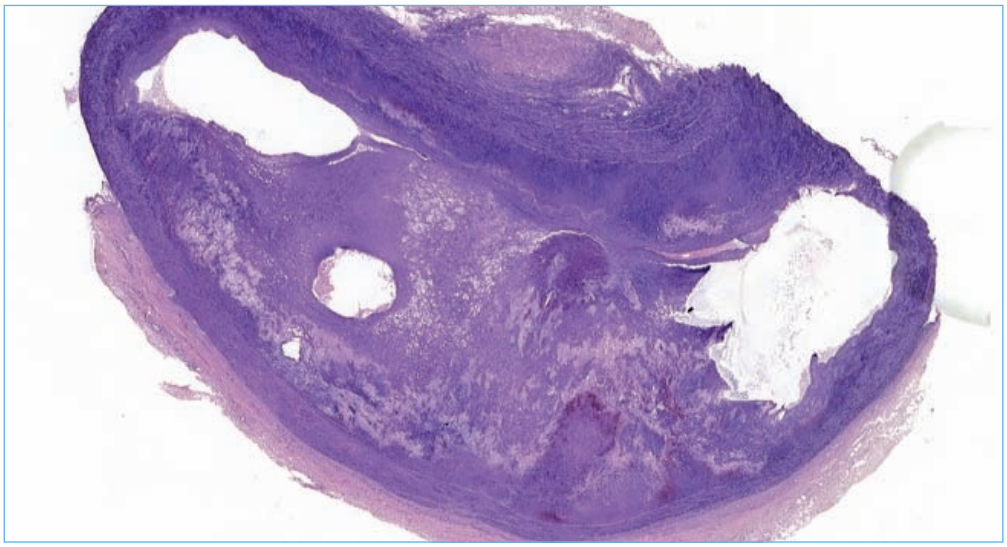


Рисунок 13. Стенозирующая атеросклеротическая бляшка в стенке артерии. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение – лупа

У 5 (33,3%) умерших пациентов в возрасте от 63 до 93 лет, перенесших COVID-19, помимо ишемического инфаркта головного мозга был выявлен инфаркт миокарда 2-го типа давностью до 3 суток, что нашло свое морфологическое подтверждение при постмортальном исследовании (*рис. 14*).

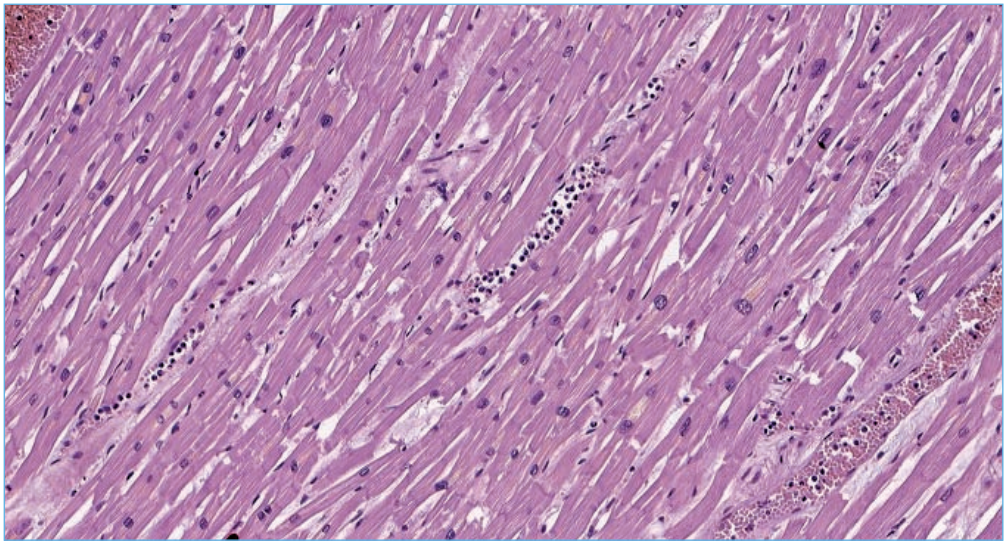


Рисунок 14. Инфаркт миокарда, давность 2–3 суток. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение ×20

Среди пациентов, у которых был при проведении патоморфологического исследования выявлен инфаркт миокарда, у 1 пациента (6,7%) причиной данного осложнения стал тромбоэмболический синдром, наблюдаемый при инфекционном эндокардите митрального клапана.

У 3 пациентов (20%), перенесших COVID-19, помимо осложнения в виде инфаркта миокарда, при проведении патоморфологического исследования были обнаружены злокачественные новообразования: рак желудка, рак мочевого пузыря и центральный рак легкого с множественными метастазами. Рак желудка и рак мочевого пузыря были выявлены только постмортально. Центральный рак легкого был верифицирован при жизни.

Характерными особенностями патоморфологических изменений сердца были гипертрофия кардиомиоцитов, малокровие сосудов миокарда, которые наблюдались во всех образцах секционного материала.

Выявленные морфологические изменения в почках были представлены в подавляющем большинстве случаев дистрофическими изменениями эпителия проксимальных канальцев, гиалинозом стенок артериол и части клубочков, очаговой лимфоцитарной инфильтрацией в строме коркового слоя различной степени выраженности.

В печени отмечалось малокровие синусоидов и центральных вен, очаговая крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия части гепатоцитов, умеренный фиброз портальных трактов с лимфоцитарной инфильтрацией. Описанные изменения в почках и печени чаще были обнаружены у пациентов старше 68 лет (*рис. 15*).

Таким образом, в периоде реконвалесценции COVID-19 наиболее выраженные изменения при проведении патоморфологических исследований отмечаются в легочной ткани и характеризуются развитием фиброза, дестабилизации альвеол,

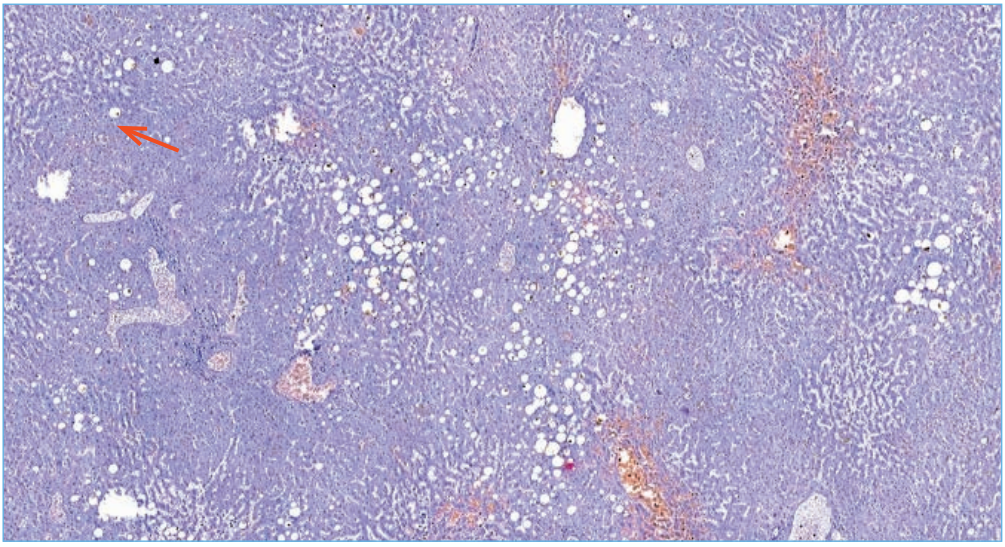


Рисунок 15. Крупнокапельный жировой гепатоз.
Окраска гематоксилин-эозином, увеличение ×5

образованием ателектаз, отложением гемосидерина как результатом развития патологического процесса, начавшегося в остром периоде инфекции. Помимо легочной ткани, морфологические изменения отмечаются и в других органах – головном мозге, почках, печени, сердце. Системность патофизиологических процессов при постковидном синдроме является основной причиной полиморфизма его клинических проявлений. Морфологические изменения в периоде реконвалесценции преимущественно индуцируются изменениями кровеносных сосудов микроциркуляторного русла.

Классификация клинических форм постковидного синдрома на основе патогенеза

Группой российских ученых (академик РАН Горелов А.В., профессор РАН Плоскирева А.А.) была предложена классификация клинических проявлений постковидного синдрома. Исследование проводилось путем опроса более 24 тыс. человек от 18 до 95 лет. После перенесенного первичного заболевания наличие жалоб отмечалось у 67,58% опрошенных, после повторного – у 66,1%. Исследования, проведенные в Российской Федерации, показывают, что в структуре симптомов в периоде реконвалесценции COVID-19 наиболее часто отмечаются астения (34,7%), когнитивные нарушения (19%) и нарушения памяти (25,5%). Также к значимым симптомам можно отнести нарушение дыхательной функции (кашель, одышка) и функции ЖКТ (диарея, запор, диспепсия), нарушения обоняния и вкуса, выпадение волос. У части пациентов было зарегистрировано обострение соматической патологии, что можно отнести к проявлениям постковидного периода, наиболее значимыми из которых были заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) и опорно-двигательного аппарата (артриты, артрозы). К редким проявлениям, наблюдаемым в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции, можно отнести: кожные проявления (0,2% пациентов, среди которых наиболее часто отмечались обострение существующей патологии и развитие дерматитов), снижение остроты зрения (0,2%), жалобы на частые острые респираторные инфекции (0,1%), нарушения сна (0,1%), длительный субфебрилитет (0,03% пациентов) и др.

На основании анализа данных литературы, а также результатов собственных исследований нами была сформулирована рабочая классификация клинических форм постковидного синдрома. В нее включены четыре основных блока клинических проявлений периода реконвалесценции коронавирусной инфекции:

1. Вирус-ассоциированные проявления:

- поражение легких (очаги консолидации, фиброз);
- когнитивные нарушения, нарушения сна;
- вторичный иммунодефицит;
- ОНМК, ОИМ;
- аутовоспаление (артрит, выпадение волос);
- поражение ЖКТ (диарея, запор);
- обострение герпетических инфекций;
- нарушения обоняния;
- рецидивирующие острые респираторные инфекции.

2. Ятрогенные:

- антибиотик-ассоциированный синдром;
- токсический гепатит, нефрит и др.

3. Генетически обусловленные:
- манифестация аутоиммунных болезней (ревматоидный артрит, тиреоидит, диабет и др.);
- манифестация сердечно-сосудистой патологии.

4. Обострение хронической соматической патологии: заболевания
- сердечно-сосудистой системы;
- опорно-двигательного аппарата [36].

Инфекционный процесс при повторных случаях заболевания коронавирусной инфекцией

На ранних этапах пандемии было неизвестно, будут ли иметь место случаи повторного заражения COVID-19, как это наблюдается в отношении других коронавирусов. В настоящее время возможность повторного инфицирования не вызывает сомнений. Представляет интерес изучение частоты возникновения повторного заболевания и особенности клинических проявлений у детей и взрослых.

По данным систематического обзора и метаанализа, в который было включено 19 исследований с участием 1096 пациентов с реинфекцией, частота реинфекции составила 0,65% (95% ДИ 0,39–0,98%). Частота симптоматической реинфекции была несколько ниже (0,37%, 95% ДИ 0,11–0,78%, I2 = 99%). У пациентов с отягощенным преморбидным фоном частота реинфекции была значительно выше (1,59%, 95% ДИ 0,30–3,88%, I2 = 90%). Защита от реинфекции и симптоматической реинфекции была одинаковой (87,02%, 95% ДИ 83,22–89,96%] и 87,17% [95% ДИ 83,09–90,26%], соответственно). Частота повторного заражения SARS-CoV-2 была относительно низкой. Защита от SARS-CoV-2 после естественного заражения сопоставима с оценкой эффективности вакцины [37].

В другой метаанализ были включены 19 исследований, включавших в общей сложности 34 375 случаев реинфекции SARS-CoV-2 и 5 264 720 случаев первичной инфекции SARS-CoV-2. Среди случаев реинфекции SARS-CoV-2 41,77% (95% ДИ 19,23–64,31%) были бессимптомными, 51,83% (95% ДИ 23,90–79,76%) – симптоматическими, только 0,58% (95% ДИ 0,031–1,14%) проявились в виде тяжелого заболевания и 0,04% (95% ДИ 0,009–0,078%) – в виде критического заболевания. По сравнению со случаями первичного инфицирования SARS-CoV-2 случаи реинфекции чаще протекали в легкой форме (OR 7,01, 95% ДИ 5,83–8,44), а риск развития тяжелого заболевания был снижен на 86% (OR 0,14, 95% ДИ 0,11–0,16) [38].

Ретроспективное когортное исследование, в котором использовались данные популяционного учета жителей г. Киото (1,4 млн человек) с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19, проводилось в период с 1 марта 2020 г. по 15 апреля 2022 г. Среди когорты из 107 475 пациентов реинфекция была выявлена у 0,66% (n=709). Самой высокой частотой реинфекции характеризовалась возрастная группа 18–39 лет (1,06%) [39].

В Мексике проанализированы данные 258 случаев реинфекции (с момента начала обоих эпизодов прошло не менее 28 дней). Было показано, что у пациентов с более тяжелым первичным заболеванием чаще развивались тяжелые симпто-

мы (39,5% против 5,5%, p<0,001) при реинфекции. При множественном анализе факторами, ассоциирующимися с повышенным риском реинфекции SARS-CoV-2 с тяжелой симптоматикой, были увеличение возраста (ОР на год 1,007, 95% ДИ 1,003–1,010), сопутствующие заболевания (в частности, ожирение (ОР 1,12, 95% ДИ 1,01–1,24), астма (OR 1,26, 95% ДИ 1,06–1,50), сахарный диабет 2 типа (OR 1,22, 95% ДИ 1,07–1,38)) и предшествующая тяжелая форма лабораторно подтвержденного COVID-2019 (OR = 1,20, 95% ДИ 1,03–1,39) [40].

В Испании определили частоту реинфекции и тяжесть заболевания, связанную с сублиниями Омикрон и ранее циркулировавшими проблемными вариантами. Авторы провели ретроспективное обсервационное исследование 21 745 вирусных геномов SARS-CoV-2, собранных с декабря 2020 г. по июль 2022 г. на Канарских островах (Испания). Сравнивали частоту реинфекции между линиями с помощью парных пропорций и точного теста Фишера. Для оценки тяжести заболевания изучали связь Альфа, Дельта, BA.1, BA.2, BA.5 и других факторов риска с 28-дневной госпитальной смертностью с помощью логистической регрессии и модели пропорциональных рисков Кокса. За весь период исследования наблюдали 127 случаев реинфекции. Было установлено, что BA.5 имеет наиболее высокую частоту реинфекции по сравнению с другими линиями (по сравнению с Дельта p=2,89×10–25; по сравнению с BA.1 p=5,17×10–11; по сравнению с BA.2 p=0,002). Среди 1094 госпитализированных пациентов многомерная логистическая регрессия показала, что пациенты с Альфа (ОР 0,45, 95% ДИ 0,23–0,87, p=0,02), BA.2 (ОР 0,38, 95% ДИ 0,22–0,63, p=1,91×10-4) и BA.5 (ОР 0,30, 95% ДИ 0,16–0,55, p=1,05×10-4) имели более низкую 28-дневную госпитальную смертность по сравнению с пациентами с Дельта. Было показано, что геноварианты вируса Омикрон (в частности, BA.5) характеризуются более высокой частотой реинфекции, при этом тяжесть течения инфекции более легкая по сравнению с ранее циркулировавшими геновариантами. Данный факт наглядно демонстрирует, что эволюция возбудителя направлена на формирование геновариантов, способных уходить от иммунного ответа на перенесенную ранее инфекцию и проведенную вакцинацию [41].

Описано 25 случаев реинфекции SARS-CoV-2 в Бразилии. Геномный анализ SARS-CoV-2 подтвердил, что люди были первично инфицированы различными вирусными линиями в период с марта по декабрь 2020 г. (B.1.1, B.1.1.28, B.1.1.33, B.1.195 и P.2) и повторно инфицированы VOC Гамма в период от 3 до 12 месяцев после первичной инфекции. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у лиц, повторно инфицированных VOC Гамма, после реинфекции может наблюдаться относительно высокая вирусная нагрузка РНК в верхних дыхательных путях, что способствует дальнейшей передаче вируса [42].

Реинфекция у пациентов детского возраста в исследовании, проведенном в Турции, была выявлена у 11 из 8840 детей, что составило 0,12%. Медиана продолжительности между двумя эпизодами COVID-19 составила 196 (92–483) дней. При сравнении первого и второго эпизодов заболевания частота симптоматического и бессимптомного течения болезни была одинаковой, как и тяжесть заболевания (p=1,000). Также не было существенной разницы в продолжительности симптомов (p=0,498) и в частоте госпитализаций (p=1,000). Один пациент умер через 15 дней после положительного результата ПЦР, что составило 9,1% смертности в случае реинфекции у педиатрических пациентов [43].

В ретроспективном когортном исследовании использовались эпидемиологические данные о зарегистрированных SARS-CoV-2 инфекциях из базы данных эпиднадзора Института общественного здравоохранения Сербской Республики. В общей сложности проанализированы данные 32 524 детей (средний возраст – 11,2 (4,9 года). Частота зарегистрированных реинфекций составила 3,2 (95% ДИ, 3,0–3,4) случая на 1000 человеко-месяцев и была наиболее высокой у подростков в возрасте от 12 до 17 лет (3,4, 95% ДИ 3,2–3,7). Большинство реинфекций (905,93,9%) было зарегистрировано в 2022 г. Кумулятивный риск реинфекции составил 1,3% в 6 месяцев, 1,9% в 9 месяцев, 4,0% в 12 месяцев, 6,7% в 15 месяцев, 7,2% в 18 месяцев и 7,9% через 21 месяц. Педиатрические случаи COVID-19 в целом протекали в легкой форме. Доля тяжелых клинических форм снизилась с 14 (1,4%) при первичных эпизодах до 3 (0,3%) при реинфекциях. Вероятность развития тяжелых форм заболевания у реинфицированных детей при повторном заражении была примерно в 5 раз ниже, чем при первичном (отношение шансов по Мак-Немару 0,2; 95% ДИ 0,0–0,8). Реинфекции у детей редко приводили к госпитализации (0,5% против 1,3% при первичных инфекциях), и ни одна из них не закончилась летальным исходом. Данное когортное исследование показало, что по состоянию на июль 2022 г. риск повторного заражения SARS-CoV-2 у детей и подростков оставался значительно ниже, чем у взрослых. Детские инфекции протекали в легкой форме, а реинфекции были даже более легкими, чем первичные инфекции [44].

Особенности инфекционного процесса COVID-19 в разные периоды пандемии

Полностью расшифрованный геном вируса SARS-CoV-2 зарегистрирован в базе данных GenBank в январе 2020 г. В дальнейшем регистрация генетической изменчивости возбудителя была продолжена, в том числе на отечественной платформе VGARus, и было зарегистрировано большое число мутаций вируса, часть из которых определили новые геновариванты SARS-CoV-2. Изменение генетических свойств возбудителя оказывает влияние на патогенетические особенности инфекционного процесса и клинические проявления инфекции.

Эволюция клинических проявлений COVID-19

Сравнительные исследования клинических проявлений COVID-19 выявили отличия по клиническим симптомам новой коронавирусной инфекции в зависимости от геновариванта вируса SARS-CoV-2.

Сравнение клинической картины инфекции, вызванной геновариантом Омикрон, с геновариантами Дельта и Бета выявило значимые различия (*табл. 2*).

В целом инфекция, вызванная вариантом Омикрон, характеризуется развитием заболевания у лиц более молодого возраста, меньшим числом тяжелых форм инфекции, чем варианты Дельта и Бета, но при этом значимо возросла потребность в госпитализации детей, особенно в возрасте младше 5 лет (90% против 71% всех детей во время волн Омикрон и Дельта соответственно). Это связано с тем, что у детей инфекция,

Таблица 2. **Сравнительная оценка клинических особенностей COVID-19, вызванного разными геновариантами коронавируса [45]**

	Омикрон (n=310)	**Дельта (n=96)**	**Бета (n=326)**	**Значение p**
Возраст (y)	35 (11–53) a, b, c	42,5 (28–56,5)	52,5 (42–64)	<0,0001
Пол				
Женский	174 (56,13)	53 (55,21)	158 (48,47)	
Мужской	136 (43,87)	43 (44,79)	168 (51,53)	
Вакцинация, доза	2 (2–3)	2 (2–2)	0 (0–0)	<0,0001
Клинические классификации				**<0,0001**
Бессимптомное	10 (3,23) b, c	4 (4,17)	102 (31,29)	
Легкая степень	179 (57,74)	48 (50,00)	53 (16,26)	
Умеренная	118 (38,06)	43 (44,79)	171 (52,45)	
Тяжелая	3 (0,97)	1 (1,04)	0 (0,00)	
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	5,405 (4,36–7,01) a, b, c	6,18 (5–7,35)	5,04 (4,05–6,25)	<0,0001
Лимфоциты, $\times 10^9$/л	1,48 (1–2,01)	1,2 (0,5–2,5)	1,555 (1,19–1,95)	0,0907
N%, %	55,35 (45,7–64,65)	59,7 (50,8–67,2)	56,95 (50,8–64,3)	0,0449
СРБ, мг/л	2,86 (0,91–7,37) b, c	2,44 (0,50–7,68)	0,5 (0,499–5,67)	<0,0001
IL-6, пг/мЛ	6,5 (4,7–10,1)	2,84 (1–5,62)	5,22 (2,43–16,87)	<0,0001
PCT, нг/мЛ	0,05 (0,04–0,08) a, b	0,03 (0,02–0,04)	0,03 (0,02–0,05)	<0,0001
CD4, клетка/мкл	548,42 (366,23–788,86)	618,5 (425–776)	581,5 (462,5–841,5)	0,4511
CD8, клетка/мкл	334,28 (186,65–519,16)	372 (286–526)	347 (241–490)	0,2788
IgG	0,87 (0,24–20,99) a, b	0,49 (0,43–0,58)	0,39 (0,06–6,25)	<0,0001
IgM	2,0625 (0,195–29,94) в, c	3,15 (0,47–17,11)	1,1 (0,08–7,41)	<0,0001
Симптомы				
Лихорадка				**<0,0001**
ДА	122 (39,35) a, b, c	59 (61,46)	58 (17,79)	
НЕТ	188 (60,65)	37 (38,54)	268 (82,21)	
Кашель				**<0,0001**
ДА	151 (48,71) a, b, c	82 (85,42)	117 (35,89)	
НЕТ	159 (51,29)	14 (14,58)	209 (64,11)	
Боль в горле				**<0,0001**
ДА	118 (38,06) b, c	30 (31,25)	24 (7,36)	
НЕТ	192 (61,94)	66 (68,75)	302 (92,64)	

	Омикрон (n=310)	Дельта (n=96)	Бета (n=326)	Значение p
Головная боль				**0,0197**
ДА	21 (6,77) a	15 (15,63)	25 (7,67)	
НЕТ	289 (93,23)	81 (84,38)	301 (92,33)	
Мышечная болезненность				**0,4752**
ДА	16 (5,16)	7 (7,29)	14 (4,29)	
НЕТ	294 (94,84)	89 (92,71)	312 (95,71)	
Заложенный нос				**<0,0001**
ДА	28 (9,03)	20 (20,83)	8 (2,45)	
НЕТ	282 (90,97)	76 (79,17)	318 (97,55)	
Насморк				**<0,0001**
ДА	31 (10,00)	17 (17,71)	14 (4,29)	
НЕТ	279 (90,00)	79 (82,29)	312 (95,71)	
Потеря вкуса				**<0,0001**
ДА	2 (0,65)	21 (21,88)	9 (2,76)	
НЕТ	308 (99,35)	75 (78,13)	317 (97,24)	
Аносмия				**<0,0001**
ДА	5 (1,61)	23 (23,96)	6 (1,84)	
НЕТ	305 (98,39)	73 (76,04)	320 (98,16)	
Диарея				**<0,0001**
ДА	10 (3,23)	14 (14,58)	12 (3,68)	
НЕТ	300 (96,77)	82 (85,42)	314 (96,32)	

вызванная геновариантом Омикрон, характеризуется более тяжелым течением, обусловленным, в первую очередь, высокой лихорадкой и поражением ЖКТ.

Коронавирусная инфекция, вызванная геновариантом Омикрон, характеризуется большей частотой развития боли в горле, при этом частота головной боли, диареи, потери вкуса и аносмии ниже, чем при инфекциях, вызванных другими геновариантами. При инфекции, вызванной Омикроном, отмечались более высокие уровни СРБ (2,86 против 2,44 против 0,50, p<0,0001), тромбокрит (0,05 против 0,03 против 0,03, p<0,0001) и SARS-CoV-2-специфических IgG (0,87 против 0,49 против 0,39, p<0,0001), чем у пациентов с Дельта- и Бета-вариантами. Уровни IL-6 у пациентов в группе Омикрона были выше, чем у пациентов в группе Дельта (6,50 против 2,84, p<0,0001), что подтверждают исследования, проведенные ранее при гриппе, об адаптогенных свойствах IL-6 при вирусных инфекциях.

Эволюция патогенетических особенностей COVID-19

В патогенезе, клинической картине и эпидемиологических особенностях коронавирусной инфекции ключевым звеном является генетическая изменчивость возбудителя, ведущая к селекции мутаций, повышающих адаптационный к человеческой популяции потенциал вируса.

В исследованиях, проведенных по всему миру, показаны изменения, ассоциированные с генетической характеристикой вируса, которые определяют патогенез инфекции. Как важные эволюционные изменения патогенетических особенностей инфекции, отличающих геновариант Омикрон от предыдущих, можно выделить следующие:

- смена тропизма вируса от обонятельного к респираторному эпителию;
- снижение инвазивных свойств;
- снижение способности возбудителя к репликации в легочной ткани;
- более высокое сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента, что указывает на его более высокую контагиозность.

Первая замена, D614G, была широко изучена и стала доминирующей, присутствуя в большинстве вариантов, что существенно усиливает репликацию вируса [46]. В свою очередь, замена N501Y эволюционировала конвергентно в вариантах Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1) и Омикрон (B.1.1.529) в сторону усиления взаимодействия спайк-белка с рецептором АПФ2 у человека [47, 48]. Многочисленные исследования показали, что инфекция, вызванная вариантом Дельта или B.1.617.2, связана с более высокой долей пациентов, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии, и с повышенной смертностью из-за девяти мутаций в спайковом белке SARS-CoV-2 [49, 50]. Также сообщается, что геновариант Омикрон, обладающий наибольшим количеством мутаций в спайк-белке по сравнению с другими вариантами, вызывает менее тяжелое течение инфекции по сравнению с предыдущими [51, 52].

Исследование на модели кошек показало, что после интраназальной инокуляции SARS-CoV-2 D614G или Дельта кошки становились вялыми и у них отмечалось повышение температуры тела, в то время как у животных, инфицированных геновариантом Омикроном, и у кошек в контрольной группе (имитация заражения) отмечались субклинические изменения [53]. Аналогичные данные получены Ferran Tarrés-Freixas et al. на модели трансгендерных мышей K18-hACE2. Инфицирование подопытных животных разными геновариантами вируса (B.1, B.1.351/Бета, B.1.617.2/Дельта и BA.1.1/Омикрон) показало, что геновариант B.1,351/Бета характеризуется наибольшей патогенностью, а BA.1.1/Омикрон отличает снижение вирусной нагрузки [54].

При изучении инфицированных биоптатов человека *in vitro* и на модели хомяка *in vivo* был установлен переход тропизма от обонятельного к респираторному эпителию по мере эволюции вируса. Анализ каждого варианта показал, что SARS-CoV-2 WA1 или Дельта поражает часть обонятельных нейронов в дополнение к основным клеткам-мишеням. Дельта-вариант обладает более широкой способностью к клеточной инвазии в подслизистую оболочку, в то время как Омикрон дольше задерживается в синоназальном эпителии [55].

В еще одном исследовании на мышах авторы оценили патогенез вариантов SARS-CoV-2, экспрессирующих ACE-2 (K18-hACE2). Восьминедельных мышей K18-

hACE2 инокулировали интраназально вирусом B.1 или B.1.1.7 (Альфа), B.1.351 (Бета), B.1.617.2 (Дельта) или B.1.1.1.529 (Омикрон).

Заражение вариантами B.1.1.7, B.1.351 и B.1.617.2 приводило к значительно более высоким титрам вируса в легких и головном мозге мышей по сравнению с вирусом B.1. Интересно, что у мышей, инфицированных вариантом B.1.1.529, наблюдались менее тяжелые клинические признаки и высокая выживаемость. В ходе исследования обнаружили, что репликация B.1.1.529 (Омикрон) была значительно ниже в легких и головном мозге инфицированных мышей по сравнению с другими вариантами вируса. Уровни транскрипции цитокинов и хемокинов в легких B.1- и B.1.1.529-инфицированных мышей были значительно ниже по сравнению с мышами, зараженными другими вариантами [56].

Было установлено, что вариант Омикрон вызывает гораздо меньшую обонятельную дисфункцию, чем предыдущие варианты. Новые мутации делают его более гидрофобным и щелочным по сравнению с предыдущими вариантами, что может уменьшить проникновение слоя слизи и, следовательно, может вызывать снижение инфицирования обонятельного эпителия [57].

Важно отметить, что вирусы могут использовать 2 различных пути проникновения в клетку: один – путем слияния поверхностных мембран с участием протеазы, экспрессирующей трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2), а другой – путем слияния эндосомальных мембран через катепсины. Омикрон может использовать оба пути проникновения, но предпочитает эндосомальный путь слиянию мембран, опосредованному TMPRSS2. Это говорит о том, что он обладает более низкой эффективностью проникновения в клетки из-за более низкого слияния мембран в типах клеток, которые устойчиво экспрессируют TMPRSS2. В целом новые мутации минимально изменяют аффинность связывания с рецептором, но эффективность проникновения в клетки-хозяева снижается в клетках, экспрессирующих протеазу TMPRSS2. Поскольку клетки в обонятельном эпителии в изобилии экспрессируют TMPRSS2, эти основные клетки-мишени в обонятельном эпителии могут меньше заражаться новым вариантом Омикрона [15].

Вариант Омикрона имеет некоторые общие черты с коронавирусом SARS-1 (SARS-CoV-1) – в основном более высокую зависимость от эндосомального пути проникновения в клетку и более низкую фузигенную активность мембраны вируса-хозяина. Способность вариантов SARS-CoV-2 Альфа и Дельта вызывать быструю аносмию может потребовать пути проникновения в клетки TMPRSS2 и высокой способности к слиянию мембран в сочетании с эффективным расщеплением фурина, и только этот путь может обеспечить повышенную инфекционность, необходимую для быстрой индукции аносмии при COVID-19.

Для относительно нормального обоняния требуется всего 5–10% функциональных обонятельных нейронов. Следовательно, незначительные изменения в проникновении слизи или эффективности проникновения в клетки могут оказать значительное (усиленное) влияние на достижение этого порога.

Maxime Taquet et al. провели оценку неврологического и психиатрического риска после заражения SARS-CoV-2. Профили риска были схожими непосредственно до и сразу после появления Альфа-варианта (n=47 675 в каждой когорте). Сразу после появления Дельта-варианта (n=44 835 в каждой когорте) наблюдался повышенный риск ишемического инсульта, эпилепсии или судорог, когнитивного дефицита, бессонницы и тревожных расстройств, что усугублялось увеличением смертности.

Риски неврологических и психиатрических исходов оставались одинаковыми при низкой смертности в период циркуляции Омикрона (n=39 845 в каждой когорте)

Нарушения гемостаза могут быть результатом тромбоцитопении при COVID-19. Авторы использовали анализ молекулярного сходства для оценки влияния мутаций в вариантах SARS-CoV-2 в этом исследовании, где самый низкий показатель сходства из всех вариантов демонстрирует Омикрон.

Вариант Омикрон более трансмиссивен, чем дикий тип и другие варианты [58].

Ya-Nan Zhang et al. в исследовании хомяков и мышей оценили, может ли вариант Омикрона SARS-CoV-2 использовать mACE2 в качестве входного рецептора. Для достижения этой цели клетки BHK-21, экспрессирующие mACE2 или hACE2, использовали для оценки вирусной инфекционности. Клетки BHK-21 трансфицировали экспрессирующей плазмидой pCAGGS-mACE2 или pCAGGS-hACE2 за 24 часа до заражения SARS-CoV-2 (WIV04) или вариантом Омикрона при множественности заражения (MOI) 0,01. В отличие от WIV04, который был репликативным только в hACE2-трансфицированных клетках BHK-21, инфекция варианта Омикрона продуцировала SARS-CoV-2 нуклеокапсидный белок (NP)-позитивные клетки как в hACE2, так и в mACE2 трансфицированных клетках с помощью непрямого иммунофлуоресцентного анализа (IFA) с SARS-CoV-2 NP-специфическим антителом. Экспрессия mACE2 или hACE2 в трансфицированных клетках BHK-21 была подтверждена ИФА с антителом S-tag. В качестве отрицательного контроля в наивных клетках BHK-21, инфицированных вариантом WIV04 или Омикроном, не наблюдалось вирусных антиген-позитивных клеток. Результаты показали, что Омикрон SARS-CoV-2 может также использовать mACE2 в качестве входного рецептора для вирусной инфекции, помимо общего рецептора hACE2, используемого другими вариантами [59].

Омикрон BA.1 обладает более высоким сродством к АПФ2 по сравнению с Дельта, что обеспечивает значительное уклонение от терапевтических моноклональных и вызванных вакциной поликлональных нейтрализующих антител после двух доз [60, 61].

Микротромбоз легочных капилляров был предложен в качестве основного патогенетического фактора, приводящего к тяжелой форме COVID-19. При патоморфологических исследованиях сообщалось об эндотелиите. В исследовании анализировались различные варианты вируса SARS-CoV-2 (варианты Альфа (B.1.1.7), Дельта (B.1.617.2) и Омикрон (B.1.1.529)) и показано, что вирусная РНК была обнаружена в основном в альвеолярных макрофагах и легочных эпителиальных клетках, в то время как даже в случаях с высокой вирусной нагрузкой наблюдались только единичные вирус-положительные эндотелиальные клетки. Полученные результаты позволяют предположить, что тромбоциты экспрессируют как ACE2, так и TMPRSS2, а вирусный спайковый белок способен непосредственно усиливать активацию тромбоцитов, и вирусная инфекция эндотелиальных клеток не является ключевым фактором развития микротромбоза легочных капилляров [62, 63], предполагается, что измененная функция тромбоцитов сама по себе может быть вовлечена в патогенез тромботических осложнений при тяжелой форме COVID-19.

Исходя из вышесказанного, можно прогнозировать эволюцию коронавируса, направленную на адаптацию к человеческой популяции, по следующим направлениям:

- повышение контагиозности возбудителя, проявлениями чего может стать уменьшение доли бессимптомных форм и снижение вирулентности возбудителя и летальности;

- формирование геновариантов следующего поколения, способных уходить от иммунитета к предыдущим вариантам, и нарастание доли инфицированных детей и лиц молодого возраста.

Данные направления эволюции будут какое-то время действовать одновременно, однако со временем вирус выберет более преимущественный путь эволюционирования.

Заключение

С начала пандемии коронавирусной инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, научное медицинское сообщество проделало огромную работу: от оказания симптоматической помощи первым пациентам до углубленного изучения механизмов развития болезни и создания эффективных методов лечения, основанных на воздействии на причины и звенья патогенеза. На основании данных об особенностях инфекционного процесса постоянно совершенствуются методы диагностики, схемы лечения и профилактические меры, направленные на борьбу с этой инфекцией. Инфекционный процесс при коронавирусной инфекции, как и при других острых инфекционных болезнях, характеризуется цикличностью и включает в себя стадии заражения, инкубации, продромы, разгара и реконвалесценции. Важной особенностью COVID-19 является возможность заражения несколькими путями – основным и дополнительным, что определяет клиническую картину дебюта инфекции: острая респираторная инфекция, гастроинтестинальная форма и др.

Течение инфекционного процесса при COVID-19 характеризуется вариабельностью клинических проявлений – от бессимптомного до тяжелого и определяется не только геновариантом возбудителя, но и индивидуальными особенностями организма (возраст, наличие сопутствующих заболеваний и др.). Спектр клинических проявлений коронавирусной инфекции варьирует в широких пределах: катаральные явления, гастроинтестинальные симптомы, поражение нижних дыхательных путей, центральной нервной системы. Обобщение и систематизация данных о полиморфизме клиники COVID-19 позволили во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора сформулировать классификацию клинических форм коронавирусной инфекции, которая включает в себя респираторную, гастроинтестинальную, церебральную, кожную формы, а также ряд нетипичных для других респираторных инфекций – форму с обонятельной дисфункцией, нейтропеническую. Данная классификация клинических форм коронавирусной инфекции позволяет систематизировать разнообразие клинических проявлений COVID-19, что способствует раннему выявлению атипичных форм инфекции и совершенствованию противоэпидемических мероприятий.

Литература

1. Xu X, Wu Y, Kummer AG et al. Assessing changes in incubation period, serial interval, and generation time of SARS-CoV-2 variants of concern: a systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2023;21(1):374. Published 2023 Sep 29. DOI: 10.1186/s12916-023-03070-8.
2. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(8):e2228008. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008.
3. Du Z, Liu C, Wang L et al. Shorter serial intervals and incubation periods in SARS-CoV-2 variants than the SARS-CoV-2 ancestral strain. J Travel Med. 2022;29(6):taac052. DOI: 10.1093/jtm/taac052.
4. Херш Э., Гудвин М. Когда появляются признаки заражения коронавирусом после контакта с заболевшим? // MedVisor Здоровье и медицина. Дата публикации: 29 марта 2020. URL: https://medvisor.ru/articles/gripp-i-legochnye-zabolevaniya/inkubatsionnyy-period-koronavirusa/ (дата обращения: 27.07.2023).
5. Солодовников, Ю.П. Теория об этиологической избирательности главных (первичных) путей передачи возбудителя в зависимости от его биологических свойств / Ю.П. Солодовников // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1999. – № 5. – С. 67-73.
6. Lee Y. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients / Y. Lee, P. Min, S. Lee // Journal of Korean medical science. – 2020. – Vol. 35, No 18.
7. Rebholz H. Loss of olfactory function—early indicator for covid-19, other viral infections and neurodegenerative disorders / H. Rebholz, R.J. Braun, D. Ladage // Frontiers in neurology. - 2020. - Vol. 11. - P. 569333.
8. Vaira L.A. Olfactory and gustatory function impairment in COVID-19 patients: Italian objective multicenter-study / L.A. Vaira, C. Hopkins, G. Salzano // Head & neck. – 2020. – Vol. 42, No 7. – P. 1.
9. Лукьянов А.В., Плоскирева А.А. Клинические особенности коронавирусной инфекции, протекающей с нарушением обоняния. Аспирантский вестник Поволжья. 2024;24(1):15-19. https://doi.org/10.35693/AVP627315.
10. Case report of brain injury in multisystem inflammatory syndrome caused by SARS-CoV-2/ E. R. Samitova, I. M. Osmanov, M. A. Antsupova, O. Yu. Shipulina, Ly. N. Mazankova, A. A. Ploskireva, E. M. Voronin, V. G. Akimkin/ SERBIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH VOLUME 96 NUMBER 4 DECEMBER 2022.
11. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Понежева Ж.Б., Омарова Х.Г., Николаева С.В., Маржохова А.Р., Самитова Э.Р., Музыка А.Д., Лукьянов А.В., Мишкин А.А., Кривошеева Н.М., Демина И.А. COVID-19 – многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции. Инфекционные болезни. 2021; 19(4): 103–111. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-103-111.
12. A one-year follow-up study of systematic impact of long COVID symptoms among patients post SARS-CoV-2 omicron variants infection in Shanghai, China / J. Cai, K. Lin, H. Zhang [et al.]// Emerging Microbes & Infections. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 2220578. - DOI: 10.1080/22221751.2023.2220578.
13. Role of senescence in the chronic health consequences of COVID-19 : Special IssueChronic health consequences of COVID-19: Mechanisms, diagnosis, and management / E. O. Wissler Gerdes, G. Vanichkachorn, B. P. Verdoorn [et al.] // Translational Research. – 2022. – Т. 241. – С. 96-108. - DOI: 10.1016/j.trsl.2021.10.003.

14. Central hypersomnia and chronic insomnia: expanding the spectrum of sleep disorders in long COVID syndrome - a prospective cohort study / A. E. F. Moura, D. N. Oliveira, D. M. Torres [et al.] // BMC neurology. – 2022. – Т. 22. – Central hypersomnia and chronic insomnia. – № 1. – С. 417. - DOI: 10.1186/s12883-022-02940-7.
15. Schilling C. Kognitive Störungen und Schlafstörungen bei Long-COVID / C. Schilling, A. Meyer-Lindenberg, J. I. Schweiger // Der Nervenarzt. – 2022. – Т. 93. – № 8. – С. 779-787. - DOI: 10.1007/s00115-022-01297-z.
16. Karaarslan F. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months / F. Karaarslan, F. D. Güneri, S. Kardeş // Clinical Rheumatology. – 2022. – Vol. 41. – Long COVID. – № 1. – P. 289-296. - DOI: 10.1007/s10067-021-05942-x.
17. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
18. Tleyjeh I.M., Saddik B., Ramakrishnan R.K., et al. Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: A cohort study with 4 months median follow-up. J Infect Public Health. 2022; 15(1): 21-28. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.11.016.
19. Michelen M., Manoharan L., Elkheir N., et al. Characterising long COVID: a living systematic review. BMJ Global Health. 2021; 6: e005427. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
20. Sleep symptoms are essential features of long-COVID – Comparing healthy controls with COVID-19 cases of different severity in the international COVID sleep study (ICOSS-II) / I. Merikanto, Y. Dauvilliers, F. Chung [et al.] // Journal of Sleep Research. – 2023. – Vol. 32. – № 1. – P. e13754. - DOI: 10.1111/jsr.13754.
21. A one-year follow-up study of systematic impact of long COVID symptoms among patients post SARS-CoV-2 omicron variants infection in Shanghai, China / J. Cai, K. Lin, H. Zhang [et al.] // Emerging Microbes & Infections. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 2220578. - DOI: 10.1080/22221751.2023.2220578.
22. Central hypersomnia and chronic insomnia: expanding the spectrum of sleep disorders in long COVID syndrome - a prospective cohort study / A. E. F. Moura, D. N. Oliveira, D. M. Torres [et al.] // BMC neurology. – 2022. – Т. 22. – Central hypersomnia and chronic insomnia. – № 1. – С. 417. - DOI: 10.1186/s12883-022-02940-7.
23. Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis / M. S. Durstenfeld, K. Sun, P. Tahir [et al.] // JAMA Network Open. – 2022. – Т. 5. – Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults. – № 10. – С. e2236057. - DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.36057.
24. Martinez-Reviejo R., Tejada S., Adebanjo G.A.R., et al. Varicella-Zoster virus reactivation following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccination or infection: New insights. Eur J Intern Med. 2022; 104: 73-79. doi: 10.1016/j.ejim.2022.07.022.
25. Long COVID in Children and Adolescents / V. Fainardi, A. Meoli, G. Chiopris [et al.] // Life. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 285. - DOI: 10.3390/life12020285.
26. Avittan H. Cognition and Mental Health in Pediatric Patients Following COVID-19 / H. Avittan, D. Kustovs // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2023. – Т. 20. – № 6. – С. 5061. - DOI: 10.3390/ijerph20065061.
27. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study / S. K. Berg, S. D. Nielsen, U. Nygaard

[et al.] // The Lancet Child & Adolescent Health. – 2022. – Т. 6. – Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK). – № 4. – С. 240-248. - DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00004-9.

28. Carfi A., Bernabei R., Landi F., et al. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. JAMA. 2020; 324(6): 603-5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
31. Методические рекомендации «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Терапия. 2022; 1 (Приложение): 1–147.
32. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13(3): 93–98. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.
33. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Москва. 2021. URL: https://guidelines.mgnot.ru/v2_2021.
34. An overview of the MATH+, I-MASK+ and I-RECOVER Protocols. A Guide to the Management of COVID-19– COVID-19 Management Protocol. FLCCC Alliance. 22 February 2022. URL: https://covid19criticalcare.com/wp-content/uploads/2020/12/FLCCC-Protocols-%E2%80%93-A-Guide-to-the-Management-of-COVID-19.pdf.
35. Акимкин В.Г., Левин О.С., Плоскирева А.А., Горелов А.В., Комарова А.Г., Литвиненко А.С., Кривошеева Н.М., Тинькова И.О. Патоморфологические изменения некоторых органов и тканей в периоде реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19. Инфекционные болезни. 2022; 20(2): 16–22. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-16-22.
36. Плоскирева А.А., Горелов А.В., Летюшев А.Н., Омарова Х.Г., Музыка А.Д. Постковидный синдром. Клиническая классификация. Вестник РАМН, 2024 (подано в печать).
37. Reinfection rates among patients previously infected by SARS-CoV-2: systematic review and meta-analysis / Y. Mao, W. Wang, J. Ma [et al.] // Chinese Medical Journal. – 2021. – Т. 135. – Reinfection rates among patients previously infected by SARS-CoV-2. – № 2. – С. 145-152. - DOI: 10.1097/CM9.0000000000001892.
38. Murillo-Zamora E, Mendoza-Cano O, Delgado-Enciso I, Hernandez-Suarez CM. Predictors of severe symptomatic laboratory-confirmed SARS-CoV-2 reinfection. Public Health. 2021 Apr;193:113-115. DOI: 10.1016/j.puhe.2021.01.021.
39. Incidence of and risk factors for suspected COVID-19 reinfection in Kyoto City: a population-based epidemiological study / M. Nagao, Y. Matsumura, M. Yamamoto [et al.] // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology. – 2023. – Т. 42. – Incidence of and risk factors for suspected COVID-19 reinfection in Kyoto City. – № 8. – С. 973-979. - DOI: 10.1007/s10096-023-04625-6.
40. Predictors of severe symptomatic laboratory-confirmed SARS-CoV-2 reinfection / E. Murillo-Zamora, O. Mendoza-Cano, I. Delgado-Enciso, C. M. Hernandez-Suarez // Public Health. – 2021. – Т. 193. – С. 113-115. - DOI: 10.1016/j.puhe.2021.01.021.
41. Reinfection rate and disease severity of the BA.5 Omicron SARS-CoV-2 lineage compared to previously circulating variants of concern in the Canary Islands (Spain) / L. Ciuffreda, J. M. Lorenzo-Salazar, D. García-Martínez de Artola [et al.] // Emerging Microbes & Infections. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 2202281. - DOI: 10.1080/22221751.2023.2202281.
42. SARS-CoV-2 intra-host diversity, antibody response, and disease severity after reinfection by the variant of concern Gamma in Brazil / F. G. Naveca, V. A. Nascimento, F. Nascimento

[et al.] // Scientific Reports. – 2023. – Т. 13. – № 1. – С. 7306. - DOI: 10.1038/s41598-023-33443-1.
43. Evaluation of possible COVID-19 reinfection in children: A multicenter clinical study / İ. C. Erbaş, Y. E. Keleş, E. H. Erdeniz [et al.] // Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie. – 2023. – Т. 30. – Evaluation of possible COVID-19 reinfection in children. – № 3. – С. 187-191. - DOI: 10.1016/j.arcped.2023.01.008.
44. Incidence, Risk, and Severity of SARS-CoV-2 Reinfections in Children and Adolescents Between March 2020 and July 2022 in Serbia / S. Medic, C. Anastassopoulou, Z. Lozanov-Crvenkovic [et al.] // JAMA network open. – 2023. – Т. 6. – № 2. – С. e2255779. - DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.55779.
45. Yang W, Yang S, Wang L et al. Clinical characteristics of 310 SARS-CoV-2 Omicron variant patients and comparison with Delta and Beta variant patients in China. Virol Sin. 2022;37(5):704-715. DOI: 10.1016/j.virs.2022.07.014.
46. B. Korber, W.M. Fischer, S. Gnanakaran, et al.Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virusCell, 182 (2020), pp. 812-827.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.06.043.
47. A. Escalera, A.S. Gonzalez-Reiche, S. Aslam et al. Mutations in SARS-CoV-2 variants of concern link to increased spike cleavage and virus transmission Cell Host Microbe, 30 (2022), pp. 373-387.e7, DOI: 10.1016/j.chom.2022.01.006.
48. M. Salehi-Vaziri, M. Fazlalipour, S.M. Seyed Khorrami et al. The ins and outs of SARS-CoV-2 variants of concern (VOCs)Arch. Virol., 167 (2022), pp. 327-344. DOI: 10.1007/s00705-022-05365-2.
49. L. Lin, Y. Liu, X. Tang, D. HeThe disease severity and clinical outcomes of the SARS-CoV-2 variants of concern Front. Public Health, 9 (2021), Article 775224. DOI: 10.3389/fpubh.2021.775224.
50. D. Tian, Y. Sun, J. Zhou, Q. Ye The global epidemic of the SARS-CoV-2 delta variant, key spike mutations and immune escape Front. Immunol., 12 (2021), Article 751778. DOI: 10.3389/fimmu.2021.751778.
51. S.K. Saxena, S. Kumar, S. Ansari et al.Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective J. Med. Virol., 94 (2022), pp. 1738-1744. DOI: 10.1002/jmv.27524.
52. T. Singhal The emergence of omicron: challenging times are here again! Indian J. Pediatr., 89 (2022), pp. 490-496. DOI: 10.1007/s12098-022-04077-4.
53. Martins M, do Nascimento GM, Nooruzzaman M et al. The Omicron variant BA.1.1 presents a lower pathogenicity than B.1 D614G and Delta variants in a feline model of SARS-CoV-2 infection. Preprint. bioRxiv. 2022;2022.06.15.496220. DOI: 10.1101/2022.06.15.496220.
54. Tarrés-Freixas F, Trinité B, Pons-Grífols A et al. Heterogeneous Infectivity and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Variants Beta, Delta and Omicron in Transgenic K18-hACE2 and Wildtype Mice. Front Microbiol. 2022;13:840757. DOI: 10.3389/fmicb.2022.840757.
55. Chen M, Pekosz A, Villano JS et al. Evolution of nasal and olfactory infection characteristics of SARS-CoV-2 variants. Preprint. bioRxiv. 2022;2022.04.12.487379. DOI: 10.1101/2022.04.12.487379.
56. Natekar JP, Pathak H, Stone S et al. Differential Pathogenesis of SARS-CoV-2 Variants of Concern in Human ACE2-Expressing Mice. Viruses. 2022;14(6):1139. DOI: 10.3390/v14061139.
57. Butowt R, Bilińska K, von Bartheld C. Why does the Omicron Variant Largely Spare Olfactory Function? Implications for the Pathogenesis of Anosmia in COVID-19. J Infect Dis. 2022;jiac113. DOI: 10.1093/infdis/jiac113.

58. Mungmunpuntipantip R, Wiwanitkit V. Omicron variant and change of electrostatic interactions between receptor binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with the angiotensin-converting enzyme 2 receptor. World J Virol. 2022;11(3):144-149. DOI: 10.5501/wjv.v11.i3.144.
59. Zhang YN, Zhang ZR, Zhang HQ, et al. Different pathogenesis of SARS-CoV-2 Omicron variant in wild-type laboratory mice and hamsters. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):62. DOI: 10.1038/s41392-022-00930-2.
60. Gupta R. SARS-CoV-2 Omicron spike mediated immune escape and tropism shift. Res Sq [Preprint]. 2022 Jan 17:rs.3.rs-1191837. doi: 10.21203/rs.3.rs-1191837/v1. Update in: Nature. 2022 Mar;603(7902):706-714. PMID: 35075452; PMCID: PMC8786230.
61. Meng B, Abdullahi A, Ferreira IATM, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. Nature. 2022;603(7902):706-714. DOI: 10.1038/s41586-022-04474-x.
62. Schwab C, Domke LM, Rose F, Hausser I, Schirmacher P, Longerich T. Cell tropism and viral clearance during SARS-CoV-2 lung infection. Pathol Res Pract. 2022;236:154000. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154000.
63. Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. Clin Infect Dis. 2020;71(15):793-798. DOI: 10.1093/cid/ciaa345.

Вернуться к содержанию

2.2. Диагностика COVID-19

Акимкин Василий Геннадьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0003-4228-9044

Черкашина Анна Сергеевна, к.х.н., заведующий лабораторией биотехнологии и молекулярной биологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0001-7970-7495

Петров Вадим Викторович, руководитель научной группы разработки новых молекулярно-биологических технологий ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0002-3503-2366

Яцышина Светлана Борисовна, к.б.н., заведующий лабораторией молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций дыхательных путей ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0003-4737-941X

Хафизов Камиль Фаридович, к.б.н., заведующий лабораторией геномных исследований ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0001-5524-0296

Черкашин Евгений Александрович, к.х.н., руководитель центра разработки, развития продукции и инноваций ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, ORCID: 0000-0002-3627-6047

Коронавирус SARS-CoV-2 – строение вириона, особенности генетической структуры, изменчивость генома

Для диагностики новой коронавирусной инфекции используют как молекулярные методы выявления РНК вируса (молекулярные тесты на основе методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК): ПЦР или изотермическую амплификацию), так и выявление антигенов вируса (белков N или S). Также активно используются иммуноферментные методы выявления антител для определения иммунного ответа пациентов, контроля за уровнем коллективного иммунитета и для целей эпидемического надзора.

Геном вируса SARS-CoV-2 содержит более 29 тыс. нуклеотидов и кодирует четыре структурных белка: S, E, M и N и несколько неструктурных белков, в том числе РНК-зависимую РНК-полимеразу (*рис. 1*) [1–3]. В течение всего периода развития пандемии с 2020 г. ведутся наблюдения за эволюцией вируса и появлением новых генетических вариантов. Наиболее вариабельным участком генома оказалась область S-гена, кодирующего S-белок, участвующий в связывании с ACE2-рецептором человека. Изменчивость генома коронавируса SARS-CoV-2 вносит свои коррективы в разработку и применение различных диагностических тестов и должна учитываться разработчиками при создании тех или иных диагностических наборов реагентов.

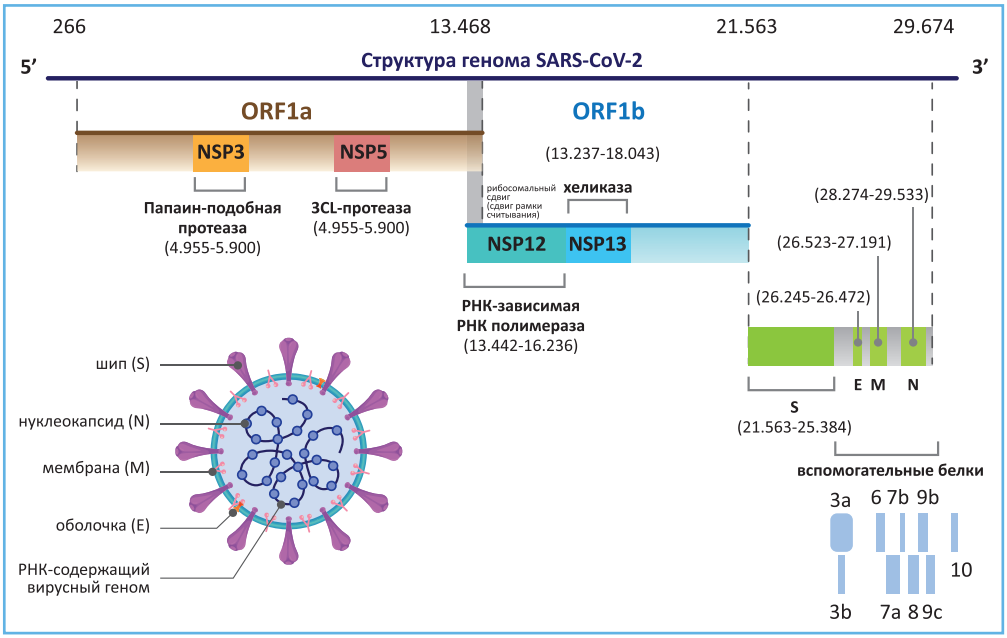


Рисунок 1. Организация генома SARS-CoV-2 (по материалам [2])

Методы диагностики – особенности применения в различные периоды заболевания

Корректная постановка диагноза невозможна без точной и эффективной диагностики, которая является основой для выбора тактики лечения пациента, оценки эпидемиологической ситуации в стране и мире и для принятия мер по сдерживанию развития пандемии. Для выявления COVID-19 было разработано беспрецедентное количество новых диагностических тестов с использованием самых современных технологий.

Три типа исследований использовались наиболее активно в период пандемии: 1) молекулярные тесты на основе МАНК, которые обнаруживают вирусную РНК; 2) быстрые иммунохроматографические тесты на антигены, направленные на обнаружение вирусных белков (например, N-белка или S-белка) и 3) иммуноферментные серологические тесты, задача которых – выявление антител в ответ на перенесенную инфекцию или вакцинацию, как в формате иммунохроматографического анализа (ИХА), так и иммуноферментного анализа (ИФА). Первые два типа тестов могут использоваться для диагностики острой инфекции, а тесты для выявления антител ориентированы на выявление иммунного ответа организма и применяются на более поздних стадиях заболевания, когда первые два подхода могут быть уже неэффективны [4].

Вирусная нагрузка и иммунный ответ – динамика

Успешное выявление возбудителя COVID-19 зависит не только от выбора метода диагностики, но и от времени взятия образцов относительно стадии инфекции (например, числа дней после появления симптомов), соблюдения методики забора образца, соблюдения температурного режима при транспортировке и хранении образца, квалификации персонала и правильной интерпретации результатов исследования. На *рисунке 2* схематично показана динамика вирусной нагрузки и динамика появления антител в ответ на инфицирование SARS-CoV-2 у пациентов с симптомами, а также оптимальные сроки для применения различных типов тестов.

Данные множества исследований, проведенных в разных странах, показывают, что РНК SARS-CoV-2 может быть обнаружена уже за 6 дней до появления симптомов [4], а пик концентрации РНК в назофарингеальных мазках приходится на время появления симптомов или в первые несколько дней после. А уже через 2 недели РНК вируса обычно не обнаруживается в верхних отделах дыхательных путей [4].

В качестве наиболее частого материала для исследования с помощью МАНК при рутинных и скрининговых обследованиях используются мазки из ротоглотки и носоглотки. Другим источником вирусной РНК может служить жидкость бронхоальвеолярного лаважа [5, 6], также в целях диагностики с помощью МАНК могут быть собраны мазки из средней носовой раковины и смывы/аспират из носа или носоглотки [7].

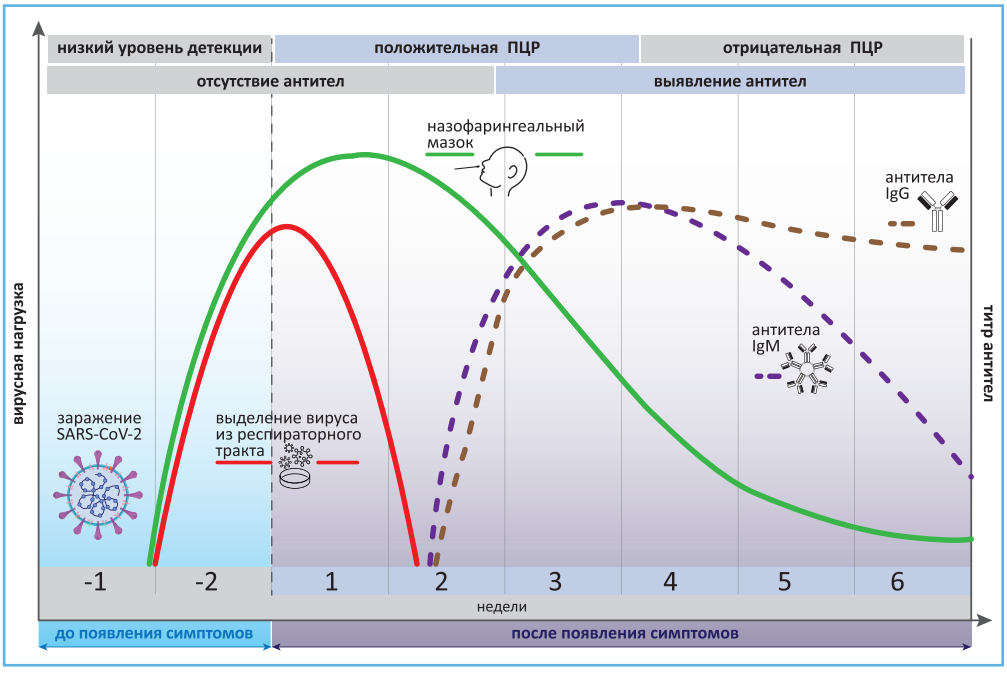


Рисунок 2. Диагностика COVID-19: типы образцов и оптимальный период диагностики разными методами (по материалам [8])

Для подтверждения наличия вируса SARS-CoV-2 на более поздней стадии заболевания могут быть использованы образцы фекалий, которые представляют собой перспективный клинический материал для выявления вирусной РНК на поздних стадиях заболевания COVID-19, в том числе в случаях длительного течения заболевания, когда мазки из носоглотки уже являются отрицательными [9]. В некоторых работах было показано, что выявление РНК в фекалиях возможно и в течение нескольких месяцев после заражения, что, по-видимому, связано с длительной персистенцией SARS-CoV-2 в желудочно-кишечном тракте [10].

Еще одним важным диагностическим критерием на ранней стадии заболевания является обнаружение вирусных белков N и S и антител IgA слизистой оболочки в мазках из носоглотки и ротоглотки. Для ранних стадий COVID-19 (в том числе для периода от инфицирования до появления первых симптомов) характерно увеличение этих параметров, что может быть использовано для диагностики на ранних стадиях заболевания или при скрининге бессимптомных носителей [11, 12].

Нарастание уровня иммуноглобулинов IgM и IgG происходит в среднем не ранее 3–4 недель после появления первых симптомов, в этот период возможно применение соответствующих серологических тестов. Как и в случае других инфекционных заболеваний, через некоторое время уровень IgM начинает снижаться, для COVID-19 этот период составляет в среднем 6 недель, а уровень иммуноглобулинов IgG остается высоким в течение более длительного периода времени [8].

Таким образом, при проведении диагностики COVID-19 важно учитывать стадию заболевания, вид биоматериала и выбирать наиболее оптимальный метод. Исследование образцов различного биоматериала, собранного с интервалом в 2–3 дня, помогает диагностировать COVID-19 у бессимптомных пациентов и пациентов с первично-отрицательным молекулярным тестом с симптоматикой, характерной для новой коронавирусной инфекции [13, 14].

Этиологическая диагностика COVID-19: ПЦР – «золотой стандарт» диагностики

Молекулярно-генетические методы (МАНК) позволяют выявлять специфические фрагменты генома – участки молекул нуклеиновых кислот, так называемые гены-мишени, уникальные для того или иного вида микроорганизма, его генетического варианта или субварианта, как это необходимо в случае с коронавирусом SARS-CoV-2 [15].

Чтобы освободить нуклеиновые кислоты (ДНК или РНК) микроорганизма от связанных с ними белков, получив в итоге их очищенный от примесей раствор, биологический материал подвергают обработке с применением различных физических воздействий и химических веществ, которые способны разрушить и удалить инфицированные ткани и мембраны клеток [16].

Поскольку геном коронавирусов состоит из молекул РНК, перед использованием МАНК проводят реакцию обратной транскрипции (ОТ) с использованием фермента: РНК-зависимая РНК-полимераза, которая достраивает комплементарную ДНК (кДНК) на молекуле РНК после присоединения праймера-затравки. Полученную кДНК используют в качестве матрицы для амплификации (увеличения более чем в 10^9 раз) числа копий гена-мишени с использованием различных ферментов,

обладающих способностью достраивать комплементарную цепь в месте отжига комплементарных праймеров на одноцепочечную матрицу, чтобы наличие в образце гена-мишени можно было зафиксировать одним из способов визуализации (детекции) и, таким образом, отличить образцы, изначально содержавшие РНК коронавируса SARS-CoV-2 от тех, где она отсутствовала.

Современные МАНК, используемые в вирусологии, подразделяют по принципу действия на полимеразную цепную реакцию (ПЦР), проходящую циклично с изменением температуры реакционной смеси при использовании термостабильного фермента (ДНК-зависимая-ДНК-полимераза бактерии *Thermus aquaticus* (Taq-полимераза)) [16]; методы изотермической амплификации, такие как: репликация по принципу «катящегося кольца» (rolling circle replication, RCA) [17], реакция транскрипционной амплификации РНК (nucleic acid sequence-based amplification, NASBA) [18], петлевая изотермическая амплификация (loop-mediated isothermal amplification, LAMP) [19], хеликазозависимая амплификация ДНК (helicase-dependent DNA amplification, HDA) [20] и рекомбиназная полимеразная амплификация (recombinase polymerase amplification, RPA) [21], протекающие при постоянной температуре реакционной смеси.

В зависимости от способа детекции продуктов амплификации МАНК подразделяют на несколько вариантов.

При выполнении ПЦР детекция осуществляется следующими способами:

1) методом электрофореза в агарозном геле, помещенном в электрическое поле, с последующей окраской фрагментов амплификации интеркалирующим красителем (бромистым этидием);
2) путем измерения уровня флуоресцентного сигнала во время реакции на амплификаторе с оптическим модулем, то есть в режиме реального времени (ПЦР-РВ);
3) путем измерения уровня флуоресцентного сигнала по окончании реакции, то есть по конечной точке (ПЦР-КТ) с использованием специального детектора флуоресценции.

Флуоресцентный сигнал при обнаружении РНК SARS-CoV-2 может генерироваться как с использованием интеркалирующих флуоресцентных красителей (SYBR Green) [22], так и с помощью специфической гибридизации олигонуклеотидов, меченных флуоресцентными красителями: «молекулярных беконов», «скорпионов» и зондов типа TaqMan [23–25].

Использование SYBR Green позволяет снизить себестоимость анализа, однако, как правило, чувствительность и специфичность такого метода ниже, чем при использовании зондов, меченных флуоресцентной меткой. Для обеспечения специфичности анализа с SYBR Green в ряде случаев по окончании реакции проводят анализ кривых плавления фрагментов амплификации, на основании которого по наблюдаемой температуре плавления делают заключение о наличии в образце искомой мишени, что увеличивает продолжительность исследования.

Будучи чувствительным к малейшему изменению нуклеотидной последовательности, анализ кривых плавления может применяться для выявления мутаций – делеций и точечных полиморфизмов в геноме SARS-CoV-2 методом ПЦР [26].

Одной из разновидностей ПЦР является капельная цифровая ПЦР (droplet digital PCR), которая протекает в независимых микрореакциях внутри мельчайших капель эмульсии, метод преимущественно используется для подсчета количества копий гена-мишени [27].

МАНК может выполняться не только в пробирках, но и в специальных устройствах для амплификации: на микрочипах или в индивидуальных картриджах, объединяющих в себе этапы очистки нуклеиновых кислот, амплификацию и детекцию флуоресцентного сигнала.

«Золотым стандартом» этиологической лабораторной диагностики гриппа и ОРВИ служит ПЦР с применением гибридизационно-флуоресцентной детекции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) [28–31], поэтому основная масса производимых в России и за рубежом коммерческих наборов реагентов для диагностики COVID-19 основана на этом методе [32].

Среди 137 разрешенных для использования в России на конец сентября 2023 г. медицинских изделий, позволяющих обнаруживать РНК SARS-CoV-2 с помощью МАНК, 113 (из них 92 – отечественного производства) используют ПЦР-РВ, 23 – методы изотермической амплификации, 2 – цифровую капельную ПЦР.

ПЦР-РВ проводится с изменением температуры реакционного блока прибора циклически. На первом этапе цикла при температуре 94–98 °С происходит расплетание двухцепочечной структуры кДНК (денатурация) с последующим медленным охлаждением реакционной смеси для осуществления второго этапа (отжиг), во время которого к молекулам кДНК по принципу комплементарности присоединяются при оптимальной для них температуре (50–65 °С) короткие олигонуклеотиды (прямой и обратный праймеры), при этом зонд, меченный флуоресцентной меткой, также отжигается на цепи кДНК, располагаясь между праймерами. На третьем этапе ПЦР (удлинение или элонгация цепи) праймеры инициируют синтез комплементарных цепей ДНК, осуществляемый ферментом Taq-полимераза при температуре 60–72 °С. В настоящее время наиболее широко для детекции используются различные виды олигонуклеотидных зондов, меченных флуорофором и содержащих в своей структуре «тушитель» флуоресценции. При гидролизе зонда под действием полимеразы в процессе элонгации наблюдается рост уровня флуоресценции. Использование такой технологии имеет ряд преимуществ перед интеркалирующими красителями.

В процессе ПЦР осуществляется чередование этапов в количестве 35–50 повторов (циклов), при этом за каждый цикл первоначальное число копий гена-мишени удваивается, пропорционально чему растет уровень флуоресцентного сигнала, который детектируется во время реакции (*рис. 3*). Зонды сконструированы таким образом, что в отсутствие фрагментов ПЦР (гена-мишени) флуоресценция не испускается (гасится).

Использование технологии TaqMan ПЦР-РВ в совокупности с детекцией консервативных участков генома коронавирусов обеспечивает высокие показатели аналитической и диагностической чувствительности и специфичности.

В качестве гена-мишени для обнаружения и дифференциации РНК коронавирусов человека, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, как правило, используются области генома, кодирующие полимеразу (ORF 1a, ORF 1b) и нуклеопротеин коронавирусов (N) [23, 33–37], а также область, расположенную с 5'-конца от гена E (upE) [24]. Для диагностики также используется последовательность гена, кодирующего спайк-протеин (S), однако в силу большей подверженности мутациям, чем другие области генома, она является ненадежной мишенью. Образование мутаций в месте гибридизации праймера или зонда может снизить

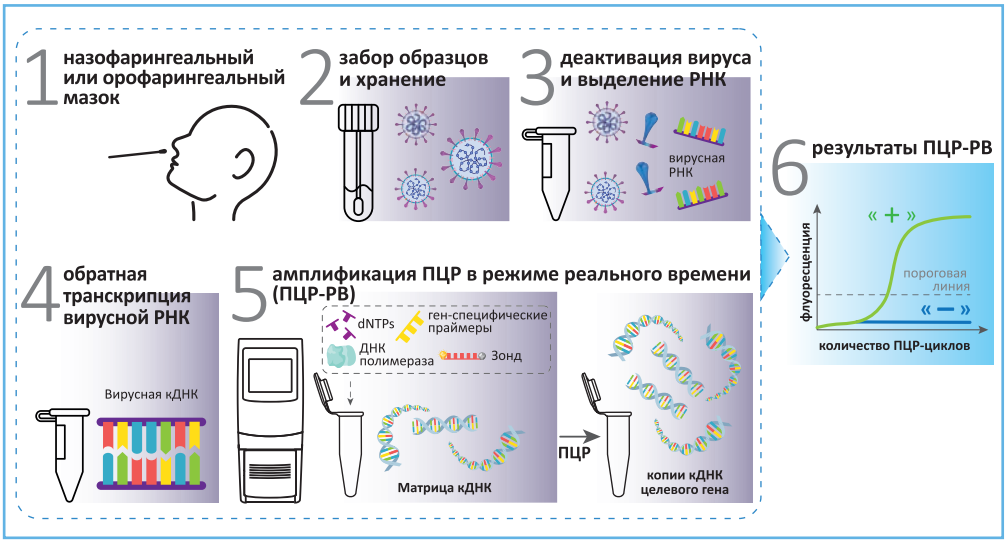


Рисунок 3. Схематичное изображение процесса тестирования методом ПЦР в реальном времени

диагностическую чувствительность и даже привести к ложноотрицательным результатам исследования.

Чувствительность ПЦР-исследования по обнаружению РНК коронавирусов составляет 500–10 000 копий/мл [38, 39].

При подозрении на острую инфекцию верхних дыхательных путей, вызванную вирусами гриппа, коронавирусами человека и ОРВИ другой этиологии, включая SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, исследуются назофарингеальные мазки (мазки со слизистой носоглотки и ротоглотки) [40, 41]. Примечательно, что у лиц без явных симптомов респираторной инфекции, находящихся в инкубационном периоде или при бессимптомном течении заболевания, концентрация РНК SARS-CoV-2 может достигать очень высоких значений (до 10^{10} копий/мл) [42].

В случае развития пневмонии нуклеиновые кислоты инфекционных агентов, включая коронавирусы SARS-CoV-2, уже не обнаруживаются в мазках из носоглотки в силу незначительного содержания вирусов в верхних дыхательных путях, тогда как в материале из нижних дыхательных путей (мокрота, бронхоальвеолярная лаважная жидкость, аспираты из трахеи), РНК коронавирусов содержится в гораздо большем количестве, что позволяет диагностировать заболевание [43–47].

При наличии у пациента диареи для обнаружения РНК SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV дополнительно исследуются мазок из прямой кишки или фекалии, поскольку этот материал имеет высокую диагностическую ценность [43, 48]. При генерализованной инфекции РНК SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV обнаруживается в плазме крови, что служит неблагоприятным прогностическим признаком.

В случае неблагоприятного исхода заболевания РНК коронавирусов SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV могут обнаруживаться практически во всех внутренних органах [49].

Согласно современным данным основные пути передачи SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV – воздушно-капельный и контактный. Причем вирусы передаются именно посредством аэрозоля, который может попадать на слизистые оболочки (рот и нос) или конъюнктивы (глаза) при близком контакте с зараженным человеком, а также может оседать на объектах и поверхностях, окружающих зараженного человека [50, 51]. Поскольку SARS-CoV-2 способен реплицироваться в клетках желудочно-кишечного тракта, также возможен фекально-оральный путь передачи вирусов [52]. Таким образом, при контакте с зараженной поверхностью объектов окружающей среды происходит передача вирусов.

Образцами для исследования объектов окружающей среды могут быть смывы с ручек, поручней, лент эскалаторов, объектов массового пребывания людей (объекты транспортной инфраструктуры и торговли), смывы с поверхностей интерьера, дверных ручек, поручней, окон регистратуры ЛПУ, смывы с поверхностей продуктов питания и их упаковки, образцы концентратов воды, отобранные из коллекторов, аккумулирующих стоки из наиболее населенных районов до поступления на очистные сооружения.

Наборы реагентов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора

Накопленный в Центральном НИИ Эпидемиологии опыт разработки и производства набора реагентов для диагностики тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в 2003 г. позволил быстро отреагировать на новую угрозу – появление в 2012 г. в Саудовской Аравии коронавируса MERS-CoV с эпидемическим потенциалом, вызывающего ближневосточный респираторный синдром (пневмонию, осложняющуюся дыхательной недостаточностью с летальностью 34%). В результате в 2012 г. был создан набор реагентов, обнаруживающий два коронавируса зоонозного происхождения – MERS-CoV и SARS-CoV, с детекцией фрагментов ПЦР в режиме реального времени с помощью специфичных флуоресцентных зондов. После успешных испытаний на базе ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора набор реагентов «АмплиСенс Cov-Bat-FL» был зарегистрирован в 2014 г. (№ РЗН 2014/1987) и широко использовался в России и за рубежом [53] для решения эпидемиологических задач, а именно для недопущения заноса возбудителя MERS.

При выборе праймеров и зондов для набора реагентов «АмплиСенс Cov-Bat-FL» использовался консервативный участок гена, кодирующего РНК-зависимую РНК-полимеразу SARS-родственных коронавирусов, чтобы обеспечить одинаковую чувствительность их обнаружения с учетом возможных изменений вирусов в процессе эволюции.

С появлением SARS-CoV-2, когда в открытых базах данных генетической информации стали доступны первые последовательности его генома, биоинформатический анализ показал возможность выявления набором реагентов «АмплиСенс Cov-Bat-FL» и этого вируса, также принадлежащего к группе SARS-родственных коронавирусов [54, 55].

Клинические испытания набора «АмплиСенс Cov-Bat-FL» на базе ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, завершенные 13 марта 2020 г., экспериментально доказали возможность выявления возбудителя COVID-19. Было показано, что набор «АмплиСенс Cov-Bat-FL» способен обнаруживать количество вируса SARS-CoV-2, соответствующее одной десятой единицы цитотоксического действия в культуре клеток (0,1 $ТЦД_{50}$/мл вируса).

Аналитическая чувствительность составила 1000 геномных эквивалентов в 1 мл клинического материала (мазки со слизистой оболочки носо- и ротоглотки, мокрота/аспират из зева, бронхоальвеолярный лаваж / промывные воды бронхов, плазма крови, фекальный/ректальный мазок, аутопсийный материал). Доказано отсутствие перекрестной реакции с ДНК человека, другими возбудителями ОРВИ, включая коронавирусы человека (HCoV 229E, OC43, HKUI, NL63). В наборе реагентов применяется фермент UDG (урацил-ДНК-гликозилаза), который препятствует образованию ложноположительных результатов в случае контаминации лаборатории ампликонами. Программа амплификации состоит из стандартного числа циклов амплификации (45 циклов), что снижает вероятность контаминации лаборатории фрагментами амплификации, в отличие от наборов некоторых производителей, программа которых состоит из 50 циклов амплификации. Наличие контрольных образцов, применяемых с этапа экстракции РНК, обеспечивает контроль качества всех этапов исследования. В комплекте набора имеются реагенты для всех этапов исследования, отдельная форма представляет ПЦР-комплект на 200 исследований. Интерпретация результата проводится с помощью программного обеспечения (ПО). Время исследования – 3,5–4 часа, включая преаналитический этап, из них аналитический этап: ОТ – 30 минут, ПЦР – 100–120 минут.

Особое внимание при разработке уделялось возможности использовать уже имеющееся оборудование лабораторий, выполняющих рутинные исследования. С момента получения нового регистрационного удостоверения набор реагентов «АмплиСенс Cov-Bat-FL» используется для выполнения массовых исследований при тестировании населения на новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Исследование проводится на стандартном оборудовании для ПЦР с детекцией в режиме реального времени (Rotor-Gene 3000/600, Rotor-Gene Q, CFX96, iCycler iQ5, ДТ-96), которым оснащены диагностические лаборатории регионов России и других стран. Набор работает стабильно и воспроизводимо.

Набор реагентов может использоваться при исследовании широкого спектра биоматериала: мокрота/аспираты из зева, плазма крови, фекальный/ректальный мазок, аутопсийный материал, а также образцов объектов окружающей среды (концентратов образцов воды, смывов с объектов окружающей среды).

К середине 2020 г. в России и за рубежом существовали только тест-системы в формате ПЦР в режиме реального времени для качественного определения РНК SARS-CoV-2, которые позволяют выявлять только наличие или отсутствие РНК возбудителя в исследуемом биологическом материале. Согласно данным литературы концентрация РНК SARS-CoV-2 в биологическом материале от инфицированных (мазки из носо- и ротоглотки, мокрота, фекалии) варьирует от ~500 ГЭ (копий)/мл (предел обнаружения) до 1×10^{10} ГЭ (копий)/мл. Среднее значение концентрации РНК SARS-CoV-2 в мокроте у больных пневмонией составляет $1{,}1\times10^{5}$ ГЭ (копий)/мл (ДИ 95% ($3{,}6\times10^{4}$ – $3{,}3\times10^{5}$ ГЭ (копий)/мл)), в мазках из носо- и ротоглотки – $4{,}3\times10^{4}$ ГЭ (копий)/мл (ДИ 95% ($2{,}0\times10^{4}$ – $9{,}4\times10^{4}$ ГЭ (копий)/мл)). У детей, инфицированных SARS-CoV-2, медианная концентрация РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки составляет $3{,}6\times10^{7}$ ГЭ (копий)/мл, в фекалиях – $4{,}8\times10^{7}$ ГЭ (копий)/мл [56, 57].

Уровень вирусной нагрузки имеет важное значение для оценки эпидемиологической опасности [58, 59], коррелирует с тяжестью течения заболевания [60] и при определении в материале из нижних дыхательных путей коррелирует с вероятностью неблагоприятного исхода [61], что позволяет врачу прогнозировать течение заболевания и продолжительность госпитализации инфицированного [62].

В связи с этим к концу 2020 г. Научная группа по разработке новых методов диагностики ОРЗ Центрального НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора разработала и зарегистрировала новый набор реагентов «АмплиСенс COVID-19-FL», в котором реализована возможность автоматизации этапа экстракции РНК. Этап ОТ совмещен с ПЦР с гибридизационной детекцией в режиме реального времени, кроме того, имеется возможность определения концентрации РНК вируса в исследуемых образцах.

Экспериментально показано, что набор «АмплиСенс COVID-19-FL» способен обнаруживать 500 геномных эквивалентов (копий РНК) вируса SARS-CoV-2 в 1 мл мазка из носоглотки и ротоглотки и бронхоальвеолярной лаважной жидкости и 1000 геномных эквивалентов (копий РНК) в 1 мл другого биоматериала (мокрота/аспират из зева, плазма крови, фекальный/ректальный мазок, аутопсийный материал) и образцов объектов среды. Систематическая погрешность измерения логарифма концентрации РНК SARS-CoV-2 в испытуемых истинно положительных образцах не превышала 20%. В процессе испытаний было показано отсутствие перекрестной реакции с ДНК человека, другими возбудителями ОРВИ, включая коронавирусы человека (HCoV 229E, OC43, HKUI, NL63) и возбудителями пневмонии. Исследование можно проводить на стандартном оборудовании для ПЦР с детекцией в режиме реального времени (Rotor-Gene 3000/600, Rotor-Gene Q, CFX96, ДТ-96). Программа ОТ-ПЦР сокращена до 93–101 минуты, имеется ПО «Электронный калькулятор «АмплиСенс COVID-19» для быстрого анализа результатов с интерпретацией уровня вирусной нагрузки.

Набор реагентов «АмплиСенс COVID-19-FL» обеспечивает не только более высокую информативность для клинической практики (за счет определения количества РНК), но и высокую чувствительность обнаружения РНК SARS-CoV-2 за более короткое время, чем традиционная ПЦР в режиме реального времени. Помимо диагностических целей новый набор реагентов «АмплиСенс COVID-19-FL» позволяет исследовать объекты окружающей среды – с его помощью можно изучать смывы с различных поверхностей, определяя наличие и количество РНК вируса SARS-CoV-2. Это позволяет более эффективно обнаруживать коронавирус в потенциальных факторах передачи и оценивать эффективность противоэпидемических мер.

Изотермическая амплификация

ПЦР (ОТ-ПЦР) является самым распространенным методом молекулярной диагностики, но несмотря на множество достоинств, у него есть и ряд недостатков — например, для его проведения необходимо наличие специализированного лабораторного оборудования (амплификатор с детекцией сигнала в режиме реального времени), цена которого все еще остается сравнительно высокой, и достаточно длительное время реакции амплификации – до 2 часов. Этих недостатков лишены другие МАНК, самыми распространенными вариантами которых являются петлевая изотермическая амплификация (loop-mediated amplification, LAMP), хеликазозависимая амплификация и рекомбиназная полимеразная амплификация. Во время пандемии SARS-CoV-2 периодические подъемы заболеваемости приводили к увеличению потребности в массовом тестировании населения. В периоды таких подъемов появляется необходимость в методах быстрой диагностики, обладающих схожими с ПЦР аналитическими и диагностическими

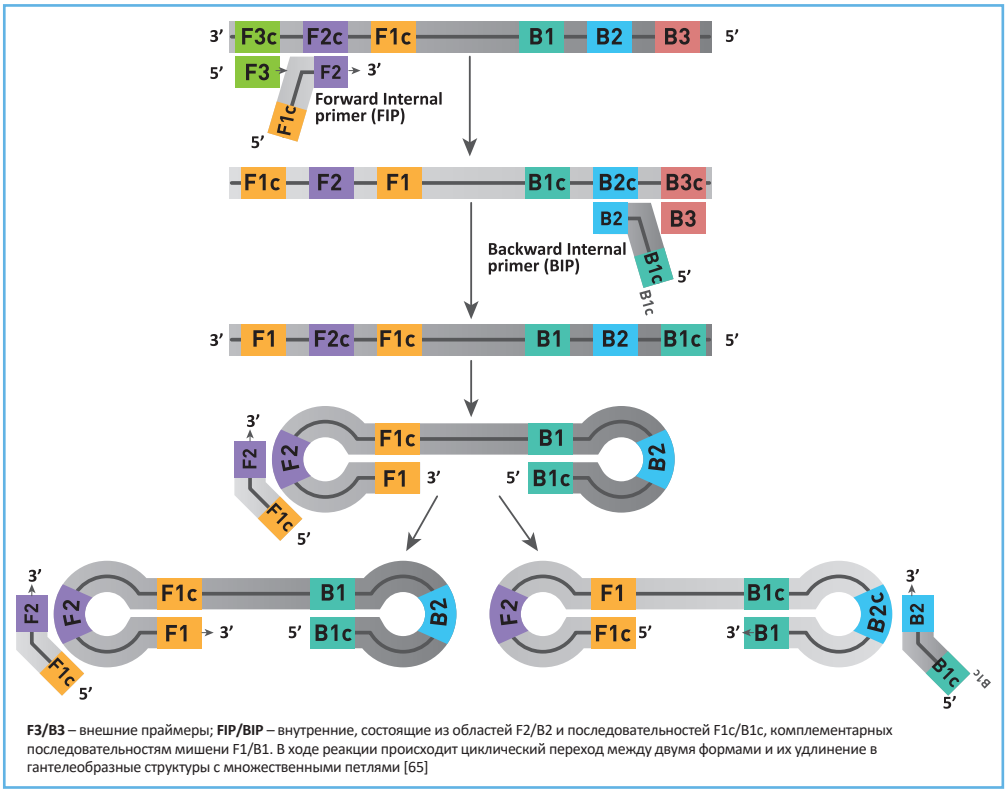
характеристиками и, по возможности, сопоставимой стоимостью. Такие тесты могли бы существенно увеличить пропускную способность диагностических лабораторий за счет сокращения длительности реакций амплификации. Стоит отметить, что увеличивать лабораторные мощности путем закупки оборудования и увеличения персонала лабораторий может быть нерациональным, т. к. при снижении заболеваемости дорогостоящее лабораторное оборудование становится невостребованным, а содержание квалифицированного персонала – слишком дорогим.

Из перечисленных методов изотермической амплификации наиболее распространенным является метод LAMP (loop-mediated isothermal amplification), разработанный японскими учеными в 2000 г. [19]. Для проведения данной реакции используется 4 олигонуклеотидных праймера, а в более поздней модификации – до 6 [63], что позволяет значительно повысить скорость амплификации, а также ее специфичность. Также необходим специальный фермент – полимераза, обладающая вытесняющей активностью. Чаще всего для этого используют *Bst*-полимеразу из бактерий *Bacillus stearothermophilus* или *Bsm*-полимеразу из бактерий *Bacillus smithii*, оба этих фермента характеризуются высокой вытесняющей активностью.

Для проведения LAMP необходима система олигонуклеотидов, которая включает от 4 до 6 праймеров: 2 внешних (F3 и B3) праймера и 2 внутренних (FIP и BIP), состоящих из областей F2/B2 и последовательностей F1c/B1c, комплементарных последовательностям мишени F1/B1. Суммарно такая система праймеров распознает 6 отдельных областей последовательности ДНК-мишени (F3c, B3c, F2c, B2c, F1 и B1). В некоторых случаях исследователи включают в эту систему еще два «петлевых» праймера (LoopF, LoopB), ускоряющих реакцию (*рис. 4*).

При разработке набора реагентов для диагностики в формате LAMP довольно сложной задачей является именно этап дизайна системы праймеров. Из-за большого числа олигонуклеотидов в реакционной смеси необходим тщательный выбор фрагмента генома патогена, который будет использоваться для детекции: подбирается длина детектируемых участков и расстояние между ними, оценивается стабильность 5'- и 3'-концов разрабатываемых олигонуклеотидов, проводится тщательная оптимизация температуры гибридизации праймеров и их GC-состава, а также других параметров [64].

Амплификация начинается с гибридизации внутреннего праймера FIP на целевую последовательность ДНК в области F2c с образованием двухцепочечной ДНК в равновесии при температуре около 65 °C [65]. Затем *Bst*-полимераза синтезирует комплементарную цепь ДНК с праймера FIP, одновременно вытесняя комплементарную цепь ДНК при ее наличии. После стадии инициации на область F3c гибридизуется внешний праймер F3, *Bst*-полимераза достраивает комплементарную цепь с праймера F3, одновременно вытесняя созданную с праймера FIP комплементарную цепь. Благодаря последовательности F1c в праймере FIP последняя способна гибридизоваться на последовательность F1 и образовывать петлевую структуру на одном конце ДНК. Эта цепь затем служит мишенью для синтеза ДНК, начинающегося с праймера BIP, и последующего вытеснения цепи ДНК, синтезированной с праймера B3. Петлевая структура образуется и на другом конце одноцепочечной ДНК, в результате чего получается напоминающая гантель структура, служащая матрицей для последующей амплификации. После образования гантелеподобной структуры происходит экспоненциальная амплификация подобных разветвленных структур, при



F3/B3 – внешние праймеры; **FIP/BIP** – внутренние, состоящие из областей F2/B2 и последовательностей F1c/B1c, комплементарных последовательностям мишени F1/B1. В ходе реакции происходит циклический переход между двумя формами и их удлинение в гантелеобразные структуры с множественными петлями [65]

Рисунок 4. Схема петлевой изотермической амплификации

этом ДНК-полимераза запускает синтез ДНК в области F1. FIP также гибридизуется с однопетлевой структурой из участка F2, и синтез ДНК с этого праймера приводит к вытеснению синтезированной с области F1 цепи ДНК и самогибридизации ее в петлевую структуру. Наконец, с другой стороны исследуемого фрагмента ДНК, из области B1 в новой петле повторно начинается синтез самогибридизованной ДНК с амплификацией текущей матрицы и созданием новой из вытеснения FIP-комплементарной цепи. Благодаря многократному повторению этих шагов целевой участок ДНК может быть амплифицирован до 10^9 раз в течение 1 часа [63]. Существует методика LAMP с 6 праймерами, обладающая большей эффективностью амплификации, дополнительную пару праймеров называют «петлевыми». Прямой и обратный петлевые праймеры (LoopF и LoopB) гибридизуются с областями между F1-F2 и B1-B2 соответственно. Такие праймеры ускоряют реакцию за счет увеличения количества начальных точек синтеза ДНК [63–65]. Для дизайна праймеров используется специализированное программное обеспечение, например, PrimerExplorer. При разработке праймеров требуется избегать образования гомо- и гетеродимеров, поскольку это ведет к наработке неспецифических продуктов и, следовательно, недостаточной амплификации целевого продукта.

Для выявления РНК возможно объединение этапов LAMP и ОТ в одной пробирке: для этого в реакционную смесь вводят обратную транскриптазу, пре-

образующую РНК в комплементарную ДНК (кДНК). На матрице кДНК, в свою очередь, идет реакция LAMP. Добавление обратной транскриптазы требует оптимизации условий совместной реакции ОТ и LAMP. В последнее время появляются работы, в которых описывают возможность проведения мультиплексной реакции с использованием технологии LAMP, либо с помощью увеличения числа праймеров в реакционной смеси, либо за счет введения уникальных флуоресцентных зондов [63]. С учетом всех перечисленных характеристик LAMP является перспективной технологией для диагностики инфекционных заболеваний, в том числе SARS-CoV-2.

Сложность дизайна праймеров – один из основных недостатков тестов на базе LAMP, т. к. требуется подобрать сразу 4–6 участков на достаточно коротком участке ДНК и избежать при этом амплификации других (нежелательных) ее последовательностей, в том числе в геноме организма-хозяина, что существенно ограничивает выбор целевых участков. Большое разнообразие праймеров увеличивает также вероятность формирования конкатамеров [63]. Поскольку в LAMP суммарная длина праймеров больше, чем при классической ПЦР, то заметно выше становится и вероятность появления мутаций в местах гибридизации праймеров, особенно у РНК-содержащих вирусов, к которым относится SARS-CoV-2. Это может привести к снижению эффективности гибридизации праймеров и, следовательно, получению ложноотрицательных результатов [63]. Поэтому важен постоянный мониторинг появления новых мутационных изменений в геномах исследуемых патогенов, чтобы своевременно корректировать ситуацию посредством замены олигонуклеотидов либо введением так называемых вырождений, которые, впрочем, могут снижать эффективность амплификации, а потому желательно их избегать при дизайне.

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора является разработчиком, владельцем, администратором и на сегодняшний день крупнейшим участником российской платформы агрегации информации о геномах вирусов Virus Genome Aggregator of Russia (VGARus). Для регулярной оценки эффективности работы праймеров специалистами проводится мониторинг постоянно пополняющейся базы геномов специально разработанными биоинформатическими инструментами, которые анализируют последовательности геномов, в частности вируса SARS-CoV-2, от недавно выявленных в России пациентов и сигнализируют в случае появления изменений в местах посадки праймеров в геноме и роста количества таких последовательностей в базе данных.

Нарабатываемые в процессе LAMP продукты амплификации могут детектироваться неспецифически или специфически к последовательности ДНК (кДНК). К специфическим способам относится детекция с помощью флуоресцентно меченых ДНК-зондов [66–70], данный способ позволяет детектировать в одной реакции несколько разных инфекций или ВКО (внутренний контрольный образец) и исследуемую мишень. К неспецифическим способам относится детекция с помощью флуоресцентного интеркалирующего красителя, pH-индикатора или детекция мутности раствора [71]. В качестве флуоресцентных интеркалирующих красителей используются SYBR Green I, EvaGreen или аналоги [64]. В процессе наработки ампликонов pH раствора меняется настолько, что это можно детектировать с помощью pH-индикатора [72], выбор подходящего индикатора зависит от состава реакционной смеси. Также в процессе LAMP может нарабатываться большое количество пирофосфата

магния, который выпадает в осадок, что может быть использовано для детекции положительного результата по мутности раствора [73]. Детекция по цвету или мутности может быть использована для создания тестов с бесприборной детекцией сигнала, что потенциально позволяет применять такие тесты в полевых условиях или у постели больного.

За время пандемии в России было зарегистрировано около двух десятков тестов на основе LAMP для диагностики SARS-CoV-2, примерно половина из них были зарегистрированы как серия, т. е. эти тесты не производились массово. Одним из самых массовых тестов на основе LAMP стал набор реагентов «АмплиСенс SARS-CoV-2-IT» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора), с помощью которого было проведено более 2 млн исследований. Данный набор реагентов позволяет в течение 30 минут провести амплификацию РНК SARS-CoV-2 в концентрации не менее 10^3 копий/мл, что почти соответствует пределу обнаружения современных ПЦР-тестов, при этом стоимость исследования с помощью данного набора реагентов также находится на уровне ПЦР-тестов.

Выше уже отмечалось, что в настоящее время ПЦР является наиболее распространенным методом для обнаружения нуклеиновых кислот инфекционных патогенов. Однако у некоторых пациентов с подтвержденным COVID-19 результаты, получаемые с помощью наборов реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 на основе ПЦР, оказались несовместимыми с результатами компьютерной томографии. Нельзя исключать, что обнаружение нуклеиновых кислот может давать ложноотрицательные результаты [74]. Наборы для ПЦР обнаруживают вирусную РНК посредством таргетирования консервативных областей генома SARS-CoV-2, например, генов ORF1ab, N и E [75]. Некоторые из наборов нацелены только на 1 ген, а другие – на 2 или даже 3 гена. Увеличение количества детектируемых мишеней в наборе может снизить эффект появления замен в геноме в результате эволюции вируса, повысить «запас прочности» набора реагентов и предоставить дополнительное время исследователям на «редизайн» праймеров в случае необходимости, но более сложная система праймеров может влиять на чувствительность, что, в свою очередь, может приводить к ложноотрицательным результатам [75].

В России также некоторые производители разработали тесты с детекцией SARS-CoV-2 по нескольким генам-мишеням, это, прежде всего, производители тестов на основе ПЦР. ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии в начале 2022 г. зарегистрировал тест на основе LAMP для выявления SARS-CoV-2 одновременно по двум генам-мишеням. Позже он был включен в виде отдельной формы выпуска в набор реагентов «АмплиСенс SARS-CoV-2-IT». Сегодня это единственный зарегистрированный в России тест на основе LAMP для детекции SARS-CoV-2 одновременно по двум генам-мишеням.

К счастью, наибольшая генетическая изменчивость SARS-CoV-2 наблюдается в S-гене, поэтому даже тесты, разработанные на одну консервативную область, продолжают выявлять все штаммы SARS-CoV-2.

В общей сложности в реестре зарегистрированных в РФ медицинских изделий (по состоянию на конец сентября 2023 г.) зарегистрировано 21 медицинское изделие для диагностики COVID-19 методом изотермической амплификации (LAMP) – все производства РФ.

Методы серологической диагностики

Исследования в формате ИХА

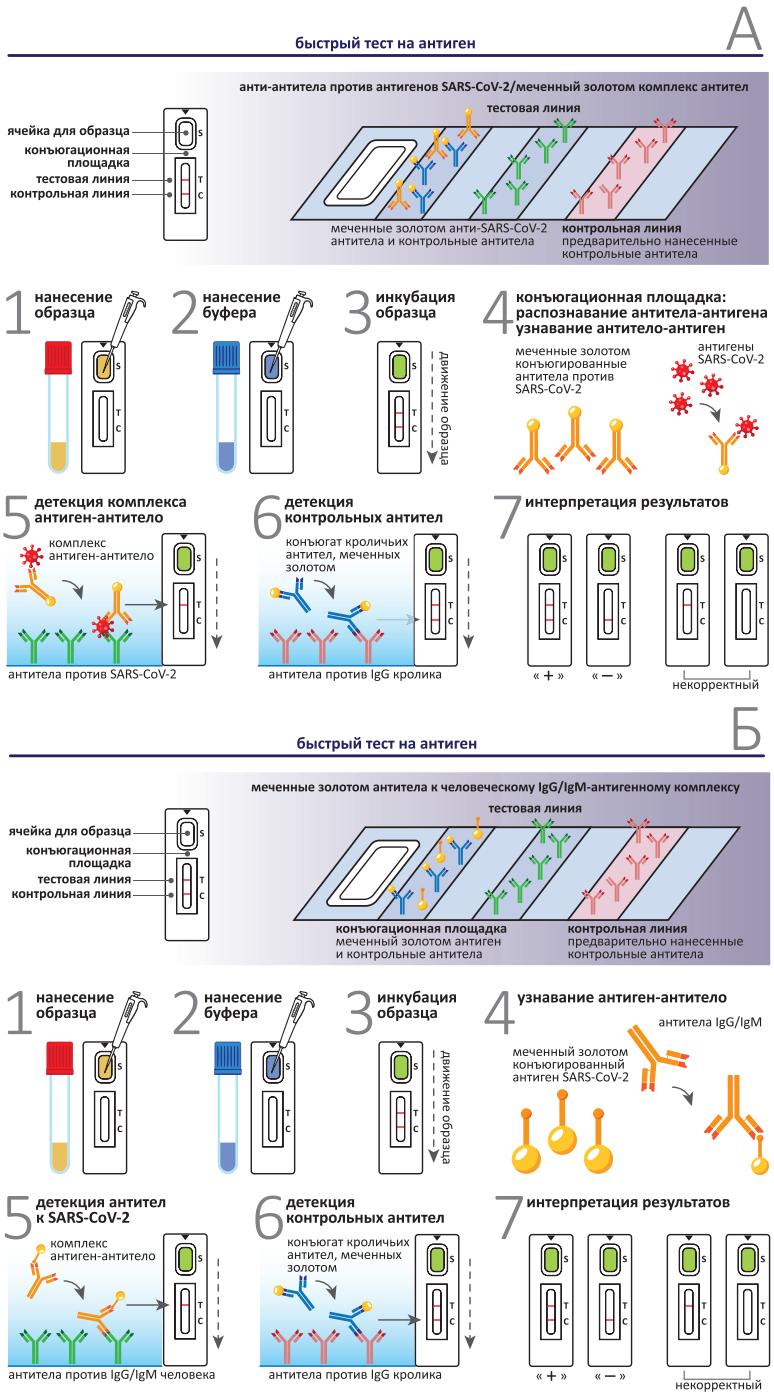
По сравнению с методами, основанными на МАНК, быстрые тесты на антигены и антитела требуют меньше времени на проведение исследования: около 15–30 минут, отличаются невысокой стоимостью и простой процедурой проведения анализа, не требующей присутствия высококвалифицированного персонала [76]. В основе этих тестов лежит метод иммуно-хроматографии для прямого обнаружения вирусных белков (экспресс-тесты на антигены) или человеческих антител против антигенов SARS-CoV-2 (экспресс-тесты на антитела) в анализируемом материале (*рис. 5*). Экспресс-тесты на антигены позволяют идентифицировать пациентов с COVID-19 путем обнаружения белков SARS-CoV-2: N-белка нуклеокапсида или S-белка (вирусных антигенов) в мазках из верхних дыхательных путей. Детекция сигнала происходит за счет связывания вирусных антигенов с мечеными антителами [76, 77].

В экспресс-тестах на антитела используется тот же принцип, однако в образцах определяется присутствие человеческих иммуноглобулинов IgA или IgG и IgM против антигенов SARS-CoV-2. Материалом для проведения исследования может служить слюна или образец капиллярной крови. Детекция сигнала происходит за счет связывания антител вирусными антигенами, меченными коллоидным золотом [78]. В данном случае можно установить, есть ли у пациента антитела против SARS-CoV-2, однако невозможно установить, есть ли у пациента активная инфекция SARS-CoV-2 или наличие антител – это последствия уже разрешившегося заболевания [79, 80].

Экспресс-тесты более доступны и просты в использовании, чем молекулярные тесты. Для проведения анализа не требуется специализированного оборудования, нет необходимости в предварительной обработке пробы, тесты могут проводиться и в лаборатории, и в формате «у постели больного», и в полевых условиях, время проведения анализа составляет 15–30 минут, а результаты можно считывать визуально. Также такие тесты достаточно просты в производстве и могут производиться миллионами в месяц в виде одноразовых тест-полосок, что облегчает удовлетворение глобального спроса в условиях эпидемий или пандемий.

К недостаткам экспресс-тестов для выявления антигенов следует отнести более высокий предел обнаружения – всего 10^5–10^6 копий генома на мл против 10^2–10^3 копий на мл, характерных для молекулярных тестов [81, 82]. Тем не менее экспресс-тесты являются полезным инструментом быстрого скрининга для выявления тех, кто с наибольшей вероятностью является переносчиком инфекции, поскольку носители вируса с низкой вирусной нагрузкой с меньшей вероятностью послужат источником заражения для окружающих.

Однако при использовании любых экспресс-тестов важно помнить о существовании ограничений, связанных, главным образом, с низкой чувствительностью таких тестов – 56,2%, в то время как их специфичность составляет 99,5% [83, 84]. В литературе приведены данные о том, что экспресс-тесты на антигены могут давать ложноотрицательный результат в 27,9% случаев, тогда как ложноположительных результатов в данном исследовании не наблюдалось [85]. Невысокая чувствительность



А – аналитический рабочий процесс экспресс-теста на антигены для быстрого обнаружения вирусных антигенов SARS-CoV-2 с помощью ИХА.

Б – аналитический рабочий процесс экспресс-теста на антитела для быстрого обнаружения человеческих антител IgA, IgG или IgM против антигенов SARS-CoV-2 с помощью ИХА

Рисунок 5. Экспресс-тесты на антигены и антитела

и связанный с ней высокий уровень ложноотрицательных результатов могут быть связаны с тем, что у пациента может наблюдаться низкая вирусная нагрузка и низкий уровень антител, также результат может зависеть от времени предполагаемого заражения, времени забора материала и проведения теста.

В случае быстрых тестов на антитела при сравнении трех различных наборов было показано, что доля ложноположительных результатов составляет от 28,1% до 51,6%, а доля ложноотрицательных результатов – от 0 до 4,2% [86]. Такие результаты могут быть связаны с перекрестной реакцией на антигены SARS-CoV-2 антител против сезонных коронавирусов.

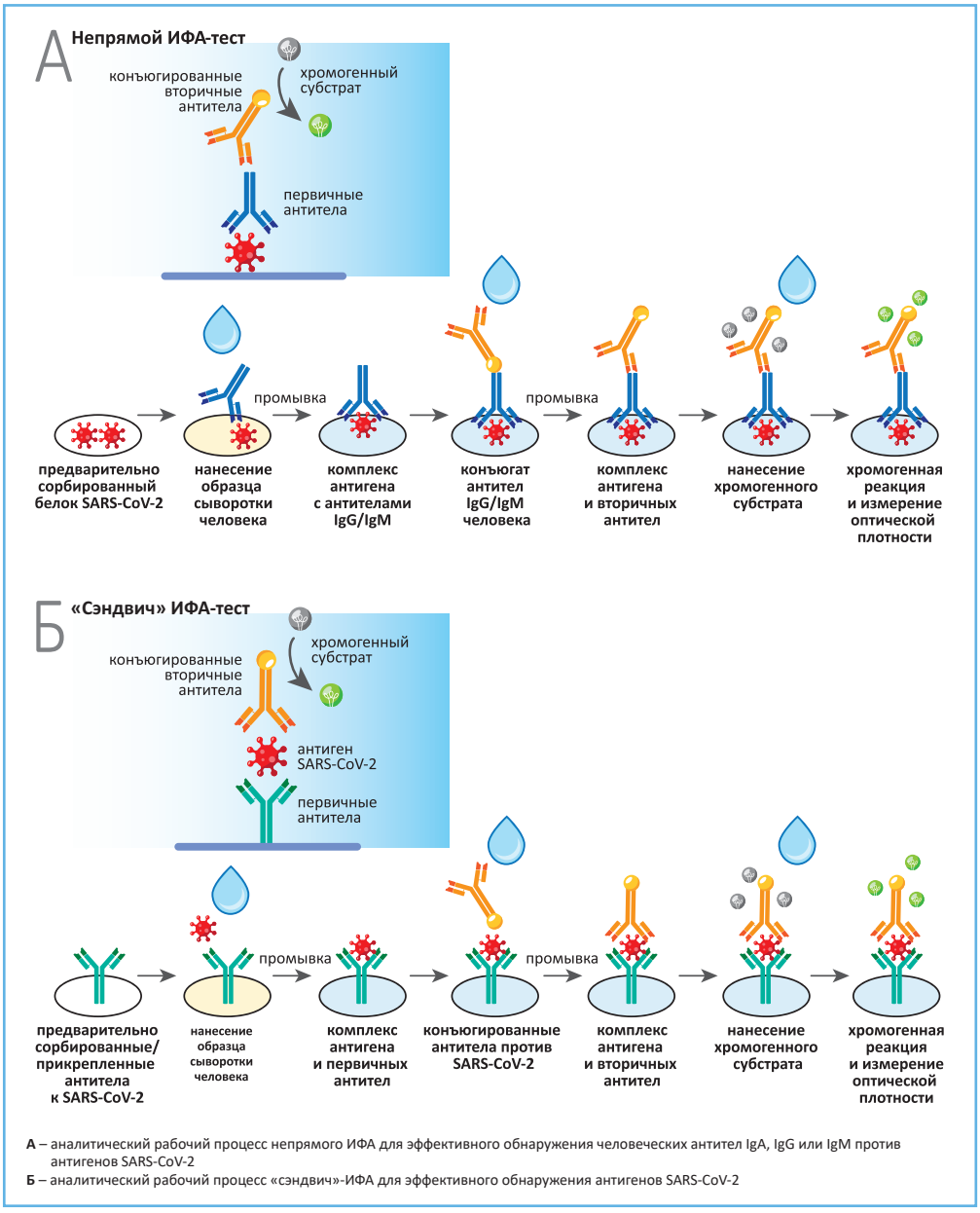
Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует использовать экспресс-тесты в условиях недоступности исследований МАНК или в случае нехватки ресурсов в условиях пандемии или другой чрезвычайной ситуации, при этом рекомендуемыми параметрами для таких тестов являются чувствительность теста не менее 80% и специфичность 97% по сравнению с ПЦР/МАНК. Методические рекомендации в РФ приравнивают результат экспресс-тестирования на выявление антигена SARS-CoV-2 к ПЦР в соответствии с СП 3.1.3597-20 «Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» с изменениями от 16.11.2020. В целом экспресс-тесты на антигены и антитела широко используются для стратегий скрининга значительной части населения [87, 88], однако они не обеспечивают точной постановки диагноза COVID-19. Желательно, чтобы результаты таких тестов подтверждались анализами на основе молекулярных методов (ОТ-ПЦР, LAMP и пр.) [8].

В реестре зарегистрированных в РФ медицинских изделий (по состоянию на конец сентября 2023 г.) указано 251 изделие для проведения иммунохроматографического анализа для диагностики COVID-19.

Исследования в формате ИФА

Большинство иммуноферментных серологических тестов, используемых при исследовании COVID-19, основано на принципе непрямого иммуноферментного анализа (ИФА, англ. enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA). В основе ИФА лежит взаимодействие антиген – антитело, которое сопровождается появлением специфического сигнала. При этом детекция результата может проводиться с помощью колориметрического, хемилюминесцентного или флуоресцентного метода [89]. Действие ИФА может быть направлено на количественное определение и обнаружение человеческих белков, иммуноглобулинов, антигенов и других пептидов. Метод ИФА позволяет исследователям получать высокоспецифичные и чувствительные результаты за относительно короткое время – от 1 до 5 часов [89]. В качестве материала для исследования используется сыворотка/плазма крови. Существуют варианты для ручного и автоматического анализа, а также варианты для количественного и качественного анализа.

Коммерческие ИФА-тесты на COVID-19 проводятся в 96-луночном формате и основаны на взаимодействии вирусных антигенов с антителами против SARS-CoV-2, присутствующими в сыворотке пациентов. Они могут быть реализованы как в формате непрямого неконкурентного ИФА, так и в виде «сэндвич»-метода (*рис. 6*) [89]. Для выявления образовавшихся комплексов используют антитела,



А – аналитический рабочий процесс непрямого ИФА для эффективного обнаружения человеческих антител IgA, IgG или IgM против антигенов SARS-CoV-2

Б – аналитический рабочий процесс «сэндвич»-ИФА для эффективного обнаружения антигенов SARS-CoV-2

Рисунок 6. Серологические тесты на основе ИФА

меченные специальным субстратом. Этот процесс вызывает колориметрическую реакцию, которую легко обнаружить с помощью оптической денситометрии (или флуоресценции, или хемилюминесценции), интенсивность которой указывает на количество антител IgG, IgM или IgA, присутствующих в образце [89].

В случае пандемии COVID-19 ИФА используется для обнаружения антител IgM и IgG [90], специфичных к антигенам SARS-CoV-2, или для идентификации ви-

русных S-белков [91]. Тесты для выявления антител в основном применяются для мониторинга иммунологического статуса пациентов или для иммунологического надзора за конкретными категориями работников, такими как работники здравоохранения или школьный персонал [92, 93]. В частности, ИФА-тесты на выявление IgG и IgM часто проводят пациентам с COVID-19, получившим отрицательный результат в молекулярных тестах, проводимых на образцах из носоглотки, а также после перенесенного заболевания или вакцинации для подтверждения сероконверсии пациентов и приобретения иммунокомпетентности против инфекции COVID-19 [94].

Также были разработаны наборы на основе ИФА для обнаружения человеческих антител IgA [90, 95]. Исследования показывают, что иммуноглобулины IgA обнаруживаются в сыворотке крови на 4–10-й день после заражения в 88,2% случаев, в то время как уровень обнаружения IgM и IgG в этот же период составил 76,4% и 64,7% соответственно [96].

Серологические тесты на основе ИФА гораздо более надежны, чем экспресс-тесты на антигены или антитела в формате ИХА. Значения чувствительности и специфичности ИФА-тестов варьируются от 75,6 до 100% и от 85,7 до 100% соответственно, хотя важные различия в этих значениях могут быть связаны как с производителем, так и с тестируемыми человеческими антителами или вирусными антигенами [96, 97]. Действительно, как правило, поиск IgG является более точным по сравнению с поиском IgM или IgA (последний менее чувствителен) [96, 97]. Следует отметить, что и чувствительность, и специфичность зависят от времени заражения и времени проведения теста. Однако важно отметить, что все эти тесты не могут подтвердить инфекционный статус субъекта. В случае положительного результата ИФА (либо IgA, IgM, IgG, либо вирусные антигены) желательно выполнить подтверждающие молекулярные анализы (МАНК) мазков из носоглотки [8].

В целом серологическая диагностика методом ИФА представляет собой хороший клинический вариант для крупных кампаний скрининга и наблюдения, в основном применяемый для конкретных задач, благодаря быстроте этого метода, возможности анализа нескольких образцов за один раунд и доступности автоматизированных или полуавтоматических методов. В реестре зарегистрированных в РФ медицинских изделий (по состоянию на конец сентября 2023 г.) представлено 170 медицинских изделий для ИФА; 251 медицинское изделие для ИХА и 186 – для иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА).

Перспективные методы диагностики

Помимо описанных выше традиционных подходов, другие диагностические методы находятся в стадии разработки и проверки или в настоящее время находят применение в исследовательских целях. Среди этих методов перспективным арсеналом для эффективной диагностики COVID-19 являются цифровая ПЦР, технология высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS), методы детекции с использованием технологии CRISPR/Cas, биосенсоры, технология детекции с помощью аптамеров и др.

Цифровая ПЦР

Цифровая ПЦР представляет собой модификацию метода классической ПЦР в реальном времени. За счет предельного разведения образца на матрице твердого носителя или в составе водно-масляной эмульсии в каждой реакционной «ячейке» возможен синтез с матрицы одной молекулы ДНК [98]. Сигнал из каждой реакционной «ячейки» регистрируется индивидуально по принципу «да/нет», а точное разделение «ячеек» достигается с помощью использования технологий микрофлюидики (*рис. 7*). Основная задача цифровой ПЦР – определить абсолютное количество целевой нуклеиновой кислоты в образце. Цифровая ПЦР широко используется для различных целей, включая мутационный анализ, определение вирусной нагрузки, микробиологические исследования, анализ вариантов числа копий, анализ отдельных клеток, анализ образцов жидкой биопсии и обнаружение мишеней с низким уровнем экспрессии [98]. Капельная цифровая ПЦР (англ. Droplet digital PCR – ddPCR) представляет собой одну из наиболее точных систем, доступных в настоящее время для эффективного обнаружения вирусных инфекций [98].

Что касается обнаружения РНК SARS-CoV-2, то ddPCR обеспечивает большую чувствительность, специфичность и точность по сравнению с другими молекулярными системами, включая ПЦР-РВ [27]; ddPCR способна точно оценить вирусную нагрузку SARS-CoV-2, что позволяет врачам эффективно диагностировать инфекцию COVID-19, особенно у бессимптомных или малосимптомных пациентов [99]. Кроме того, ddPCR может использоваться для мониторинга пациентов с COVID-19, что позволит выписать пациентов, у которых инфекция разрешилась, и гарантировать правильные меры социальной изоляции, полезные для ограничения распространения инфекций [100].

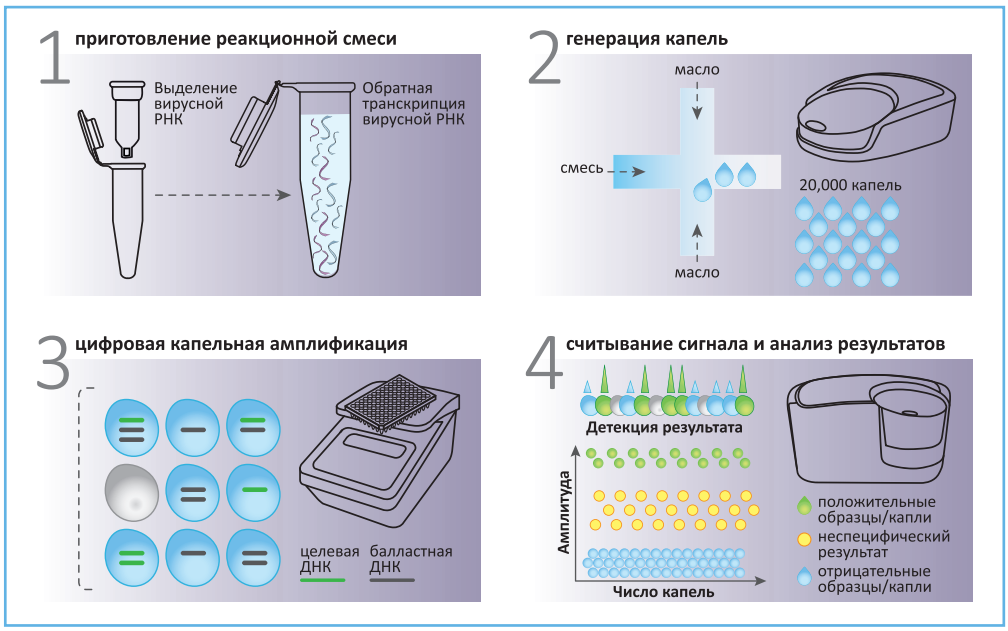


Рисунок 7. Схематический рабочий процесс системы диагностики на основе ddPCR – цифровой капельной ПЦР

Помимо преимуществ с точки зрения чувствительности и специфичности, было доказано, что ddPCR обладает более высокой надежностью по сравнению с ПЦР-РВ, а также стабильностью и воспроизводимостью метода. Действительно, на эффективность ПЦР-РВ влияет ряд преаналитических и аналитических ошибок, связанных с источником образцов, их хранением, временем отбора проб, методами отбора проб, протоколами экстракции и качеством нуклеиновых кислот [101]. И наоборот, ddPCR демонстрирует более низкий предел обнаружения по сравнению с ПЦР-РВ, а также она менее восприимчива к мешающим факторам ПЦР [102]. В целом ddPCR имеет в 500 раз большую чувствительность по сравнению с ПЦР-РВ, и в случае SARS-CoV-2 описаны лабораторные прототипы с пределом детекции 2,1 копии/реакцию для гена ORF1ab и 1,8 копии/реакцию для N-гена [99].

Эти данные позволяют предположить, что ddPCR можно считать перспективным методом эффективной диагностики инфекции COVID-19 благодаря ее большей чувствительности, специфичности и точности по сравнению с другими существующими молекулярными методами. Однако широкое внедрение такого подхода в практику на данном этапе не наблюдается из-за необходимости закупки специализированного дорогостоящего оборудования и небольшого числа доступных тест-систем. Для использования в России на конец сентября 2023 г. в реестре медицинских изделий зарегистрировано всего 2 набора реагентов для детекции РНК SARS-CoV-2 в формате цифровой ПЦР.

Технологии высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS)

Развитие методов высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS, от англ. Next Generation Sequencing) [103, 104] привело к появлению нового современного и эффективного инструмента, применимого в диагностике инфекционных заболеваний и эпидемиологии. Методы NGS позволяют проводить идентификацию патогенов, точно выявлять широкий спектр инфекционных агентов, включая бактерии, вирусы, грибы и паразиты [105], а также вести мониторинг их генетической изменчивости [106, 107].

В рамках борьбы с распространением COVID-19 были разработаны подходы, основанные на таргетном обогащении геномов вируса из клинического материала за счет амплификации с помощью панели праймеров, покрывающей весь геном возбудителя или отдельные его фрагменты [108]. Это позволило существенно снизить себестоимость секвенирования на один образец и увеличить объем исследований по мониторингу изменчивости SARS-CoV-2. В период пандемии было проведено беспрецедентное количество исследований по получению полных и фрагментных геномов вируса из образцов от пациентов. Полученная информация позволила отследить появление новых геновариантов, получить важные эпидемиологические данные о распространении и эволюции SARS-CoV-2.

Применение секвенирования нового поколения как диагностического инструмента на данном этапе возможно только в научных целях. В случае COVID-19 информация о том, какой геновариант вызвал заболевание у данного пациента, могла быть использована для корректировки тактики лечения в случае применения те-

рапевтических моноклональных антител [109] и прогнозирования тяжести течения заболевания. По мере все более широкого распространения производных варианта Омикрон, характеризующегося высокой контагиозностью, но не связанного с более тяжелым течением заболевания [110], методы секвенирования применяются в основном для целей эпидемиологии.

Технология CRISPR/Cas для диагностики инфекционных заболеваний

CRISPR и CRISPR-Cas представляют собой системы защиты прокариот, которые защищают организмы от экзогенных нуклеиновых кислот [111]. Система CRISPR/Cas представляет собой бактериальный нуклеопротеиновый комплекс, который придает устойчивость к внешним плазмидам или нуклеиновым кислотам фагов, действуя как тип прокариотической иммунной системы. После специфического связывания между направляющей РНК (гРНК) или РНК CRISPR (крРНК) и целевой последовательностью (ДНК или РНК), расположенной рядом с протоспейсером, примыкающим к мотиву, активируется фермент Cas, который может проявлять локальную ДНКазную или РНКазную активность, приводящую к локальному расщеплению целевой ДНК или РНК (цис-расщепление), а также к побочному повреждению соседней одноцепочечной ДНК (оцДНК) или РНК (транс-расщепление) соответственно [111]. В настоящее время идентифицировано множество различных ферментов Cas, таких как Cas9, Cas12 и Cas13, в которых определенные ферменты могут быть запрограммированы для обнаружения РНК-вирусов [112].

В настоящее время для эффективного обнаружения вирусного генома используются две основные технологии CRISPR/Cas: CRISPR/Cas13a и CRISPR/Cas12a, которые способны связывать и расщеплять мишени РНК и ДНК соответственно. Другие системы, еще не одобренные, но с более высоким уровнем точности, также используют нуклеазу FnCas9 [8].

На первом этапе анализа проводится обогащение смеси с помощью различных МАНК. В дальнейшем полученная кДНК может быть проанализирована непосредственно с помощью системы детекции CRISPR/Cas12a или транскрибирована в РНК с помощью транскриптазы Т7. В последнем случае полученная РНК затем обрабатывается нуклеопротеиновым комплексом CRISPR/Cas13a, способным расщеплять меченую целевую вирусную РНК, что позволяет обнаружить положительный сигнал в случае заражения COVID-19. Если используется система обнаружения CRISPR/Cas12a, двухцепочечная ДНК, связанная зондом, меченным флуоресцентным репортером и тушителем, расщепляется Cas12a, генерируя читаемый сигнал.

Также было разработано несколько модификаций методов на основе технологии CRISPR-Cas. Массачусетский технологический институт и Гарвард разработали микрофлюидную систему для массового мультиплексного обнаружения патогенов методом SHERLOCK Cas13. Платформа CARMEN (Combinatorial Arrayed Reactions for Multiplexed Evaluation of Nucleic acids) использует микросхемы microell array (биочип), содержащие 177 840 микроячеек [113]. В этой системе вирусная РНК, выделенная из образцов, амплифицируется методом ПЦР или рекомбиназной полимеразной амплификации (RPA). После амплификации каждому образцу присваивается

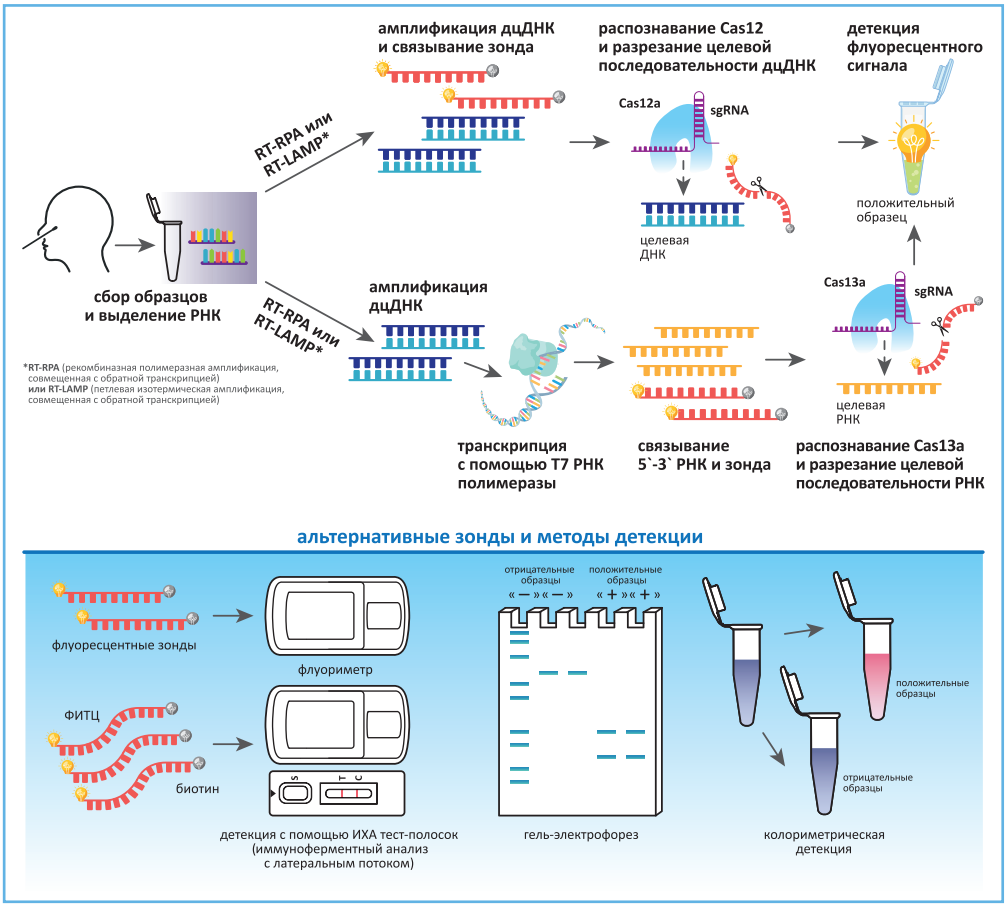


Рисунок 8. Схематический рабочий процесс методов диагностики инфекции COVID-19 на основе CRISPR/Cas с различными вариантам детекции конечного результата

уникальный цветовой код путем добавления флуоресцентного красителя. Смесь для обнаружения, которая также имеет уникальную цветовую маркировку, состоит из Cas13, направляющей РНК, нацеленной на конкретный вирусный патоген, и репортера расщепления. Созданы наборы для обнаружения 169 патогенных вирусов с уникальной цветовой кодировкой. Образцы и наборы для детектирования эмульгируются, объединяются и загружаются на чип с большим количеством микроячеек. Каждая микроячейка вмещает две капли. Нанолитровые капли реагентов для обнаружения нуклеиновых кислот CRISPR самоорганизуются в матрицу микроячеек для соединения с каплями амплифицированных образцов под действием электрического поля. Если конкретная капля соответствует своей специфической вирусной последовательности-мишени в образце с той же микроячейкой, генерируется флуоресцентный сигнал, который обнаруживается флуоресцентным микроскопом. Цветовые коды капель используются для идентификации содержимого каждой микроячейки. Каждый чип большой емкости (mChip) может содержать >4500 пар cRNA-мишеней в статистических повторах для обнаружения патогенов с аттомо-

лярной чувствительностью. Изначально CARMEN не разрабатывался для SARS-CoV или других коронавирусов. Пока шла разработка CARMEN-Cas13, появился SARS-CoV-2, и исследователи быстро разработали анализ на SARS-CoV-2 и включили его в панель поливирусного анализа [113].

В другой работе разработана система на основе нуклеазы Cas9 из бактерии *Francisella novicida* (FnCas9), которая, как сообщалось, обладает более высокой специфичностью к мишеням и незначительным неспецифическим связыванием с матрицей ДНК по сравнению с широко используемыми системами *Streptococcus pyogenes* Cas9 [114]. Высокоспецифичная Cas9 точно распознает целевую ДНК и вносит одноцепочечный разрыв в цепь для распознавания однонуклеотидных вариантов. Такая система получила название FnCas9 Editor Linked Uniform Detection Assay (FELUDA) и была разработана исследователями в Индии. Рекомбиназно-полимеразная амплификация (RPA) применяется в сочетании с FELUDA для выполнения анализа ИХА, который можно применять «в полевых условиях», и выявляет области гена NSP8 SARS-CoV-2 [112].

Новые подходы к диагностике инфекционных заболеваний с использованием технологии CRISPR-Cas активно развиваются последние несколько лет и, безусловно, являются перспективным направлением развития диагностических технологий.

Биосенсоры

Помимо МАНК и серологического тестирования, существует большой интерес к разработке новых биосенсоров для диагностики COVID-19, которые сочетали бы высокую скорость анализа с высокой надежностью и чувствительностью [115]. В том числе биосенсоры были разработаны для обнаружения SARS-CoV-2 [116]. Например, некоторые из разработанных биосенсоров на COVID-19 – это биосенсоры на основе поверхностных нуклеопротеинов, которые прикрепляются к рецептору ACE2, биосенсоры на основе золотых наночастиц, биосенсоры для обнаружения антигена и др. [117].

Основными достоинствами биосенсоров являются высокая скорость анализа, простота использования, невысокая стоимость производства, которые сочетаются с чувствительностью, надежностью и специфичностью анализа [115]. Биосенсоры – это портативные аналитические устройства, содержащие молекулы биологического распознавания (антитела, ферментные аптамеры или нуклеиновые кислоты), которые интегрированы с преобразователем и детектором и подают сигнал, когда целевой аналит распознается биосенсорным устройством. Рецептор узнавания связывается со специфической мишенью вируса с высоким сродством. При взаимодействии биорецептора с целевыми аналитами преобразователь преобразует серию изменений (оптических, электрохимических, тепловых, массовых или полевых транзисторов) в измеримый сигнал. Наконец, усилитель сигнала преобразует измеренный сигнал в считываемый сигнал, который позволяет количественно определить целевой объект, присутствующий в образце [115]. Однако не все биосенсоры интегрированы с усилителем сигнала и считывателем сигналов, например, эти устройства отсутствуют в биосенсорах, основанных на анализе латерального потока [116].

Биосенсоры могут быть направлены на выявление нуклеиновых кислот возбудителя, отдельных антигенов, антител или целых вирусных частиц. Для выявления

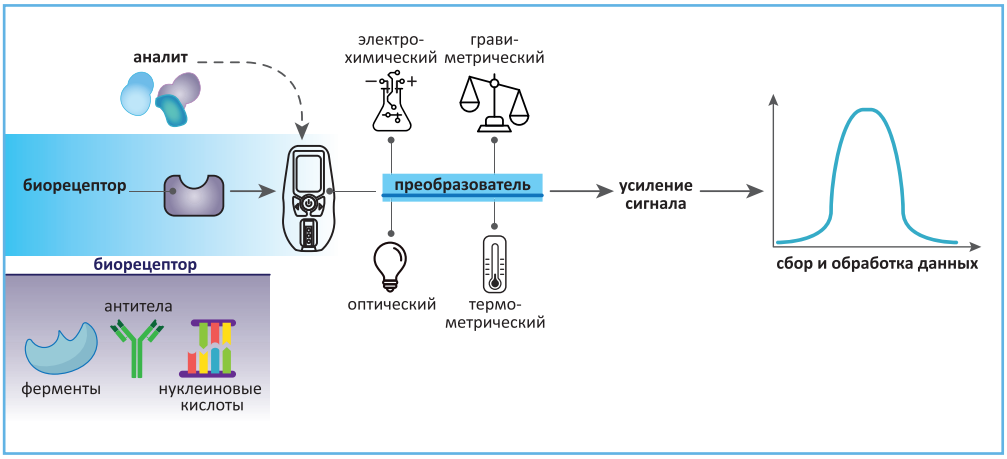


Рисунок 9. Принципиальная схема и принцип работы биосенсоров

вирусных частиц могут быть использованы биосенсоры на основе антител (иммуносенсоры), биосенсоры на основе нуклеиновых кислот (геносенсоры) и биосенсоры на основе цельных клеток [117, 118]. Специфическое связывание с анализируемой мишенью обеспечивают антитела, выработанные против определенных вирусных белков, аптамеры, специфичные к отдельным вирусным белкам, целым вирусным частицам, вирусным антигенам, или комплементарная ДНК против определенного фрагмента генома вируса.

В целом биосенсоры демонстрируют чувствительность в диапазоне от 86,43 до 93,75% и специфичность 90,63–100% в зависимости от используемой платформы [117, 118]. Как уже упоминалось, биосенсоры обладают рядом преимуществ, в основном связанных с высокой чувствительностью и специфичностью, низкой стоимостью анализа, быстрым временем выполнения, оптимальным уровнем обнаружения и возможностью разработки миниатюрных платформ, используемых непосредственно в местах оказания медицинской помощи. Однако необходимо развитие промышленной базы для выпуска биосенсоров в значительных объемах, оптимизация процедур подготовки проб, условий эксперимента и хранения, достоверности анализа и вывода результатов для успешного внедрения этих методов в рутинную лабораторную практику.

Микрофлюидика

На фоне развития пандемии COVID-19 предпринимались активные попытки по внедрению новых технологий для более быстрой, масштабируемой и чувствительной диагностики. Внедрение микрофлюидных методов и их объединение с различными методами обнаружения патогена привели к созданию инновационных диагностических наборов для обнаружения антител, антигенов и нуклеиновых кислот SARS-CoV-2. С использованием микрофлюидных технологий могут быть реализованы все классические методы детекции патогена: выявление нуклеиновых кислот с помощью МАНК, комбинация методов МАНК с технологиями CRISPR-Cas, серологическая диагностика.

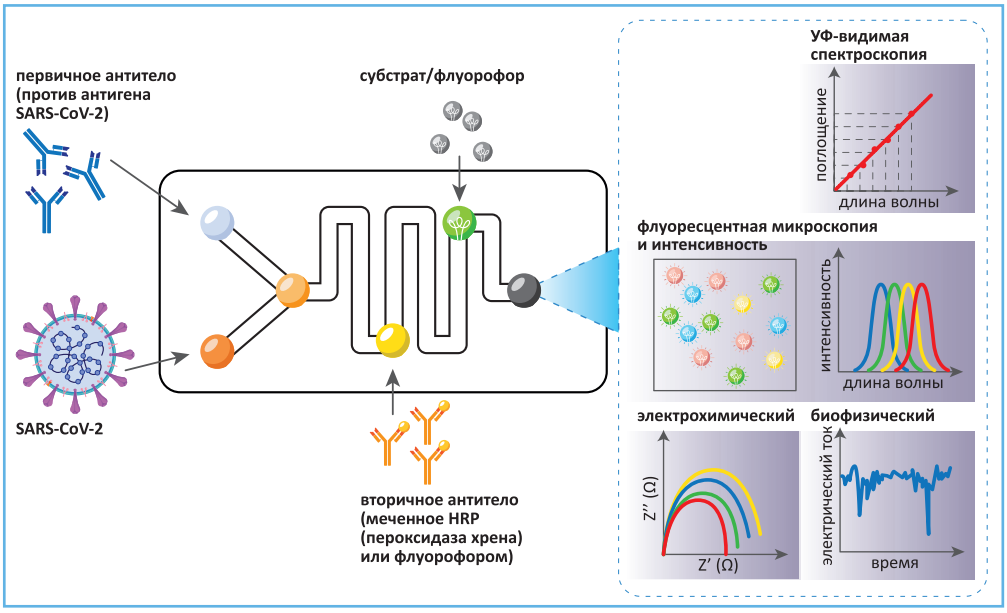


Рисунок 10. Потенциальные методы микрофлюидики для обнаружения коронавируса с использованием антител против SARS-CoV-2 (по материалам [119])

Преимуществом микрофлюидных технологий является возможность обработки и манипуляции небольшими (10^{-9}–10^{-18} л) объемами жидкостей с помощью специальным образом спроектированных каналов размером от десятков до сотен микрометров на матрице чипа [120, 121]. Анализ множества различных параметров может быть реализован на миниатюрном универсальном устройстве [122]. Такие устройства требуют минимального количества биологического образца для анализа, открывают широкие возможности для мультиплексирования и проведения анализа в многократных повторах для исключения статистических ошибок. Однако основным преимуществом микрофлюидных технологий является более высокая чувствительность разработанных диагностикумов. Кроме того, наборы антигенов, включающие микрофлюидную технологию и соответствующую биосенсорную технологию, привели к обнаружению гораздо меньших количеств вирусных копий [122]. Аналогично, микрофлюидная технология на основе МАНК, включающая LAMP с обратной транскрипцией, может обнаруживать менее десяти копий вирусной РНК в пробе [122].

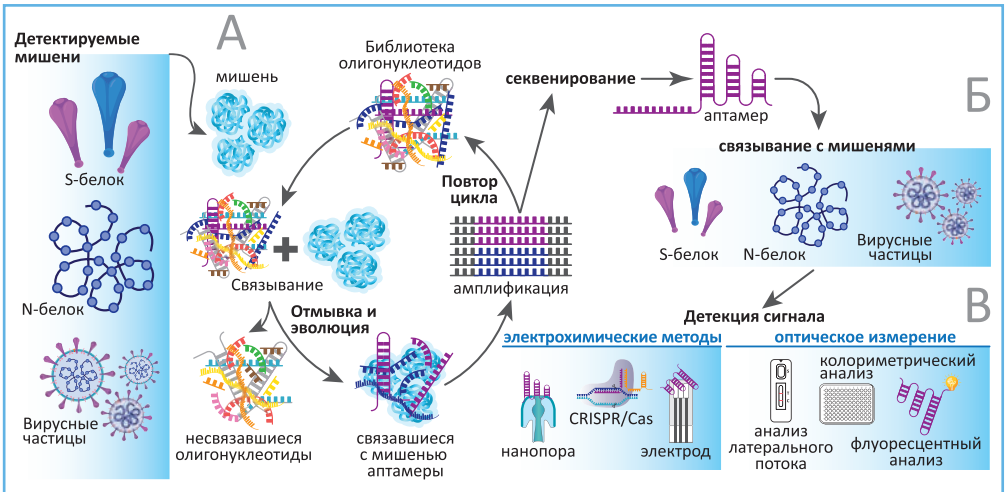
Однако в широкомасштабном применении микрофлюидных технологий для диагностики инфекционных заболеваний есть свои сложности [123]. Во-первых, большинство микрофлюидных устройств требуют предварительной обработки образцов, что увеличивает время анализа. Второй проблемой при разработке микрофлюидных методов анализа являются скорость и чувствительность анализа, часто эти два параметра находятся в обратной зависимости друг от друга. При дизайне таких устройств необходимо искать баланс между скоростью анализа и необходимой чувствительностью. Третьей проблемой является вопрос стоимости. На сегодняшний день такие разработки все еще довольно дороги. Несмотря на это, данная технология определенно обладает потенциалом развития.

Аптамеры

Еще одним перспективным направлением развития методов диагностики инфекционных заболеваний является использование аптамеров для выявления как генетического материала возбудителя, так и белков-антигенов или даже вирусных частиц или клеток бактерий (*рис. 11*). Аптамер нуклеиновой кислоты представляет собой небольшую одноцепочечную ДНК (оцДНК) или РНК, подобранную таким образом, чтобы обеспечивать высокую специфичность анализа и аффинность связывания с детектируемой мишенью [124].

Дизайн аптамеров обычно проводят с помощью селекции библиотеки синтетических олигонуклеотидов длиной 20–80 оснований методом систематической эволюции, путем экспоненциального обогащения (SELEX) или других модифицированных стратегий SELEX [125]. Аптамеры могут образовывать вторичные и третичные пространственные структуры с комбинацией петель, стеблей, шпилек, псевдоузлов, бугорков или G-квадруплексов. Эта особенность придает им высокую специфичность и сродство к множеству мишеней от ионов до различных молекул, включая небольшие молекулы (аминокислоты, нуклеотиды, антибиотики), макромолекулы (пептиды, белки, нуклеиновые кислоты) или целые вирусы, бактерии и клетки и т. д. Другими достоинствами технологии аптамеров является низкая стоимость производства, сравнительная простота химической модификации, высокая химическая стабильность, воспроизводимость и возможность повторного использования [124].

Для детекции сигнала после связывания аптамера с мишенью могут использоваться методы хемилюминесцентной, электрохимической или флуоресцентной детекции. Популярный подход – это сочетание технологии аптамеров с исполь-



А – систематическая эволюция лигандов с помощью подходов экспоненциального обогащения (SELEX) для отбора аптамеров против вирусных мишеней.
Б – SARS-CoV-2 и белки-мишени, используемые для отбора аптамеров. Структурные белки SARS-CoV-2 включают белки шипа (S), нуклеокапсида (N), мембраны (M) и оболочки (E).
В – обнаружение SARS-CoV-2 на основе аптамеров, методы детекции.

Рисунок 11. Аптамеры для диагностики и лечения тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) (адаптировано по [134])

зованием биосенсоров, это позволяет разрабатывать миниатюрные устройства, часто называемые в литературе аптасенсорами. Что еще более важно, отсутствие требований к подготовке материала перед исследованием означает, что методы, основанные на использовании оптических и электрохимических биосенсоров, могут использоваться на месте, в кабинете врача, при этом исследование не требует специализированного оборудования или высококвалифицированных специалистов. Существенным преимуществом является быстрота анализа – в зависимости от модификации метода время анализа может достигать 15 минут [124].

В литературе приведены также разработки на основе аптамеров в сочетании с использованием методов изотермической амплификации [126–128] или технологии CRISPR/Cas [129, 130], такие подходы могут значительно улучшить тестовый сигнал и, таким образом, значительно повысить предел детекции и чувствительность метода.

Для диагностики COVID-19 было разработано несколько различных подходов с использованием аптасенсоров как с электрохимической, так и с оптической и флуоресцентной детекцией. В качестве мишени чаще всего используется как белок S или его рецептор-связывающий домен [129, 131–134], так и белок N [135] вируса SARS-CoV-2. Показана возможность использования этих подходов в лабораторных условиях для обнаружения белков SARS-CoV-2 в клинических образцах. Такие разработки демонстрируют высокую специфичность в сочетании с достаточно низкими пределами обнаружения – от десятков пг/мл до 1 мкг/мл [134].

Благодаря уникальным преимуществам в диагностике аптамеры в течение последних 20 лет активно использовались при разработке диагностических биосенсоров. Технология обнаружения инфекционных заболеваний на основе аптамеров активно совершенствуется и становится многообещающим направлением для применения в диагностике инфекционных заболеваний.

Заключение

Современный уровень развития биотехнологии и молекулярной диагностики обеспечил возможность своевременной и адекватной реакции мирового сообщества на развитие крупнейшей пандемии за последние 100 лет. В кратчайшие сроки были разработаны, внедрены на производство и произведены в промышленных объемах современные средства диагностики новой коронавирусной инфекции COVID-19. За время пандемии было разработано большое разнообразие диагностических тестов в различных форматах, которые дают возможность проводить как высокоточную диагностику экспертного уровня, так и быстрые анализы в формате скрининга с помощью простых систем. Накопленный уникальный опыт противодействия пандемии подчеркнул необходимость дальнейшего развития биотехнологической отрасли для успешной борьбы с новыми угрозами.

Литература

1. Chen Y., Liu Q., Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis // Journal of Medical Virology. John Wiley & Sons, Ltd, 2020. Vol. 92, № 4. P. 418–423.
2. Alanagreh L., Alzoughool F., Atoum M. The human coronavirus disease covid-19: Its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms // Pathogens. 2020. Vol. 9, № 5. P. 331.
3. Dongwan Kim J.-Y.L. et al. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome // Cell. 2020. Vol. 181, № 4. P. 914-921.e10.
4. Peeling R.W. et al. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control // Lancet. Elsevier Ltd, 2022. Vol. 399, № 10326. P. 757–768.
5. Tong Y. et al. Necessity for detection of SARS-CoV-2 RNA in multiple types of specimens for the discharge of the patients with COVID-19 // J. Transl. Med. BioMed Central, 2020. Vol. 18, № 1. P. 1–8.
6. Ora J. et al. Does bronchoscopy help the diagnosis in COVID-19 infection? // Eur. Respir. J. 2020. Vol. 56, № 2. P. 2001619.
7. McFee D.R.B. COVID-19 Laboratory Testing/CDC Guidelines // Disease-a-Month. 2020. Vol. 66, № 9.
8. Marino FE et al. A rapid, specific, extraction-less, and cost-effective RT-LAMP test for the detection of SARS-CoV-2 in clinical specimens. // PLOS ONE. 2022. Vol. 17, № 4: e0266703.
9. Mesoraca A. et al. Evaluation of SARS-CoV-2 viral RNA in fecal samples // Virol. J. Virology Journal, 2020. Vol. 17, № 1. P. 1–3.
10. Ng SC T.H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye // Gut. 2020. Vol. 69, № 6. P. 973–974.
11. Guo L. et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19) // Clin. Infect. Dis. 2020. Vol. 71, № 15. P. 778–785.
12. Bisoffi Z. et al. Sensitivity, specificity and predictive values of molecular and serological tests for COVID-19: A longitudinal study in emergency room // Diagnostics. 2020. Vol. 10, № 9.
13. Long D.R. et al. Occurrence and Timing of Subsequent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Reverse-transcription Polymerase Chain Reaction Positivity among Initially Negative Patients // Clin. Infect. Dis. 2021. Vol. 72, № 2. P. 323–326.
14. Lippi G., Simundic A.M., Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) // Clin. Chem. Lab. Med. 2020. Vol. 58, № 7. P. 1070–1076.
15. Safiabadi Tali S., LeBlance J., Sadiq J. Tools and techniques for severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection // Clin. Microbiol. Rev. 2021. Vol. 34, № 3. P. e00228-20.
16. Beall S.G. et al. Performance and workflow assessment of six nucleic acid extraction technologies for use in resource limited settings // PLoS One. 2019. Vol. 14, № 4. P. 1–21.
17. Blanco L. et al. Highly efficient DNA synthesis by the phage phi 29 DNA polymerase. Symmetrical mode of DNA replication. // J. Biol. Chem. United States, 1989. Vol. 264, № 15. P. 8935–8940.
18. Compton J. Nucleic acid sequence-based amplification. // Nature. England, 1991. Vol. 350, № 6313. P. 91–92.
19. Notomi T. et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. // Nucleic Acids Res. England, 2000. Vol. 28, № 12. P. E63.

20. Vincent M., Xu Y., Kong H. Helicase-dependent isothermal DNA amplification // EMBO Rep. 2004. Vol. 5, № 8. P. 795–800.
21. Piepenburg O. et al. DNA detection using recombination proteins // PLoS Biol. 2006. Vol. 4, № 7. P. 1115–1121.
22. Dorlass E.G. et al. Lower cost alternatives for molecular diagnosis of COVID-19: conventional RT-PCR and SYBR Green-based RT-qPCR // Brazilian J. Microbiol. Brazilian Journal of Microbiology, 2020. Vol. 51, № 3. P. 1117–1123.
23. Carter L.J. et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis // ACS Cent. Sci. 2020. Vol. 6, № 5. P. 591–605.
24. Corman V. et al. Detection of 2019 -nCoV by RT-PCR // Euro Surveill. 2020. Vol. 25, № 3. P. 1–8.
25. Hirotsu Y., Mochizuki H., Omata M. Double-quencher probes improve detection sensitivity toward Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in a reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) assay // J. Virol. Methods. Elsevier, 2020. Vol. 284, № March. P. 113926.
26. Kong X. et al. Discrimination of SARS-CoV-2 omicron variant and its lineages by rapid detection of immune-escape mutations in spike protein RBD using asymmetric PCR-based melting curve analysis // Virol. J. BioMed Central, 2023. Vol. 20, № 1. P. 1–15.
27. Nyaruaba R. et al. Digital PCR Applications in the SARS-CoV-2/COVID-19 Era: a Roadmap for Future Outbreaks // Clin. Microbiol. Rev. 2022. Vol. 35, № 3.
28. Esposito S. et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: Results of a study of 17 respiratory viruses // Influenza Other Respi. Viruses. 2013. Vol. 7, № 1. P. 18–26.
29. Okada T. et al. A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia // J. Infect. Chemother. Elsevier, 2012. Vol. 18, № 6. P. 832–840.
30. Rhedin S. et al. Clinical utility of PCR for common viruses in acute respiratory illness. // Pediatrics. United States, 2014. Vol. 133, № 3. P. e538-45.
31. Harris M. et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: Update 2011 // Thorax. 2011. Vol. 66, № SUPPL. 2.
32. Safiabadi Tali S., LeBlance J., Sadiq J. Tools and techniques for severe acute respiratory syndrome // Clin. Microbiol. Rev. 2021. Vol. 34, № 3. P. e00228-20.
33. Lu X. et al. Real-time reverse transcription-pcr assay panel for middle east respiratory syndrome coronavirus // J. Clin. Microbiol. 2014. Vol. 52, № 1. P. 67–75.
34. Haagmans B.L. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: An outbreak investigation // Lancet Infect. Dis. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 14, № 2. P. 140–145.
35. Corman V.M. et al. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (HCOV-EMC) infections // Eurosurveillance. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC), 2012. Vol. 17, № 49. P. 1–9.
36. Gaunt E.R. et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method // J. Clin. Microbiol. 2010. Vol. 48, № 8. P. 2940–2947.
37. Dare R.K. et al. Human coronavirus infections in rural Thailand: A comprehensive study using real-time reverse-transcription polymerase chain reaction assays // J. Infect. Dis. 2007. Vol. 196, № 9. P. 1321–1328.
38. Matheeussen V. et al. International external quality assessment for SARS-CoV-2 molecular detection and survey on clinical laboratory preparedness during the COVID-19 pandemic // Eurosurveillance. 2020. Vol. 25, № 27. P. 6–10.

39. LeBlanc J.J. et al. Real-time PCR-based SARS-CoV-2 detection in Canadian laboratories // J. Clin. Virol. Elsevier, 2020. Vol. 128, № May. P. 104433.
40. Charlton CL, Babady E, Ginocchio CC, Hatchette TF, Jerris RC, Li Y, Loeffelholz M, McCarter YS, Miller MB, Novak-Weekley S, Schuetz AN, Tang YW, Widen R D.S. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Viruses Causing Acute Respiratory Tract Infections // Clin Microbiol Rev. 2019. Vol. 32, № 1.
41. МР 3.1.0117-17 Методические рекомендации Лабораторная диагностика гриппа и других ОРВИ методом полимеразной цепной реакции // Клинические рекомендации. Лабораторная диагностика гриппа и других ОРВИ методом полимеразной цепной реакции. 2017. P. 1–63. https//fedlab.ru/upload/medialibrary/4ba/_-_-_-_-_-2017.pdf (дата обращения 26.09.2023).
42. Yatsyshina S.B. et al. Prevalence of arvi, influenza, and COVID-19 pathogens in individuals without symptoms of respiratory infection // Zhurnal Mikrobiol. Epidemiol. i Immunobiol. 2021. Vol. 98, № 4. P. 383–396.
43. Bwire G.M. et al. Detection profile of SARS-CoV-2 using RT-PCR in different types of clinical specimens: A systematic review and meta-analysis // J. Med. Virol. 2021. Vol. 93, № 2. P. 719–725.
44. Memish Z.A. et al. Respiratory tract samples, viral load, and genome fraction yield in patients with Middle East respiratory syndrome. // J. Infect. Dis. United States, 2014. Vol. 210, № 10. P. 1590–1594.
45. Drosten C. et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. // Lancet. Infect. Dis. United States, 2013. Vol. 13, № 9. P. 745–751.
46. Kraaij-Dirkzwager M. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infections in two returning travellers in the Netherlands, May 2014. // Euro Surveill. Bull. Eur. sur les Mal. Transm. = Eur. Commun. Dis. Bull. Sweden, 2014. Vol. 19, № 21.
47. Kapoor M. et al. Clinical and laboratory findings of the first imported case of middle east respiratory syndrome coronavirus to the United States // Clin. Infect. Dis. 2014. Vol. 59, № 11. P. 1511–1518.
48. Шипулин Г.А., Яцышина С.Б., Чуланов В.П., Маркелов М.Ю., Шипулина О.Ю., Подколзин А.Т., Астахова Т.С., Шишова А., Wuchun Cao, Liu Wei F.B. Разработка и апробация тест-системы для выявления РНК вируса, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром. // Терапевтический архив. 2004. Vol. 76, № 4. P. 25–30.
49. Sekulic M. et al. Molecular detection of SARS-CoV-2 infection in FFPE samples and histopathologic findings in fatal SARS-CoV-2 cases // Am. J. Clin. Pathol. 2020. Vol. 154, № 2. P. 190–200.
50. Kumar M. et al. A chronicle of SARS-CoV-2: Part-I – Epidemiology, diagnosis, prognosis, transmission and treatment // Sci. Total Environ. Elsevier B.V., 2020. Vol. 734, № 336. P. 139278.
51. La Rosa G. et al. Coronavirus in water environments: Occurrence, persistence and concentration methods – A scoping review // Water Res. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 179. P. 115899.
52. Yeo C., Kaushal S., Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal–oral transmission of SARS-CoV-2 possible? // Lancet Gastroenterol. Hepatol. Elsevier Ltd, 2020. Vol. 5, № 4. P. 335–337.
53. Pereyaslov D. et al. Laboratory capability and surveillance testing for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the WHO European Region, June 2013. // Euro Surveill. Bull. Eur. sur les Mal. Transm. = Eur. Commun. Dis. Bull. Sweden, 2014. Vol. 19, № 40. P. 20923.

54. Paraskevis D. et al. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event // Infect. Genet. Evol. Elsevier, 2020. Vol. 79, № January. P. 104212.
55. Ge X.-Y. et al. Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. // Virol. Sin. Netherlands, 2016. Vol. 31, № 1. P. 31–40.
56. Lai C.K.C. et al. Prospective Study Comparing Deep Throat Saliva With Other Respiratory Tract Specimens in the Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019. // J. Infect. Dis. United States, 2020. Vol. 222, № 10. P. 1612–1619.
57. Han M.S. et al. Viral RNA Load in Mildly Symptomatic and Asymptomatic Children with COVID-19, Seoul, South Korea. // Emerging infectious diseases. United States, 2020. Vol. 26, № 10. P. 2497–2499.
58. Joynt G.M., Wu W.K. Understanding COVID-19: what does viral RNA load really mean? // Lancet. Infect. Dis. United States, 2020. Vol. 20, № 6. P. 635–636.
59. Tom M.R., Mina M.J. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. // Clin. Infect. Dis. an Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. United States, 2020. Vol. 71, № 16. P. 2252–2254.
60. Rao S.N. et al. A Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19. // Infect. Dis. Ther. New Zealand, 2020. Vol. 9, № 3. P. 573–586.
61. Sulaiman I. et al. Microbial signatures in the lower airways of mechanically ventilated COVID-19 patients associated with poor clinical outcome. // Nat. Microbiol. England, 2021. Vol. 6, № 10. P. 1245–1258.
62. La Scola B. et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2020. Vol. 39, № 6. P. 1059–1061.
63. Nagamine K., Hase T., Notomi T. Accelerated reaction by loop-mediated isothermal amplification using loop primers // Mol. Cell. Probes. 2002. Vol. 16, № 3. P. 223–229.
64. Parida M. et al. Loop mediated isothermal amplification (LAMP): a new generation of innovative gene amplification technique; perspectives in clinical diagnosis of infectious diseases. // Rev. Med. Virol. England, 2008. Vol. 18, № 6. P. 407–421.
65. Park J-W. Principles and Applications of Loop-Mediated Isothermal Amplification to Point-of-Care Tests. // Biosensors, 2022. Vol. 12, № 10. P. 857.
66. Mashooq M. et al. Development and evaluation of probe based real time loop mediated isothermal amplification for Salmonella: A new tool for DNA quantification // J. Microbiol. Methods. Elsevier B.V., 2016. Vol. 126. P. 24–29.
67. Ayukawa Y. et al. Novel loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay with a universal QProbe can detect SNPs determining races in plant pathogenic fungi // Sci. Rep. Springer US, 2017. Vol. 7, № 1. P. 1–9.
68. Kumar D. et al. A double-stranded probe coupled with isothermal amplification for qualitative and quantitative detection of avian reovirus // Arch. Virol. Springer Vienna, 2017. Vol. 162, № 4. P. 979–985.
69. Dong Y. et al. Multiplex, Real-Time, Point-of-care RT-LAMP for SARS-CoV-2 Detection Using the HFman Probe // ACS Sensors. 2022. Vol. 7, № 3. P. 730–739.
70. Crego-Vicente B. et al. Development of a Duplex LAMP Assay with Probe-Based Readout for Simultaneous Real-Time Detection of Schistosoma mansoni and Strongyloides spp. -A Laboratory Approach to Point-Of-Care // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, № 1.
71. Zhang X., Lowe S.B., Gooding J.J. Brief review of monitoring methods for loop-mediated isothermal amplification (LAMP) // Biosens. Bioelectron. Elsevier, 2014. Vol. 61. P. 491–499.

72. Goto M. et al. Colorimetric detection of loop-mediated isothermal amplification reaction by using hydroxy naphthol blue // Biotechniques. 2009. Vol. 46, № 3. P. 167–172.
73. Mori Y. et al. Detection of loop-mediated isothermal amplification reaction by turbidity derived from magnesium pyrophosphate formation // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001. Vol. 289, № 1. P. 150–154.
74. Kanji J.N. et al. False negative rate of COVID-19 PCR testing: a discordant testing analysis. // Virol. J. England, 2021. Vol. 18, № 1. P. 13.
75. Sheikhzadeh E. et al. Diagnostic techniques for COVID-19 and new developments. // Talanta. Netherlands, 2020. Vol. 220. P. 121392.
76. Lee J.-H. et al. A novel rapid detection for SARS-CoV-2 spike 1 antigens using human angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). // Biosens. Bioelectron. England, 2021. Vol. 171. P. 112715.
77. Diao B. et al. Accuracy of a nucleocapsid protein antigen rapid test in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. // Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis. England, 2021. Vol. 27, № 2. P. 289.e1-289.e4.
78. Carter L.J. et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. // ACS central science. United States, 2020. Vol. 6, № 5. P. 591–605.
79. Mak G.C. et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. // J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol. Netherlands, 2020. Vol. 129. P. 104500.
80. Lanser L. et al. Evaluating the clinical utility and sensitivity of SARS-CoV-2 antigen testing in relation to RT-PCR Ct values. // Infection. Germany, 2021. Vol. 49, № 3. P. 555–557.
81. Filchakova O. et al. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods // Talanta. Elsevier B.V., 2022. Vol. 244, № January. P. 123409.
82. Seymen A.A. et al. Clinical evaluation of DIAGNOVIR SARS-CoV-2 ultra-rapid antigen test performance compared to PCR-based testing // Sci. Rep. Nature Publishing Group UK, 2023. Vol. 13, № 1. P. 1–10.
83. Dinnes J. et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. // Cochrane database Syst. Rev. England, 2021. Vol. 3, № 3. P. CD013705.
84. Lambert-Niclot S. et al. Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. // Journal of clinical microbiology. United States, 2020. Vol. 58, № 8.
85. Cerutti F. et al. Urgent need of rapid tests for SARS-CoV-2 antigen detection: Evaluation of the SD-Biosensor antigen test for SARS-CoV-2. // J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol. Netherlands, 2020. Vol. 132. P. 104654.
86. Montesinos I. et al. Evaluation of two automated and three rapid lateral flow immunoassays for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies. // J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol. Netherlands, 2020. Vol. 128. P. 104413.
87. Canetti D. et al. SARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test as a Diagnostic Tool in Hospitalized Patients and Healthcare Workers, at a large Teaching Hospital in northern Italy, during the 2020 COVID-19 Pandemic. // New Microbiol. Italy, 2020. Vol. 43, № 4. P. 161–165.
88. Augustine R. et al. Rapid Antibody-Based COVID-19 Mass Surveillance: Relevance, Challenges, and Prospects in a Pandemic and Post-Pandemic World. // J. Clin. Med. Switzerland, 2020. Vol. 9, № 10.
89. Crowther J.R. ELISA. Theory and practice. // Methods Mol. Biol. United States, 1995. Vol. 42. P. 1–218.
90. Tré-Hardy M. et al. Analytical and clinical validation of an ELISA for specific SARS-CoV-2 IgG, IgA, and IgM antibodies. // J. Med. Virol. United States, 2021. Vol. 93, № 2. P. 803–811.

91. Freeman B. et al. Validation of a SARS-CoV-2 spike protein ELISA for use in contact investigations and serosurveillance. // bioRxiv : the preprint server for biology. United States, 2020.
92. Korth J. et al. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. // J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol. Netherlands, 2020. Vol. 128. P. 104437.
93. Alharbi S.A. et al. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) IgM/IgA and IgG Antibodies Among Healthcare Workers. // Cureus. United States, 2020. Vol. 12, № 9. P. e10285.
94. Stringhini S. et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. // Lancet (London, England). England, 2020. Vol. 396, № 10247. P. 313–319.
95. Fleischmann C.J. et al. Detection of IgM, IgG, IgA and neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 infection and mRNA vaccination. // J. Med. Microbiol. England, 2023. Vol. 72, № 1.
96. Ma H. et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. // Cell. Mol. Immunol. China, 2020. Vol. 17, № 7. P. 773–775.
97. van Tol S. et al. Accurate serology for SARS-CoV-2 and common human coronaviruses using a multiplex approach. // Emerg. Microbes Infect. United States, 2020. Vol. 9, № 1. P. 1965–1973.
98. Nazir S. Medical diagnostic value of digital PCR (dPCR): A systematic review // Biomed. Eng. Adv. Elsevier Inc., 2023. Vol. 6. P. 100092.
99. Suo T. et al. ddPCR: a more accurate tool for SARS-CoV-2 detection in low viral load specimens // Emerg. Microbes Infect. 2020. Vol. 9, № 1. P. 1259–1268.
100. Liu C. et al. Evaluation of droplet digital PCR for quantification of SARS-CoV-2 Virus in discharged COVID-19 patients // Aging (Albany NY). 2020. Vol. 12, № 21. P. 20997–21003.
101. Tahamtan A., Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results // Expert Rev. Mol. Diagn. Taylor & Francis, 2020. Vol. 20, № 5. P. 453–454.
102. Falzone L. et al. Sensitivity assessment of droplet digital PCR for SARS-CoV-2 detection // Int. J. Mol. Med. 2020. Vol. 46, № 3. P. 957–964.
103. Corley M.J. et al. Comparative DNA Methylation Profiling Reveals an Immunoepigenetic Signature of HIV-related Cognitive Impairment // Sci. Rep. Nature Publishing Group, 2016. Vol. 6, № January. P. 1–13.
104. Yousif M. et al. SARS-CoV-2 genomic surveillance in wastewater as a model for monitoring evolution of endemic viruses // Nat. Commun. 2023. Vol. 14, № 1.
105. Han S.-Y. Clinical value of metagenomic next-generation sequencing in complicated infectious diseases. // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. China, 2022. Vol. 24, № 2. P. 210–215.
106. Hoffmann S.A. et al. Safety by design: Biosafety and biosecurity in the age of synthetic genomics // iScience. The Author(s), 2023. Vol. 26, № 3. P. 106165.
107. Ladner J.T., Sahl J.W. Towards a post-pandemic future for global pathogen genome sequencing // PLOS Biol. Public Library of Science, 2023. Vol. 21, № 8. P. e3002225.
108. Kotov I. et al. Effective Approaches to Study the Genetic Variability of SARS-CoV-2 // Viruses. 2022. Vol. 14, № 9. P. 1–12.
109. Food U.S. Correspondence Omicron sublineage. 2022. Vol. 214, № p 12. P. 1–2.
110. Chatterjee S. et al. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies // Viruses. 2023. Vol. 15, № 1. P. 1–27.

111. Doudna J.A., Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9 // Science (80-.). 2014. Vol. 346, № 6213.
112. Azhar M. et al. Rapid, field-deployable nucleobase detection and identification using FnCas9 // bioRxiv. 2020. P. 2020.04.07.028167.
113. Ackerman C.M. et al. Massively multiplexed nucleic acid detection with Cas13. // Nature. England, 2020. Vol. 582, № 7811. P. 277–282.
114. Acharya S. et al. Francisella novicida Cas9 interrogates genomic DNA with very high specificity and can be used for mammalian genome editing. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. United States, 2019. Vol. 116, № 42. P. 20959–20968.
115. Sahoo S. et al. Biosensor and its implementation in diagnosis of infectious diseases // Smart Biosens. Med. Care. Academic Press, 2020. P. 29–47.
116. Alsalameh S. et al. Advances in Biosensing Technologies for Diagnosis of COVID-19. // Biosensors. Switzerland, 2022. Vol. 12, № 10.
117. Rasmi Y. et al. Emerging point-of-care biosensors for rapid diagnosis of COVID-19: current progress, challenges, and future prospects // Anal. Bioanal. Chem. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2021. Vol. 413, № 16. P. 4137–4159.
118. Sharma A. et al. Optical biosensors for diagnostics of infectious viral disease: A recent update // Diagnostics. 2021. Vol. 11, № 11.
119. Gupta R. et al. Nanotechnology-Based Approaches for the Detection of SARS-CoV-2 // Front. Nanotechnol. 2020. Vol. 2, № December.
120. Whitesides G.M. The origins and the future of microfluidics. // Nature. England, 2006. Vol. 442, № 7101. P. 368–373.
121. Shrimal P., Jadeja G., Patel S. A review on novel methodologies for drug nanoparticle preparation: Microfluidic approach // Chem. Eng. Res. Des. Institution of Chemical Engineers, 2020. Vol. 153. P. 728–756.
122. Lin Z. et al. Application of microfluidic technologies on COVID-19 diagnosis and drug discovery // Acta Pharm. Sin. B. Chinese Pharmaceutical Association and Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, 2023. Vol. 13, № 7. P. 2877–2896.
123. Li Q. et al. Microfluidics for COVID-19: From Current Work to Future Perspective // Biosensors. 2023. Vol. 13, № 2.
124. Li H.Y. et al. Advances in Detection of Infectious Agents by Aptamer-based Technologies // Emerg. Microbes Infect. 2020. P. 1–38.
125. Zhu C. et al. Evolution of multi-functional capillary electrophoresis for high-efficiency selection of aptamers // Biotechnol. Adv. Elsevier, 2019. Vol. 37, № 8. P. 107432.
126. Karunanayake Mudiyanselage A.P.K.K. et al. Genetically Encoded Catalytic Hairpin Assembly for Sensitive RNA Imaging in Live Cells. // J. Am. Chem. Soc. United States, 2018. Vol. 140, № 28. P. 8739–8745.
127. Li J. et al. General colorimetric detection of proteins and small molecules based on cyclic enzymatic signal amplification and hairpin aptamer probe. // Anal. Chem. United States, 2012. Vol. 84, № 12. P. 5309–5315.
128. Ma C. et al. Fluorometric aptamer-based determination of ochratoxin A based on the use of graphene oxide and RNase H-aided amplification. // Mikrochim. Acta. Austria, 2018. Vol. 185, № 7. P. 347.
129. Wandtke T., Ewelina W. Aptamers – Diagnostic and Therapeutic Solution in SARS-CoV-2. 2022.
130. Roueinfar M. et al. An Update of Nucleic Acids Aptamers Theranostic Integration with CRISPR/Cas Technology // Molecules. 2022. Vol. 27, № 3.

131. Mandal M., Dutta N., Dutta G. Aptamer-based biosensors and their implications in COVID-19 diagnosis // Anal. Methods. 2021. Vol. 13, № 45. P. 5400–5417.
132. Yang G. et al. Identification of SARS-CoV-2-against aptamer with high neutralization activity by blocking the RBD domain of spike protein 1 // Signal Transduct. Target. Ther. 2021. Vol. 6, № 1.
133. Varnbuhler B.S. et al. Detection of SARS-CoV-2 RNA Using a DNA Aptamer Mimic of Green Fluorescent Protein // ACS Chem. Biol. 2022. Vol. 17, № 4. P. 840–853.
134. Wang, T.; Chen, L.et al. Development of nucleic acid aptamer-based lateral flow assays: A robust platform for cost-effective point-of-care diagnosis. // Theranostics 2021. Vol. 11, № 11. P. 5174-5196.
135. Chen Z. et al. A DNA Aptamer Based Method for Detection of SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein // Virol. Sin. Springer Singapore, 2020. Vol. 35, № 3. P. 351–354.

Вернуться к содержанию

2.3. Методы лабораторной диагностики COVID-19

Годков Михаил Андреевич, д.м.н., заведующий научным отделом отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», ORCID: 0000-0001-9612-6705

Клычникова Елена Васильевна, к.м.н., заведующая научным отделом клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», ORCID: 0000-0002-3349-0451

Тазина Елизавета Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела клинико-биохимической лаборатории экстренных методов исследования ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», ORCID: 0000-0001-6079-1228

Шустов Валерий Валерьевич, врач клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»

Кашолкина Елена Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, младший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», ORCID: 0000-0002-9395-7578

Пандемия COVID-19 явилась поворотным моментом в развитии диагностики инфекционных заболеваний. Исследователи во всем мире объединили усилия для разработки новых и усовершенствования существующих методов идентификации вируса SARS-CoV-2. Методы обнаружения SARS-CoV-2 основаны на выявлении специфических молекул или их частиц: РНК вируса, вирусных частиц (вирионов), антигенов и антител к вирусу. Разработка быстрых и надежных методов диагностики COVID-19 обеспечила возможность своевременного выявления и изоляции инфицированных лиц, а также позволила создать систему контроля за распространением инфекции в популяции. Комплекс этих мероприятий помог спасти жизни многих людей, а также снизить нагрузку на систему здравоохранения.

Эффективность того или иного метода выявления SARS-CoV-2 может зависеть от времени взятия биоматериала при разных стадиях COVID-19 (*рис. 1*). Так, в начальный период заболевания (1–5-й день от момента инвазии возбудителя в организм человека) количество копий вирусной РНК и специфических антител в тестируемом материале, как правило, недостаточно для их обнаружения. Это объясняет низкую эффективность молекулярного и серологического тестирования в течение первой недели после заражения. Следовательно, различные методы этиологической диагностики должны применяться на соответствующем этапе течения инфекционного процесса.

Примерно 80% случаев COVID-19 протекают в легкой или бессимптомной форме, 15% – в тяжелой, а 5% случаев сопровождаются тяжелой пневмонией, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и полиорганной недостаточностью. Точная диагностика, проведенная в кратчайшие сроки, имеет решающее

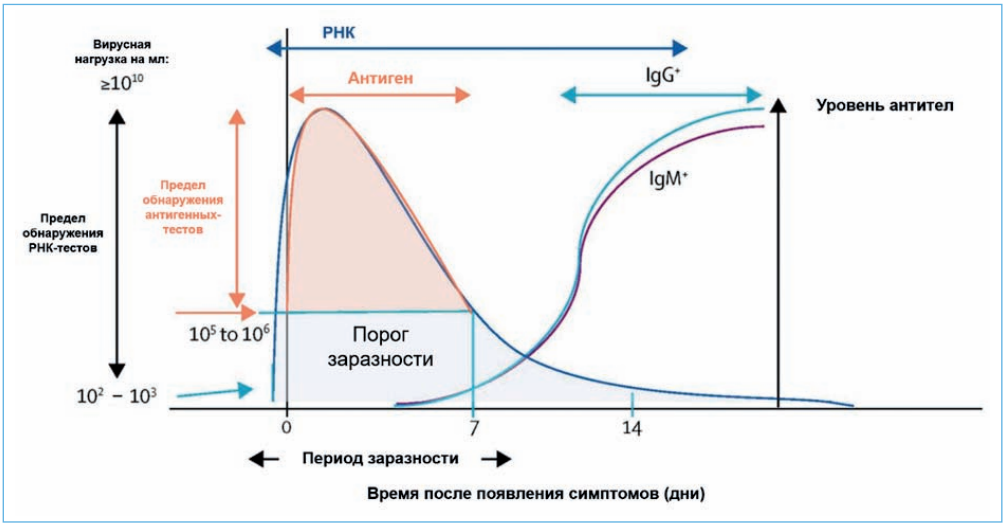


Рисунок 1. Период обнаружения РНК вируса, его антигенов и сероконверсии на SARS-CoV-2 [1]

значение для своевременного назначения лечения и предотвращения передачи инфекта от больного, в том числе страдающего скрытой формой заболевания, здоровым лицам, путем изоляции зараженного. Существует определенный спектр лабораторных методов специфической диагностики и мониторинга развития COVID-19, а также оценки адекватности воспалительного ответа в процессе заболевания и эффективности применяемых лечебных мероприятий.

Этиологическая диагностика COVID-19

Молекулярно-генетическая диагностика ПЦР в режиме реального времени

Обнаружение вируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией является одним из наиболее надежных и точных методов диагностики COVID-19.

В настоящее время метод ПЦР претерпел ряд изменений, которые позволили проводить количественную оценку концентрации нуклеиновых кислот (НК) в реальном времени (РТ – real time). Для обнаружения продуктов РТ-ПЦР используют специальные ДНК-связывающие красители, испускающие флюоресцентные сигналы при связывании с молекулой-мишенью (НК).

На начальном этапе пандемии при сравнительном анализе диагностической значимости различных методов отбора тестируемого материал (мазок из носоглотки, мазок из зева, слюна, кровь и др.) для молекулярной диагностики COVID-19 было установлено, что объединенные мазки из носо- и ротоглотки обладают наибольшей

диагностической эффективностью – 97% (95% ДИ от 90% до 100%) [2]. В связи с этим во всем мире мазок из носо- и ротоглотки принят в качестве основного биоматериала для проведения РТ-ПЦР для определения РНК SARS-CoV-2.

Преимуществом метода ПЦР являются высокие показатели чувствительности и специфичности, что позволяет обнаруживать даже низкие концентрации вирусной РНК в образцах. При этом для выполнения исследования требуется небольшое количество биологического материала. Наличие вирусной РНК может быть установлено при исходном количестве РНК вируса, равном 1000 геномных эквивалентов в 1 мл (ГЭ/мл), а в некоторых тест-системах достаточно и 20 ГЭ/мл [3, 4]. Кроме того, при сравнении с методами прямой идентификации возбудителя (культуральный и т. п.) ПЦР является существенно более быстрым исследованием со средним временем проведения анализа до 5 часов.

Однако у ПЦР имеются определенные недостатки. Одним из них является относительно высокая стоимость оборудования и реагентов, что может ограничивать доступность этого метода для некоторых медицинских учреждений. Кроме того, ПЦР требует специального технического оснащения и высококвалифицированных кадров, что является проблемой для некоторых регионов мира, в которых отсутствует эффективная система лабораторной диагностики.

Другой существенной проблемой лабораторной диагностики является определенная вероятность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Их получение обусловлено рядом причин, в том числе как объективного (эволюция вируса, особенности наборов некоторых реагентов и тест-систем), так и субъективного характера (ошибки медицинского персонала на любом этапе исследования, наиболее часто – на преаналитическом) [5]. В силу этого одним из важнейших аспектов молекулярных исследований считается качественное взятие биоматериала (преаналитический этап) в виде мазков, которое имеет прямое влияние на конечный результат ПЦР-исследования.

Все эти особенности ограничивают использование ПЦР-тестирования за пределами централизованных лабораторий.

Петлевая изотермическая амплификация (LAMP)

Существует альтернативный подход к амплификации специфической ДНК. Петлевая изотермическая амплификация (LAMP – Loop-mediated isothermal amplification) – это метод, позволяющий многократно копировать определенные участки ДНК при постоянной температуре, без необходимости изменения температурного режима реакционной смеси. LAMP использует 2–3 пары олигонуклеотидных праймеров, которые специфически связываются с целевым участком ДНК и направляют ДНК-полимеразу для синтеза новых копий ДНК.

Уникальной особенностью LAMP является то, что обратная транскрипция РНК в кДНК и амплификация кДНК происходят одновременно в одной пробирке, без переноса жидкости. Это возможно благодаря использованию термостабильной обратной транскриптазы и ДНК-полимеразы, которые активны при температуре около 62–65 °C. Такой вариант метода LAMP называется RT-LAMP (reverse transcription-coupled LAMP). Поскольку изотермическая реакция происходит при относительно низкой температуре, RT-LAMP не требует дорогостоящих термоциклеров и может

быть легко адаптирована к портативным устройствам. Время проведения RT-LAMP для выявления SARS-CoV-2 составляет в среднем 30–60 минут, что значительно быстрее, чем у других методов на основе обнаружения РНК вируса.

К числу ключевых преимуществ LAMP относятся его быстрота, простота и невысокая стоимость. При этом чувствительность метода LAMP на данный момент составляет 93,3%, что является критически важным аспектом в медицинском применении подобных технологий.

Секвенирование нового поколения (NGS)

NGS (next generation sequencing) сыграло ключевую роль в открытии SARS-CoV-2 и его вариантов, а также в разработке инструментов молекулярной диагностики. Однако из-за высокой стоимости и необходимости наличия высококвалифицированного персонала его применение в рутинной диагностике ограничено. Большинство коммерческих наборов основано на методах NGS в сочетании с гибридными методами захвата. Эти платформы включают биотинилированные РНК-зонды, которые гибридизуются с фрагментами РНК SARS-CoV-2. Затем биотинилированные зонды амплифицируют в ПЦР с использованием гранул, покрытых стрептавидином.

Изменения в геноме SARS-CoV-2 выявляют при помощи новых методов NGS, позволяющих идентифицировать вновь возникающие варианты, которые могут иметь высокую эпидемиологическую значимость, особенно при разработке вакцин. Метагеномное секвенирование на основе ампликона является наиболее эффективным способом быстрой идентификации и полной характеристики SARS-CoV-2 и других патогенов [6]. Благодаря этому методу можно быстро определить наличие вируса и его генетических вариаций, что особенно значимо в эпидемиологических исследованиях.

Для более подробного анализа и идентификации новых вариантов SARS-CoV-2 применяется полногеномное секвенирование. Этот метод позволяет более точно установить генетические изменения, которые могут влиять на вирулентность и скорость распространения того или иного варианта возбудителя, оценить эффективность вакцин. Полногеномное секвенирование является наиболее эффективным подходом для молекулярной характеристики SARS-CoV-2, идентификации новых вариантов в ходе геномного эпиднадзора и разработки терапевтических стратегий на основе генома [7].

Сгруппированные короткие палиндромные повторы с регулярными интервалами (CRISPR)

CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) представляют собой приобретенные защитные системы в ДНК прокариотических организмов, которые служат для распознавания и разрушения чужеродных генетических элементов, таких как вирусы, плазмиды и транспозоны. Активность коллатерального расщепления эндонуклеазы, ассоциированной с CRISPR, используется в методах обнаружения нуклеиновых кислот. Инактивация вируса, выделение РНК, обратная транскрипция, изотермическая амплификация и обнаружение являются этапами данного вида тестирования.

Тест может быть выполнен с использованием РНК, выделенной из образцов пациентов, как при RT-PCR, и считан менее чем за час без необходимости в каком-либо дополнительном оборудовании. Самый низкий порог среди методов CRISPR составляет 10 молекул РНК на микролитр [5, 8]. Средняя точность методов CRISPR составляет около 96,5%, для получения результатов теста требуется около 52 минут [9].

Метод CRISPR обладает рядом преимуществ, включая быстроту, простоту использования, доступность и экономическую эффективность. Однако, несмотря на эти преимущества, применение CRISPR все еще находится на стадии разработки и не может полностью заменить традиционные методы.

В итоге, несмотря на преимущества технологий LAMP, NGS, CRISPR, метод РТ-ПЦР остается «золотым стандартом» обнаружения вирусов за счет высокой специфичности (около 100%), чувствительности и оптимальной стоимости.

Организация молекулярного скрининга в стационаре скорой медицинской помощи во время пандемии COVID-19

В период пандемии важным аспектом контроля распространения инфекции является ее своевременное выявление. До 2020 г. метод РТ-ПЦР ввиду своей сложности не рассматривался в качестве скринингового. Высокая точность выявления новой коронавирусной инфекции с помощью РТ-ПЦР, особенно на начальном этапе заболевания, сыграла определяющую роль в выборе данного диагностического метода в качестве основного скринингового инструмента.

В течение короткого периода времени часть функционирующей лаборатории НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (НИИ СП) была перепрофилирована на выполнение ПЦР диагностики COVID-19. Сотрудниками лаборатории института разработан оригинальный производственный алгоритм выполнения ПЦР-исследования без изменения технологии самой методики. В основу алгоритма положен так называемый конвейерный метод проведения анализа с разбивкой всего процесса лабораторного тестирования на определенные этапы, с формированием специализированных бригад для выполнения каждого отдельного этапа, синхронизацией работы всех бригад между собой. В результате внедрения нового конвейерного алгоритма на имеющихся производственных площадях отдела лабораторной диагностики НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского удалось увеличить объем выполняемых ПЦР-исследований с 30 в смену до 15 000 в сутки. Разработанный алгоритм был внедрен в практику работы базовых скрининговых лабораторий Департамента здравоохранения г. Москвы. Благодаря этому в городе была в кратчайшие сроки сформирована действенная система лабораторного скрининга COVID-19, население и медицинские организации получили полный доступ к качественной и быстрой (в течение 24 часов от момента взятия материала до получения окончательного результата) диагностике этого инфекционного заболевания.

Однако для лаборатории НИИ СП основными контингентами, подлежащими скрининговому обследованию на COVID-19, являлись пациенты и сотрудники института. При этом с целью предотвращения внутригоспитальной вспышки коронавирусной инфекции пациенты, поступающие с любыми видами ургентной патологии, обследовались на COVID-19 при госпитализации в обязательном порядке, а все сотрудники института – регулярно 1 раз в 2 недели. За 2 года скринингового обследования суммарный объем молекулярных исследований в НИИ СП составил 176 726 проб. Динамика объемов проводимых исследований для стационара НИИ СП продемонстрирована на *рисунке 2*.

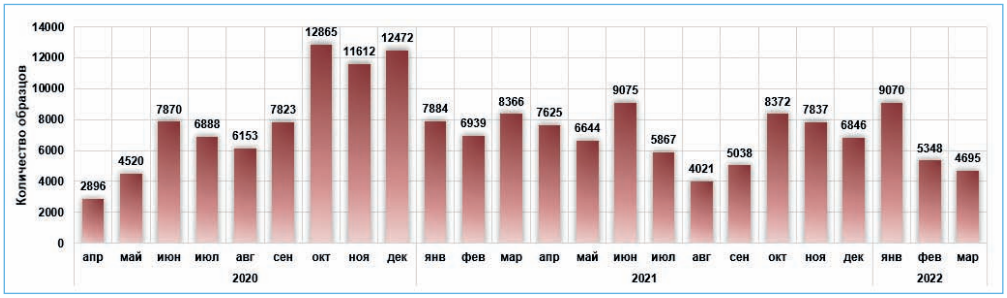


Рисунок 2. Изменение объемов молекулярных исследований в лаборатории НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Постоянный эпидемиологический анализ выявляемости SARS-CoV-2 как среди пациентов, так и среди медицинского персонала в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, основанный на лабораторном скрининге, способствовал своевременному принятию решений по усилению противоэпидемических мероприятий и предотвращению внутрибольничной вспышки данного высококонтагиозного инфекционного заболевания (*рис. 3*).

Учитывая существующие опасности, связанные с преаналитическим этапом ПЦР, целенаправленно была увеличена кратность обследования пациентов, поступающих в стационар, для повышения точности скрининга и контроля распространения COVID-19. Кратность тестирования варьировала от 2 до 20 и составила в среднем 4,6 исследования в первые 48 часов в стационаре.

В НИИ СП был развернут специализированный инфекционный блок для пациентов, госпитализируемых для лечения COVID-19. Наибольшее число госпитализаций пациентов с COVID-19 в стационар скорой помощи зафиксировано среди пациентов мужского пола в возрасте от 45 до 60 лет, а среди женского – от 61 до 75 лет. Важно отметить, что увеличение показателя выявляемости РНК SARS-CoV-2 коррелировало с возрастом поступающих больных. Самый низкий уровень выявляемости

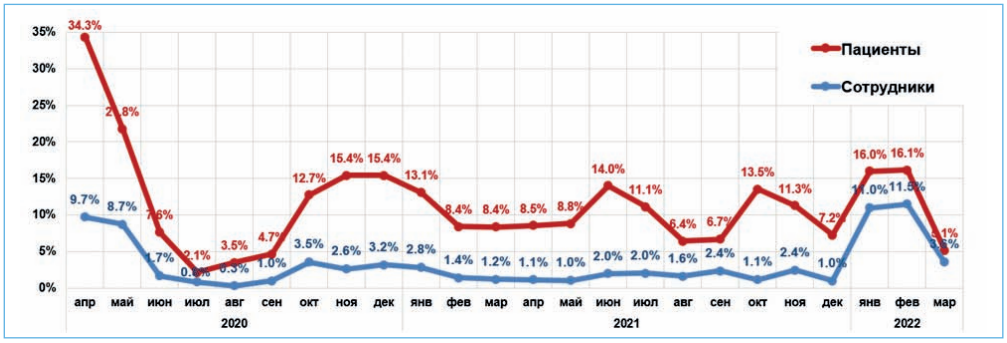


Рисунок 3. Динамика выявляемости SARS-CoV-2 среди пациентов и сотрудников стационара скорой помощи

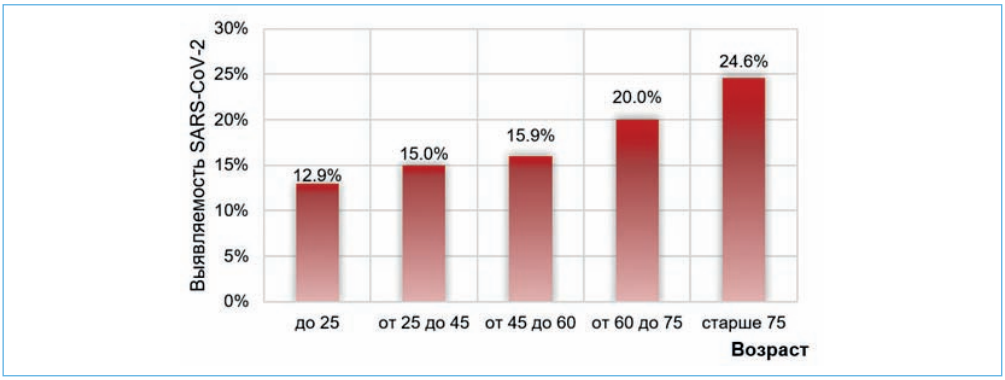


Рисунок 4. Выявляемость РНК SARS-CoV-2 в разных возрастных группах

установлен в группе до 25 лет – 12,9% (95% ДИ 11,87–13,93), а максимальный – в возрастной группе старше 75 лет – 24,6% (95% ДИ 22,97–26,23) (*рис. 4*). Наличие данной тенденции, вероятно, связано с большей уязвимостью старшей возрастной группы на фоне снижения активности иммунной системы, а также с наличием полиморбидности у значительной части лиц пожилого и старческого возраста.

Пациенты, у которых в результате скринингового обследования выявляли наличие SARS-CoV-2, в экстренном порядке подвергались изоляции от остальных больных, при этом пациентам с ургентными видами патологии оказывалась медицинская помощь в достаточном и необходимом объеме, но с соблюдением всех необходимых противоэпидемических мероприятий. Это позволило предотвратить внутрибольничное распространение возбудителя среди пациентов и персонала НИИ СП.

Таким образом, быстрое развертывание лаборатории молекулярного обследования пациентов методом РТ-ПЦР позволило обеспечить контроль над распространением новой коронавирусной инфекции внутри стационара скорой медицинской помощи. В дальнейшем, при возникновении новых инфекционных угроз использование разработанного конвейерного алгоритма проведения ПЦР-исследования позволит быстро проводить молекулярный скрининг.

Серологическая диагностика

Серологические исследования основаны на взаимодействии антител с антигенами и позволяют выявить наличие специфического иммунного ответа у человека к данному заболеванию. Серологическое тестирование может дополнять молекулярно-генетические исследования.

Как правило, образцами, используемыми для этого типа анализа, являются плазма, сыворотка или цельная кровь. Это связано с тем, что концентрация антител в крови не зависит от конкретного компартмента, из которого берут материал для тестирования. В силу этого результаты серологических исследований меньше зависят от преаналитического этапа.

Вместе с тем следует отметить, что серологические анализы не всегда позволяют провести дифференциальную диагностику повторной инфекции (если человек уже

болел) от первичного случая заболевания. Это связано с тем, что специфические антитела могут циркулировать в организме пациента значительный период времени (несколько месяцев и даже лет) после выздоровления. На основе результатов только серологических методов диагностики повторная инвазия SARS-CoV-2 в организм переболевшего человека может быть расценена не как новый (повторный) случай заболевания, а как сохраняющийся след от предыдущего эпизода инфекционного заболевания. В результате повторно заболевший пациент (являющийся реальным источником возбудителя) может не получить своевременной медицинской помощи и, кроме того, не подвергаясь медицинской изоляции, может явиться источником распространения инфекта для здоровых лиц.

При выборе конкретной тест-системы необходимо учитывать наличие различий в чувствительности и специфичности ряда наборов в зависимости от исследуемой популяции [10].

Существует три основных типа серологических диагностических тестов: иммуноферментный анализ (ELISA), иммунохемилюминесцентный анализ (CLIA) и экспресс-диагностические тесты (RDT).

Иммуноферментный анализ (ELISA)

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) – иммунологический метод качественного или количественного определения различных низкомолекулярных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция антиген – антитело. Выявление образовавшегося комплекса проводят с использованием фермента в качестве метки для регистрации сигнала. Теоретические основы ИФА опираются на современную иммунохимию и химическую энзимологию, знание физико-химических закономерностей реакции антиген – антитело, а также на основные принципы аналитической химии. ELISA – один из наиболее специфичных и простых серологических методов, используемых для обнаружения биомолекул, таких как гормоны, антитела или пептиды. Лабораторный ELISA с комбинированным обнаружением IgM и IgG имеет более высокую общую чувствительность. Так, группой исследователей установлено, что раздельная чувствительность к IgG и IgM составляет 82,5 и 44,4% соответственно, тогда как в комбинации чувствительность увеличилась до 87,3%, а специфичность составила 100% [11]. Кроме того, комбинация теста ELISA с другими методами диагностики COVID-19 также способствует уменьшению случаев ложноотрицательных или ложноположительных результатов [12]. При использовании ELISA для определения антител к N-белку могут быть получены ложноположительные результаты, поскольку нуклеокапсид является наиболее консервативным вирусным белком среди бета-коронавирусов человека [13]. В связи с этим наиболее востребованными являются наборы реагентов для выявления сывороточных антител против двух доменов белка S (S1 и S2). В дополнение к тестам, разработанным для выявления IgA, IgM и IgG, существуют также некоторые коммерчески доступные наборы ELISA для выявления вирусных антигенов SARS-CoV-2 (спайковые и нуклеокапсидные белки).

Исследователи из Италии при использовании метода ELISA установили высокую корреляцию между наличием антител против RBD S-белка SARS-CoV-2 и нейтрализующими антителами [14]. Однако в исследовании [15] продемонстрировано,

что использование ELISA имеет более низкую эффективность в сравнении с тестом нейтрализации, что не позволяет использовать метод ELISA как «золотой стандарт» оценки качества гуморального иммунного ответа.

Иммунохемилюминесцентный анализ (CLIA)

CLIA (Chemiluminescent Immunoassay) – это высокочувствительный и высокопроизводительный метод обнаружения аналитов, таких как белки, гормоны, лекарственные вещества и другие биомолекулы, с помощью регистрации хемилюминесценции, возникающей при взаимодействии искомого аналита со специфической меткой. Преимуществом данного метода является высокая воспроизводимость, экономическая эффективность, скорость проведения анализа и точность измерения уровня антител IgG и IgM.

Метод CLIA внес важный вклад в понимание кинетики уровня антител различного класса в течение COVID-19. Аналогично ELISA, комбинированное тестирование исследуемого материала на наличие антител IgM и IgG позволяет существенно повысить эффективность CLIA. Так, например, продемонстрировано, что у пациентов с ПЦР-подтвержденным COVID-19 чувствительность CLIA на наличие специфических IgA, IgM и IgG составила 98,6, 96,8 и 96,8%, а специфичность – 98,1, 92,3 и 99,8% соответственно. Проведение объединенного тестирования на наличие всех трех классов антител одномоментно повысило чувствительность и специфичность до 99,5 и 100% соответственно [17]. То же исследование показало, что точность диагностики на основе RBD превосходит точность диагностики на основе белка нуклеокапсида.

Быстрые диагностические тесты (RDT)

RDT (rapid diagnostic test) – это быстрый метод диагностики на основе иммунохроматографического действия типа латерального потока или агглютинации (LFIA), который используется при предварительном медицинском обследовании или при экстренной диагностике. RDT получил широкое распространение благодаря способности предоставлять одноразовые, недорогие, быстрые (от 15 до 60 минут) и качественные результаты (да/нет). Применение данного метода является наиболее целесообразным при обследовании пациентов на месте оказания медицинской помощи. Принцип работы RDT основан на взаимодействии антител с антигенами и частицами коллоидного золота. Обязательным условием является наличие закрепленного элемента в зависимости от искомого вещества (антиген/антитело) на нитроцеллюлозной бумаге. Интерпретация результата основана на появлении цветовых индикаторов (линий), если интересующий анализируемый элемент присутствует в образце.

Экспресс-анализы с боковым потоком обладают рядом преимуществ: быстрые результаты, возможность использования во внелабораторных условиях, небольшой объем тестируемого материала (10 или 20 мкл) и относительно низкая стоимость.

В настоящее время большинство коммерчески доступных тестов направлены на выявление человеческих IgM/IgG-антител. Экспресс-серологические тесты являются эффективной альтернативой молекулярных методов тестирования по месту пребывания больных.

Кроме того, наряду с установлением наличия в исследуемом материале специфических антител данные тесты могут использоваться для выявления антигенов SARS-CoV-2. Тесты для выявления антигенов обнаруживают напрямую вирусные компоненты (такие как S-гликопротеин, M-белок или высвобождающийся N-белок). Таким образом, как и методы, основанные на ПЦР, тесты на антигены позволяют выявлять пациентов в активной стадии вирусной инфекции, а не в период выздоровления.

Существенным достоинством данного метода является возможность использования в качестве тестируемого материала образцов мазка из носоглотки.

Серологические тесты являются важным инструментом в эпидемиологических исследованиях инфекционных заболеваний. Эти тесты позволяют определить наличие антител к возбудителю заболевания в крови человека, что может указывать на перенесенную инфекцию или наличие специфической иммунной защиты против нее. Использование серологических тестов для массового обследования населения рассматривается как важный компонент комплексной диагностики, позволяющий оценить уровень популяционного иммунитета против SARS-CoV-2.

Вместе с тем существует ряд проблем, связанных с серологическим тестированием: большинство серологических тестов не выявляют нейтрализующие антитела и, следовательно, на их основании нельзя сделать вывод о наличии у ранее инфицированного человека достаточного количества нейтрализующих антител для поддержания иммунитета; многие экспресс-тесты у постели больного имеют низкую клиническую специфичность, что приводит к высокому проценту ложноположительных и ложноотрицательных результатов [18]. В силу этого при диагностике SARS-CoV-2 серологические тесты следует использовать как дополнительные к молекулярным исследованиям.

Серологическая диагностика маркеров новой коронавирусной инфекции в стационаре скорой медицинской помощи

В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского в период пандемии серологические методы диагностики использовались в дополнение к молекулярному тестированию.

Разработанный алгоритм двойного тестирования при госпитализации методом РТ-ПЦР и ИХЛА показал свою высокую эффективность в период неблагоприятной эпидемиологической обстановки. Одновременное использование двух методов диагностики при первичном обследовании пациентов увеличило выявление COVID-19 практически вдвое (рост на 86,6%) (*рис. 5*).

Обнаружение в ходе скрининга пациентов с отрицательными результатами ПЦР на SARS-CoV-2 и наличием IgM либо сочетания IgM/IgG может свидетельствовать о скрытой компоненте эпидемического процесса, следствием чего может быть неконтролируемый рост заболеваемости. Внедрение в практику серодиагностики, особенно в период разгара пандемии, позволяет своевременно влиять на распространение патогена за счет выявления скрытых форм заболеваемости.

Во время пандемии количество пациентов, поступающих в стационар скорой помощи с антителами только класса IgM, постепенно снижалось (*рис. 6*). При этом доля пациентов с сочетанным выявлением двух классов антител (IgM/IgG) постоянно увеличивалась, вне зависимости от появления новых вариантов SARS-CoV-2.

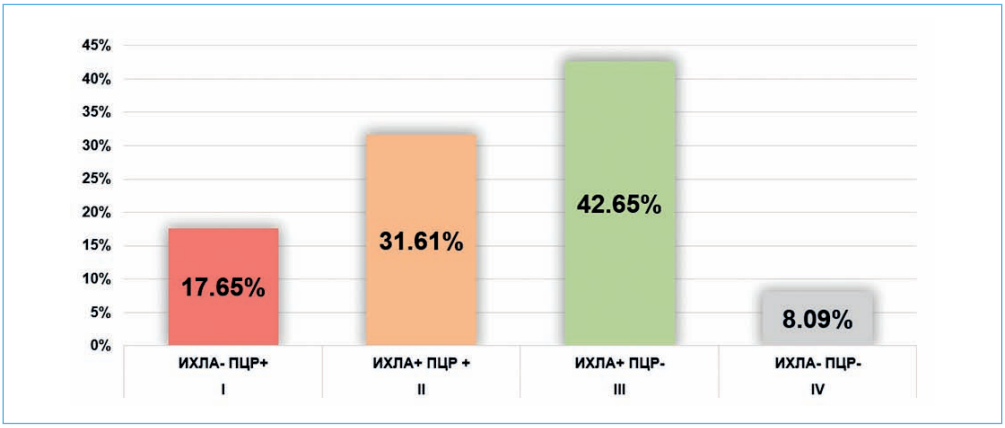


Рисунок 5. Результаты двойного тестирования пациентов при госпитализации в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

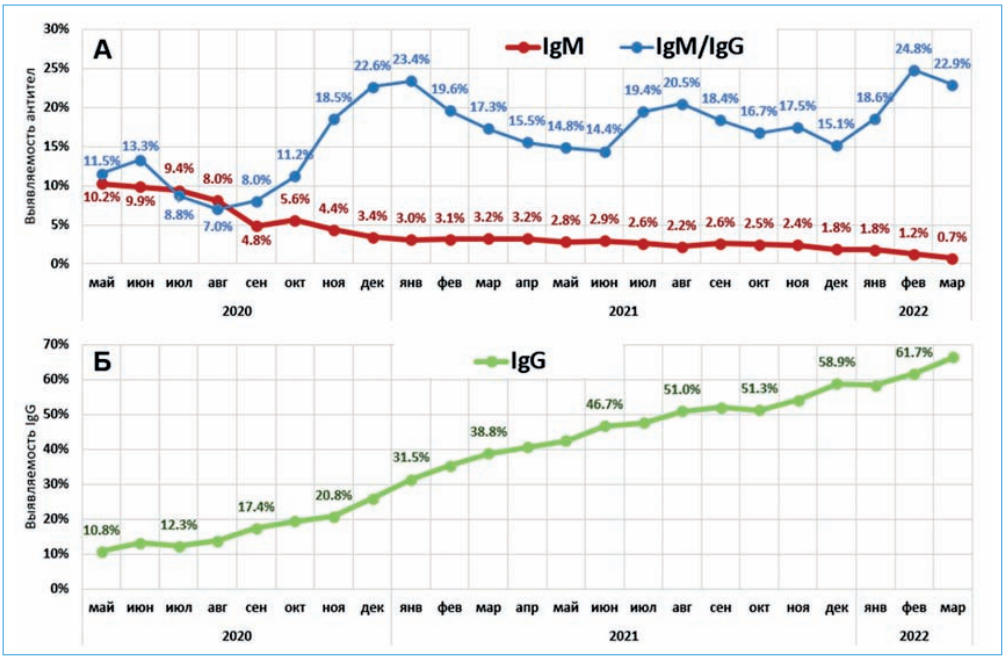


Рисунок 6. Серологический скрининг пациентов в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

За 2 года наблюдений по результатам обследования пациентов стационара скорой медицинской помощи уровень популяционного иммунитета увеличился с 10,8 (05.2020) до 66,4% (03.2022). Высокий темп прироста популяционного иммунитета установлен с декабря 2020 г., что связано с появлением нового, более контагиозного Дельта-варианта SARS-CoV-2, а также с началом массовой вакцинации в стране против COVID-19.

Другие методы этиологической диагностики SARS-CoV-2

Биосенсоры

Биоэлектроника является одним из самых перспективных направлений научных исследований, которое привело к значительным достижениям в области разработки аналитических систем и устройств для обнаружения патогенов. Биосенсоры, используемые в этой области, позволяют точно и быстро обнаруживать наличие патогенов с помощью биохимических реакций или специфического связывания с исследуемым веществом. В настоящее время существует несколько платформ биосенсоров, которые могут быть использованы для диагностики COVID-19. Одна из таких платформ – электрохимические биосенсоры, которые позволяют обнаружить белки SARS-CoV-2 и РНК, связанные с вирусом. Например, разработан полевой транзисторный биосенсор, в котором S-белок связывается с антителом, прочно прикрепленным к графеновому листу, что позволяет обнаружить SARS-CoV-2 без предварительного выделения вирусной РНК. Еще одной платформой являются биосенсоры, основанные на поверхностном плазмонном резонансе (SPR). Использование подобных биосенсоров позволяет проводить диагностику в режиме реального времени, что дает возможность не только обнаруживать анализируемые вещества, но и определять взаимодействие и аффинность связывания на атомном уровне. Однако широкое использование биосенсоров в диагностике COVID-19 пока ограничивается их высокой стоимостью, что делает их недоступными для многих лабораторий и медицинских учреждений. Тем не менее исследователи продолжают работать над улучшением и оптимизацией этих устройств, чтобы сделать их более доступными и экономически эффективными. Таким образом, биоэлектроника и биосенсоры представляют собой перспективные инструменты в борьбе с инфекционными заболеваниями, включая COVID-19. Несмотря на некоторые ограничения, эти технологии продолжают развиваться и могут стать ключевыми в диагностике и контроле распространения вирусов в будущем.

Лабораторный мониторинг пациентов с тяжелым течением COVID-19

Объем, сроки и кратность лабораторного обследования больных COVID-19 зависят от сроков и степени тяжести заболевания. Легкое течение заболевания с наблюдением пациента, как правило, в амбулаторных условиях не требует дополнительных лабораторных исследований. В случае госпитализации по поводу среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения необходимо при поступлении в стационар выполнить следующие исследования:

1. Общий (клинический) анализ крови с определением лейкоцитарной формулы. Позволяет оценить выраженность воспалительного процесса и наличие бактериальной инфекции.
2. Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин, альбумин, лактат, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)). Позволяет выявлять на-

рушения функции почек, печени, поджелудочной железы, а также уровень электролитов.

С-реактивный белок (СРБ) – основной лабораторный маркер активности воспалительного процесса в легких. Прокальцитонин является маркером бактериальной инфекции и помогает дифференцировать ее от вирусной.

Дополнительно может быть проведено тестирование уровня тропонина в качестве маркера повреждения миокарда и ферритина как белка острой фазы воспаления, дающего дополнительную информацию о тяжести течения заболевания и прогнозе.

3. Коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, протромбин по Квику, фибриноген, D-димер). Позволяет оценить состояние системы свертывания крови и риск развития тромбозов.

Общий (клинический) анализ крови

При поступлении в стационар у большинства пациентов количество лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов находится в нормальном референсном диапазоне. У части пациентов выявляется лейкопения с нейтропенией. У некоторой группы больных регистрируется нормальное количество лейкоцитов или лейкопения в сочетании с повышенным уровнем нейтрофилов.

У пациентов, поступающих в поздние сроки от начала заболевания, при присоединении бактериальной инфекции отмечается лейкоцитоз с высоким уровнем количества нейтрофилов и выраженным сдвигом влево. У большинства пациентов количество лимфоцитов снижено, что является критерием риска неблагоприятного исхода заболевания. Значимым неблагоприятным прогностическим критерием является развитие нейтрофилии. По нашим данным (*табл. 1*), у больных с благоприятным исходом («выжившие») в 1-е сутки от момента госпитализации статистически значимо отличались значения количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов относительно пациентов с неблагоприятным исходом («умершие»). Так, в группе «умершие» в 1-е сутки уровень лейкоцитов был 9,50 [6,52; 14,09] $\times 10^9$/л, нейтрофилов – 7,92 [5,07; 12,85] $\times 10^9$/л, лимфоцитов – 0,66 [0,48; 1,01] $\times 10^9$/л, тромбоцитов – 189,00 [108,00; 256,00] $\times 10^9$/л. Соответственно, данные показатели в группе «выжившие» составили: лейкоциты – 4,79 [3,65; 6,64] $\times 10^9$/л, нейтрофилы – 2,81 [2,33; 4,10] $\times 10^9$/л, лимфоциты – 1,27 [0,98; 1,53] $\times 10^9$/л, тромбоциты – 187,00 [164,00; 271,00] $\times 10^9$/л.

Два расчетных показателя: соотношение абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов (НЛС) и отношение абсолютного количества тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛС) косвенно отражают выраженность воспалительной реакции. В последние годы значимость определения НЛС и ТЛС в качестве прогностических маркеров подтверждена при различных заболеваниях, таких как сердечно-сосудистые заболевания, солидные опухоли, сепсис, пневмония и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Эффективность данных показателей изучена и у пациентов с COVID-19. По нашим данным (*табл. 1*), показатель НЛС в группе «умерших» в 1-е сутки составлял 11,26 [6,24; 23,20], соответственно, в группе «выживших» – 2,76 [1,77; 3,98]; показатель ТЛС у «умерших» – 282,22 [167,74; 484,00], соответственно, у «выживших» – 183,11 [122,22; 231,01]. Таким образом, показатели НЛС и ТЛС позво-

Таблица 1. Динамика показателей клинического анализа крови у больных COVID-19

Показатель	Сутки	
	1-е	7-е
Умершие пациенты (n=61)		
Лейкоциты, 10^9/л	9,50 [6,52; 14,09]*	8,59 [5,01; 14,26]•
Нейтрофилы, %	87,00 [77,50; 91,60]*	88,70 [84,30; 90,50]•
Эозинофилы, %	0,20 [0,10; 0,30]*	0,20 [0,10; 0,60]•
Лимфоциты, %	7,40 [3,30; 11,40]*	5,60 [4,40; 8,80]•
Нейтрофилы, 10^9/л	7,92 [5,07; 12,85]*	8,12 [4,16; 12,87]•
Эозинофилы, 10^9/л	0,02 [0,01; 0,03]*	0,02 [0,01; 0,06]•
Лимфоциты, 10^9/л	0,66 [0,48; 1,01]*	0,63 [0,39; 0,78]•
Тромбоциты, 10^9/л	189,00 [108,00; 256,00]	178,00 [128,00; 269,00]•
СОЭ, мм/час	29 [20; 44]	37 [16; 51]•
НЛС (Нейтр. абс. / Лимф. абс.)	11,26 [6,24; 23,20]*	15,44 [9,76; 20,58]•
ТЛС (Тромб. / Лимф. абс.)	282,22 [167,74; 484,00]*	362,50 [201,33; 519,72]•
Индекс системного воспаления (Тромб. * Нейтр. абс. / Лимф. абс.)	2206,46 [919,74; 5013,77]*	2271,34 [1124,68; 5162,00]•
Выжившие пациенты (n=61)		
Лейкоциты, 10^9/л	4,79 [3,65; 6,64]	6,10 [4,63; 7,35]
Нейтрофилы, %	65,20 [55,00; 71,90]	57,10 [51,95; 63,30]*
Эозинофилы, %	0,90 [0,30; 1,50]	2,20 [1,60; 4,10]*
Лимфоциты, %	22,80 [18,20; 31,10]	28,20 [23,55; 32,95]
Нейтрофилы, 10^9/л	2,81 [2,33; 4,10]	3,31 [2,49; 4,38]
Эозинофилы, 10^9/л	0,03 [0,02; 0,12]	0,18 [0,09; 0,26]*
Лимфоциты, 10^9/л	1,27 [0,98; 1,53]	1,65 [1,22; 2,07]*
Тромбоциты, 10^9/л	187,00 [164,00; 271,00]	312,00 [255,00; 379,50]*
СОЭ, мм/час	30 [19; 38]	21 [11; 33]
НЛС (Нейтр. абс. / Лимф. абс.)	2,76 [1,77; 3,98]	2,06 [1,59; 2,67]
ТЛС (Тромб. / Лимф. абс.)	183,11 [122,22; 231,01]	201,13 [149,82; 265,71]
Индекс системного воспаления (Тромб. * Нейтр. абс. / Лимф. абс.)	493,47 [322,20; 971,21]	557,71 [435,90; 875,16]

Примечание: * $p<0,05$ по отношению к группе «Выжившие, 1-е сутки»;

• $p<0,05$ по отношению к группе «Выжившие, 7-е сутки».

ляют уже при поступлении выявлять пациентов с тяжелым течением заболевания COVID-19 (группа риска), что дает возможность проводить соответствующую таргетную терапию.

Полученные нами результаты согласуются с зарубежными данными. В частности, Guan et al. представили исследования, включающие 1099 случаев COVID-19 с лабораторным подтверждением в течение первых 2 месяцев эпидемии в Китае [19]. Авторы отметили, что при поступлении у подавляющего большинства пациентов наблюдалась лимфоцитопения (83,2%), у 36,2% – тромбоцитопения, а у 33,7% – лейкопения. Эти гематологические отклонения значимо отличались у пациентов с тяжелым и нетяжелым течением заболевания (96,1% против 80,4% для лимфоцитопении, 57,7% против 31,6% для тромбоцитопении и 61,1% против 28,1% для лейкопении).

В различных исследованиях отмечалось, что высокие значения НЛС и ТЛС прогностически неблагоприятны [20, 21].

Необходимо также отметить высокую диагностическую значимость определения количества лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов не только при поступлении пациента в стационар, но и в динамике лечения. Так, Zhou F. et al. в своих исследованиях показали, что динамика количества лимфоцитов может служить предиктором исхода для пациента. Авторы показали, что исходное количество лимфоцитов было значительно выше у выживших, чем у тех, кто не выжил. Кроме того, у выживших количество лимфоцитов было самым низким на 7-й день после начала болезни и нормализовалось во время госпитализации, тогда как выраженная лимфопения наблюдалась у умерших во все сроки наблюдения [22].

Таким образом, адекватная схема назначения и правильная интерпретация клинического анализа крови в условиях пандемии позволяют оценить тяжесть состояния пациента на этапе госпитализации, а также обеспечить мониторинг эффективности проводимого лечения, тем самым оптимизируя распределение ресурсов для спасения больных и предотвращая возникновение чрезмерного или недостаточного лечения.

Биохимический анализ крови

Биохимические показатели сыворотки крови у больных с COVID-19 зависят от тяжести состояния пациентов, а также выраженности полиорганной недостаточности. Установлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом активность ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК, щелочной фосфатазы и ГГТ, альфа-амилазы, уровень мочевины, креатинина, глюкозы, триглицеридов значительно выше, чем в группе пациентов с благоприятным исходом, а концентрация белка и альбумина в группе с неблагоприятным исходом статистически значимо ниже, чем в группе выживших [23].

Возможно, повышение уровня мочевины, глюкозы и снижение концентрации общего белка с альбумином связано с возникновением синдрома гиперкатаболизма у больных, находящихся в критическом состоянии, который характеризуется дисрегуляторными изменениями в системе «анаболизм-катаболизм».

В ходе нашего динамического наблюдения также отмечено статистически значимое повышение уровня мочевины, креатинина, а также активности ферментов АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК, и ГГТ (*табл. 2*). Так, в группе «умершие» уже в 1-е сутки го-

спитализации зарегистрировано статистически значимое повышение уровня мочевины – 13,13 [8,35; 20,61] ммоль/л; креатинина – 131,26 [81,56; 233,27] мкмоль/л, соответственно, в группе «выжившие»: мочевина – 5,25 [3,84; 6,16] ммоль/л; креатинин – 81,74 [72,82; 99,31] мкмоль/л.

Интересные данные получены при изучении активности ЛДГ и ее фракции гидроксибутиратдегидрогеназы (ГБДГ). ЛДГ – это фермент, участвующий в превращении лактата в пируват в клетках большинства тканей тела, и концентрация которого в крови возрастает после разрушения тканей. В настоящее время появилось много данных, свидетельствующих, что, в частности, высокий уровень ЛДГ в сыворотке крови может служить неспецифическим маркером повреждения легочной ткани.

В нашем исследовании сопоставлена активность ЛДГ у пациентов с различными клиническими исходами и выявлены статистически значимые отличия в группах уже при поступлении в стационар (*табл. 2*). Так, в группе «умершие» уже в 1-е сутки госпитализации отмечается статистически значимое повышение активности ЛДГ – 510,00 [365,00; 770,00] Ед/л, соответственно, в группе «выжившие» – 327,50 [267,75; 441,75] Ед/л. Таким образом, активность ЛДГ можно рассматривать как маркер тяжести состояния у больных с COVID-19.

В исследовании Wu M.Y. et al. ЛДГ использован в качестве маркера оценки клинической тяжести и мониторинга эффективности лечения при пневмонии COVID-19. Выявлена взаимосвязь уровня этого фермента с результатами рентгенологических исследований. Показано, что увеличение или уменьшение уровня ЛДГ коррелировало с ухудшением или улучшением рентгенологической картины. Повышение ЛДГ на 62,5 Ед/л имело приемлемую чувствительность и высокую специфичность для прогноза ухудшения состояния пациента, что подтверждалось также исследованиями КТ грудной клетки [24].

С-реактивный белок (СРБ) хорошо известен как маркер системного воспаления и тяжелой инфекции. Ранее до 90% всех зарегистрированных повышений концентрации СРБ связывали с бактериальной инфекцией. Повышение концентрации СРБ констатировалось в сообщениях, посвященных тяжелым вирусным инфекциям, включая пневмонию, вызванную гриппом H1N1, а в настоящее время – и при инфекции SARS-CoV-2.

Наши исследования показали, что уровень СРБ в сыворотке выживших больных с COVID-19 статистически значимо повышался (в 75 раз относительно нормы) на 1-е сутки лечения и, несмотря на выраженную тенденцию к снижению, оставался статистически значимо повышенным на 7-й день лечения (в 30 раз относительно нормы). В группе умерших пациентов на этапе госпитализации выявлено более значимое повышение уровня СРБ (в 160 раз относительно нормы), с последующим ухудшением состояния больных и статистически значимым дальнейшим ростом показателя до 215-кратного относительно нормы.

Имеются сообщения, что повышенные значения прокальцитонина (ПКТ) коррелируют с тяжелым течением COVID-19 [25]. Кроме того, в недавнем исследовании выдвинута гипотеза о том, что прогрессирующее повышение уровня ПКТ может быть маркером прогноза COVID-19 [26].

В нашем исследовании уровень ПКТ в сыворотке у выживших статистически значимо не отличался от нормы, однако в группе умерших пациентов был статистически значимо выше по сравнению как с нормой, так и с группой выживших больных, что свидетельствовало о присоединении бактериальной инфекции.

Гиперферритинемия связана с множеством заболеваний и ухудшает прогноз у пациентов в критическом состоянии. Ферритин – это железосвязывающая молекула,

Таблица 2. Динамика биохимических показателей у больных COVID-19

Показатель	Сутки	
	1-е	7-е
Умершие пациенты (n=61)		
Общий белок, г/л	55,75 [52,59; 60,60]*	53,73 [47,24; 59,18]•
Альбумин, г/л	28,74 [24,64; 30,81]*	27,28 [21,12; 29,66]•
Мочевина, ммоль/л	13,13 [8,35; 20,61]*	17,79 [11,23; 24,96]•
Креатинин, мкмоль/л	131,26 [81,56; 233,27]*	135,53 [84,84; 242,00]•
АЛТ, Ед/л	33,13 [20,96; 63,80]	44,87 [24,69; 72,63]•
АСТ, Ед/л	46,00 [31,50; 81,70]	61,55 [33,58; 80,58]
ЛДГ, Ед/л	510,00 [365,00; 770,00]*	434,50 [343,25; 602,75]•
КК, Ед/л	196,00 [75,00; 561,00]*	193,00 [85,00; 323,00]•
ГГТ, Ед/л	108,57 [99,15; 129,86]	109,07 [31,10; 178,96]
Ферритин, нг/мл	825 [792; 833]	818 [732; 821]•
Глюкоза, ммоль/л	7,55 [5,64; 10,12]*	8,04 [5,57; 11,96]•
Калий, ммоль/л	4,17 [3,74; 4,66]	4,22 [4,12; 4,77]
Натрий, ммоль/л	143,20 [139,23; 145,73]	140,35 [134,38; 144,63]
Выжившие пациенты (n=61)		
Общий белок, г/л	64,08 [61,05; 67,96]	61,75 [58,18; 66,05]*
Альбумин, г/л	34,89 [32,50; 37,20]	34,42 [30,68; 36,66]
Мочевина, ммоль/л	5,25 [3,84; 6,16]	4,50 [4,12; 5,96]
Креатинин, мкмоль/л	81,74 [72,82; 99,31]	77,74 [73,20; 90,60]
АЛТ, Ед/л	38,18 [26,39; 51,46]	74,09 [48,23; 106,68]*
АСТ, Ед/л	41,50 [32,60; 56,60]	50,00 [35,30; 72,13]
ЛДГ, Ед/л	327,50 [267,75; 441,75]	292,00 [249,00; 393,50]
КК, Ед/л	90,00 [55,00; 218,00]	57,00 [39,00; 102,00]*
ГГТ, Ед/л	30,12 [25,43; 119,17]	31,49 [26,49; 121,82]
Ферритин, нг/мл	588 [383; 742]	587 [495; 728]
Глюкоза, ммоль/л	5,58 [4,63; 6,68]	5,10 [4,40; 6,07]
Калий, ммоль/л	3,90 [3,63; 4,18]	4,38 [3,64; 4,71]
Натрий, ммоль/л	141,50 [139,10; 142,10]	141,30 [140,03; 142,73]

Примечание: * $p<0,05$ по отношению к группе «Выжившие, 1-е сутки»;
• $p<0,05$ по отношению к группе «Выжившие, 7-е сутки».

Таблица 3. ROC-анализ для ферритина, СРБ, ПКТ, лейкоцитов, НЛС и ТЛС на 1-е сутки

Тестовая переменная	Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Ферритин	0,702	0,094	0,042	0,517	0,886
СРБ	0,819	0,076	0,001	0,670	0,968
ПКТ	0,829	0,079	0,001	0,673	0,984
Лейкоциты	0,698	0,089	0,045	0,524	0,873
НЛС	0,749	0,083	0,012	0,586	0,912
ТЛС	0,610	0,103	0,268	0,408	0,811

Таблица 4. ROC-анализ для ферритина, СРБ, ПКТ, лейкоцитов, НЛС и ТЛС на 7-е сутки

Тестовая переменная	Площадь	Стд. ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
Ферритин	0,711	0,089	0,030	0,537	0,886
СРБ	0,834	0,071	0,001	0,696	0,973
ПКТ	0,800	0,085	0,002	0,634	0,966
Лейкоциты	0,644	0,105	0,139	0,439	0,849
НЛС	0,789	0,072	0,003	0,648	0,929
ТЛС	0,580	0,113	0,412	0,358	0,802

которая является депо железа в биологически доступной форме для жизненно важных клеточных процессов; одновременно защищает белки, липиды и ДНК от потенциальной токсичности этого микроэлемента. В настоящее время известно, что ферритин является ключевым медиатором иммунной дисрегуляции, особенно при высокой гиперферритинемии, за счет прямого иммуносупрессивного и провоспалительного эффектов, способствуя развитию так называемого синдрома «цитокинового шторма». Сообщалось, что летальные исходы от COVID-19 сопровождаются «цитокиновым штормом», поэтому было высказано предположение, что тяжесть заболевания обусловлена этим синдромом. При обследовании пациентов с COVID-19 установлена взаимосвязь уровня ферритина и тяжести состояния [27].

В наших исследованиях также выявлено статистически значимое повышение уровня ферритина у пациентов с неблагоприятным исходом (*табл. 2*). Между уровнем ферритина и другими факторами воспаления существует прямая связь, что имеет важное физиологическое и патофизиологическое значение. Проведенный нами ROC-анализ, направленный на оценку ферритина в качестве маркера воспаления при COVID-19 по сравнению с другими воспалительными маркерами, показал, что высокий уровень ферритина является предиктором летального исхода у больных с COVID-19 как на 1-е сутки (*табл. 3*), так и на 7-е сутки (*табл. 4*). Высокие значения СРБ и ПКТ на 1-е и 7-е сутки заболевания также являются предикторами летального исхода (*табл. 3, 4*).

Исследование системы гемостаза

У пациентов с COVID-19 часто наблюдаются нарушения в системе гемостаза, являющиеся одним из патогенетических звеньев ухудшения кислородного обмена в легких и летального исхода. Кроме того, у многих пациентов с тяжелым течением COVID-19 развиваются тромбоэмболические осложнения вследствие коагулопатии. Изменения коагуляции, вызванные COVID-19, имитируют другие системные нарушения гемостаза, часто наблюдаемые при тяжелых инфекциях, таких как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) или тромботическая микроангиопатия (ТМА). Вместе с тем клинические и лабораторные характеристики изменений коагуляции при COVID-19 заметно отличаются от коагулопатии при тяжелых инфекциях.

Наиболее значимые изменения в показателях системы гемостаза, особенно с тяжелой формой COVID-19, – это высокий уровень D-димера и фибриногена [27].

В наших исследованиях установлена существенная зависимость уровня данного показателя от тяжести течения заболевания (*рис. 7*). Симптоматично, что в группе умерших больных уже при поступлении в стационар отмечалось статистически значимое увеличение уровня D-димера до 3,75 [1,01; 6,66] мкг/мл, в группе выживших – значение данного показателя составляло 0,46 [0,30; 1,08] мкг/мл, $p<0,05$ (*табл. 5*).

Еще один маркер воспаления и тромботического риска – фибриноген. Среднее значение фибриногена в плазме у пациентов с COVID-19 обычно очень высоко, что, вероятно, связано с его повышением как белка острой фазы.

По нашим данным, уровень фибриногена у пациентов с COVID-19 также был очень высоким – его значения доходили до 12 г/л. Однако нами не установлено статистически значимых отличий среди пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ и в клиническом отделении (*рис. 8*). При сравнении уровня фибриногена в группе пациентов с различными клиническими исходами обнаружено, что у больных с неблагоприятным исходом данный показатель статистически значимо выше, чем у выживших больных. Так, в группах «умершие» и «выжившие» уровень фибриногена в 1-е сутки при поступлении достоверно не отличался. Однако на 7-е сутки от момента поступления в стационар в группе «умершие» значение фибриногена было статистически значимо выше, чем в группе «выжившие», – 5,17 [3,44; 7,25] г/л и 3,68 [3,19; 4,37] г/л, соответственно, $p<0,05$ (*табл. 5*).

У большинства пациентов количество тромбоцитов составляет от 100 до 150 $\times 10^9$/л, меньшее количество тромбоцитов отмечается редко (<5%). В нашем ис-

Таблица 5. Динамика показателей системы гемостаза у больных COVID-19

Показатель	Сутки	
	1-е	7-е
Умершие пациенты (n=61)		
ПТ, %	75,0 [65,0; 84,5]*	81,0 [69,0; 91,0]•
ФГ, г/л	4,91 [3,09; 6,10]	5,17 [3,44; 7,25]•
D-димер, мг/л	3,75 [1,01; 6,66]*	3,23 [1,22; 6,02]•
АТ III, %	94 [70; 106]	85 [74; 97]•
Пр С, %	90 [65; 123]	122 [100; 191]
Тромбоциты, 109/л	189,00 [108,00; 256,00]	178,00 [128,00; 269,00]•
Выжившие пациенты (n=61)		
ПТ, %	83,5 [72,5; 92,3]	90,5 [86,8; 99,0]*
ФГ, г/л	4,57 [3,68; 5,91]	3,68 [3,19; 4,37]*
D-димер, мг/л	0,46 [0,30; 1,08]	0,43 [0,30; 1,04]
АТ III, %	97 [92; 115]	107 [98; 116]
Пр С, %	105 [94; 141]	155 [140; 158]
Тромбоциты, 109/л	187,00 [164,00; 271,00]	312,00 [255,00; 379,50]*

Примечание: * p<0,05 по отношению к группе «Выжившие, 1-е сутки»;
• p<0,05 по отношению к группе «Выжившие, 7-е сутки».

следовании тромбоцитопения наблюдалась у пациентов с COVID-19 на фоне сопутствующих гематологических и онкологических заболеваний после химиотерапии, а также у пациентов, находившихся на ЭКМО, что потребовало соответствующей коррекции. У пациентов с неблагоприятными исходами отмечалось статистически значимое снижение количества тромбоцитов по сравнению с выжившими больными.

Протромбиновое время (ПВ) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 лишь незначительно удлиняется (примерно 3 секунды), что указывает на нормальный уровень факторов свертывания крови. Однако в нашем наблюдении в группе «умершие» отмечались статистически значимые различия показателя протромбина по Квику (ПТ) по сравнению с группой «выжившие» (*табл. 5*). Так, в 1-е сутки у больных с неблагоприятным исходом активность ПТ была 75,0 [65,0; 84,5] %, в группе с благоприятным исходом – 83,5 [72,5; 92,3] %, p<0,05. Данные различия можно объяснить развитием у больных с неблагоприятным исходом полиорганной недостаточности в сочетании со снижением синтетической функции печени и развертыванием коагулопатии потребления.

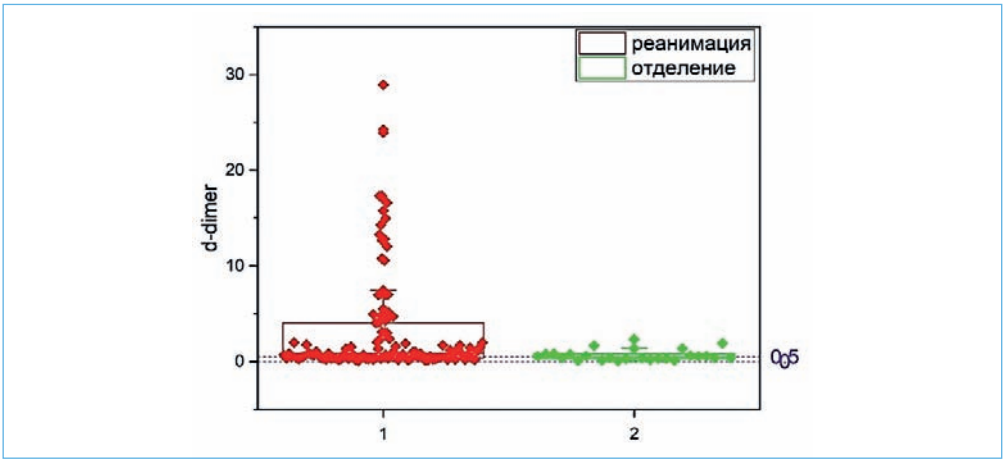


Рисунок 7. Уровень D-димера у больных, находящихся на лечении в ОРИТ и клиническом отделении (данные ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»)

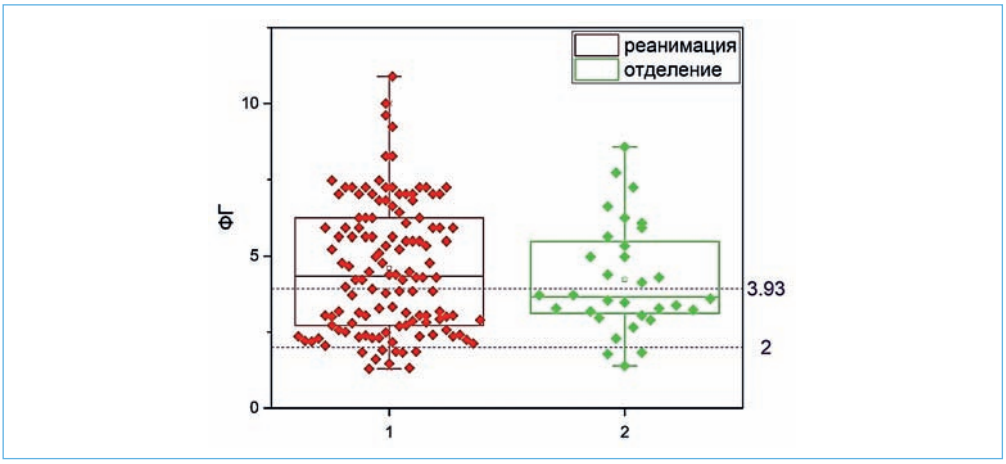


Рисунок 8. Уровень фибриногена у больных, находящихся на лечении в ОРИТ и клиническом отделении (данные ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского»)

Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) нами не установлено, что, возможно, обусловлено высокими уровнями фактора VIII и фибриногена. Это, вероятно, приводило к наблюдаемому у некоторых пациентов укорочению АЧТВ.

По данным литературы, плазменные уровни ингибиторов протеаз, таких как протеин С и антитромбин III, у больных COVID-19 колеблются в пределах нормальных значений, однако в группе «умершие» их содержание может быть ниже 80% [27]. Аналогичные результаты получены и в наших исследованиях.

Все вышеуказанные изменения в системе гемостаза у пациентов с COVID-19 схожи с изменениями, наблюдаемыми при ДВС-синдроме. Международным обществом по тромбозам и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis –

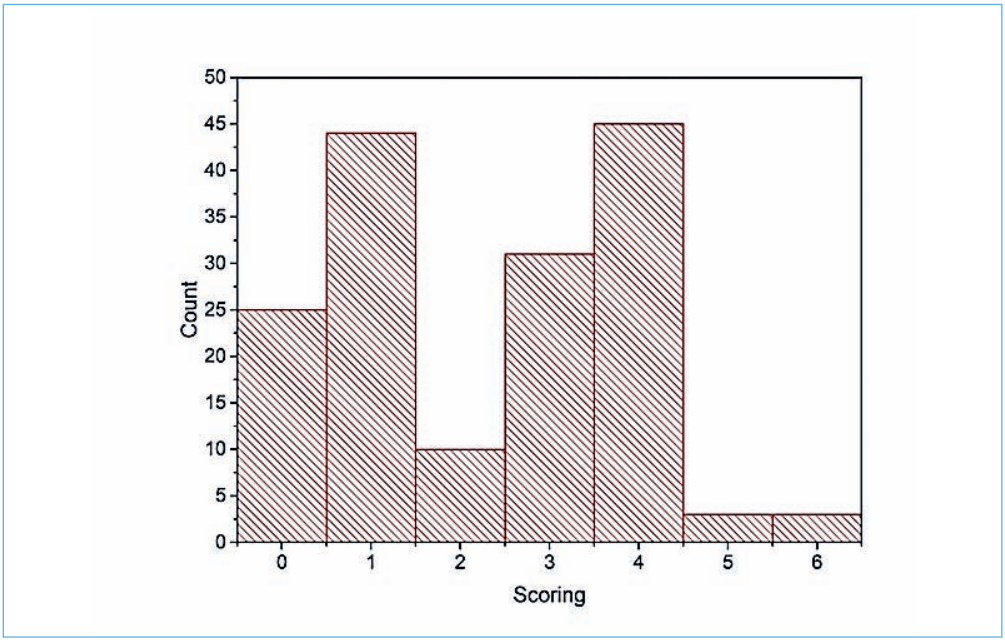


Рисунок 9. Шкала ISTH для пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Критическими баллами считаются 5 и 6

ISTH) предложена расчетная шкала для подтверждения ДВС-синдрома [28]. Согласно нашим вычислениям у большинства пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, значения ISTH не достигали критических значений для постановки диагноза ДВС-синдрома (*рис. 9*). По количеству баллов четко выделялись две группы, но у абсолютного большинства больных показатель ISTH не достигал 5 баллов (критическое для ДВС-синдрома по ISTH).

Следовательно, можно сделать вывод, что коагулопатия при COVID-19 должна классифицироваться как специфическая форма протромботической внутрисосудистой коагуляции, которая отличается от ДВС-синдрома, обычно наблюдаемого при других состояниях, и может потребовать новых диагностических критериев.

Некоторые особенности изменения показателей системы гемостаза при COVID-19 также напоминают тромботические микроангиопатии [29]. Посмертные патогистологические исследования указывают на наличие тромбов в микрососудах, богатых тромбоцитами, в частности, в микроциркуляторном русле легких, напоминающие картину, которая наблюдается в случаях локализованной тромботической микроангиопатии [29]. Отклонение лабораторных показателей при тяжелом течении COVID-19, а именно повышенный уровень ЛДГ и высокие значения ферритина, также часто наблюдаются у пациентов с тромботической микроангиопатией, особенно у пациентов с наиболее тяжелыми органными дисфункциями. Посмертная гистопатология, однако, не дает большого количества доказательств наличия микротромбозов в других органах [29]. Кроме того, явный внутрисосудистый гемолиз и выраженная тромбоцитопения, наблюдаемые в типичных случаях тромбоцитопенической тромботической пурпуры (ТТП), также не являются клиническим признаком инфекции COVID-19.

Следовательно, тяжелая инфекция COVID-19 связана с нарушениями в системе гемостаза, напоминающими и ДВС-синдром, и тромботическую микроангиопатию. Для эффективного лечения пациентов с COVID-19 необходимо в обязательном порядке включать в лабораторное обследование мониторинг системы гемостаза для назначения своевременной антикоагулянтной терапии.

Таким образом, объем лабораторного обследования пациентов с COVID-19 зависит от клинических проявлений заболевания и поставленной диагностической задачи. Важно проводить все необходимые исследования для более точной оценки состояния пациента и выбора оптимального лечения.

Литература

1. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. Lancet. 2022 Feb 19;399(10326):757–768. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02346-1.
2. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2021 Sep;21(9):1233-1245. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00146-8.
3. Шуряева А.К., Малова Т.В., Давыдова Е.Е. и др. Разработка тест-системы для диагностики COVID-19 в формате ОТ-ПЦР в режиме реального времени // Медицина экстремальных ситуаций. 2020. №3.
4. Karami A., Hasani M., Azizi Jalilian F., Ezati R. Conventional PCR assisted single-component assembly of spherical nucleic acids for simple colorimetric detection of SARS-CoV-2. Sensor. Actuator. B Chem. 2021;328:128971.
5. Хайтович А.Б., Ткач В.В., Ткач А.В. Специфические лабораторные методы в диагностике инфекции, вызванной вирусом SARS-COV-2 // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2021. №2.
6. Di Giallonardo F., Duchene S., Puglia I., Curini V., Profeta F., Cammà C., Marcacci M., Calistri P., Holmes E.C., Lorusso A. Genomic epidemiology of the first wave of SARS-CoV-2 in Italy. Viruses. 2020;12:1438. DOI: 10.3390/V12121438.
7. Kames J., Holcomb D.D., Kimchi O., DiCuccio M., Hamasaki-Katagiri N., Wang T., Komar A.A., Alexaki A., Kimchi-Sarfaty C. Sequence analysis of SARS-CoV-2 genome reveals features important for vaccine design. Sci. Rep. 2020;10:1–11. DOI: 10.1038/s41598-020-72533-2.
8. Huang Z., Tian D., Liu Y., Lin Z., Lyon C.J., Lai W., Fusco D., Drouin A., Yin X., Hu T., Ning B. Ultra-sensitive and high-throughput CRISPR-p owered COVID-19 diagnosis. Biosens. Bioelectron. 2020;164:112316.
9. Filchakova O, Dossym D, Ilyas A, Kuanysheva T, Abdizhamil A, Bukasov R. Review of COVID-19 testing and diagnostic methods. Talanta. 2022;244:123409. DOI: 10.1016/j.talanta.2022.123409.
10. Rogers R., O'brien T., Aridi J., Beckwith C.G. The COVID-19 Diagnostic Dilemma: A Clinician's Perspective. J Clin Microbiol. 2020;58:e01287-20. DOI: 10.1128/JCM.01287-20.
11. Xiang J., Yan M., Li H., Liu T., Lin C., Huang S., Shen C. Evaluation of Enzyme-Linked Immunoassay and Colloidal Gold-Immunochromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID-19) medRxiv. 2020 .DOI: 10.1101/2020.02.27.20028787.

12. Guo L., Ren L., Yang S. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Clin. Infect. Dis. 2020;71:778–785. DOI: 10.1093/cid/ciaa310.
13. Sun Z.F., Meng X.J. Antigenic Cross-Reactivity between the Nucleocapsid Protein of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus and Polyclonal Antisera of Antigenic Group I Animal Coronaviruses: Implication for SARS Diagnosis. J Clin Microbiol. 2004;42:2351–2352. DOI: 10.1128/JCM.42.5.2351-2352.2004.
14. Mazzini L., Martinuzzi D., Hyseni I. et al. Comparative analyses of SARS-CoV-2 binding (IgG, IgM, IgA) and neutralizing antibodies from human serum samples. J Immunol Methods. 2020:112937. DOI: 10.1016/j.jim.2020.112937.
15. Von Rhein C., Scholz T., Henss L. et al. Comparison of potency assays to assess SARS-CoV-2 neutralizing antibody capacity in COVID-19 convalescent plasma. J Virol Methods. 2020;288:114031. DOI: 10.1016/j.jviromet.2020.114031.
16. Wang Y., Wang Y., Chen Y., Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. J. Med. Virol. 2020;92:568–576. DOI: 10.1002/jmv.25748.
17. Ma H., Zeng W., He H. et al. COVID-19 diagnosis and study of serum SARS-CoV-2 specific IgA, IgM and IgG by chemiluminescence immunoanalysis. medRxiv. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.17.20064907.
18. Feng W., Newbigging A., Le C. et al. Molecular diagnosis of COVID-19: Challenges and research needs. Anal. Chem. 2020;92:10196–10209. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c02060.
19. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382(18):1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
20. Qin C., Zhou L., Hu Z. et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020.
21. Liu J., Liu Y., Xiang P. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. medRxiv. 2020.
22. 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(10229):1054–1062.
23. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506.
24. Wu M.Y., Yao L., Wang Y. et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. Respir Res. 2020;21(1):171. DOI: 10.1186/s12931-020-01427-8.
25. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323:1061–1069.
26. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med. 2020;3.
27. 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(10229):1054–1062.
28. Levi M., Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. Blood 2018;131:845-854.
29. Fox S.E., Atmakbekov A., Harbert J.L. et al. Pulmonary and cardiac pathologyin Covid-19: The first autopsy series from New Orleans. MedRxiv 2020.

Вернуться к содержанию

2.4. COVID-19 – профессиональное заболевание, вызванное биологическим фактором

Бухтияров Игорь Валентинович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», ORCID: 0000-0002-8317-2718

Кузьмина Людмила Павловна, д.б.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», ORCID: 0000-0003-3186-8024

Ковалевский Евгений Вильевич, д.м.н., профессор РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», ORCID: 0000-0001-5166-6871

Панова Ирина Владимировна, к.м.н., заведующая профпатологическим отделением центра профессиональной патологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», ORCID: 0009-0002-7364-685X

Землякова Светлана Сергеевна, к.м.н., доцент, заведующая научно-организационным отделом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», ORCID: 0000-0001-7084-6472

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0871-7551

Горблянский Юрий Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профпатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9107-7964

Стрижаков Леонид Александрович, д.м.н., доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», руководитель Центра профессиональной патологии Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2291-6453

Лахман Олег Леонидович, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», ORCID: 0000-0002-0013-8013

Тихонова Галина Ильинична, д.б.н., главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда им. академика Н.Ф. Измерова», ORCID: 0000-0002-1948-4450

Медведева Евгения Александровна, к.м.н., главный специалист Отдела медицинских наук РАН, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7786-3777

Марьин Герман Геннадьевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной эпидемиологии, паразитологии и тропических болезней, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; ведущий научный сотрудник отдела исследований общественного здоровья ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», ORCID: 0000-0003-2179-8421

В условиях глобальной социально-демографической ситуации, связанной с пандемией COVID-19 и ее последствиями, приоритетными задачами медицины труда стали вопросы сохранения здоровья работающего населения, занятого в различных сферах деятельности и обеспечивающего благосостояние страны.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире по состоянию на 4 августа 2024 г. было зарегистрировано более 775 млн подтвержденных случаев заболевания и более 7 млн случаев смерти[1].

Изучение возникновения и распространения новой коронавирусной инфекции в мире и России показало, что наибольшие риски заражения COVID-19, прежде всего, отмечались у медицинских работников [1–7], а также у работников транспорта, образования, розничной торговли, мясоперерабатывающей промышленности и др. [8–11]. Установлено, что более высокому риску заражения SARS-CoV-2 подвергаются работники с низким уровнем образования [12].

По данным ВОЗ, на медицинских работников приходится 14% всех случаев заражения COVID-19 в мире[2].

В структуре профессиональной патологии в России заболевания, связанные с действием биологических факторов, в 2020 г. впервые заняли 2-е ранговое место и составили 20,40% (в 2021 г. – 26,28%). При этом преобладающее число заболеваний (более 90%) составляли случаи COVID-19, с сохраняющейся тенденцией в 2022 г. (*рис. 1, 2*)[3]. До пандемии профессиональная патология, обусловленная действием биологических факторов, составляла 1,73% (5-е ранговое место), опережая только аллергические заболевания (1,47%) и профессиональную онкологию (0,33%) [13].

В современных условиях, несмотря на окончание фазы пандемии, COVID-19 и ее последствия остаются серьезной угрозой глобальной безопасности[4]. После завершения пандемии острого COVID-19 возникли новые проблемы в связи с наступившей пандемией постковидного синдрома [14].

На сегодняшний день актуальными для медицины труда остаются вопросы предотвращения заражения COVID-19 на рабочем месте и профилактики последствий инфекции с формированием длительного постковидного состояния.

В России новая коронавирусная инфекция по-прежнему занимает ведущее место в структуре профессиональных заболеваний от воздействия биологических факторов[5] . Следует отметить, что до настоящего времени COVID-19 как профессиональное заболевание диагностируется в основном у медицинских работников [15, 16]. Причем нередко экспертиза связи коронавирусной инфекции с профессией проводится на этапе уже наступившего летального исхода заболевания [17–19].

В настоящее время важным для медицины труда является определение критериев диагностики и продолжительности постковидного состояния, установления причинно-следственной связи с профессией не только острого COVID-19, но и его последствий.

---

[1] WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. Number of COVID-19 cases reported to the WHO [Accessed 2024 Aug 22]. Available from: https://covid19.who.int.

[2] URL: https://www.who.int/ru/news/item/17-09-2020-keep-health-workers-safe-to-keep-patients-safe-who (дата обращения: 07.11.2023).

[3] Государственный доклад Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году». М., 2023.

[4] WHO (COVID-19 epidemiological update/ [Accsessed 2024 Aug 22] / Available from: https:// www. who. int /emergencies/ diseases/ novel-coronavirus-2019/ situation-reports.

[5] О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. 364 с. ISBN 978-5-7508-2132-7.

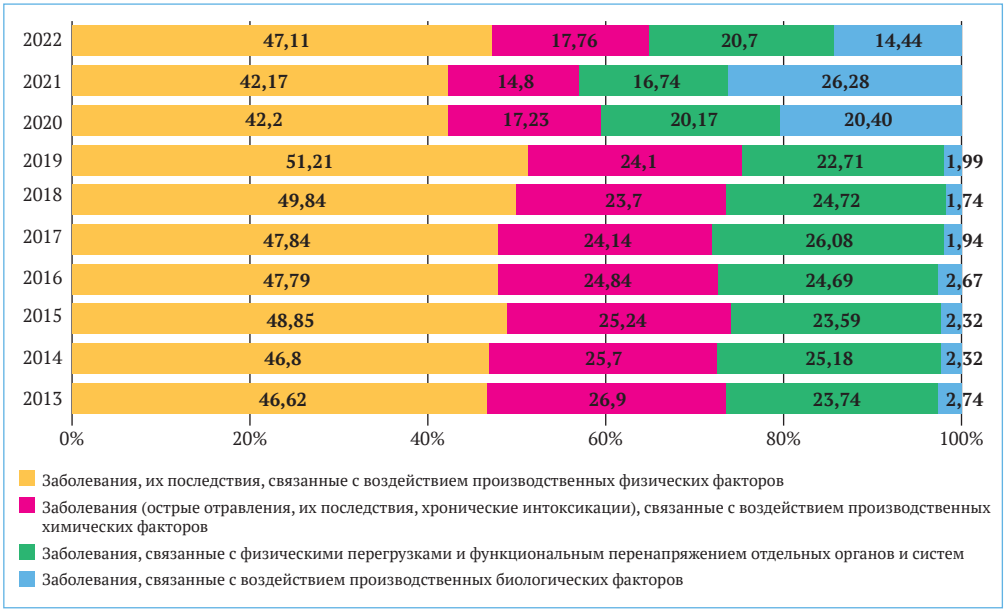


Рисунок 1. Структура профессиональной патологии в зависимости от воздействующих факторов производственной среды и трудового процесса в Российской Федерации за период 2013–2022 гг., % (по данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г.»)

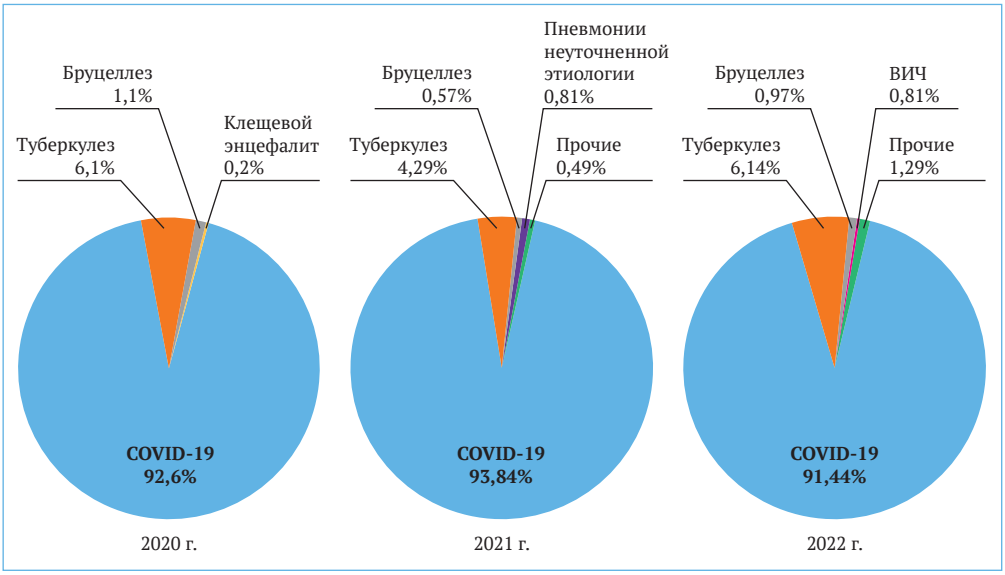


Рисунок 2. Структура основных нозологических форм профессиональной патологии вследствие воздействия производственных биологических факторов в 2020–2022 гг. Российской Федерации, % (по данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г.»)

Характеристика коронавируса SARS-CoV-2 как биологического фактора на рабочем месте

В медицине труда коронавирус SARS-CoV-2 рассматривается как новый биологический фактор, который встречается и в окружающей среде, и в производственных условиях.

В 2020 г. в России COVID-19 включен в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих[6]. Коронавирус SARS-CoV-2 относится ко II группе патогенности, при производственном воздействии класс условий труда у работающих в контакте с ним определяется как 3 класс 3-й степени[7]. Это относится, прежде всего, к рабочим местам медицинских работников и позволяет решать вопросы связи новой коронавирусной инфекции с профессией.

Риски заражения COVID-19 в значительной степени связаны с особенностями распределения SARS-CoV-2 в окружающей среде. В настоящее время не существует стандартизованной методики определения концентраций SARS-CoV-2 в воздухе, однако имеется протокол ВОЗ по определению присутствия и персистенции вируса на фомитах (предметах, содержащих патогенные микроорганизмы, при соприкосновении с которыми возникает риск заражения[8]). Определение генетических фрагментов в воздухе и с различных поверхностей с помощью ПЦР показало, что частицы вируса чаще обнаруживаются в палатах интенсивной терапии по сравнению с общими отделениями [20, 21].

При этом смывы с пола показали, что вирусные частицы могут распространяться и попадать туда, где нет пациентов (например, в аптечное помещение). Некоторые исследователи смогли выявить не только фрагменты вируса, но и жизнеспособные вирусы в указанных местах [22–24].

Вирусная РНК может присутствовать на поверхностях, к которым не прикасались с момента выявления симптомов, тем самым демонстрировать присутствие вируса в исследуемой зоне и возможности его распространения, несмотря на отсутствие в воздухе. Кроме того, РНК коронавируса обнаружена также в фекалиях больных COVID-19, однако риск заражения через фекалии (фекально-оральный механизм) считается низким и не является значимым[9]. Основными путями передачи инфекции являются воздушно-капельный, воздушно-пылевой и контактно-бытовой.

Опыт изучения пандемии COVID-19 за последние годы показал особенности коронавируса SARS-CoV-2: устойчивость в окружающей среде и в аэрозольном состоянии, изменчивость и появление штаммов повышенной контагиозности, репликация вируса в клетках бронхолегочной системы на фоне слабой активации врожденного иммунитета и т. д. [25, 26]. Особенности нового коронавируса позволяют предполагать, что в будущем он может стать эндемичным и еще много лет будет циркулировать в определенных регионах планеты [27].

---

[6] Постановление Правительства Российской Федерации от 31.01.2020 № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих»

[7] Приказ Минтруда и соцзащиты РФ от 21.11.2023 № 817н «Об утверждении методики проведения специальной оценки условий труда, классификатора вредных и (или) опасных производственных факторов, формы отчета о проведении специальной оценки условий труда и инструкции по ее заполнению).

[8] WHO, and World Health Organization (2020) Surface Sampling of Coronavirus Disease (COVID-19): a Practical «How to» Protocol for Health Care and Public Health Professionals. Available at https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/2020-02-18-environmental-sampling-protocol-en.pdf?sfvrsn=87ac425c_2.

[9] Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 18 от 26.10.2023).

Отличительные черты нового коронавируса требуют дальнейшего изучения, что будет способствовать пониманию механизмов развития как острой инфекции, так и рисков формирования длительных постковидных состояний.

Профессиональные риски заражения COVID-19

Разработка вопросов оценки и управления профессиональными рисками при воздействии производственных факторов на рабочем месте является одной из приоритетных задач медицины труда в современных условиях [28].

Наиболее уязвимыми по риску инфицирования новым коронавирусом среди всех категорий населения считаются медицинские работники.

Профессиональные риски заражения COVID-19 у медицинских работников обусловлены длительным и(или) непосредственным контактом с больными, интенсивностью труда, хроническим стрессом, недостаточной приверженностью медиков обращению за медицинской помощью, презентеизмом и др. [29–37].

По данным Collegium Ramazzini[10], установлены три группы риска заражения COVID-19 на рабочем месте: группа очень высокого риска, группа высокого риска и группа с повышенной уязвимостью.

В группу очень высокого риска входят медицинские работники, парамедики, полиция, пожарные, персонал авиакомпаний, работники транспорта, водители, продавцы и обслуживающий персонал, уборщики, работники морга, рабочие-мигранты, волонтеры, религиозные деятели.

Группу высокого риска составляют работники службы безопасности, гостиниц и предприятий общественного питания, туристической службы; военнослужащие, работающие в условиях пандемии; работники инфраструктуры, производства, мясопереработки, строительства, горнодобывающей промышленности и других сфер с переполненными рабочими местами и недостаточным соблюдением мер профессиональной и личной гигиены.

Среди работников с повышенной уязвимостью выделены пожилые работники; работники с сопутствующими заболеваниями (гипертония, ожирение, сердечные заболевания и рак); рабочие, подвергающиеся профессиональному воздействию пыли, газов и паров; работники с низким социально-экономическим статусом; рабочие, подверженные высокому уровню загрязнения атмосферного воздуха; рабочие в странах с низкими доходами.

У медицинских работников в зависимости от вида их деятельности, профессии, профиля лечебного учреждения или его подразделения выделены различные группы по уровню риска заражения COVID-19[11]:

1. Группа чрезвычайно высокого профессионального риска:

- сотрудники специализированных инфекционных стационаров, имеющие непосредственный контакт с инфицированными COVID-19;
- сотрудники патологоанатомических отделений, выполняющие вскрытие трупов людей, умерших от COVID-19.

[10] 24th Collegium Ramazzini statement prevention of work-related infection in the COVID-19 pandemic. The Fellows of the Collegium Ramazzini Italy. http:// dx. doi. org /10. 1136/oemed-2020-106724.

[11] Профилактика заноса и распространения COVID-19 в медицинских организациях. Временные методические рекомендации. Версия 2. Брико Н.И., Зуева Л.П., Любимова А.В. [и др.]. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. – 14.05.2020.

2. Группа высокого профессионального риска:

- врачи скорой медицинской помощи, выполняющие эвакуацию больных;
- сотрудники перепрофилированных медицинских организаций (МО) для провизорного наблюдения за подозрительными на COVID-19;
- медицинские работники, оказывающие реанимационную и специализированную помощь (стоматологическую, офтальмологическую, оториноларингологическую, пульмонологическую);
- сотрудники поликлиник, ФАПов, оказывающих медицинскую помощь на дому лицам с признаками инфекционных заболеваний;
- лица, проводящие текущую и заключительную дезинфекцию при наличии или после убытия больных COVID-19.

3. Группа среднего профессионального риска:

- все медицинские работники, включая сотрудников обсерваторов и лиц, осуществляющих медицинское наблюдение за клинически здоровыми лицами на дому.

Высокий риск заражения COVID-19 медицинских работников отмечается при выполнении ими ряда специальных процедур, таких как[12]:

- эндотрахеальная интубация,
- бронхоскопия,
- неинвазивная вентиляция, например, двухуровневая вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях и непрерывная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях, вентиляция высокочастотными колебаниями;
- трахеостомия и сердечно-легочная реанимация;
- эндоскопия верхних отделов ЖКТ, подразумевающая открытую аспирацию содержимого верхних дыхательных путей;
- хирургические операции с использованием высокоскоростных устройств (пилы и пр.);
- некоторые экстренные стоматологические манипуляции (например, высокоскоростное сверление);
- стимуляция отхождения мокроты;
- высокопоточная назальная оксигенация.

Кроме того, повышает риск заражения COVID-19 профессиональное взаимодействие между самими медицинскими работниками [38] и между работниками администрации медицинской организации [39].

К повышению риска заражения медицинских работников приводит также увеличение числа пациентов с подтвержденным COVID-19 в медицинских учреждениях [40]. Среди медицинского персонала чаще болеют женщины, что может быть связано с их превалирующим числом в системе здравоохранения [41].

Опыт изучения пандемии показал разные уровни риска заражения новой коронавирусной инфекцией в различных профессиональных группах работников. В первую волну пандемии был выявлен повышенный риск заражения COVID-19 среди медицинских работников и водителей автотранспорта. В период второй волны повышенный риск был установлен среди работников

[12] Профилактика заноса и распространения COVID-19 в медицинских организациях. Временные методические рекомендации. Версия 2. Брико Н.И., Зуева Л.П., Любимова А.В. [и др.]. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. – 14.05.2020.

сферы обслуживания (бармены, официанты, сотрудники организаций общественного питания), работников транспорта (кондукторы, водители), воспитателей и школьных учителей, работников по уходу за детьми, продавцов в магазинах, уборщиков, парикмахеров, а также у большей части медицинских работников [42].

В последнее время частота серопозитивных случаев наблюдалась преимущественно у лиц, имеющих постоянный контакт с людьми: у работников здравоохранения, транспорта, торговли, производств и сферы обслуживания [6]. Причем у работников здравоохранения и социальной сферы чаще встречаются тяжелые формы заболевания по сравнению с другими профессиональными группами [8].

В ряде публикаций освещается проблема заболеваемости COVID-19 среди работников мясокомбинатов. Факторами риска инфицирования коронавирусом в этой группе работников являются трудности в соблюдении дистанции между сотрудниками, затруднения в использовании средств индивидуальной защиты (СИЗ), условия труда с тесным контактом на рабочем месте, присутствие на работе с признаками заболевания, проезд на общественном транспорте на работу и с работы [43, 44]. Определенный риск связан с распространенностью бессимптомного течения болезни, особенно у молодых работников [45].

Проводимые исследования позволили создать концепцию управления профессиональным риском заражения COVID-19[13,14,15], основанную на учете условий труда, профессии заболевших, качества проведения противоэпидемических мероприятий.

Zhang M. [3] изучены различные профессиональные группы, физические и социальные факторы, влияющие на характер работы, а также профессии с наибольшим риском заражения COVID-19 (медицинские работники, учителя, работники социальных служб, бортпроводники, парикмахеры, водители машин скорой помощи и др.). На основе сравнения факторов риска и количества случаев COVID-19 разработана формула дифференцированного профессионального риска заражения инфекцией, позволяющая выявлять работников, наиболее уязвимых к COVID-19.

В последние годы для объективной оценки риска заражения COVID-19, а также риска развития постковидных нарушений предлагается использование матрицы воздействия на рабочем месте (JEM – job exposure matrix) [46–49]. Преимуществом данного метода (в отличие от анкетирования) является возможность преобразования закодированных профессиональных данных (например, названий профессий и должностей) в матрицу воздействия, что особенно важно при отсутствии данных о воздействии на индивидуальном уровне [50]. Матрица также используется при необходимости оценки как текущего, так и прошлого воздействия на рабочем месте [47].

Разработана и апробирована матрица для оценки риска заражения COVID-19 на рабочем месте, включающая 8 доменов: количество контактов в непосредственной близости, характер контактов (коллеги, пациенты с COVID-19), загряз-

[13] Covid Control Measures Risk Matrix for Occupational Hygiene_2021 + https://www.bohs.org/app/uploads/2020/10/BOHS-Covid-19-Control-Measures-Risk-Matrix-Version-1.0_23.07-1.pdf.

[14] OSHA — Occupational Safety and Health Administration. (2020) Guidance on preparing workplaces for COVID-19. OSHA 3990-03 2020. Available at https://www.osha.gov/Publications/OSHA3990.pdf.

[15] Protecting Workers: Guidance on Mitigating and Preventing the Spread of COVID-19 in the Workplace. Available at https://www.osha.gov/coronavirus/safework#executive-summary + https://www.osha.gov/coronavirus.

ненные рабочие поверхности и материалы, место работы (в помещении или на улице), социальная дистанция (не менее 1 метра), использование СИЗ, факт нестабильности доходов из-за пандемии, статус мигранта [51] (*Приложение 1*).

Применение матрицы воздействия (JEM) создает реальные возможности формирования крупных баз данных по вопросам управления рисками заражения COVID-19 и развития постковидных последствий [49].

Следовательно, изучение профессиональных рисков заражения COVID-19 актуально не только в условиях распространения коронавирусной инфекции, но в постпандемическом периоде, а также имеет важное значение для уточнения механизмов развития долгосрочных постковидных состояний.

Нарушения здоровья медицинских работников в условиях распространения COVID-19

Заболеваемость COVID-19 с временной утратой трудоспособности работающего населения России

Важнейшим условием устойчивого и гармоничного развития страны является охрана здоровья работающего населения как основного источника экономического и социального благополучия. По результатам выборочных обследований рабочей силы, ежегодно проводимых Росстатом, в 2021 г. всего в экономике России было занято около 72 млн человек (71 719 тыс. человек). Из них 51,4% составляли мужчины и 48,6% – женщины. В области здравоохранения и социальных услуг работали 5595 тыс. человек, что составило 7,8% от общей численности трудовых ресурсов страны[16]. В 2020 г. было зарегистрировано свыше 2 млн случаев временной нетрудоспособности по причине COVID-19 (из них – 907,5 тыс. случаев у мужчин и 1255,3 тыс. у женщин), в 2021 г. и 2022 г. их число превысило 4 млн случаев.

Показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ) наиболее глубоко и объективно характеризуют состояние здоровья работающего населения, поскольку позволяют провести анализ по 5-летним возрастным группам отдельно для мужского и женского работающего населения.

Сравнительный анализ заболеваемости с ВУТ работающего населения России в течение 3 лет пандемии COVID-19 (2020–2022 гг.) и 3 предшествующих лет (2017–2019 гг.) выявил существенные различия в структуре заболеваемости. В среднем за 2020–2022 гг. новая коронавирусная инфекция в структуре временной нетрудоспособности составила 12,9% у мужчин и 13,9% у женщин. Одновременно вырос удельный вес болезней органов дыхания, что могло быть следствием неполной диагностики коронавирусной инфекции. В среднем суммарная доля COVID-19 и болезней органов дыхания в период пандемии составляла 55,1% у мужчин и 59,8% у женщин.

Что касается интенсивных показателей ЗВУТ, то рост общего уровня заболеваемости происходил преимущественно по причине COVID-19, причем в 2021 г. по сравнению с 2020 г. заболеваемость возросла практически вдвое и составила около

[16] Рабочая сила, занятость и безработица в России (по результатам выборочных обследований рабочей силы). 2022 Стат. сб. / Росстат. М., 2022. С. 48–50).

6 случаев на 100 работников в год. Такой же уровень сохранялся в 2022 г. Кроме того, в 1,5 раза выросла заболеваемость болезнями органов дыхания, что ранее было показано при анализе показателей структуры заболеваемости с ВУТ.

Динамика других классов болезней свидетельствовала, что в начале пандемии в 2020 г. показатели снизились, однако в 2021 г. наметился их возврат к прежнему уровню, а в 2022 г. по болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезням органов пищеварения, некоторым инфекционным и паразитарным болезням показатели стали выше значений до пандемии.

На *рисунках 3–5* представлены половозрастные показатели заболеваемости с ВУТ по причине COVID-19 у работающего мужского и женского населения.

Параллельный анализ возрастных показателей ЗВУТ по причине COVID-19 у мужчин и женщин (*рис. 3–5*) выявил более высокие уровни заболеваемости у женщин во всех возрастных группах в течение всех 3 лет пандемии. При этом более низкая заболеваемость мужчин – не уникальная особенность периода пандемии, но повторяющееся явление для показателей острой заболеваемости с ВУТ во все годы, а также для ряда других видов регистрируемой заболеваемости [52, 53].

Необходимо также указать, что в результате пандемии COVID-19 произошел значительный рост смертности и, соответственно, снижение продолжительности жизни. Так, в 2020 г. ожидаемая продолжительность жизни сократилась по сравнению 2019 г. на 1,8 года у мужчин и на 1,7 года у женщин. В последующие 2 года пандемии ситуация несколько улучшилась, и продолжительность жизни в 2022 г. возросла на 1,1 года у мужчин до 67,57 года и у женщин на 1,34 года до 77,77 года.

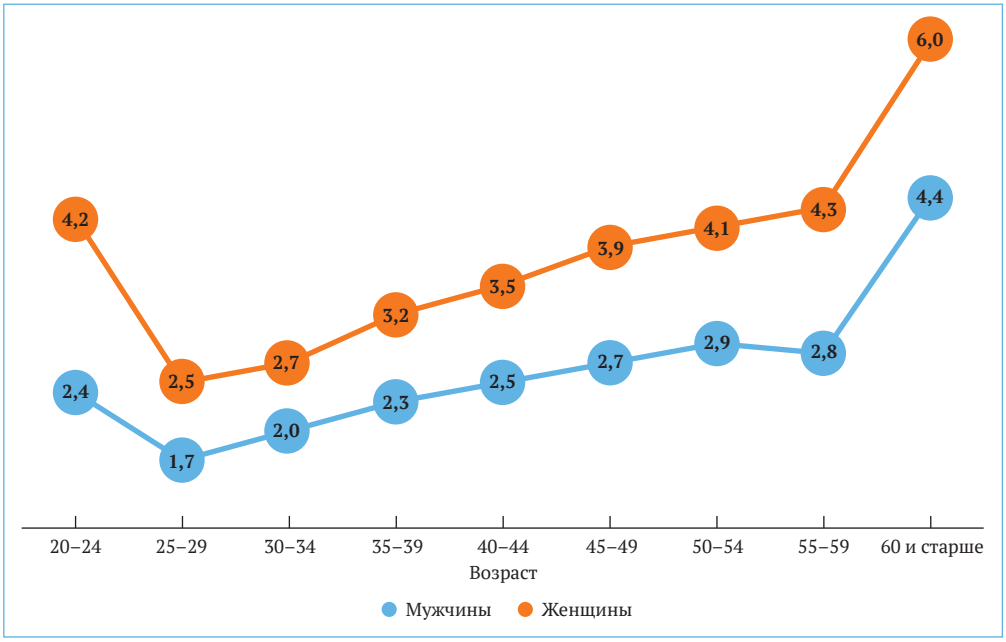


Рисунок 3. Заболеваемость COVID-19 с временной утратой трудоспособности в РФ по 5-летним половозрастным группам в 2020 г. (на 100 работающих)

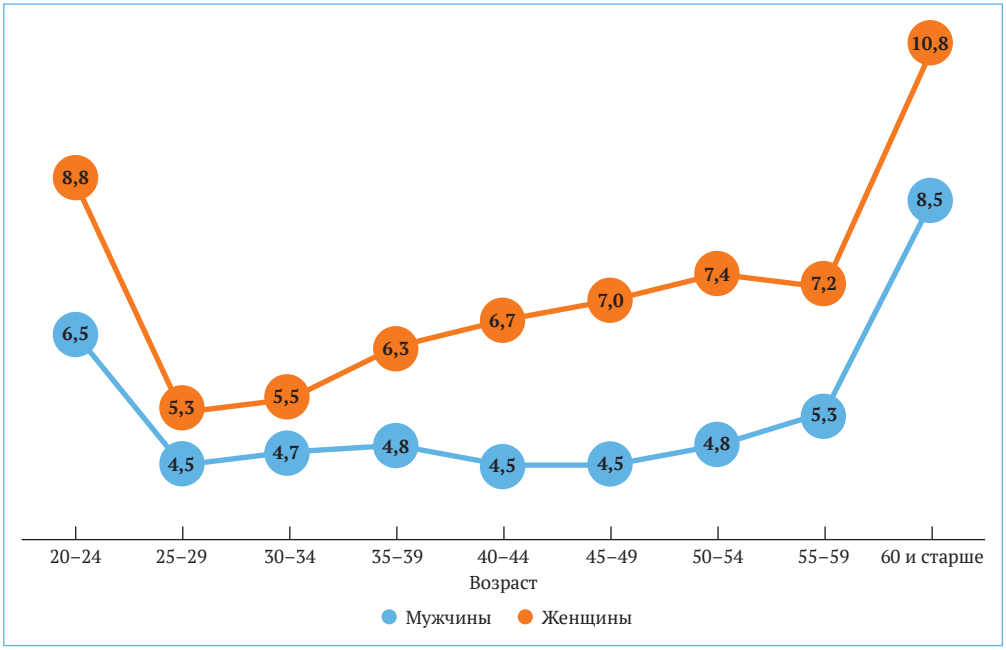


Рисунок 4. Заболеваемость COVID-19 с временной утратой трудоспособности в РФ по 5-летним половозрастным группам в 2021 г. (на 100 работающих)

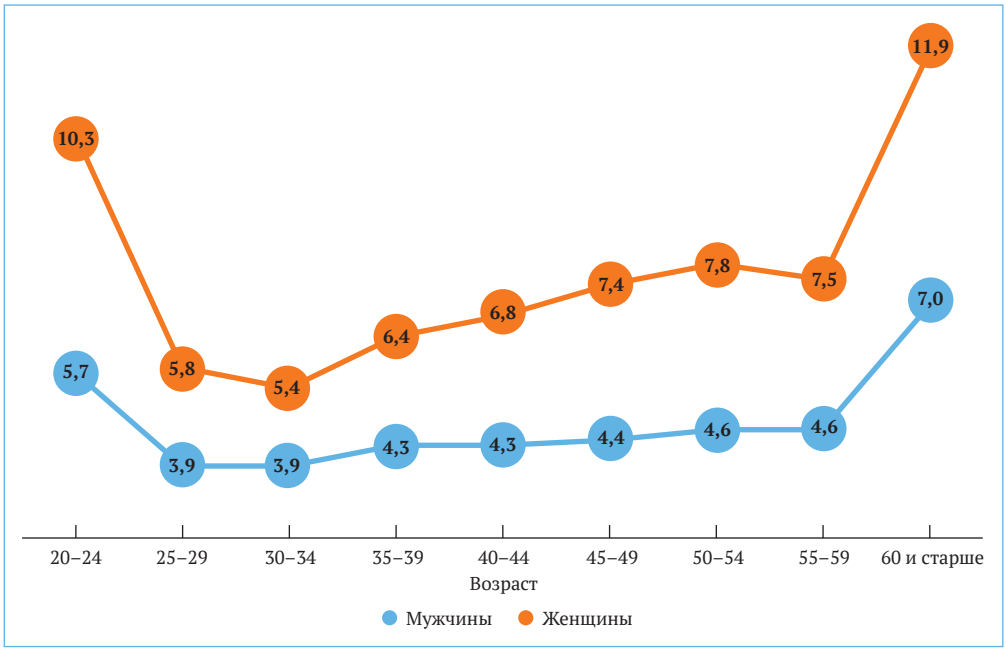


Рисунок 5. Заболеваемость COVID-19 с временной утратой трудоспособности в РФ по 5-летним половозрастным группам в 2022 г. (на 100 работающих)

При этом разрыв в показателе ожидаемой продолжительности жизни у мужчин и женщин еще более возрос и в 2022 г. составил 10,2 года[17].

Таким образом, официальные статистические данные свидетельствуют, что у мужчин ниже уровни заболеваемости, чем у женщин, что нельзя признать положительным явлением на фоне более чем 10-летнего разрыва в средней продолжительности жизни, в том числе по причине COVID-19. Выявленные гендерные особенности заболеваемости населения трудоспособного возраста можно оценивать как проблему, остро стоящую в нашей стране и требующую специального углубленного изучения.

Заболеваемость и смертность медицинских работников

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что COVID-19 является инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи, а медицинские работники относятся к группе высокого риска инфицирования[18].

Вероятность заражения новой коронавирусной инфекцией медицинских работников более чем в 3 раза выше по сравнению с населением [31].

Среди всех зарегистрированных случаев COVID-19 заболеваемость медиков на сентябрь 2020 г. составляла в разных странах от 14% до 35%[19].

По состоянию на апрель 2021 г., 3607 работников здравоохранения в США умерли от COVID-19[20].

В России в период 2020–2022 гг. профессиональный COVID-19 был установлен у 2363 медицинских работников, из них у 85,8% – посмертно (*рис. 6*).

Доля медицинских работников, заболевших COVID-19 в 2020 г., составила 9,8%[21], в 2022 г. – 2,5%[22] от общего числа заболевших.

Уровни заболеваемости и смертности медицинских работников, ассоциированных с COVID-19, вариабельны в различных профессиональных, возрастных, гендерных группах, регионах проживания, различных лечебных учреждениях [16]. Имеет значение влияние профессиональных, непрофессиональных и социально-экономических факторов риска. В первую волну пандемии повышенная заболеваемость COVID-19 медицинских работников в известной степени была связана с недостатком средств индивидуальной защиты, отсутствием опыта их правильного использования [30–32].

В целом коэффициенты смертности медицинских работников от COVID-19, скорректированные по возрасту, статистически выше, чем в общей популяции.

В течение первой волны пандемии отмечена высокая распространенность постковидных состояний среди медицинских работников – от 45% до 71%. В последние годы этот показатель составлял от 10%.

Таким образом, заболеваемость и смертность медицинских работников определяются не только острым заболеванием COVID-19, но и последствиями коронавирусной инфекции, что требует совершенствования диагностики, методов реабилитации и профилактики постковидных нарушений здоровья.

---

[17] http://demoscope.ru›weekly/2023/ (дата обращения 7.11.2023).

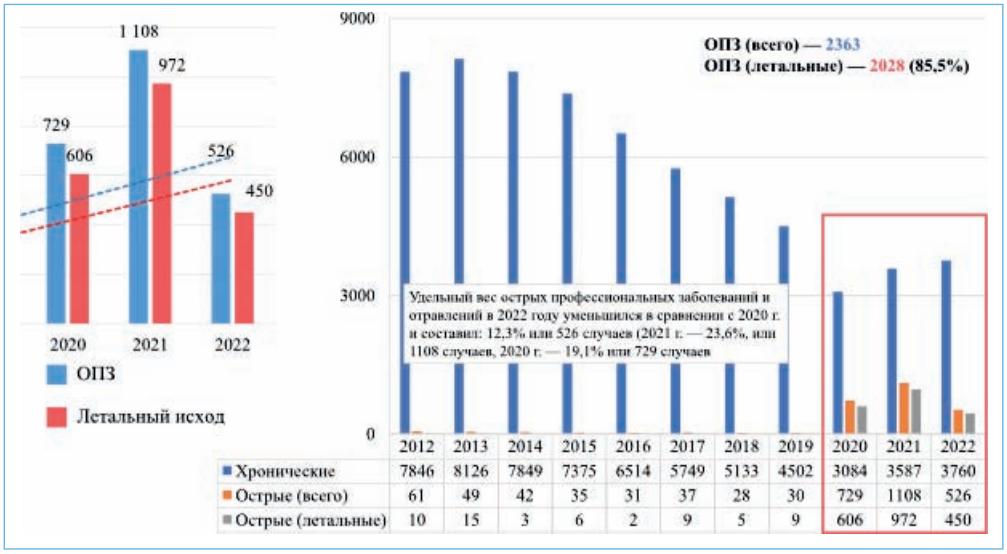
[18] Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 18 от 26.10.2023).

[19] URL: https://www.who.int/ru/news/item/17-09-2020-keep-health-workers-safe-to-keep-patients-safe-who (дата обращения 7.11.2023).

[20] Impact of the COVID-19 pandemic on the hospital and outpatient clinician workforce: challenges and policy responses (Issue Brief No. HP-2022-13). Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation, U.S. Department of Health and Human Services. May 2022.

[21] Государственный доклад Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». М., 2021.

[22] Государственный доклад Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году». М., 2023.



	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Хронические	7846	8126	7849	7375	6514	5749	5133	4502	3084	3587	3760
Острые (всего)	61	49	42	35	31	37	28	30	729	1108	526
Острые (летальные)	10	15	3	6	2	9	5	9	606	972	450

Рисунок 6. Динамика числа острых и хронических случаев профессиональных заболеваний в РФ в 2012–2022 гг. (по данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 г.»)

Профессиональное здоровье медицинских работников

Сохранение и укрепление профессионального здоровья медицинских работников, перенесших COVID-19, на сегодня является одной из приоритетных задач медицины труда [54, 55]. Профессиональное здоровье тесно связано с благополучием и безопасностью работников на рабочем месте[23]. В настоящее время профессиональное здоровье, благополучие и безопасность рассматриваются как единое целое, что, несомненно, является важным в отношении лиц, перенесших COVID-19 [56, 57].

На сегодняшний день профессиональное здоровье (здоровье в профессиональной деятельности) рассматривается как интегральная характеристика функционального состояния организма человека по физическим, психологическим и социальным уровням проявления.

Главным показателем профессионального здоровья считается работоспособность [58, 59].

Профессиональная работоспособность на индивидуальном уровне обеспечивается возможностью и способностью выполнения работы, контролем над выполняемой работой, т. е. соответствием между навыками работника и требованиями на рабочем месте, а также участием работника в процессе работы[24]. Одним из инструментов оценки работоспособности (требований к работе, ресурсов работника, способности работника

[23] Occupational safety and health in public health emergencies: A manual for protecting health workers and responders. International Labour Office, Geneva, 2018 ISBN: 978-92-2-030794-6 (print). ISBN 978-92-2-030795-3 (web pdf).

[24] Dimensions of Work Ability: Results of the Health 2000 Survey. Ed. Raija Gould, Juhani Ilmarinen, Jorma Järvisalo and Seppo Koskinen, Helsinki, 2008. 27 p.

выполнять конкретную работу) является индекс работоспособности (Work Ability Index-WAI) [60, 61], который широко используется в современных исследованиях [62].

Коронавирусная инфекция оказывает влияние на работоспособность и благополучие работающего человека.

У работников после перенесенного COVID-19 заметно снижается физическая и психологическая активность, что приводит к трудностям при возвращении на привычную работу, поискам новой работы, увеличению абсентеизма [63–56]. В то же время страх потерять работу сопровождается презентеизмом (присутствием на работе с признаками инфекции) [66–68]. При этом работоспособность и производительность труда работников значительно снижены [69, 70].

В период пандемии у медицинских работников наблюдались значительные изменения условий труда (физическое и психоэмоциональное напряжение, дефицит времени, неопределенность функциональных обязанностей, ведение тяжелых больных, уход за умирающими пациентами и др.), что вызывало развитие выраженного производственного стресса.

Сложившаяся стрессовая ситуация сопровождается нарушениями психического здоровья медицинских работников, связанными с формированием стресс-обусловленных заболеваний (выгорания, депрессии, тревожности, посттравматического стрессового расстройства, когнитивного дефицита и др.) [71–74]. В постковидном периоде психические расстройства отличаются стойкостью и наблюдаются в течение длительного периода [14, 75–78].

Нарушения психического здоровья медицинских работников в период пандемии сопровождались снижением качества медицинской помощи пациентам, что требовало организации и обеспечения психологической поддержки медиков на рабочем месте [79–81].

Для сохранения профессионального здоровья медицинских работников в России создана система комплексного психологического сопровождения деятельности медицинской организации[25] в условиях оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19. Психологическая организационная поддержка обеспечивается руководителями и заведующими отделениями с целью уменьшения последствий пандемии COVID-19 для психического здоровья работников здравоохранения, в частности предотвращения развития эмоционального выгорания, путем изменения организации труда и обеспечения дополнительных мер поддержки.

Служба профессиональной психологической поддержки оказывает помощь медицинским работникам различных категорий (врачам, среднему и младшему медицинскому персоналу), а также обслуживающему персоналу медицинских организаций.

Психологическое благополучие медработников обеспечивается тремя взаимодополняющими уровнями:

- самопомощь каждого работающего (саморегуляция, самоорганизация, самооценка, самоконтроль, саморефлексия и самосознание, позволяющие удерживать самообладание);
- взаимопомощь (необходимый уровень эмпатии, взаимная поддержка между сотрудниками);
- специализированная профессиональная психологическая помощь, осуществляемая психологами).

[25] Письмо Минздрава России от 07.05.2020 № 28-3/И/2-6111 «О направлении рекомендаций по вопросам организации психологической и психотерапевтической помощи в связи с распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19».

Система комплексной психологической поддержки включает специальные меры: для снижения психологической нагрузки на персонал, меры по охране труда персонала, поддержание здорового климата в коллективе, организацию профессиональной психологической помощи.

В сложившейся сложной ситуации воздействия на медиков комплекса биологических и психосоциальных факторов рабочей среды приоритетными являются сохранение как физического, так и психического здоровья медицинского персонала различных категорий и профессиональных групп [55]. В связи с этим необходимо активно принимать превентивные меры для обеспечения психического здоровья медицинских работников не только в период распространения COVID-19, но и в долгосрочной перспективе.

COVID-19 – острое профессиональное заболевание

Определение профессионального заболевания в России и за рубежом отличается принципиально. За рубежом профессиональным признается заболевание от воздействия факторов риска, связанных с профессиональной деятельностью работника[26]. В России определение профессионального заболевания закреплено законодательно[27] и в постановлении Правительства Российской Федерации[28]. Согласно нормативным правовым актам профессиональным (хроническим или острым) может считаться заболевание, не только возникшее в результате воздействия вредного производственного фактора, но и повлекшее временную или стойкую утрату работником профессиональной трудоспособности и (или) его смерть.

Диагностика COVID-19 как профессионального заболевания проводится в России в соответствии с национальным Перечнем профессиональных заболеваний[29]. В Перечне заболевания, связанные с воздействием инфекционных агентов (возбудителями инфекционных заболеваний), с которыми работники находятся в контакте во время работы, являются профессиональными.

Тем не менее установление причинно-следственной связи COVID-19 с профессией является достаточно сложным, в том числе и при летальных исходах [17, 18]. Наиболее частыми причинами возникающих проблем при экспертизе связи COVID-19 с профессией являются отсутствие необходимых сведений по эпидемиологическому анамнезу, недостаточное качество карты эпидрасследования случая, трудности дифференциальной диагностики последствий перенесенного COVID-19 [17].

В зарубежных странах основой для выявления и распознавания COVID-19 как профессионального заболевания являются Руководящие принципы ISSA (Международной ассоциации социального обеспечения)[30]. Согласно данным принципам в ряде стран при решении экспертных вопросов учитываются наиболее уязвимые отрасли и применяется два подхода: использование национального перечня профза-

[26] Recording and notification of occupational accidents and diseases. An ILO code of practice. Geneva: ILO; 1996: 97.

[27] Федеральный закон от 24.07.1998 № 125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний».

[28] Постановление Правительства РФ от 05.07.2022 №1206 «О порядке расследования и учета случаев профессиональных заболеваний работников».

[29] Приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.04.2012 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».

[30] Руководящие принципы Международной ассоциации социального обеспечения (International Social Security Association – ISSA): предотвращение профессиональных рисков (2019). В 4. Системный подход к процедуре выявления и распознавания случаев профессиональных заболеваний. Центр МАСО по повышению стандартов.

болеваний и перечня профзаболеваний МОТ (Международной организации труда) как справочного материала.

В ряде стран COVID-19 диагностируется как профессиональное заболевание при условии доказанного контакта работника с SARS-CoV-2 на рабочем месте[31]. Наряду с этим принципом в Италии COVID-19 признается профессиональным заболеванием и при заражении работника по пути на работу или по пути с работы домой. В Южной Африке COVID-19 считается профессиональным заболеванием при подтверждении работы пострадавшего в зоне высокого риска и развитии заболевания после воздействия фактора риска. В Канаде выплачивается компенсация работникам, если представлены медицинские доказательства воздействия SARS-CoV-2 на рабочем месте.

В России накопленный опыт по экспертизе связи заболеваний с профессией позволил создать организационно-правовую систему признания COVID-19 профессиональным заболеванием, в первую очередь, у медицинских работников. Вопрос оценки профессионального риска инфицирования COVID-19 других категорий работников нуждается в дальнейшем изучении.

Экспертиза связи COVID-19 с профессией

Установление причинно-следственной связи COVID-19 с профессией основано на ее общих принципах, а также учитывает особенности экспертизы при коронавирусной инфекции.

Согласно Федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ экспертиза связи заболевания с профессией осуществляется специализированной медицинской организацией или ее специализированным структурным подразделением[32], имеющими лицензию на медицинскую деятельность по профилю «профпатология» и «экспертиза связи заболевания с профессией».

Диагностика инфекционного заболевания COVID-19 осуществляется врачом-инфекционистом с учетом клинических, лабораторных и инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать заболевание.

Медицинская организация, установившая предварительный диагноз «острое профессиональное заболевание COVID-19», в течение суток направляет извещение о предварительном диагнозе в органы государственного санитарно-эпидемиологического надзора (госсанэпиднадзора) по месту нахождения объекта, где работником выполнялась работа, и работодателю[33]. Указанное извещение является основанием для составления санитарно-гигиенической характеристики условий труда работника, необходимой для дальнейшей экспертизы связи заболевания с профессией.

При получении извещения специалисты органов госсанэпиднадзора в течение суток уточняют обстоятельства и причины возникновения COVID-19, проводят на рабочем месте лабораторно-инструментальные и гигиенические исследования, опрос пострадавшего, свидетелей, направляя запросы для получения необходимой

[31] Там же.

[32] Федеральный закон № 323-ФЗ от 21.11.2011 «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации», статья 63.

[33] Приказ Минздрава РФ от 28.05.2001 № 176 «О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации».

информации от работодателя. По итогам проведенного исследования в течение 2 недель составляется санитарно-гигиеническая характеристика (СГХ) условий труда работника. Затем СГХ отправляется в медицинскую организацию, направившую извещение об установлении работнику предварительного диагноза.

Медицинская организация в течение недели со дня получения СГХ условий труда направляет работника в центр профессиональной патологии (ЦПП) для проведения экспертизы связи заболевания с профессией (*рис. 7*).

Документами, необходимыми для проведения экспертизы связи острого инфекционного заболевания с профессией, являются[34]:

а) выписка из медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях, и (или) медицинской карты стационарного больного;

б) СГХ условий труда, а также (при наличии) возражения к ней;

в) копия трудовой книжки и (или) сведения о трудовой деятельности работника;

г) карта эпидемиологического обследования.

В случае острого профессионального заболевания (отравления) со смертельным исходом в центр профпатологии также представляются документы, удостоверяющие случай смерти: медицинское свидетельство о смерти (уч. форма № 106/у[35]), протокол патологоанатомического вскрытия (уч. форма № 013/у[36]), заключение эксперта судебно-медицинской экспертизы[37].

На основании клинических данных состояния здоровья работника и представленных документов ЦПП проводит экспертизу связи заболевания с профессией. По результатам экспертизы оформляется медицинское заключение о наличии или об отсутствии профессионального заболевания.

Основанием для установления связи COVID-19 с профессией является развитие клинических проявлений заболевания и его верификация либо в период работы в контакте с зараженными больными и (или) инфицированным биоматериалом, либо после прекращения работы, но в сроки, соответствующие инкубационному периоду заболевания, при условии отсутствия контакта в быту.

При установлении заключительного диагноза «острое профессиональное заболевание COVID-19» ЦПП составляет медицинское заключение о наличии профессионального заболевания и в 3-дневный срок направляет извещение об установлении заключительного диагноза в центр госсанэпиднадзора, а также работодателю, страховщику и в учреждение здравоохранения, направившее больного. Один экземпляр извещения хранится в ЦПП медицинской документации работника.

Датой установления острого или хронического профессионального заболевания следует считать дату установления заключительного диагноза центром профессиональной патологии[38].

В особо сложных случаях экспертиза связи заболевания с профессией осуществляется в Центре профессиональной патологии Минздрава России.

---

[34] Постановление Правительства РФ от 05.07.2022 № 1206 «О порядке расследования и учета случаев профессиональных заболеваний работников», URL: http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202207070002.

[35] Приказ Минздрава России от 15.04.2021 № 352н «Об утверждении учетных форм медицинской документации, удостоверяющей случаи смерти, и порядка их выдачи».

[36] Приказ Минздрава России от 06.06.2013 № 354н «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий».

[37] Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12.05.2010 № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных судебно-экспертных учреждениях Российской Федерации».

[38] Приказ Минздрава РФ от 28.05.2001 № 176 «О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации».

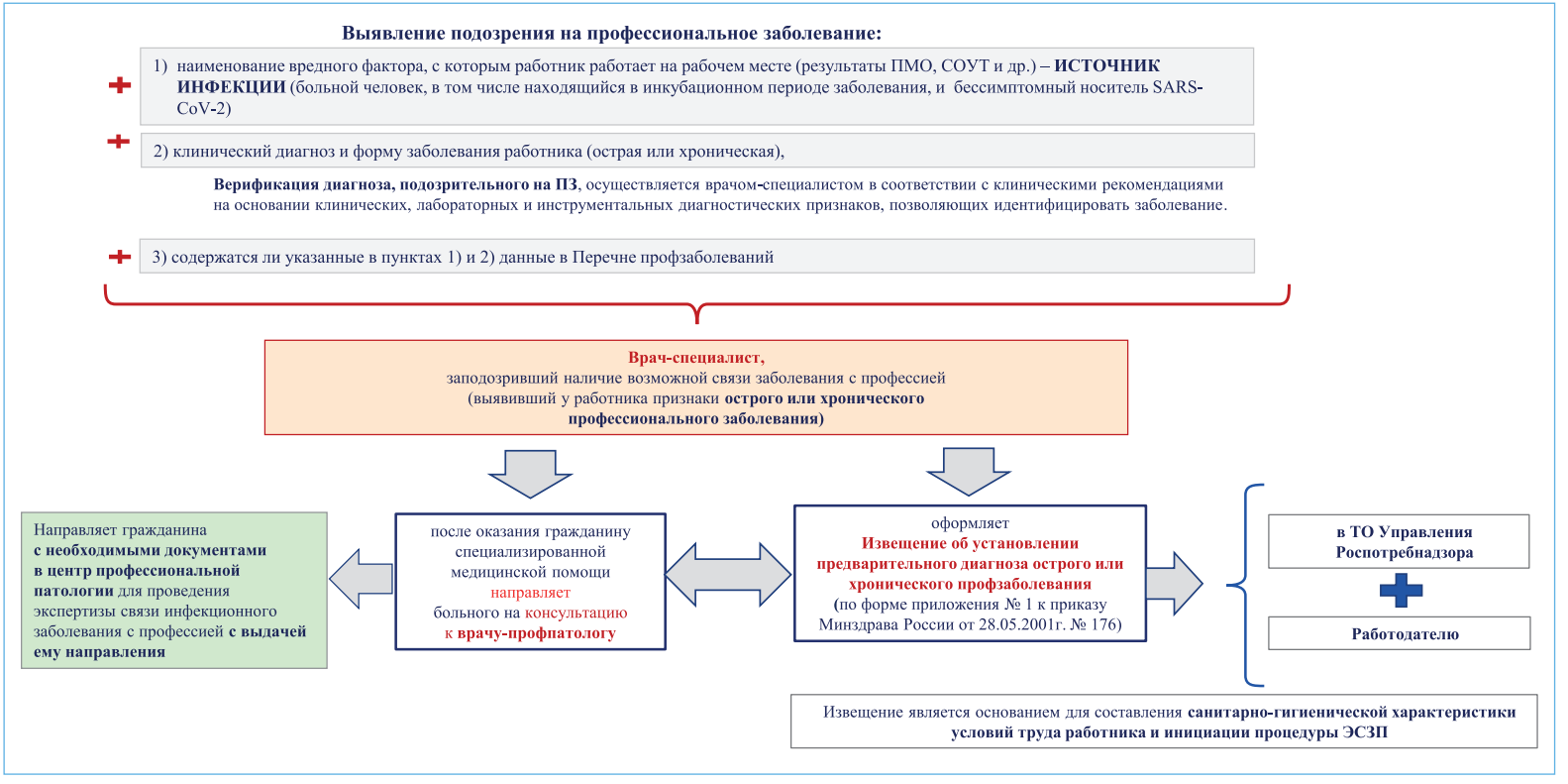


Рисунок 7. Порядок выявления подозрения на профессиональное заболевание

Рисунок 8. Алгоритм экспертизы связи заболевания COVID-19 с профессией (1-й этап – подозрение на ОПЗ)

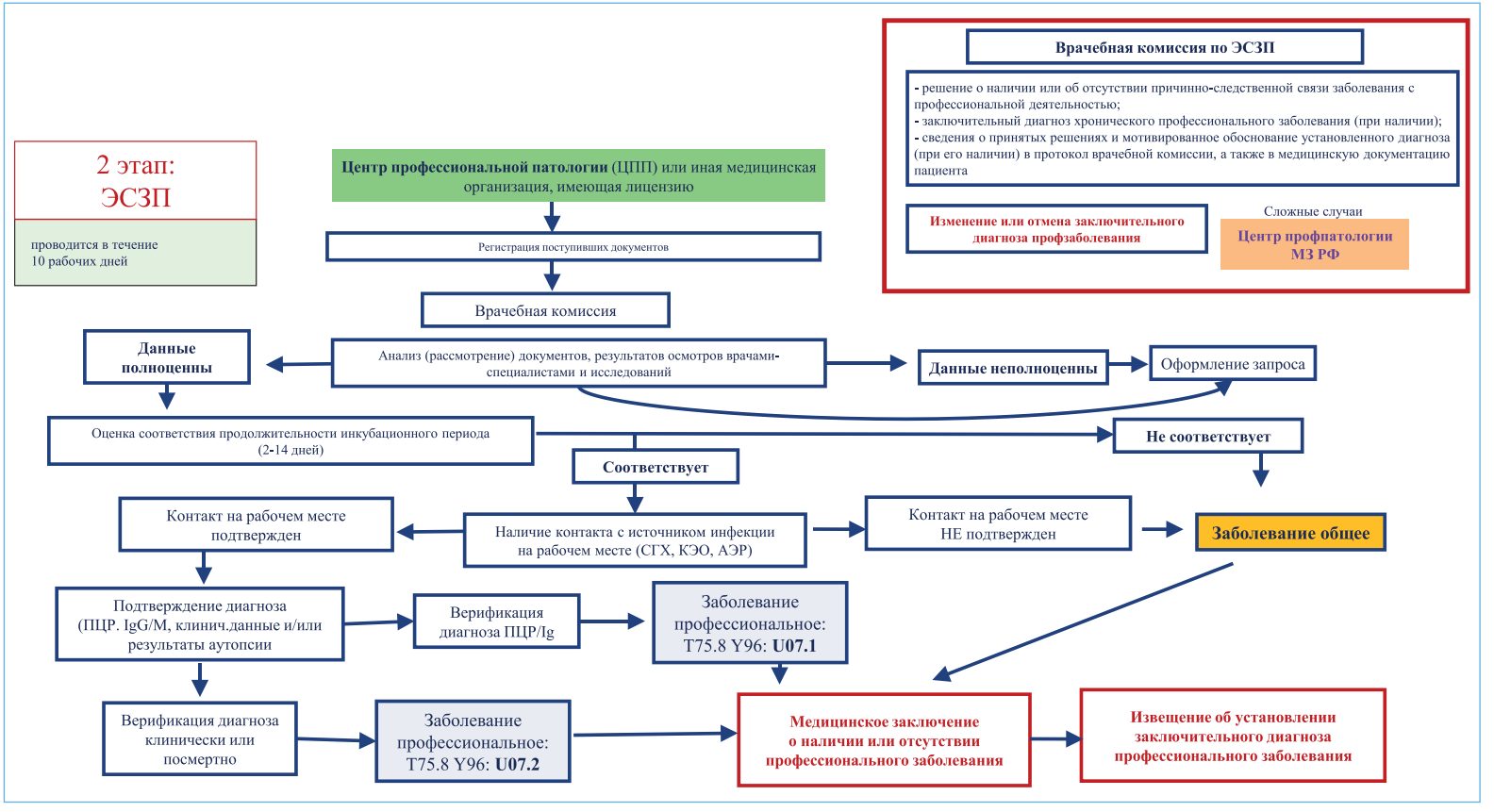


Рисунок 9. Алгоритм экспертизы связи заболевания COVID-19 с профессией (2-й этап – ЭСЗП)

ФГБНУ «НИИ МТ» проведена экспертиза более 500 случаев связи COVID-19 с профессией у медицинских работников. Разработан алгоритм экспертизы, который включает в себя два этапа.

Первый этап «Подозрение на острое профессиональное заболевание»: установление факта развития COVID-19 у медицинского работника при исполнении им трудовых обязанностей, подготовка документов и направление работника в ЦПП для экспертизы связи заболевания с профессией (*рис. 8*).

Второй этап «Экспертиза связи заболевания с профессией» отражает этапы экспертизы связи заболевания, проводимые в ЦПП (*рис. 9*).

В ЦПП экспертиза связи COVID-19 с профессией проводится в течение 10 рабочих дней с момента получения необходимых документов.

При установлении заключительного диагноза профзаболевания проводится расследование случая профессионального заболевания[39]. Для проведения расследования работодатель в течение 10 рабочих дней со дня получения извещения о заключительном диагнозе формирует комиссию, которую возглавляет руководитель (заместитель руководителя) органа госсанэпиднадзора. В состав комиссии входят представитель работодателя, специалист по охране труда, представитель ЦПП, установившего заключительный диагноз, представитель первичной профсоюзной организации и страховщика (по согласованию). В расследовании могут принимать участие другие специалисты, при этом число членов комиссии не ограничено, но должно быть нечетным. По результатам расследования комиссия составляет акт о случае профессионального заболевания. Разногласия по вопросам расследования могут быть рассмотрены в досудебном порядке или обжалованы в суде.

При установлении причинно-следственной связи COVID-19 с профессией у медработника следует учитывать, что источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания, и бессимптомный носитель SARS-CoV-2[40]. Контакты на рабочем месте с пациентами COVID-19 и/или материалами, зараженными коронавирусом SARS-CoV-2, а также с коллегами, у которых диагностируется COVID-19, должны быть подтверждены документально [17].

Необходимым документом при экспертизе связи COVID-19 с профессией является Карта эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания, которая должна подтвердить все обстоятельства, связанные с профессиональным контактом[41].

Michaels D. et al. [82] считают, что COVID-19 может быть признан профессиональным заболеванием у работников самых различных профессий, занятых в здравоохранении, на мясопереработке, в сельском хозяйстве, на транспорте, в исправительных учреждениях и других важнейших отраслях. Авторы утверждают, что необходимо учесть уроки прошедшей пандемии COVID-19, сопровождавшейся массовым заражением людей различных профессий. Сложившаяся ситуация требует совершенствования политики в области охраны труда на ра-

[39] Постановление Правительства РФ от 05.07.2022 № 1206 «О порядке расследования и учета случаев профессиональных заболеваний работников».

[40] Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 18 от 26.10.2023).

[41] Коронавирусная инфекция (COVID-19) как профессиональное заболевание у медицинских работников: алгоритм связи заболевания с профессией. Методические рекомендации / Составители: Гарипова Р.В., Юсупова Н.З., Берхеева З.М. Казань, 2020. 30 с.

бочих местах, активизации сотрудничества работодателей с органами здравоохранения.

Таким образом, в настоящее время COVID-19 может быть признан профессиональным заболеванием у работников различных видов экономической деятельности при подтверждении контакта с источником инфекции на рабочем месте.

Профилактика заражения COVID-19 на рабочем месте и нарушения здоровья работников

Профилактика заражения COVID-19 остается актуальной проблемой медицины труда в связи с возможностью бессимптомной передачи инфекции [83, 84] и развитием долгосрочных постковидных состояний.

В современных условиях, учитывая сохранение риска заражения коронавирусом SARS-CoV-2 медицинских работников, важным является применение в реальной практике национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП)[42]. Реализация концепции ИСМП играет важную роль в организации противоэпидемических мероприятий в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями и гриппом в условиях сохранения рисков инфицирования COVID-19[43].

С позиций медицины труда значимую роль в профилактике заражения новой коронавирусной инфекцией играет комплексный межведомственный и междисциплинарный подход, включающий участие учреждений здравоохранения, Роспотребнадзора, службы гигиены труда и охраны труда работников[44].

В научных исследованиях последних лет показана необходимость оптимизации профилактических мероприятий в современных постпандемических условиях.

Сохраняет свое значение специфическая и неспецифическая профилактика заражения COVID-19[45].

Неспецифическая профилактика проводится в отношении источника инфекции, учитывает механизм передачи возбудителя инфекции, а также включает специальные мероприятия, направленные на восприимчивый контингент (наиболее уязвимую группу работников). Содержание неспецифической профилактики определяется текущей эпидемической ситуацией.

Мероприятия в отношении источника инфекции пациента или бессимптомного носителя) включают раннюю диагностику инфекции, социальную изоляцию заболевшего или госпитализацию с соблюдением маршрутизации, своевременное адекватное лечение).

---

[42] Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 06.11.2011).

[43] Рекомендации по организации противоэпидемического режима в медицинских организациях при оказании медицинской помощи населению в период сезонного подъема заболеваемости острыми респираторными инфекциями и гриппом в условиях сохранения рисков инфицирования новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Методические рекомендации МР 3.1.0209-20. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. М, 2020. 11 с.

[44] Профилактика заноса и распространения COVID-19 в медицинских организациях. Временные методические рекомендации. Версия 2. Брико Н.И., Зуева Л.П., Любимова А. В. и др. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. 14.05.2020.

[45] Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 18 от 26.10.2023).

Меры, учитывающие механизм передачи возбудителя инфекции, заключаются в поэтапной очаговой дезинфекции (текущей и заключительной), соблюдении правил личной гигиены, использовании средств индивидуальной защиты, обеззараживании и утилизации медицинских отходов класса В.

В отношении восприимчивого контингента проводятся меры экстренной профилактики, режимно-ограничительные мероприятия (методы социальной изоляции вплоть до карантина), обследование на коронавирус при появлении клинических признаков инфекции.

С учетом содержания вирусных частиц на поверхностях нужно ограничивать контакт работников (в первую очередь, медицинских) с поверхностями и больными, использовать соответствующее оборудование.

Необходимо внедрять следующие меры профилактики с учетом их иерархичности (от наиболее эффективных к наименее, исключая такую меру профилактики, как замена) (*рис. 6*), такие как:

1) элиминация вредного фактора: выявление инфицированных людей с помощью клинической и лабораторной диагностики, их изоляция, использование дезинфицирующих средств (но только при полной дезинфекции всех контактирующих поверхностей, одежды и т. д.);
2) технические меры: использование защитных экранов (перегородки, ширмы, боксы из плексигласа, полимерных материалов и т. д.), достаточная вентиляция (имеющая надлежащий объем циркулирующего воздуха и создающая отрицательное давление внутри помещений), изменение в строительстве или переоборудование помещения (увеличение площади, изменение поточности технологического процесса), оборудование по возможности бесконтактного оборудования (электросушителей, рукомойников, дезинфицирующих установок) и т. д.;
3) административные меры: соблюдение правил личной (в том числе с использованием антисептиков) и общественной гигиены, правил поведения на рабочих местах, изменение расписания рабочего дня, работы транспорта, соблюдение мер профилактики (инфекционный контроль);
4) использование средств индивидуальной защиты.

В настоящее время показана эффективность СИЗ (при правильном их использовании и качестве самого средства). Установлено отсутствие заражения медработников даже при выполнении манипуляций, связанных с ПСОА (процедурами, сопровождающимися образованием аэрозолей), например при интубации трахеи и экстубации [85].

В то же время при отсутствии СИЗ или ненадлежащем выборе средства защиты у медиков (в частности, у анестезиологов) диагностирована подтвержденная ПЦР коронавирусная инфекция в течение 14 дней от начала контакта [86].

Следует помнить, что коронавирус попадает на внешнюю поверхность СИЗ органов дыхания (СИЗОД) и может стать фактором риска передачи при непрямом контакте (при снятии или продолжительном ношении СИЗОД) [9].

В последние годы уделяется внимание негативным последствиям применения СИЗ на организм медицинского работника. Выявлены разнообразные общесоматические симптомы (головные боли, тахикардия, сухость в носу, тахипноэ и др.), реакции кожи лица (акне, эритема, сыпь, шелушение и др.), развитие беспокойства и стресса [87–89]. В связи с этим разрабатываются новые конструкции защитных

средств, реализуются наиболее оптимальные режимы работы с использованием СИЗ [90], проводятся исследования по изучению механизмов патологических изменений (например, в коже) при использовании масок и респираторов № 95 [91].

Одной из важнейших специфических мер профилактики заражения COVID-19 и развития тяжелых форм инфекции признана вакцинация. Вакцинация создает возможность формирования приобретенного иммунитета. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано 10 вакцин против COVID-19. Тем не менее постоянная мутация коронавируса SARS-CoV-2 требует обновления антигена в вакцинах и повторной вакцинации. Не исключено развитие COVID-19 после вакцинации.

Результаты исследований последних лет показывают, что вакцинация предотвращает развитие тяжелых форм COVID-19, в том числе у медицинских работников.

Опыт изучения новой коронавирусной инфекции показал, что вакцинация не гарантирует 100% защиты от COVID-19. Однако непривитые люди заражаются чаще привитых и подвержены риску заболеть в тяжелой форме. В некоторых регионах США во время очередной волны COVID-19 более 99% переболевших в тяжелой форме были непривитыми [92].

Необходимо понимание того, что не существует абсолютно безопасной вакцины, поэтому побочные эффекты представляют определенный риск для здоровья и жизни и обязательно должны учитываться при проведении вакцинации, особенно в группах риска по состоянию здоровья, в частности у медицинских работников [93–95].

В последнее время возникает необходимость перехода от оценки и управления эпидемиологической ситуацией к оценке потенциального риска и риск-ориентированным технологиям профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП)[46].

В период пандемии COVID-19 в Российской Федерации разработана и внедряется стратегическая инициатива «Санитарный щит страны – безопасность для здоровья» на 2022–2030 гг.[47]. Инициатива направлена на обеспечение защиты населения от биологической опасности путем создания системы профилактики эпидемических рисков, в частности ранней доступной диагностики и профилактики заболеваний.

В настоящее время в рамках выполнения стратегической инициативы приоритетным является решение конкретных организационных вопросов по профилактике новой коронавирусной инфекции (COVID-19)[48]. Опыт работы в период пандемии показал необходимость обеспечения медицинских организаций материальными ресурсами для работы в период подъема заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), диагностическими тест-системами, запасом противовирусных препаратов, дезинфекционных средств, средствами индивидуальной защиты, специальной медицинской аппаратурой, оборудованием для транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов, специализированным транспортом для перевозки пациентов с COVID-19.

---

[46] Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2: Основные положения / Е.Б. Брусина, Л.П. Зуева, О.В. Ковалишина [и др.]. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018;17(6):4–10.

[47] О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 340 с.

[48] Постановление Главного санитарного врача Российской Федерации от 21.06.2023 № 9 «О мероприятиях по профилактике гриппа, острых респираторных вирусных инфекций и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в эпидемическом сезоне 2023–2024 годов».

Своевременная и эффективная комплексная профилактика инфицирования COVID-19 обеспечивает предотвращение развития как острого заболевания, так и долговременных последствий в виде мультисистемного полиорганного постковидного состояния.

В целом стратегия медицины труда в вопросах профилактики заражения COVID-19 и развития длительного постковидного состояния основана на комплексной оценке условий труда и профессионального здоровья людей различных профессий [55].

Заключение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) поставила перед системой здравоохранения в целом и медициной труда в частности ряд проблем, требующих разрешения и в постпандемическом периоде.

Новая коронавирусная инфекция рассматривается как острое инфекционное профессиональное заболевание. Однако высказываются суждения о том, что острая фаза переходит зачастую в постковидное состояние, продолжающееся в течение нескольких месяцев и лет. Своеобразное течение острого заболевания и постковидного состояния связано с особенностями коронавируса, отличающегося частыми мутациями с появлением штаммов различной контагиозности, воздействием на иммунную систему, персистенцией вируса, возможностями репликации вируса в клетках бронхолегочной системы, стойкостью к вакцинам (известны случаи инфицирования у вакцинированных).

Поражение целого ряда органов и систем организма у перенесших инфекцию требует оказания медицинской помощи силами междисциплинарной команды специалистов. Междисциплинарный подход также необходим при лечении и медицинской реабилитации постковидного состояния, причем в долгосрочной перспективе.

Заболеваемость COVID-19 чаще отмечается среди работников групп высокого риска заражения (медицинских работников и работников сферы обслуживания).

Пандемия у работников, перенесших COVID-19, сопровождалась целым рядом социальных последствий, например, нарушением профессионального здоровья со снижением работоспособности в основной профессии.

В сложившейся ситуации приоритетными являются сохранение профессионального здоровья медицинского персонала различных категорий и профессий, а также поддержание психического здоровья медицинских работников в период распространения COVID-19 и в постковидном периоде.

При решении экспертных вопросов у специалистов возникают сложности при проведении экспертизы связи заболевания и его последствий с профессией, что требует совершенствования нормативно-правовой базы, а также осуществления долговременного мониторинга производственных и непроизводственных факторов инфицирования и формирования полисистемных постковидных состояний.

«Золотым стандартом» дизайна исследования в таких случаях является формирование когорты медицинского персонала, контактировавшего и/или перенесшего COVID-19, с наблюдением за изменениями в состоянии их здоровья, с учетом возможного воздействия сопутствующих факторов риска.

Полученная в ходе исследования информация позволит в полной мере оценить последствия заражения COVID-19 для здоровья человека с учетом воздействия сопутствующих факторов (профессиональная деятельность, образ жизни, вредные привычки, отсутствие или наличие тех или иных изменений в состоянии здоровья, не связанных с изучаемым заболеванием) и послужить фактической основой для разработки соответствующими профильными научными организациями стандартов тактики медицинского обслуживания таких групп населения и профилактических мероприятий.

Перспективным является создание баз данных о работниках различных профессиональных групп, заразившихся COVID-19 в ходе выполнения своих профессиональных обязанностей. Динамический мониторинг состояния их здоровья, изучение отдаленных последствий новой коронавирусной инфекции для профессионального здоровья работников позволят оценить профессиональные риски инфицирования и создать систему управления рисками.

Литература

1. Смирнова С.С., Егоров И.А., Жуйков Н.Н. [и др.] Сравнительная оценка рисков инфицирования SARS-CoV-2 у работников медицинских организаций крупного промышленного города в период пандемии // Анализ риска здоровью. 2022;2:139–150. https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.
2. Кузьмина Л.П., Лескина Л.М., Головкова Н.П., Толмачёв Д.А., Измерова Н.И., Османова П.Ш. Риск инфицирования COVID-19 у медицинских работников клинической больницы в период пандемии // Медицина труда и промышленная экология. 2024;64(11):748-754. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-11-748-754.
3. Zhang M. Estimation of differential occupational risk of COVID-19 by comparing risk factors with case data by occupational group // American Journal of Industrial Medicine. – 2020. – Vol. 64, № 1. – P. 13-19. https://doi.org/10.1002/ajim.23199.
4. Gomez-Ochoa S.A., Franco O.H., Rojas L.Z. [et al.] COVID-19 in Health-Care Workers: A Living Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence, Risk Factors, Clinical Characteristics, and Outcomes //Am. J. Epidemiol. 2021;190(1):161–175. https://doi.org/10.1093/ aje/kwaa191.
5. Reuter M., Rigö M., Formazin M. [et al.]. Occupation and SARS-CoV-2 infection risk among 108 960 workers during the first pandemic wave in Germany // Scand J Work Environ Health 2022;48(6):446-456. https://doi.org/10.5271/sjweh.4037.
6. Beale S, Patel P, Rodger A on behalf of Virus Watch Collaborative, et al. Occupation, work-related contact and SARS-CoV-2 anti-nucleocapsid serological status: findings from the Virus Watch prospective cohort study. // Occupational and Environmental Medicine. 2022;79:729-735.
7. Bonde J.P.E., Begtrup L.M., Coggon D. [et al.].COVID-related hospital admission in spouses of partners in at-risk occupations // Scand J Work Environ Health. 2023;49(3):193-200. https://doi.org/10.5271/ sjweh.4080.
8. Mutambudzi M., Niedzwiedz C.L., Macdonald E.B. [et al.].Occupation and risk of severe Covid-19 prospective cohort study of 120 075 UK Biobank participants // Occup Environ Med. 2021;78(5): 307-314. https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106731.

9. Peters C, Dulon M, Westermann C, Kozak A, Nienhaus A. Long-Term Effects of COVID-19 on Workers in Health and Social Services in Germany. // Int J Environ Res Public Health. 2022 Jun 7;19(12):6983. https://doi.org/10.3390/ijerph19126983.
10. Lou J., Tang C., Saadat Y. [et al.] Facility design and worker justice COVID-19 transmission in meatpacking plants // American Journal of Industrial Medicine. 2023. https://doi.org/10.1002/ajim.23510.
11. Kromydas T., Demou E., Edge R.[et al.].Occupational differences in the prevalence and severity of long-COVID: analysis of the Coronavirus (COVID-19) Infection Survey// Occup Environ Med. 2023;80(10):545-552. https://doi.org/10.1136/oemed-2023-108930.
12. Wachtler B., Beese F., Demirer I. [et al.].Education and pandemic SARS-CoV-2 infections in the German working population – the mediating role of working from home] // Scand J Work Environ Health. 2024;50(3):1680177. https://doi.org/10. 5271/ sjweh. 4144.
13. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России // Медицина труда и промышленная экология. – 2019. – Т.59, №9. – С. 527-532. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-59-527-532.
14. Crook H., Raza S., Nowell J. [et al.].Long COVID- mechanisms, risk factors, and management // BMJ. – 2021. – Vol. 374. – P. n1648. https://doi.org/10.1136/bmj.n1648.
15. Атьков О.Ю., Горохова С.Г., Пфаф В.Ф. Коронавирусная инфекция – новая проблема в профессиональной заболеваемости медицинских работников // Медицина труда и промышленная экология. 2021; 61(1): 40-48. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-40-48.
16. Шпагина Л.А., Кузьмина Л.П., Котова О.С., и др. COVID-19 у медицинских работников (обзор литературы и собственные данные // Медицина труда и промышленная экология. 2021;61(1):18-26. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-1-18-26.
17. Гарипова Р.В., Стрижаков Л.А., Горблянский Ю.Ю., Бабанов С.А. Новая коронавирусная инфекция как профессиональное заболевание: сложные экспертные случаи // Медицина труда и промышленная экология. 2021;61(11):720-725. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-11-720-725.
18. Райкова С.В., Скворцова Н.В., Комлева Н.Е., Жаналиева Г.К., Райкин С.С. Опыт экспертизы связи летальных исходов от новой коронавирусной инфекции с профессией у медицинских работников. // Медицина труда и промышленная экология. 2022; 62(4):266-270. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62 -4-266-270
19. Стрижаков Л.А., Марченков Р.Е., Шоломова В.И. [и др.]. COVID-19 у медицинских работников: социально-демографические и клинические особенности при экспертизе связи заболеваний с профессией. // Профилактическая медицина. 2024;27(2):30-36. https://doi.org/10.17116/profmed20242702130.
20. Dumont-Leblond N, Veillette M, Bhérer L, Boissoneault K, Mubareka S, Yip L, Dubuis ME, Longtin Y, Jouvet P, McGeer A, Duchaine C. Positive no-touch surfaces and undetectable SARS-CoV-2 aerosols in long-term care facilities: An attempt to understand the contributing factors and the importance of timing in air sampling campaigns. // Am J Infect Control. 2021 Jun;49(6):701-706. https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.02.004.
21. Pochtovyi, A.A., Bacalin, V.V., Kuznetsova, N.A., Nikiforova, M.A., Shidlovskaya, E.V., Verdiev, B.I., Milashenko, E.N., Shchetinin, A.M., Burgasova, O.A., Kolobukhina, L.V., Smetanina, S.V., Tkachuk, A.P., Gushchin, V.A., Gintsburg, A.L. SARS-CoV-2 Aerosol and Surface Contamination in Health Care Settings: The Moscow Pilot Study. // Aerosol Air Qual. Res. 21, 2021;200604. https://doi.org/10.4209/aaqr.200604.

22. Lednicky JA, Lauzard M, Fan ZH et al. () Viable SARSCoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. // Int J Infect Dis. 2020;100:476–82.
23. Santarpia, J.L., Rivera, D.N., Herrera, V.L. et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. // Sci Rep 10, 12732 (2020). https://doi.org/10.1038/s41598-020-69286-3.
24. K.J. Linde, I.M. Wouters, J.A.J.W. Kluytmans, M.F.Q. Kluytmans-van den Bergh, S.D. Pas, C.H. GeurtsvanKessel et al. COCON Consortium, Detection of SARS-CoV-2 in Air and on Surfaces in Rooms of Infected Nursing Home Residents // Annals of Work Exposures and Health .2023;67(1):129–140. https://doi.org/10.1093/annweh/wxac056.
25. Хайтович А.В. Коронаврусы (структура генома, репликация) // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020;10(4):78-98. https://doi.org/10.37279/2224-6444-2020-10-4-78-95
26. Супотницкий М.В. COVID-19: трудный экзамен для человечества: монография. – Москва: НП ИД «Русская панорама», «СПСЛ», 2021. – 256 с. – ISBN 978-5-93165-476-8.
27. Aschwanden C. Five reasons why COVID-19 herd immunity is probably impossible // Nature. – 2021-03-18-vol 591, iss 7851- P 520-522. https://doi.org/10.1038 /d41586-021-00728-2.
28. Бухтияров И.В., Землякова С.С. Медицинская деятельность в системе охраны здоровья работающих граждан в Российской Федерации. // Медицина труда и промышленная экология. 2022;62(6):362-376. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-6-362-376.
29. Козлова И.И., Остапенко Н.А., Сисин Е.И., Голубкова А.А. К изучению обстоятельств инфицирования SARS-COV-2 сотрудников медицинских организаций // Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2020): сб. тезисов VIII конгр. с междунар. участием (25-27 ноября 2020 г., Москва) / под ред. В.Г. Акимкина. – Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2020. – С. 60-61. – URL: https://expodata.info/wp-content/uploads/2020/11/Tezisy-ISMP-dlya-razmeshheniya-na-sayte.pdf.
30. Mhango M., Dzobo M., Chitungo I. [et al.].COVID-19 Risk Factors Among Health Workers: A Rapid Review // Safety and Health at Work. – 2020. – Vol. 11, № 3. – P. 1-4. https://doi.org/10.1016/j.shaw.2020.06.001.
31. Nguyen L.H., Drew D.A., Graham M.S. [et al.]. Risk of COVD-19 among frontline healthcare workers and the general community: a prospective cohort study // Lancet Public Health. 2020; 9 (5): e475-e83. https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20084111.
32. Ranney, M. L. Critical supply shortages-the need for ventilators and personal protective equipment during the Covid-19 pandemic / M. L. Ranney, V. Griffeth, A. K. Jha // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. e41. https://doi.org/10.1056/NEJMp2006141.
33. Tan Z., Khoo D.W.S., Zeng L.A ., Tien J.C., Lee A.K.Y., Ong Y.Y. et al. Protecting health care workers in the front line: Innovation in COVID-19 pandemic. // J. Glob .Health. 2020;10(1):010357. https://doi.org/10.7189/jogh.10.010357.
34. Lan F.Y., Wei C.F., Hsu Y.T., Christiani D.C., Kales S.N. Work-related COVID-19 transmission in six Asian countries /areas:A follow-up study. // PLoS One. 2020;15(5):e233588. https://doi.org/0.1371/journal. pone.0233588cvultnjgjdnjh.
35. Koh D. Occupational risks for COVID-19 infection /D. Koh // Occup Med (Lond). 2020;70(1):3-5. https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa036.
36. Moriatry L.F., Plucinski M.M., Marston B.J. [et al.]. Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships – worldwide, February – March 2020 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2020. – Vol. 69, № 12. – P. 347-352. https://doi.org/0.15585/mmwr.mm6912e3.

37. Buccuni F., Rondinone B.M., Buresti G. [et al.]. COVID -19 Occupationa Risk Incidence and Working Sectord Involved During the Pandemic in Italy // Safety and Health at Work. 2023; 14(4): 398-405. https://doi.org/10.1016/j.shaw.2023.10.011.
38. Khan, Sher Ali; Hopkins, L. Olivia. Exposure Profile of Healthcare Personnel Infected with COVID-19 in a Tertiary Care Hospital. A Brief Report. // Journal of Occupational and Environmental Medicine: November 4, 2022 – Volume – Issue – 10.1097/JOM.0000000000002748 https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002748.
39. Maltezou HC, Dedoukou X, Tseroni M, Tsonou P, Raftopoulos V, Papadima K, Mouratidou E, Poufta S, Panagiotakopoulos G, Hatzigeorgiou D, Sipsas N. SARS-CoV-2 Infection in Healthcare Personnel With High-risk Occupational Exposure: Evaluation of 7-Day Exclusion From Work Policy. // Clin Infect Dis. 2020 Dec 15;71(12):3182-3187. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa888.
40. Oda G., Sharma A., Lucero-Obusan C., Schirmer P., Sohoni P.,Holodniy M. COVID-19 Infections Among Healthcare Personnel in the United States Veterans Health Administration, March to August, 2020. // Journal of Occupational and Environmental Medicine 63(4): p 291-295, April 2021. | https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002109.
41. Morgan R, Tan HL, Oveisi N, Memmott C, Korzuchowski A, Hawkins K, Smith J. Women healthcare workers' experiences during COVID-19 and other crises: A scoping review. // Int J Nurs Stud Adv. 2022 Dec; 4:100066. https://doi.org/10.1016/j.ijnsa.2022.100066.
42. Magnusson K., Nygård Karin, Methi Fredrik, Vold Line, Telle Kjetil. Occupational risk of COVID-19 in the first versus second epidemic wave in Norway, 2020/ K.Magnusson, K. Nygård, F. Methi, L.Vold , K. Telle // Euro Surveill. 2021; 26(40):pii=2001875. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.40.2001875.
43. Dyal JW, Grant MP, Broadwater K, et al. COVID-19 Among Workers in Meat and Poultry Processing Facilities – 19 States, April 2020. // MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:557–561. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6918e3.
44. Middleton J, Reintjes R, Lopes H. Meat plants – a new front line in the covid-19 pandemic // BMJ 2020; 370 :m2716 https://doi.org/10.1136/bmj.m2716.
45. Pokora R, Kutschbach S, Weigl M, Braun D, Epple A, Lorenz E, et al. (2021) Investigation of superspreading COVID-19 outbreak events in meat and poultry processing plants in Germany: A cross-sectional study. // PLoS ONE 16(6): e0242456. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242456.
46. Панова И.В., Землякова С.С., Горблянский Ю.Ю., Шитова Н.В., Захарченко О.П.К оценке риска профессионального инфицирования COVID-19 медицинских работников. // Медицина труда и промышленная экология. 2023; 63(11): 730-734. https://doi.org/10.31089/ 1026-9428-2023-63-11-730-734.
47. Descatha A., Fadel M., Sembajwe G., Peters S., Evanoff B.A. Job-Exposure Matrix: A useful Tool for incorporating Workplace Exposure Data into Population Health Research and Practice. // Frontiers in Epidemiology. 2022. 2: 857316. https://doi.org/10.3389/fepid.2022. 857316.
48. Burdorf F., Rugulies R. The importance of occupation in the development of the COVID-19 pandemic. // Scand J Work Environ Health. 2023; 49(4): 231-233. https://doi .org/10.5271/sjweh.4094.
49. V.Schlünssen, J.B. du Prel, M. van Tongeren, L. Godderis, M. C Turner, D. McElvenny OMEGA-NET COVID-19 Questionnaire Subtask Group, Development of Harmonized COVID-19 Occupational Questionnaires // Annals of Work Exposures and Health. 2023; 67(1):4-8, Volume 67, Issue 1, January 2023, Pages 4–8, https://doi.org/10.1093/annweh/wxac044.

50. Kauppinen T.P., Mutanen P.O., Seitsamo J.T. Magnitude of misclassification bias when using a job-exposure matrix. [Internet]. // Scandinavian Journal of Work Environment & Health 1992 Apr; 18(2): 105-112. https://doi.org/10.5271/sjweh.1604.
51. I. Eekhout, M. van Tongeren, N. Pearce, K.M. Oude Hengel The impact of occupational exposures on infection rates during the COVID-19 pandemic: a test-negative design study with register data of 207 034 Dutch workers //Scand J Work Environ Health. 2023;49(4):259-270. https://doi.org/10.5271/sjweh.4086.
52. Bukhtiyarov I.V., Tikhonova G.I., Churanova A.N., Gorchakova T.Yu. Temporal disability of employees in the Russian Federation // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. – 2022. – T. 61, № 1. – S. 4-18.
53. Тихонова Г.И., Першин С.Е., Горчакова Т.Ю. COVID-19: гендерные особенности заболеваемости и смертности населения трудоспособного возраста // Материалы 17 Российского национального конгресса с международным участием «Профессия и здоровье», 26–29 сентября 2023 года, г. Нижний Новгород. — М.: НКО АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ».
54. Горблянский Ю.Ю., Березина З.И., Гарипова Р.В., Конторович Е.П., Понамарева О.П., Рамазанова Э.Р. Медико-социальные аспекты профессионального здоровья работников с постковидным синдромом (тематический обзор) // Медицина труда и промышленная экология. 2022;62(9):601-615. https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-9-601-615.
55. Горблянский Ю.Ю., Рамазанова Э.Р., Конторович Е.П., Понамарева О.П. Задачи медицины труда в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). // Медицинский вестник Юга России. 2023;14(1):101-111. https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-1-101-111.
56. Wilensky, G. R. The COVID-19 Pandemic and the US Health Care Workforce / G. R. Wilensky // JAMA Health Forum. – 2022. – Vol. 3, № 1. – P. e220001. – URL: https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.0001.
57. Bach K. New data shows long Covid is keeping as many as 4 million people out of work. Brookings. August 24, 2022. Accessed May 10, 2023. https:// www. brookings.edu/research/new-data-shows-long-covid-is-keeping-as-many-as-4 million-people-out-of-work.
58. Никифоров Г.С., Шингарев С.М. Психология профессионального здоровья как актуальное научное направление. // Психологический журнал.2015;36(2):44-64.
59. Ilmarinen J.E. Promoting Active Ageing in the Workplace European Agency for Safety and Health at Work 2012. – URL: https://osha.europa.eu/en/publications/promoting-active-ageing-workplace.
60. Tuomi K., Ilmarinen J., Jahkola A. et al. Work Ability Index – 2nd rev. ed. – Helsinki: Finnish Institute of Occupational Health, 1998. – 30 p.
61. Fassi M. EI, Bocquet V., Majery N., Lair M., Couffignal S., Mairiaau P. Work ability assessment in a worker population: comparison and determinants of Work Ability Index and Work Ability score. // BMC Public Health 2013; 13: 305.
62. Трубецков А.Д., Каменева А.Д. Использование индекса трудоспособности (Work Ability Index) в медицине труда (обзор литературы). // Гигиена и санитария. 2022;101(6):645-648. https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-6-645-648.
63. Evans R.A., McAuley H., Harrison E.M., Shikotra A., Singapuri A., Sereno M. [et al.]. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. // Lancet Respir Med. 2021;9(11):1275-1287. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0.

64. Buttery S., Philip K.E.J., Williams P., Fallas A., West B., Cumella A. [et al.]. Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey. // BMJ Open Respir Res. 2021;8(1):e001075. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001075.
65. Castanares-Zapatero D, Kohn L, Dauvrin M, [et al]. Long COVID: Pathophysiology – epidemiology and patient needs. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2021. // KCE Reports 344. D/2021/10.273/31
66. Semple S., Cherrie J.W. Covid-19: Protecting Worker Health. // Ann Work Expo Health. 2020;64(5):461-464. https://doi.org/10.1093/annweh/wxaa033.
67. Burdorf A., Porru F., Rugulies R. The COVID-19 (Coronavirus) pandemic: Consequences for occupational health. // Scand J Work Environ Health. 2020;46(3):229-230. https://doi.org/10.5271/sjweh.3893.
68. Shan G., Wang S., Wang W., Guo S., Li Y. Presenteeism in Nurses: Prevalence, Consequences, and Causes From the Perspectives of Nurses and Chief Nurses. // Front Psychiatry. 2021;11:584040. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.584040.
69. Bonner C. Long COVID and Chronic Conditions in the US Workforce. Prevalence, Productivity Loss, and Disability /C. Bonner, S-L. Ghouralal // J Occup Environ Med. 2024;66(3):e42-e43. https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000003026.
70. Hiang L.S., Cheng L.Y., Zaki A. [et al.]. Effect of Long COVID on Work Performance and Annual Monetary Loss Among Infected Yealth Care Workers at a Tertiary Hospinal in Malaysia// // Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2025;67(1):44-50. https://doi.org/10.1097/JOM0000000000003256.
71. Худова И.Ю., Улумбекова Г.Э. «Выгорание» у медицинских работников: диагностика, лечение, особенности в эпоху COVID-19//ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. 2021; 7(1);42-62. DOI: https://doi .org/10.33029/ 2411-8621-2021-7-1-41-62
72. Maben, J. Covid-19: supporting nurses´ psychological and mental health / J. Maben, J. Bridges // J. Clin. Nurs. – 2020. – Vol. 29, № 15-16. – P. 2742-2750. https://doi.org/10.1111/jocn.15307.
73. L. Luceño-Moreno, B. Talavera-Velasco, Y. Garcia-Albuerne [et al.] Symptoms of Posttraumatic Stress, Anxiety, Depression, Levels of Resilience and Burnout in Spanish Health Personnel during the COVID-19 Pandemic // Int J Environ Res Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 15. – P. 5514. https://doi.org/10.3390/ijerph17155514.
74. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R. [et al.] Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up // Brain Behav Immun. – 2021. – Vol. 94. – P. 138-147. – URL: https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021
75. Костенко Е.В., Енеева М.А., Петрова Л.В., Погонченкова И.В. Когнитивные нарушения и нейропсихиатрические последствия, связанные с COVID-19 // Доктор Ру. 2021; 20(5):6-12. https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-5-6-12.
76. Захаров В.В., Громова Д.О., Эдильгиреева Л.А., Садуллаева Т.А. Когнитивные и астенические расстройства после COVID-19 // РМЖ.2022;4:15-19.
77. Радоуцкая Е.Ю., Лозовик Л.Ю., Шмыгун М.В.[и др.]. Когнитивные нарушения в структуре постковидного синдрома у пациентов с профессиональной патологией // Медицина труда и экология человека. 2023; 4:50-62 https://doi.org/10.24412/2411-3794-2023-10404.
78. Q. Chen, M. Liang, Y. Li [et al.] Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak // Lancet Psychiatry. – 2020. – Vol. 7. – P. 15-16. DOI: https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30078-X.

79. Simms, A. The impact of having inadequate safety equipment on mental health / A. Simms, N. T. Fear, N. Greenberg // Occup Med (Lond). – 2020. – Vol. 70, № 4. – P. 278-281. https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa101.
80. Smith B.W., Dalen J., Wiggins K. [et al.] The Brief Resilience Scale: Assessing the ability to bounce back // Int. J. Behav. Med. – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 194-200. https://doi.org/10.1080/10705500802222972.
81. Rangachary P.L., Woods J. Preserving organizational resilience patient safety and staff retention during COVID-19 requires a holistic consideration of the psychological safety of healthcare workers // Int J Environ Res Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 12. – P. 4267. https://doi.org/10.3390/ijerph17124267.
82. Michaels D., Wagner G.R., Ryan L. Lessons From COVID-19 for Protecting Workers in the Next Pandemic JAMA. Published online June 16, 2023. https://doi.org/10.1001/jama.2023.8229.
83. Kimball A. Hatfield K.M., Arons M. [et al.] Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility – King County, Washington, March 2020 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2020. – Vol. 69, № 13. – P. 377-381. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1.
84. Mizumoto K., Kagaya K., Zarebski A. [et al.] Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess Cruise ship, Yokohama, Japan // Euro Surveill. – 2020. – Vol. 25, № 10. – P. 2000180. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180.
85. Kangqi Ng, Beng Hoong Poon, Troy Hai Kiat Puar, et al. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. // Ann Intern Med.2020;172:766-767. [Epub 16 March 2020]. https://doi.org/10.7326/L20-0175.
86. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, Xu K, Perkins KM, Resseger H, Magill S, Verani JR, Jain S, Acosta M, Epson E. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient – Solano County, California, February 2020. // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 17;69(15):472-476. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e5.
87. Конюхов А.В., Герегей А.М., Лемешко В.И. Особенности теплового состояния медицинских работников при использовании средств индивидуальной защиты от биологических факторов. // Медицина труда и промышленная экология. 2020;60(11):801-803.
88. Rosner E. Adverse Effects of Prolonged Mask Use among Healthcare Professionals during COVID-19. // J Infect Dis Epidemiol. 2020. 6:130. https://doi.org/10.23937/2474-3658/1510130.
89. Kumar Shubhanshu, Singh, A. Prolonged Use of n95 Mask a Boon or Bane to Healthcare Workers During Covid–19 Pandemic. // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2022. 74 (Suppl 2), 2853–2856. https://doi.org/10.1007/s12070-021-02396-0.
90. Keith J. Ruskin, Anna Clebone Ruskin, Brian T. Musselman, Jaime Rivas Harvey, Thomas E. Nesthus, Michael O'Connor; COVID-19, Personal Protective Equipment, and Human Performance. // Anesthesiology 2021;134:518–525. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003684.
91. Liu, Y., Zhao, H., Chen, H., Li, X., Ran, C., Sun, H., & Wang, L. (2023). Does mask wearing affect skin health? An untargeted skin metabolomics study. // Environment International, 178, 108073.

92. Pavia C.S. Hesitancy to get vaccinated against COVID-19 and how it might be overcome / C.S. Pavia // In book COVID-19: Biomedical Perspectives.Methods in Microbiology. 2021;50:223-231. https://doi.org/10.1016/bs. Mim.2021.10.001.
93. Takuva S, Takalani A, Garrett N, et al. Thromboembolic events in the South African Ad26. COV2.S vaccine study. // N Engl J Med 2021;385:570-1.
94. Schultz NH, Sørvoll IH, Michelsen AE, et al. Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. // N Engl J Med 2021;384:2124-2130.
95. Mushtaq HA, Khedr A, Koritala T, Bartlett BN, Jain NK, Khan SA. A review of adverse effects of COVID-19 vaccines. // Infez Med. 2022 Mar 1;30(1):1-10. https://doi.org/10.53854/liim-3001-1.

Приложение 1.

МАТРИЦА БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ

Определение оценок риска, предоставляемых COVID-19-JEM и NWCS-COVID-19 для всех измерений

	Размеры (описание)	**Оценка риска**	**Определения COVID-19-JEM**	**Определения NWCS-COVID-19**
1	**2**	**3**	**4**	**5**
Риск передачи	Количество контактов (количество контактов в непосредственной близости)	Риска нет	Надомники, не работающие с другими надомниками	Надомники или отсутствие контактов
		Низкий риск	Менее 10 контактов в день	Количество контактов <10
		Средний риск	От 10 до 30 контактов в день	Количество контактов ⩾10 и ⩽30
		Высокий риск	Более 30 контактов в день	Количество контактов >30
	Характер контактов (население, коллеги, или пациенты с COVID-19)	Риска нет	Надомники, не работающие с другими надомниками	Надомники или отсутствие контактов
		Низкий риск	Работа только в рабочих помещениях с коллегами	Только в контакте с коллегами и руководителями
		Средний риск	Работа в рабочих помещениях с населением	В контакте с населением
		Высокий риск	Работа на рабочих местах с пациентами с подозрением на COVID-19 или с диагностированным COVID-19	При контакте с пациентами с подозрением на COVID-19
	Загрязненные рабочие места. Риск, связанный с загрязненными рабочими поверхностями и материалами	Риска нет	Надомники, не работающие с другими надомниками	Надомники или отсутствие зараженных рабочих мест
		Низкий риск	Люди часто обмениваются материалами / поверхностями с коллегами (>10 раз в день)	Совместное использование потенциально зараженного рабочего места только с коллегами/руководителями
		Средний риск	Люди иногда обмениваются материалами/поверхностями с пациентами (<10 раз в день)	—
		Высокий риск	Люди часто обмениваются материалами/поверхностями с пациентами (>10 раз в день)	Совместное использование потенциально зараженного рабочего места с клиентами/пациентами/ студентами/пассажирами

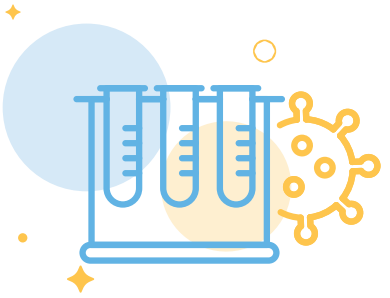
Определение оценок риска, предоставляемых COVID-19-JEM и NWCS-COVID-19 для всех измерений
(продолжение)

	Размеры (описание)	Оценка риска	Определения COVID-19-JEM	Определения NWCS-COVID-19
1	2	3	4	5
Риск передачи	Место работы (в помещении или на улице)	Риска нет	Надомники	Надомники
		Низкий риск	Работа в основном на улице	Работа вне помещения
		Средний риск	Работа частично внутри (1–4 часа в день)	—
		Высокий риск	Работа в основном внутри помещения (более 4 часов в день)	Работа внутри помещения
Факторы, снижающие риск	Социальная дистанция (возможность соблюдать социальную дистанцию не менее 1 м)	Риска нет	Надомники, не работающие с другими надомниками	Надомники
		Низкий риск	Всегда сохранять социальную дистанцию	Постоянное сохранение дистанции
		Средний риск	Не всегда удается поддерживать социальную дистанцию	Иногда или частое сохранение дистанции при контактах
		Высокий риск	Никогда не удается поддерживать социальную дистанцию	Несоблюдение дистанции как с коллегами, руководителями, так и с клиентами
	Средства индивидуальной защиты (необходимость и использование маски)	Риска нет	Надомники, не работающие с другими надомниками	Надомники
		Низкий риск	Ношение маски для лица на рабочем месте	Всегда носить средства индивидуальной защиты
		Промежуточный риск	Ношение маски лицевой маски на рабочем месте	Иногда или частое ношение средств индивидуальной защиты
		Высокий риск	Участие в мероприятиях в непосредственной близости от других людей, которые не могут носить маски	Неиспользование средств индивидуальной защиты
Работа, связанная с риском	Нестабильность доходов (доля нестабильности доходов из-за пандемии)	Риска нет	<1%	—
		Низкий риск	1–10%	—
		Средний риск	11–25%	—
		Высокий риск	>25%	—
	Мигранты (доля мигрантов)	Риска нет	<1%	—
		Низкий риск	1–10%	—
		Средний риск	11–25%	—
		Высокий риск	>25%	—

Примечание.
* Исследование NWCS COVID-19 не содержит следующих параметров: «доля нестабильности доходов» и «доля мигрантов». Данных NWCS COVID-19 недостаточно для различения среднего и высокого риска по следующим параметрам: «загрязненные рабочие места» и «место работы в помещении или на улице».

Вернуться к содержанию

Глава 3.
Изменение коагулирующих свойств крови у больных с COVID-19



3.1. Гемостаз при COVID-19

Шахиджанов Сослан Сергеевич, научный сотрудник лаборатории биофизики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории физиологии и биофизики клетки ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», ORCID: 0000-0002-5677-8052

Филиппова Анна Евгеньевна, научный сотрудник лаборатории биофизики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, научный сотрудник лаборатории физиологии и биофизики клетки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, ORCID: 0000-0001-9479-1744

Бовт Елизавета Андреевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории биофизики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории физиологии и биофизики клетки ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», ORCID: 0000-0003-4724-8647

Серегина Елена Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинического гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов гемостаза ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», ORCID: 0000-0002-7534-3863

Кольцова Екатерина Михайловна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ученый секретарь ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», ORCID: 0000-0003-0167-6726

Губкин Андрей Владимирович, к.м.н., главный гематолог ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» имени Н.А. Семашко», ORCID: 0000-0003-3698-7751

Царенко Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7065-5331

Васильева Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, президент ГБУЗ «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», ORCID: 0000-0003-4111-0874

Калинская Анна Ильинична, д.м.н., заведующий кардиологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», ORCID: 0000-0003-2316-4238

Духин Олег Арменович, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с острым инфарктом миокарда ГБУЗ «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», ORCID: 0000-0003-2278-1154

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2322-5734

Карамзин Сергей Сергеевич, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов гемостаза ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», ORCID: 0000-0002-1347-8463

Спиридонов Илья Сергеевич, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов гемостаза ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», ORCID: 0000-0001-7514-0559

Серебрийский Илья Исаакович, старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов гемостаза ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», ORCID: 0000-0002-8762-8831

Липец Елена Николаевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов гемостаза ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», ORCID: 0000-0001-6830-6071

Проценко Денис Николаевич, д.м.н., доцент, директор ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», ORCID: 0000-0002-5166-3280

Пантелеев Михаил Александрович, член-корреспондент РАН, д.ф.-м.н., директор ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», заведующий лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8128-7757

Атауллаханов Фазоил Иноятович, академик РАН, д.б.н., научный руководитель ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», ORCID: 0000-0003-3403-181X

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, научный руководитель Института материнства и детства РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1643-5960

Коронавирусная инфекция характеризуется высокой летальностью и частотой тромбоэмболических осложнений [5, 6, 8, 12, 13, 17, 20]. Использование антикоагулянтов в форме низкомолекулярных гепаринов (НМГ) позволило снизить риски смерти и развития тромбоза [21, 24], но они все равно оставались значительными: у тяжелобольных частота тромботических осложнений могла превышать 25% [23].

Стандартные коагулологические тесты оказались малочувствительными к нарушениям состояния гемостаза при этой инфекции [2, 11, 15, 20, 25], усложняя оценку клинической картины и делая невозможной коррекцию дозировок НМГ по лабораторным показаниям. Интегральные методы оценки состояния свертывания, например, тест «Тромбодинамика» и тромбоэластография (ТЭГ), обладают лучшей чувствительностью к нарушениям коагуляции, и, в отличие от стандартных методов, могут использоваться для мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии [1, 9, 10, 14, 18]. Это делает их перспективными при лечении пациентов с коронавирусной инфекцией.

Данное исследование посвящено сравнительному анализу показателей системы гемостаза у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести и изучению динамики его состояния. Для этого мы использовали различные методы оценки состояния системы свертывания, в том числе интегральные.

Проект выполнялся на базе семи московских клиник, в нем участвовало 4032 пациента с коронавирусной инфекцией, из которых 3503 подошли под критерии включения. Мы исследовали показатели гемостаза при поступлении и далее с интервалом в 2–4 дня. Все пациенты получали НМГ в ходе исследования.

В основном образцы крови отбирали за 1 час перед введением НМГ, когда их фармакологическая активность была близка к минимальной. Например, при введении НМГ дважды в сутки отбирали кровь через 11 часов после введения препарата. Часть образцов отбирали на пике фармакологического действия НМГ (через 3–4 часа после введения препарата); в тексте далее отмечено, если образцы были взяты на пике.

Мы выделили три группы пациентов. В первую группу мы включили пациентов, находившихся только в терапевтических отделениях (ТО). Во вторую группу мы включили пациентов, которым понадобилась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), но исход госпитализации был благополучным. В третью группу мы включили всех умерших пациентов; в нашем исследовании все умершие пациенты были госпитализированы в ОРИТ. Пациентов первой группы мы считали среднетяжелыми, вторую и третью группу относили к тяжелобольным.

Характеристика групп пациентов приведена в *таблице 1*. Можно отметить отягощенный коморбидный фон и более высокие риски тромботических осложнений у тяжелобольных.

Характеристики когорты и лабораторные показатели при поступлении соответствовали тем, что обычно наблюдаются у госпитализированных пациентов с COVID-19: пожилые пациенты, мужчины и лица с отягощенным коморбидным фоном чаще имели тяжелую форму заболевания [3, 19, 22]. Частота венозных и артериальных тромбоэмболий в нашей выборке была схожа с результатами других исследований [23].

***Таблица 1*. Характеристика пациентов исследования по группам**

	ОРИТ				ТО	p, ОРИТ/ТО	Все пациенты
	Всего	Выписка	Летальный исход	p, выписка/смерть	Выписка		
Число пациентов	1536	739	797	-	1967	-	3503
Муж. пол	751 (49%)	382 (52%)	369 (46%)	<0,05	945 (48%)	НД	1696 (49%)
Возраст, годы	68 (58–78)	64 (54–72)	72 (63–82)	<0,01	62 (52–72)	<0,01	65 (55–74)
Вес, кг	85 (75–98)	87 (76–100)	82 (72–95)	<0,01	81 (72–95)	<0,01	84 (74–97)
ИМТ	29 (26–34)	29 (26–35)	29 (25–33)	<0,05	28 (25–32)	<0,05	29 (25–33)
Дней в стационаре	13 (8–20)	16 (11–23)	11 (7–17)	<0,01	9 (7–13)	<0,01	11 (7–15)
Сопутствующие заболевания							
Гипертония	1201 (78%)	533 (72%)	668 (84%)	<0,01	1020 (52%)	<0,01	2221 (64%)
Диабет	482 (31%)	207 (28%)	275 (35%)	<0,01	360 (18%)	<0,01	842 (24%)
Ожирение	373 (24%)	186 (25%)	187 (23%)	НД	138 (7%)	<0,01	511 (15%)
ХБП	358 (23%)	128 (17%)	230 (29%)	<0,01	171 (9%)	<0,01	529 (15%)
Мерцательная аритмия	314 (21%)	120 (16%)	194 (24%)	<0,01	200 (10%)	<0,01	514 (15%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	222 (15%)	79 (11%)	143 (18%)	<0,01	144 (7%)	<0,01	366 (11%)
Злокачественная опухоль	174 (11%)	50 (7%)	124 (16%)	<0,01	126 (6%)	<0,01	300 (9%)
Астма или ХОБЛ	45 (3%)	20 (3%)	25 (3%)	НД	96 (5%)	<0,01	141 (4%)

Примечание. **ИМТ** – индекс массы тела, **ХБП** – хроническая болезнь почек, **ХОБЛ** – хроническая обструктивная болезнь легких, **НД** – статистически незначимо. Количественные показатели выражены медианой и нижним и верхними квартилями.

Оценка состояния системы гемостаза стандартными коагулологическими тестами

При поступлении активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) было в норме у большинства пациентов во всех группах; протромбиновое время (ПВ) было слегка удлинено, а международное нормализованное отношение (МНО) находилось на верхней границе нормы; тромбиновое время было в норме (*табл. 2*).

Динамика АЧТВ и ПВ представлена на *рисунке 1*. Среднетяжелые пациенты и тяжелобольные в основном имели нормальные показатели АЧТВ все время госпитализации, а у умерших пациентов наблюдалось постепенное, но незначительное удлинение, указывая на возможную коагулопатию потребления. Значимых изменений ПВ зафиксировано не было: у выписавшихся пациентов ПВ было вблизи верхней

Таблица 2. Лабораторные показатели при поступлении в стационар

	ОРИТ				ТО	p, ОРИТ/ТО	Все пациенты
	Всего	Выписка	Летальный исход	p, выписка/смерть	Выписка		
Коагулограмма							
АЧТВ, сек	30,4 (27,4–33,9)	30,6 (27,4–33,9)	30,3 (27,4–33,8)	НД	30,9 (28,7–33,5)	<0,01	30,7 (28,1–33,7)
ПВ, сек	13,4 (12,4–14,9)	13,5 (12,5–14,7)	13,4 (12,4–15,0)	НД	13 (12,0–14,3)	<0,01	13,2 (12,2–14,5)
МНО	1,2 (1,1–1,3)	1,2 (1,1–1,3)	1,2 (1,1–1,3)	НД	1,1 (1,0–1,3)	<0,01	1,2 (1,1–1,3)
Тромбиновое время, сек	13,9 (12,9–15,0)	13,6 (12,7–14,7)	14,1 (13,0–15,4)	<0,01	15,1 (13,6–18,8)	<0,01	14,3 (13,1–16,4)
Фибриноген							
Фибриноген, г/л	6,1 (4,8–7,5)	6,2 (4,9–7,7)	6,0 (4,6–7,3)	<0,05	5,3 (4,3–6,6)	<0,01	5,6 (4,5–6,9)
Фибриноген, >1 ВПН	87%	88%	86%	НД	81%	<0,01	84%
Тромбоциты							
Количество тромбоцитов, 10^9/л	190 (144–249)	201 (153–264)	182 (135–232)	<0,01	204 (163–258)	<0,01	197 (154–255)
Тромбоциты, <50×10^9/л	1%	1%	2%	НД	0%	<0,01	1%
Тромбоциты, 50–100×10^9/л	6%	4%	8%	<0,01	2%	<0,01	4%
Общий анализ крови							
RBC, 10^{12}/л	4,5 (4,1–4,9)	4,6 (4,2–5,0)	4,4 (4,0–4,9)	<0,01	4,7 (4,3–5,0)	<0,01	4,6 (4,2–5,0)
WBC, 10^9/л	7,2 (5,2–10,6)	7,1 (5,3–10,2)	7,2 (5,1–11,0)	НД	5,8 (4,5–7,7)	<0,01	6,2 (4,7–8,8)
NEUT, 10^9/л	5,4 (3,6–8,7)	5,3 (3,8–8,1)	5,5 (3,4–9,2)	НД	4,2 (3,0–5,9)	<0,01	4,6 (3,2–6,9)
LYMP, 10^9/л	0,8 (0,5–1,2)	0,9 (0,6–1,3)	0,7 (0,5–1,1)	<0,01	1,1 (0,8–1,5)	<0,01	1,0 (0,7–1,4)
Прочие показатели							
С-реактивный белок, мг/л	108,6 (51,5–176,6)	99,1 (44,9–157,9)	117,8 (60,5–190,8)	<0,01	40,2 (14,2–80,0)	<0,01	64,7 (23,3–122,5)
Ферритин, нг/мл	583,8 (299,0–1096,9)	513,1 (236,7–979,1)	691,8 (378,0–1249,5)	<0,01	384,5 (184,0–737,5)	<0,01	500,0 (224,2–902,0)
Антитромбин III, %	86,0 (60,0–101,0)	88,0 (68,0–102,0)	72,0 (55,5–86,2)	НД	84,4 (83,5–106,8)	НД	85,2 (68,8–101,2)
D-димер, нг/мл	1138 (603–2355)	944 (504–2009	1290 (750–2603)	<0,01	471 (262–885)	НД	672 (332–1414)

Примечание: **ВПН** – верхний предел нормы. Количественные показатели выражены медианой и нижним и верхними квартилями; n=3503.

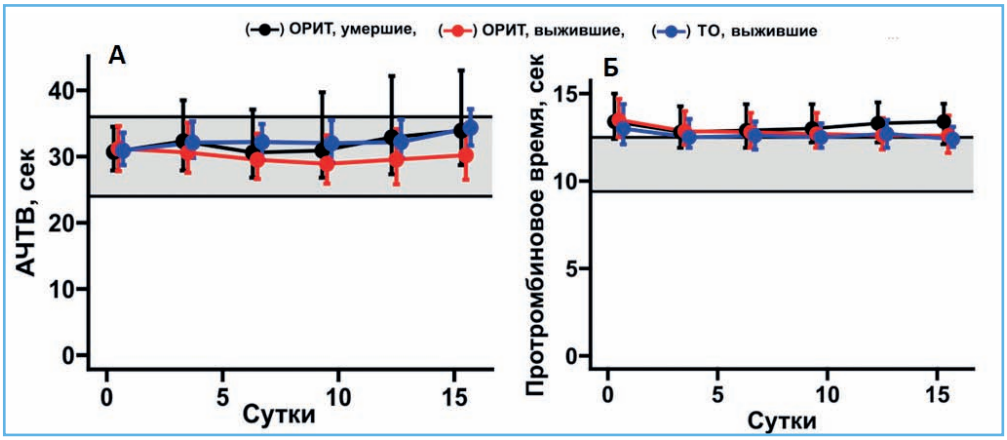


Рисунок 1. Динамика АЧТВ (слева) и ПВ (справа) в трех группах. Норма показана серой областью

границы нормы, а у умерших пациентов также наблюдалось постепенное, но незначительное удлинение.

Таким образом, анализ полученных данных АЧТВ и ПВ позволяет сделать вывод, что эти тесты не чувствительны к изменению состояния гемостаза у пациентов с коронавирусной инфекцией.

При поступлении у большинства пациентов (84%) уровень фибриногена превышал верхнюю границу нормы (*табл. 2*). У пациентов, поступивших в ОРИТ, частота повышенных значений фибриногена была значительно больше, чем среди пациентов, направленных в терапевтические отделения: 6,1 г/л против 5,3 г/л.

Динамика концентрации фибриногена зависела от продолжительности пребывания в стационаре и тяжести клинического состояния пациентов. У большинства из них наблюдалось снижение уровня фибриногена (*рис. 2*). При этом у выживших концентрация фибриногена возвращалась к верхней границе нормальных значений.

Для оценки связи между высокими значениями фибриногена и риском развития тромботических осложнений (*рис. 3*) были проанализированы данные УЗИ и КТ-ангиографии пациентов, включая случаи венозного тромбоза (ВТ), ТЭЛА и артериальных тромбозов (АТ). Несмотря на то, что уровень фибриногена во всех группах был выше нормы, достоверных различий между ними не обнаружено, и связь между концентрацией фибриногена и развитием тромбообразования не была выявлена [1].

Подводя итог, можно отметить, что у большинства пациентов с COVID-19 наблюдалось повышение концентрации фибриногена, однако этот показатель, вероятно, не являлся надежным индикатором состояния системы гемостаза.

Динамика гематологических показателей

При поступлении у большинства пациентов уровень тромбоцитов находился в норме (*табл. 2*). У пациентов терапевтических отделений при поступлении количество тромбоцитов было выше, чем у поступивших в ОРИТ (204 против 190×10^9 клеток/л). Уровень тромбоцитов у выписанных пациентов ОРИТ был выше, чем у умерших.

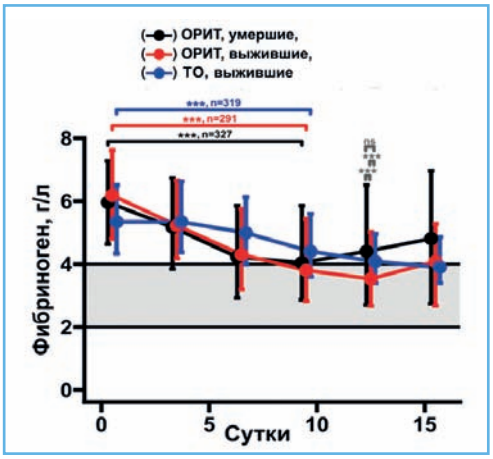
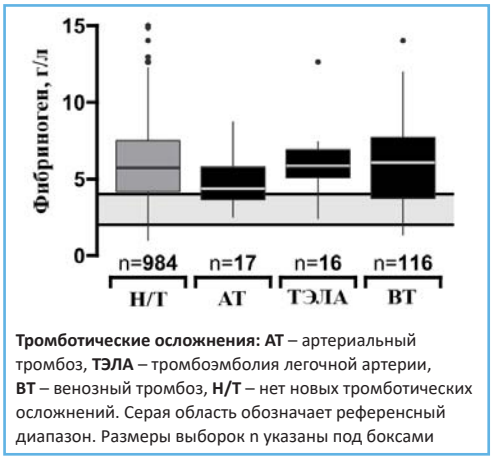


Рисунок 2. Динамика концентрации фибриногена в трех группах



Тромботические осложнения: АТ – артериальный тромбоз, **ТЭЛА** – тромбоэмболия легочной артерии, **ВТ** – венозный тромбоз, **Н/Т** – нет новых тромботических осложнений. Серая область обозначает референсный диапазон. Размеры выборок n указаны под боксами

Рисунок 3. Уровни фибриногена перед обнаружением новых тромботических осложнений

У 4% пациентов при поступлении была отмечена средняя тромбоцитопения (50–100×10^9 клеток/л). Эти пациенты поступали как в терапевтические отделения, так и в отделения реанимации, но чаще она наблюдалась у тяжелобольных. Тяжелая тромбоцитопения (менее 50×10^9 клеток/л) наблюдалась у 1% пациентов.

Динамика количества тромбоцитов в крови в зависимости от тяжести клинического состояния представлена на *рисунке 4*. На 5–7-е сутки лечения у выживших пациентов в ОРИТ уровень тромбоцитов стабилизировался и достигал среднего значения нормы, в то время как у впоследствии не выживших пациентов он продолжал оставаться на нижней границе нормы. У пациентов терапевтических отделений на 11–13-е сутки фиксировалось наибольшее количество тромбоцитов [1]. У выживших пациентов ОРИТ уровень тромбоцитов в этот период был выше, чем у пациентов с летальным исходом.

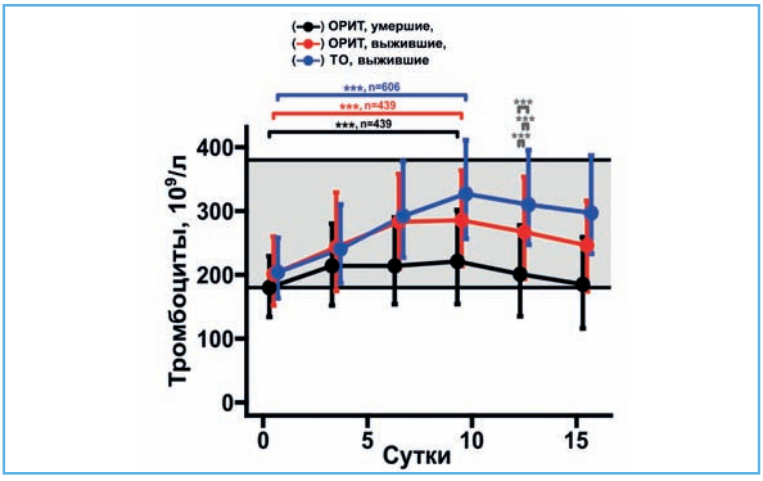
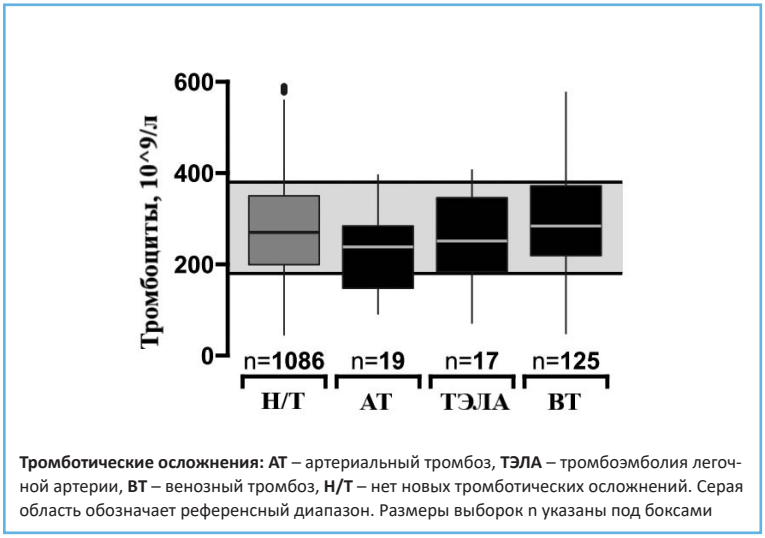


Рисунок 4. Динамика уровня тромбоцитов в трех группах



Тромботические осложнения: АТ – артериальный тромбоз, **ТЭЛА** – тромбоэмболия легочной артерии, **ВТ** – венозный тромбоз, **Н/Т** – нет новых тромботических осложнений. Серая область обозначает референсный диапазон. Размеры выборок n указаны под боксами

Рисунок 5. Количество тромбоцитов перед обнаружением новых тромботических осложнений

Для оценки потенциальной связи между количеством тромбоцитом и риском развития тромботических осложнений были проанализированы данные УЗИ и КТ-ангиографии: мы исследовали, какие были уровни тромбоцитов в момент перед развитием тромбозов поверхностных и глубоких вен нижних и верхних конечностей, ТЭЛА и артериальными тромбозами. В качестве референса мы использовали интервалы без развития тромботических осложнений.

Уровень тромбоцитов в группах с и без тромботических осложнений соответствует нормальным значениям, при этом анализ по критерию Краскела – Уоллиса не выявил статистически значимой разницы между ними (*рис. 5*).

Данные по другим показателям (антитромбин III, RBC, WBC, NEUT и др.) у госпитализированных с COVID-19 пациентов приведены в *таблице 2*. Все пациенты при поступлении в стационар имеют повышенный уровень С-реактивного белка. У умерших в ОРИТ его концентрация значительно выше, чем у выписанных. Аналогичная картина наблюдается и для уровня ферритина. При поступлении в стационар его концентрация у всех пациентов повышена. Однако у пациентов, которые скончались в ОРИТ, уровень ферритина оказался значительно выше, чем у пациентов, выписанных из ОРИТ. Уровень антитромбина III был в норме с тенденцией к уменьшению у тяжелобольных.

Анализ данных тромбоэластографии

Состояние системы гемостаза у пациентов с COVID-19 также было исследовано с помощью ТЭГ. Часть образцов была исследована на пике фармакологического действия НМГ (*табл. 3*). При поступлении R и K были укорочены в 24% и 17% случаев соответственно, а удлинение угла α и увеличение MA наблюдалось в 48% и 54% случаев соответственно, что свидетельствовало о гиперкоагуляции [1].

Таблица 3. **Распределение пациентов по параметрам ТЭГ при поступлении в стационар и на пике фармакологического действия НМГ**

Параметр	При поступлении, %			На терапии НМГ, %		
	норма	укорочен	удлинен	норма	укорочен	удлинен
R, мин	76	24	0	72	8	19
K, мин	83	17	0	72	3	25
α, град	52	0	48	60	25	16
MA, мм	46	0	54	31	9	60

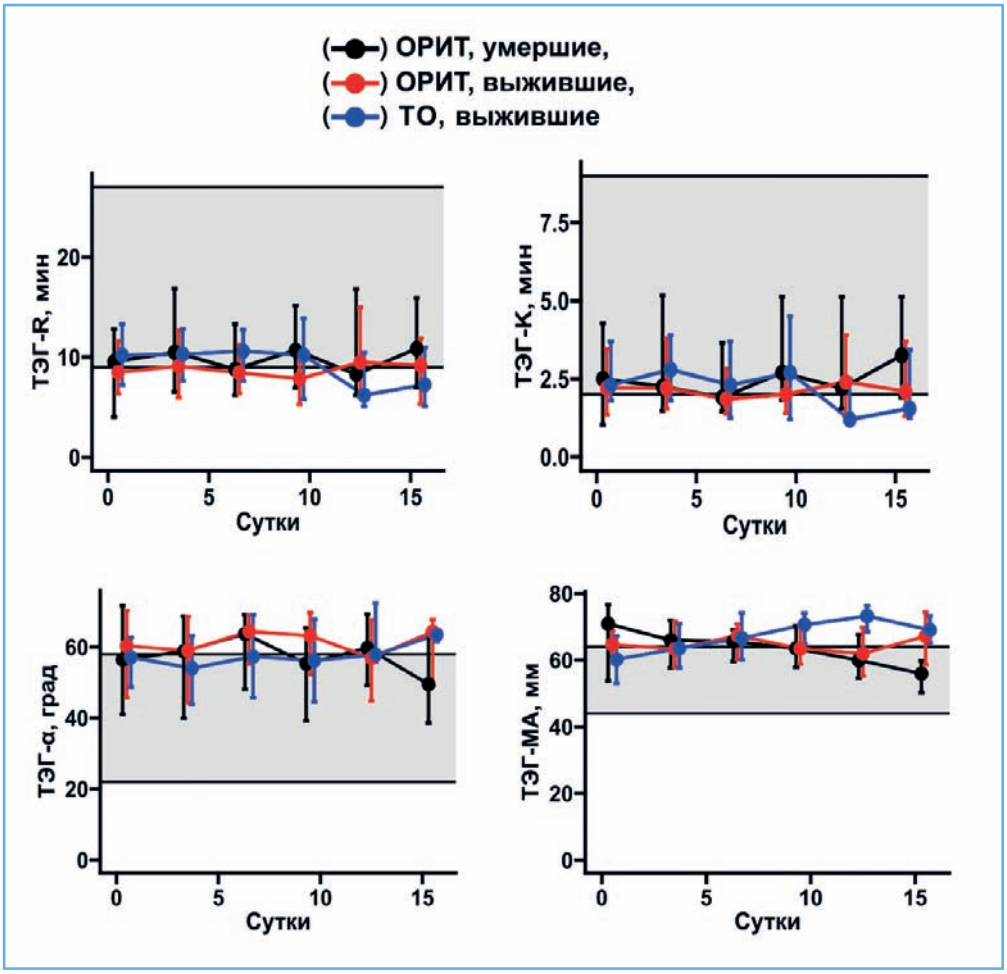


Рисунок 6. Динамика параметров ТЭГ у пациентов в трех группах

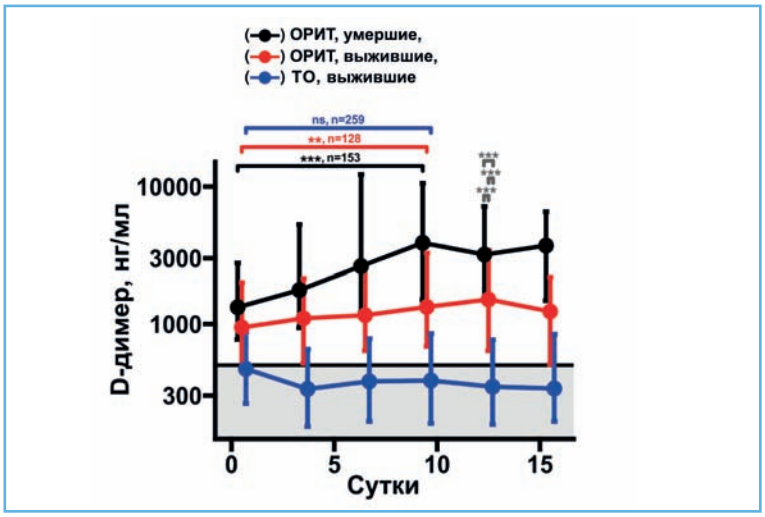


Рисунок 7. Динамика уровня D-димера в трех группах

У части пациентов на пике действия НМГ наблюдалось удлинение R и K и укорочение угла α и MA. Тем не менее у части пациентов все равно сохранялась гиперкоагуляция по показателям ТЭГ [1].

Динамика параметров ТЭГ у пациентов с различной степенью тяжести показана на *рисунке 6*. По данным ТЭГ, полученным на минимуме активности НМГ, изменений в состоянии свертывания у пациентов в первые 10 суток практически нет: все четыре показателя остаются вблизи границы гиперкоагуляции во всех группах пациентов. После 10 суток у среднетяжелых пациентов наблюдается сдвиг в сторону гиперкоагуляционного состояния, у умерших пациентов – нормализация показателей, что, вероятнее всего, связано с коагулопатией потребления.

Таким образом, значительная часть пациентов имела гиперкоагуляцию по данным ТЭГ как в фазе элиминации, так и на пике фармакологического действия НМГ, но на пике НМГ процент пациентов с гиперкоагуляцией был ниже, указывая на повышенные риски тромбообразования во время фазы элиминации.

Динамика уровня D-димера и его зависимость от тромботических осложнений

Динамика концентрации D-димера приведена на *рисунке 7*. У пациентов в ОРИТ на 1-е сутки отмечалось значительное повышение концентрации D-димера. У пациентов ТО уровень D-димера оставался без значительных изменений в течение всего времени пребывания в стационаре. Так, на 1-е сутки он составлял 471 нг/мл (*табл. 2*), а к 8–10-му дню снизился до 386 нг/мл. Концентрация D-димера постепенно повышалась к 8–10 дню у всех пациентов в ОРИТ. При этом у выживших рост был умеренным, тогда как у невыживших наблюдалось более резкое увеличение. У пациентов терапевтических отделений, а также между выжившими

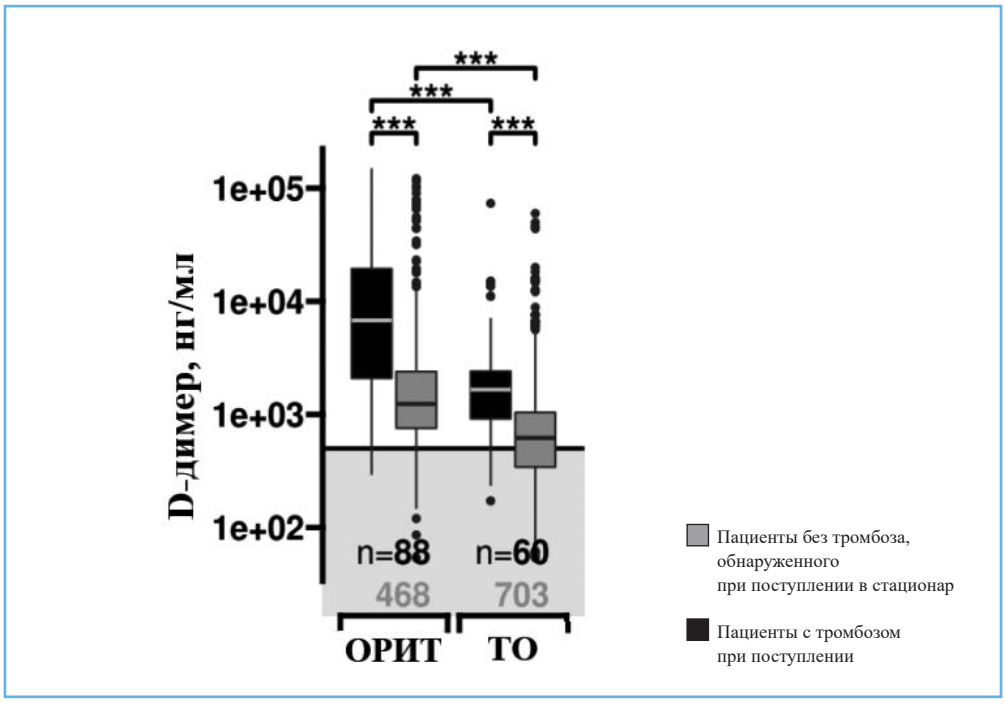


Рисунок 8. Уровни D-димера у пациентов в ОРИТ и ТО при поступлении в зависимости от наличия либо отсутствия тромбоза

и умершими пациентами в ОРИТ уровни D-димера на 11–13-й день значительно различались [1].

Наибольший уровень D-димера наблюдался у пациентов, госпитализированных с тромботическими осложнениями (*рис. 8*). При этом пациенты, госпитализированные в ОРИТ, имели более высокие уровни D-димера, чем госпитализированные в ТО [1]. Это может быть связано с интенсивным тромбообразованием и высоким уровнем воспаления. Кроме того, высокие уровни D-димера могут повышаться и в ряде других случаев: при различных заболеваниях почек и печени, наличии онкологии и диабета. Поэтому они не всегда свидетельствуют о нарушениях состояния свертывания.

Анализ показателей теста «Тромбодинамика»

Параметры теста «Тромбодинамика», полученные при поступлении в стационар и на пике действия НМГ, представлены в *таблице 4*. У подавляющего большинства пациентов при поступлении была зафиксирована гиперкоагуляция, что проявлялось в значительном превышении верхних границ нормальных значений по основным параметрам. Наибольшие отклонения наблюдались в размерах сгустка (75% пациентов), а также в начальной (83%) и стационарной (76%) скоростях роста сгустка.

***Таблица 4*. Распределение пациентов по параметрам теста «Тромбодинамика» при поступлении в стационар и на пике действия НМГ**

Параметр	При поступлении, %			На терапии НМГ, %		
	норма	укорочен	удлинен	норма	укорочен	удлинен
V, мкм/мин	21	4	76	15	75	10
Vi, мкм/мин	17	0	83	55	14	32
D, у.е.	67	0	33	63	0	37
CS, мкм	25	0	75	46	45	9

***Примечание*. V** – стационарная скорость роста сгустка, **Vi** – начальная скорость роста сгустка, **D** – оптическая плотность сгустка, **CS** – размер сгустка к 30-й минуте.

По данным «Тромбодинамики», начало антикоагулянтной терапии вызывало значительное изменение состояния свертывания у пациентов: у большинства пациентов происходила нормализация гемостаза (15%) или наблюдалась гипокоагуляция (75%). Тем не менее у 10% пациентов не удалось подавить гиперкоагуляцию.

Статистически значимые различия в параметрах «Тромбодинамики» между группами пациентов с различной степенью тяжести заболевания выявлены не были.

Динамика свертывания по показателю скорости роста сгустка в тесте «Тромбодинамика» (TD-V) показана на *рисунке 9*. Здесь образцы крови уже отбирались на минимуме активности НМГ. На 2–4-е сутки после начала тромбопрофилактики наблюдается значительное снижение скорости роста сгустка. У пациентов ТО состояние плазменного гемостаза возвращается в норму. В то же время у пациентов ОРИТ отмечается тенденция к гипокоагуляции, но у 29% пациентов наблюдается гиперкоагуляция (из-за этих пациентов можно наблюдать длинные черные «усы» на *рисунке 9*).

У основной части пациентов скорость роста сгустка стабилизируется и распределяется таким образом, что к 8–10 суткам терапии НМГ у группы ТО наблюдается нормокоагуляция, а у большинства из групп ОРИТ сохраняется гипокоагуляция. Результаты генерации тромбина у больных коронавирусом [8, 13] также подтверждают нормализацию состояния коагуляции плазмы после начала лечения.

Несмотря на антикоагулянтную терапию, у части пациентов, поступивших с гиперкоагуляцией, это состояние сохранялось и достигало пика на 2–4-е сутки, но на 5–7-е сутки уже началась нормализация, а на 11–13-е сутки показания были близко к верхней границе нормы (*рис. 10*). Таким образом, часть пациентов демонстрировала замедленный отклик на начало антикоагулянтной терапии.

Примеры индивидуальных кривых скоростей роста сгустка представлены на *рисунке 11*. Три пациента, представленные на нем, были госпитализированы с гиперкоагуляцией и начали получать НМГ. У первого пациента состояние свертывания нормализовалось к 4-м суткам и сохранялось до выписки. У второго пациента

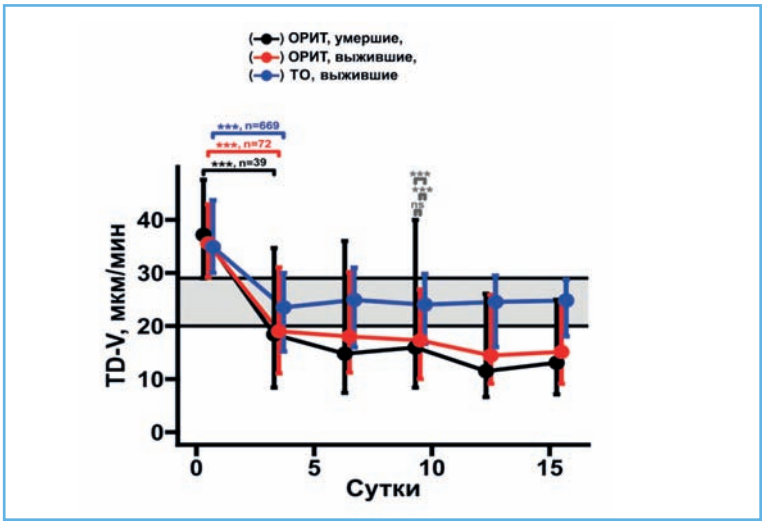


Рисунок 9. Динамика TD-V в трех группах

на 2-е сутки развилась гипокоагуляция, которая сохранялась до выписки из больницы. Возможно, что дозировки НМГ, назначенные этому пациенту, были избыточны. У третьего пациента на 4-е сутки была зарегистрирована гиперкоагуляция, которая, несмотря на проводимое лечение, усиливалась до 8-х суток, после чего она резко сменилась на гипокоагуляцию.

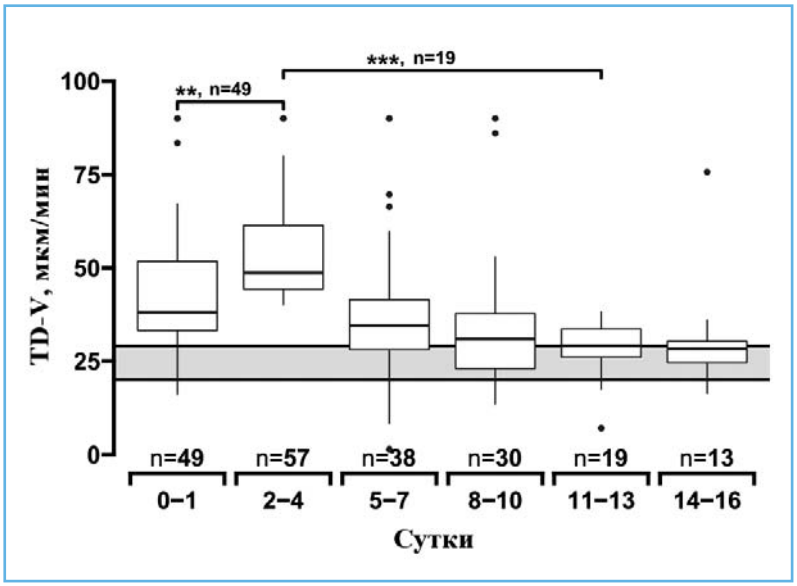


Рисунок 10. Динамика TD-V у пациентов с гиперкоагуляцией на 2–4-е сутки. Все эти пациенты получали НМГ с момента поступления в стационар

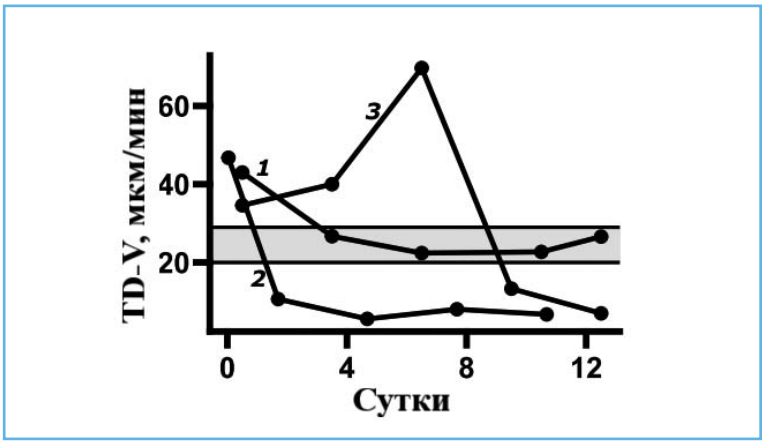


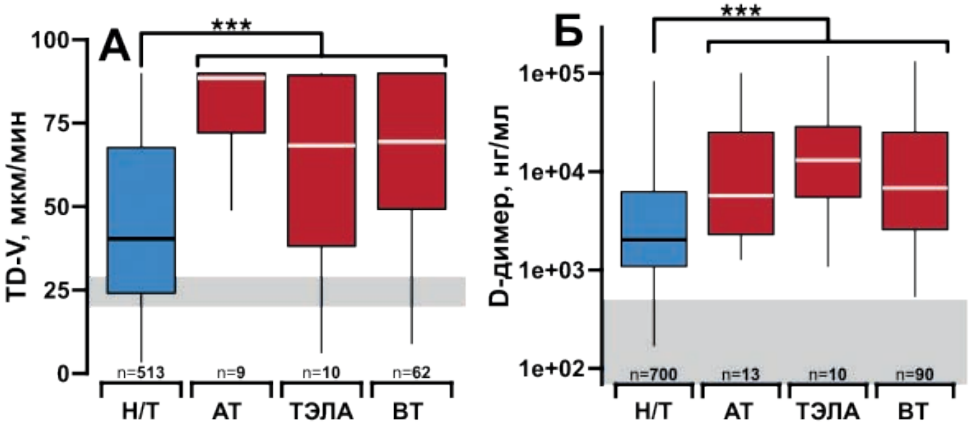
Рисунок 11. Примеры динамики TD-V у отдельных пациентов. Все они получали НМГ в ходе лечения

Таким образом, тестом «Тромбодинамика» гиперкоагуляция была обнаружена почти у 80% пациентов с COVID-19 при поступлении, указывая на то, что гиперкоагуляция характерна для них. Тест «Тромбодинамика» показал, что антикоагулянтная терапия эффективно устраняет гиперкоагуляцию на ранних этапах госпитализации. К 3-м суткам у 27% пациентов наблюдалась нормализация показателей свертывания, а у 45% – гипокоагуляция. Эти данные подчеркивают важность раннего начала антикоагулянтной терапии, что, вероятно, объясняет значительное снижение частоты тромбозов при данной практике. После 3-х суток доля пациентов с гипокоагуляцией или нормокоагуляцией оставалась стабильной.

Тем не менее у некоторых пациентов антикоагулянтная терапия не предотвращала гиперкоагуляцию: 29% продолжали показывать гиперкоагуляцию на 3-и сутки госпитализации, несмотря на тромбопрофилактику. Это, возможно, связано с низким уровнем антитромбина III, который нормализовался в процессе лечения.

Предиктивная эффективность TD-V и D-димера в отношении рисков развития тромботических осложнений

Мы оценили, как были связаны повышенная скорость роста сгустка в тесте «Тромбодинамика» и риски развития тромботических осложнений у пациентов. Для этого мы использовали данные TD-V, полученные до момента обнаружения нового тромбоза инструментальными методами – с помощью УЗИ, КТ-ангиографии и пр. Они показали, что перед обнаружением тромбоза у пациентов с большой вероятностью была высокая TD-V (*рис. 12*). Аналогичным образом мы исследовали уровни D-димера, полученные перед обнаружением нового тромбоза у пациента. Они



Тромботические осложнения: АТ – артериальный тромбоз, **ТЭЛА** – тромбоэмболия легочной артерии, **ВТ** – венозный тромбоз, **Н/Т** – нет новых тромботических осложнений. Серая область обозначает референсный диапазон. Размеры выборок n указаны под боксами. **А** – значения TDX-V. **Б** – уровни D-димера.

Рисунок 12. Значения TD-V и уровни D-димера перед обнаружением новых тромботических осложнений

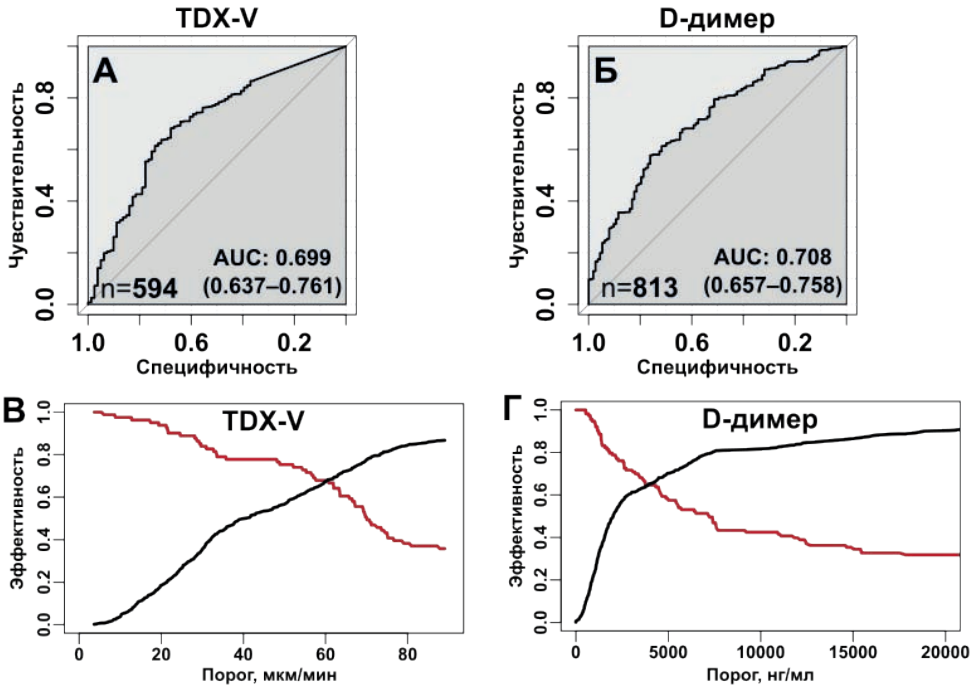
также были повышены. Таким образом, повышенные уровни TD-V и D-димера были ассоциированы с увеличенными рисками развития тромботических осложнений.

Далее мы оценили предсказательную эффективность TD-V и уровня D-димера в оценке рисков развития тромботических осложнений. Для этого мы провели ROC-анализ и оценили чувствительность и специфичность этих показателей, полученных в промежутке между инструментальными исследованиями, по отношению к рискам развития тромботических осложнений (без разделения на венозные и артериальные). Результат приведен на *рисунке 13*. Тест «Тромбодинамика» и D-димер показали сходную эффективность (по площади под кривой ошибок): площадь под кривой ошибок для TD-V составляла 0,699, для D-димера – 0,708, что говорит о хорошей эффективности обоих методов.

Следовательно, тест «Тромбодинамика» может быть использован для оценки рисков тромботических осложнений у пациентов [1]. Но полученная эффективность все еще недостаточно высока. Возможно, использование «Тромбодинамики» в комбинации с другими методами позволит получать более точные оценки рисков. Другой причиной снижения эффективности использованного подхода может быть недостаточно частый мониторинг состояния свертывания тестом «Тромбодинамика». В случае резкого изменения его состояния возникает возможность пропустить гиперкоагуляцию, и, соответственно, сделать неверную оценку рисков.

Оценка влияния НМГ на гемостаз

Мы оценивали влияние НМГ на свертывание по зависимости АЧТВ, ПВ, уровня D-димера, количества тромбоцитов, уровня фибриногена и TD-V от использованной дозы эноксапарина и надропарина. На *рисунке 14* представлены зависимости АЧТВ и ПВ от дозы НМГ. Можно наблюдать тренд на удлинение АЧТВ при повыше-



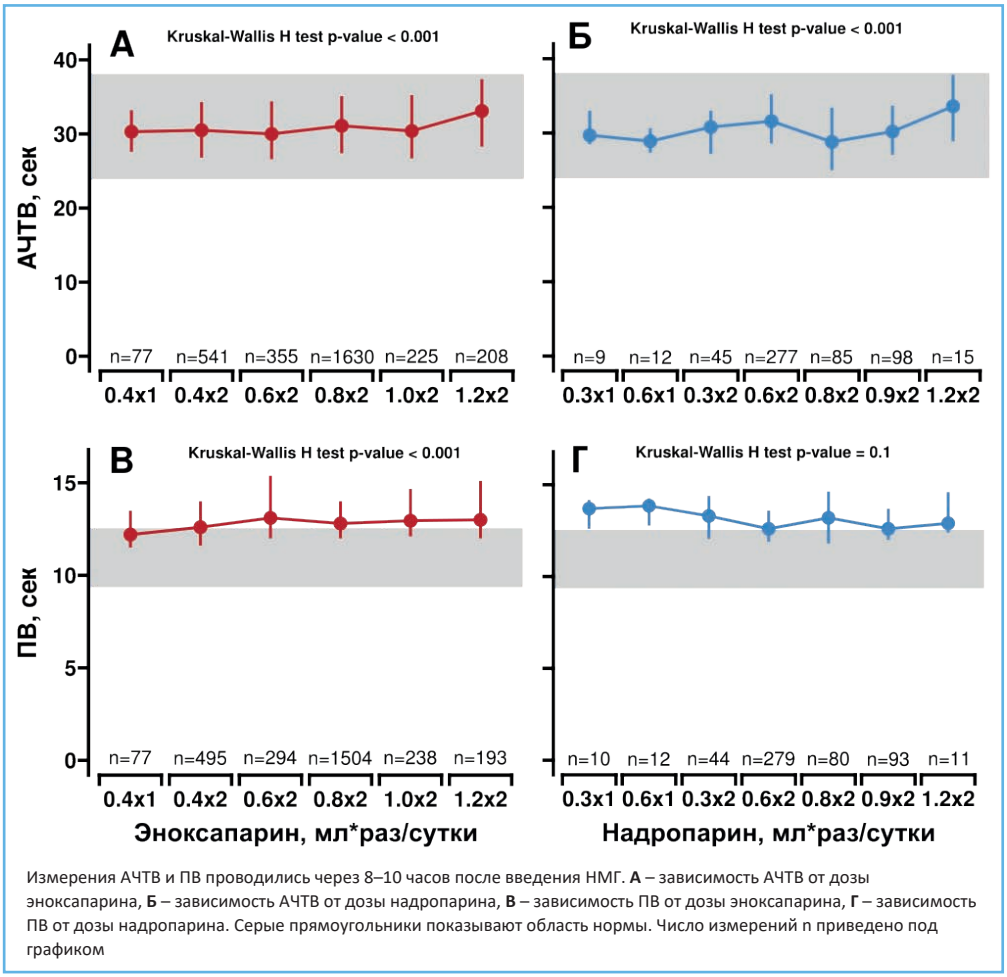
А – кривая ошибок для TD-V. **Б** – кривая ошибок для D-димера. **В** – зависимость чувствительности (черная кривая) и специфичности (красная кривая) от выбранной пороговой скорости роста сгустка. **Г** – зависимость чувствительности (черная кривая) и специфичности (красная кривая) от выбранного порогового уровня D-димера.

Рисунок 13. Эффективность TD-V и D-димера в оценке рисков развития тромботических осложнений

нии дозы НМГ, но значения всегда остаются в пределах нормы. Эноксапарин приводил к удлинению ПВ, но очень незначительному – все значения ПВ находились вблизи верхней границы нормы. Удлинения ПВ с увеличением дозы надропарина не наблюдалось. Таким образом, увеличение дозы НМГ практически не сказывалось на АЧТВ и ПВ.

Фибриноген, D-димер и количество тромбоцитов также не зависели от дозы НМГ (*рис. 15*). Увеличение доз НМГ не привело к снижению концентрации D-димера или количества тромбоцитов. Напротив, концентрация D-димера увеличивалась с ростом доз НМГ, с большой вероятностью из-за назначения увеличенных дозировок антикоагулянтов тяжелобольным. Уровень фибриногена незначительно увеличивался с увеличением дозировок антикоагулянтов, что опять же связано с назначением увеличенных дозировок НМГ тяжелобольным.

Рисунок 16 иллюстрирует зависимость TD-V от доз эноксапарина и надропарина. Плазма, как и для АЧТВ и ПВ, отбиралась во время фазы элиминации – через 8–10 часов после введения НМГ. В отличие от АЧТВ, ПВ, уровней D-димера и фибриногена, количества тромбоцитов, TD-V дозозависимым образом снижается с увеличением дозы

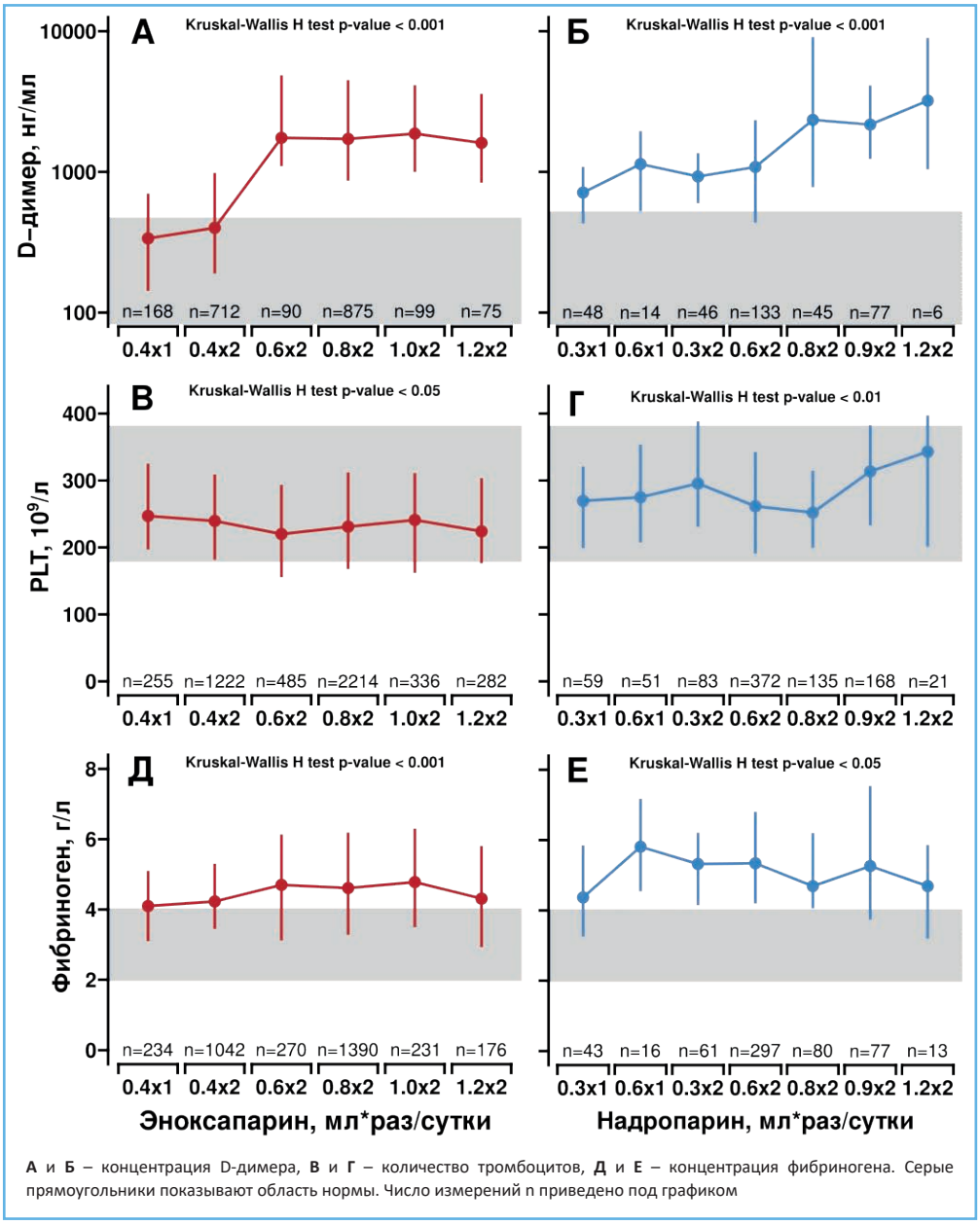


Измерения АЧТВ и ПВ проводились через 8–10 часов после введения НМГ. **А** – зависимость АЧТВ от дозы эноксапарина, **Б** – зависимость АЧТВ от дозы надропарина, **В** – зависимость ПВ от дозы эноксапарина, **Г** – зависимость ПВ от дозы надропарина. Серые прямоугольники показывают область нормы. Число измерений n приведено под графиком

Рисунок 14. Зависимости АЧТВ и ПВ от доз эноксапарина и надропарина

антикоагулянта, отражая эффект антикоагулянтной терапии на плазменное звено гемостаза пациентов. Однако при использовании дозы 0,8 мл х2 снижение скорости становится слабым, что может быть связано с насыщением концентрации НМГ.

Как было показано (*рис. 9*), начало антикоагулянтной терапии при поступлении приводит к купированию гиперкоагуляционного состояния и на 2–4-е сутки основная масса больных демонстрирует или нормокоагуляцию, или гипокоагуляцию. Нас заинтересовало, чем может объясняться величина изменения скорости роста сгустка TD-V ко 2–4 суткам госпитализации. Мы предположили, что величина изменения TD-V (ΔTD-V = TD-$V_{\text{на 2–4 сутки}}$ – TD-$V_{\text{на 0–1 сутки}}$) могла зависеть от скорости при поступлении и от величины дозы НМГ, полученной пациентом при поступлении. Эти данные представлены на *рисунке 17*. Мы обнаружили, что ΔTD-V линейным образом зависело от TD-$V_{\text{на 0–1 сутки}}$ с очень большим коэффициентом корреляции (R = –0,75). При этом, как можно видеть из этого графика, серые и черные точки (промежуточные и терапевтические дозировки НМГ) в основной массе располагались ниже белых (профилактические дозировки). Это указывает на то, что пациенты, получившие промежуточные и



А и **Б** – концентрация D-димера, **В** и **Г** – количество тромбоцитов, **Д** и **Е** – концентрация фибриногена. Серые прямоугольники показывают область нормы. Число измерений n приведено под графиком

Рисунок 15. Влияние различных доз эноксапарина (слева) и надропарина (справа) на показатели у пациентов с COVID-19

терапевтические дозировки, имели чуть большее снижение скорости роста сгустка ко 2–4 суткам госпитализации. Для более подробного анализа нами была выполнена линейная регрессия, результаты которой приведены в *таблице 5*. Добавление дозы НМГ, полученной пациентом при поступлении, не сильно улучшило R^2, указывая на то, что вклад дозы антикоагулянта в ΔTD-V был незначительным. То есть ΔTD-V в основном определялась скоростью роста сгустка при поступлении.

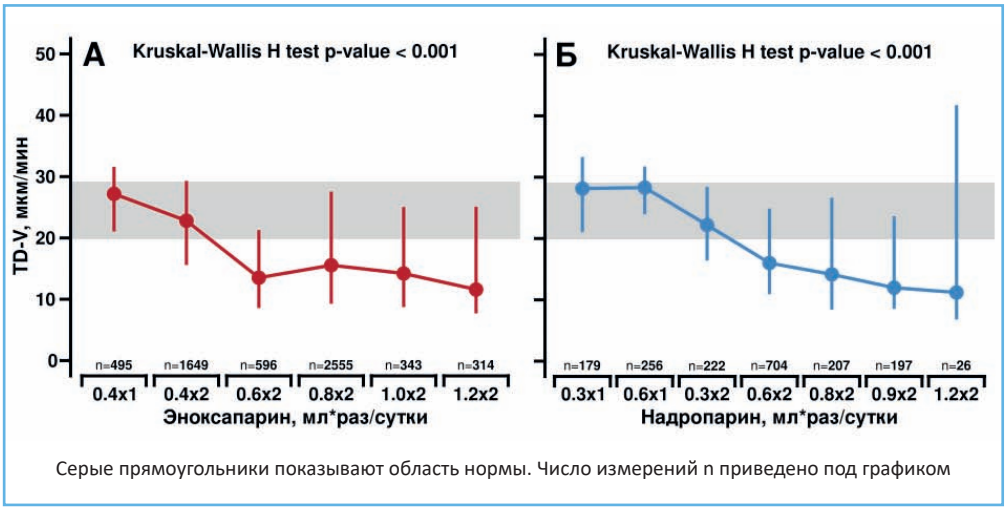


Рисунок 16. Зависимости TD-V от доз эноксапарина (А) и надропарина (Б)

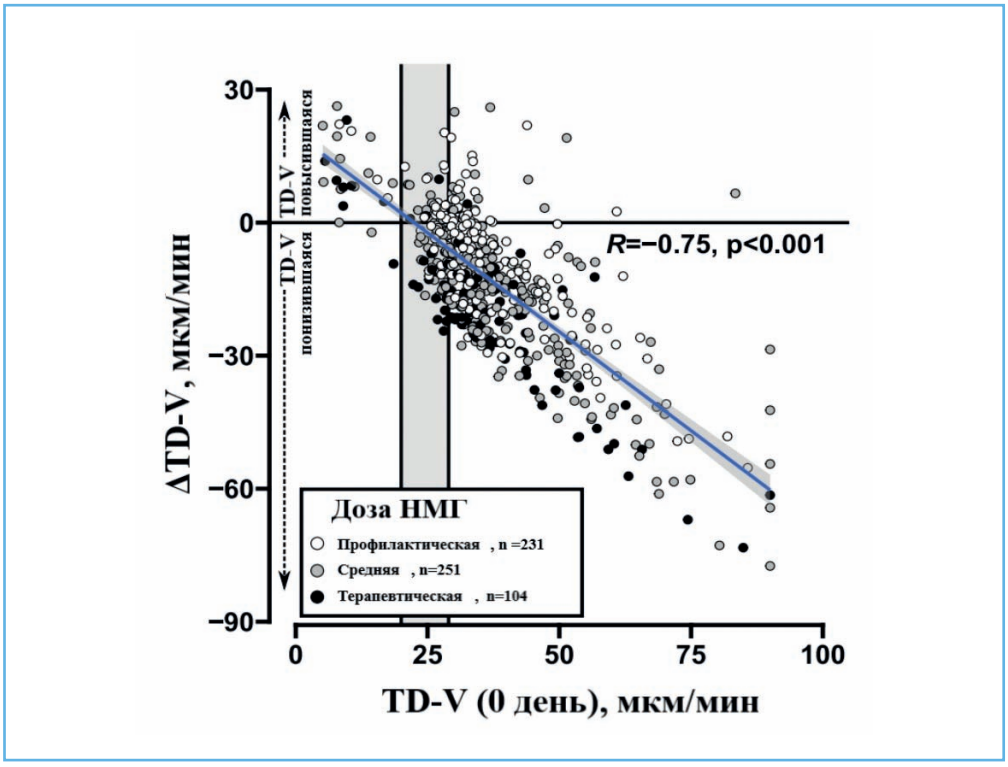


Рисунок 17. Зависимость ΔTD-V от TD-$V_{\text{на 0–1 сутки}}$.
Цветом точек обозначена доза НМГ, полученная пациентом при поступлении.
Синяя прямая – результат регрессии. Отрицательные значения ΔTD-V свидетельствуют о снижении скорости роста сгустка ко 2–4 суткам

Таблица 5. **Модели регрессии зависимости ΔTD-V от TD-$V_{на\ 0–1\ сутки}$ и величины использованной дозировки НМГ**

Переменные	Модель 1		Модель 2	
	β±SD	p-val	β±SD	p-val
Константа модели	-13,1 ± 0,5	<0,01	-9,5 ± 0,6	<0,01
TD-V в 0–1 день	-11,9 ± 0,5	<0,01	-12,0 ± 0,4	<0,01
Проф. доза	-		реф.	
Промежут. доза	-		-4,0 ± 0,9	<0,01
Тер. доза	-		-10,0 ± 1,2	<0,01
Ошибка регрессии	10,5		9,9	
F-тест, p-val	<0,01		<0,01	
R2	0,56		0,61	

Примечание: в первой модели линейная регрессия делается только по TD-$V_{на\ 0–1\ сутки}$; во второй модели линейная регрессия делается по переменной TD-$V_{на\ 0–1\ сутки}$ и дозе НМГ, полученной пациентом при поступлении.

Если опустить сложные рассуждения, то полученные результаты указывают на то, что у подавляющего числа пациентов скорость роста сгустка ко 2–4 суткам снижалась ровно настолько, насколько это было необходимо для выхода из состояния гиперкоагуляции. При этом дозировка НМГ слабо влияла на этот процесс. У этого может быть следующая интерпретация: введение НМГ при поступлении оказывало не столько антикоагуляционный эффект на свертывание, сколько терапевтический. Так, например, известно, что гепарины могут приводить к снижению воспаления [16]. Получение первой дозы НМГ могло быть сопряжено с удалением избытка тканевого фактора, что приводило к нормализации свертывания и оказывало противовоспалительный эффект. В дальнейшем, если не происходило усиление воспалительных реакций, у свертывания могло сохраняться состояние нормокоагуляции.

Заключение

Наше исследование показало, что плазменная гиперкоагуляция характерна для пациентов с коронавирусной инфекцией, – 80% поступили в больницу с этим состоянием. НМГ оказались очень эффективными в устранении гиперкоагуляции при поступлении. Результаты исследования подтверждают связь между гиперкоагуляцией и повышенным риском тромбоэмболических осложнений, а также показывают, что текущие рекомендации по антикоагулянтной терапии могут приводить к высокому числу пациентов с гиперкоагуляцией. Использование интегральных методов диагностики состояния свертывания открывает новые стратегии персонализированного мониторинга эффективности антикоагулянтной терапии, позволяющего снизить риски развития тромботических осложнений и летального исхода у больных различными вирусными инфекциями.

Литература

1. Сравнительная эффективность лабораторного контроля гемостаза при коагулопатии, вызванной COVID-19: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Бовт Елизавета Андреевна, 2023. – 155 с.
2. Система гемостаза у пациентов с COVID-19 при терапии гепарином / А. Ю. Буланов, Е. Л. Буланова, И. Б. Симарова, Е. А. Бовт, О. О. Елисеева, М. А. Пантелеев, А. Г. Румянцев, Ф. И. Атауллаханов, С. С. Карамзин // Профилактическая медицина – 2020. – Т. 23. – № 6. – С. 85–93.
3. COVID-19 and Preexisting Comorbidities: Risks, Synergies, and Clinical Outcomes / B. Bigdelou, M. R. Sepand, S. Najafikhoshnoo, J. A. T. Negrete, M. Sharaf, J. Q. Ho, I. Sullivan, P. Chauhan, M. Etter, T. Shekarian, O. Liang, G. Hutter, R. Esfandiarpour, S. Zanganeh // Front. Immunol. – 2022. – V. 13. – P. 890517.
4. Thrombin generation in patients with COVID-19 with and without thromboprophylaxis / E. Campello, C. Bulato, L. Spiezia, A. Boscolo, F. Poletto, M. Cola, S. Gavasso, C. Simion, C.M. Radu, A. Cattelan, I. Tiberio, R. Vettor, P. Navalesi, P. Simioni // Clin. Chem. Lab. Med. – 2021. – V. 59. – №. 7. – P. 1323–1330.
5. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: Acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection / K. Casey, A. Iteen, R. Nicolini, J. Auten // Am. J. Emerg. Med. – 2020. – V. 38. – № 7. – P. 1544.e1–1544.e3.
6. Favorable changes of CT findings in a patient with COVID-19 pneumonia after treatment with tocilizumab / M. Cellina, M. Orsi, F. Bombaci, M. Sala, P. Marino, G. Oliva // Diagn. Interv. Imaging. – 2020. – V. 101. – № 5. – P. 323–324.
7. Effect of low or high doses of low-molecular-weight heparin on thrombin generation and other haemostasis parameters in critically ill patients with COVID-19 / A. Chistolini, F. Ruberto, F. Alessandri, C. Santoro, F. Barone, M. C. Puzzolo, G. Ceccarelli, M. L. De Luca, M. Mancone, D. Alvaro, F. M. Pulcinelli, M. Martelli, R. Foà, F. Pugliese, Policlinico Umberto I COVID-19 Group // Br. J. Haematol. – 2020. – V. 190. – № 4. – P. e214–e218.
8. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia / S. Cui, S. Chen, X. Li, S. Liu, F. Wang // J. Thromb. Haemost. – 2020. – V. 18. – № 6. – P. 1421–1424.
9. Association of humoral immunity status and thrombodynamics after vaccination with Gam-COVID-Vac and CoviVac / O.M. Drapkina, S.A. Berns, G.A. Yu, L.N. Ryzhakova, A.A. Ivanova, A. V. Emelyanov, S.N. Voinova, R.A. Karateev, N.A. Arablinskiy, A.A. Rodionova, V.S. Bashnyak, M.S. Pokrovskaya // Cardiovascular Therapy and Prevention – 2022. – V. 21. – № 6. – P. 14–21.
10. Thromboelastography-Guided Anticoagulation in Critically Ill COVID-19 Patients: Mortality and Bleeding Outcomes / S. Duenas, J. Derfel, M. Gorlin, S. Romano, W. Huang, A. Smith, J. Ticona, C. Sison, M. Lesser, L. Shore-Lesserson, N. Hajiza-deh, J. Wang // J. Respir. – 2024. V. 4. – № 1. – P. 1–11.
11. International COVID-19 thrombosis biomarkers colloquium: COVID-19 diagnostic tests / P.A. Gurbel, U.S. Tantry, R.F Storey // J. Thromb. Thrombolysis. – 2021. – V. 52. – № 4. – P. 992–998.
12. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection / H. Han, L. Yang, R. Liu, F. Liu, K.L. Wu, J. Li, X.H. Liu, C.L. Zhu // Clin. Chem. Lab. Med. – 2020. – V. 58. – № 7. – P. 1116–1120.
13. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis / F.A. Klok, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van

der Meer, M.S. Arbous, D. Gommers, K.M. Kant, F. H. J. Kaptein, J. van Paassen, M. A. M. Stals, M. V. Huisman, H. Endeman // Thromb. Res. – 2020. – V. 191. – P. 148–150.
14. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery / E.M. Koltsova, A.N. Balandina, K.I. Grischuk, M.A. Shpilyuk, E.A. Seregina, N.M. Dashkevich, A. V. Poletaev, A. V. Pyregov, G. T. Sukhih, I. I. Serebriyskiy, F. I. Ataullakhanov J. // Perinat. Med. – 2018. – V. 46. – № 3. – P. 251–260.
15. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year / J. Leentjens, T.F. van Haaps, P.F. Wessels, R.E.G. Schutgens, S. Middeldorp // Lancet Haematol. – 2021– V. 8. – № 7. – P. e524–e533.
16. The dual face of heparin in severe infection / M. Levi // Blood. – 2014. – V. 123. – № 7. – P. 947–948.
17. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients / J. F. Llitjos, M. Leclerc, C. Chochois, J. M. Monsallier, M. Ramakers, M. Auvray, K. Merouani // J. Thromb. Haemost. – 2020. – V. 18. – № 7. – P. 1743–1746.
18. Longitudinal multiparametric characterization of platelet dysfunction in COVID-19: Effects of disease severity, anticoagulation therapy and inflammatory status / A. A. Martyanov, A. E. Boldova, M. G. Stepanyan, O. I. An, A. S. Gur'ev, D. V. Kassina, A. Y. Volkov, A. V. Balatskiy, A. A. Butylin, S. S. Karamzin, E. V. Filimonova, S. V. Tsarenko, S. A. Roumiantsev, A. G. Rumyantsev, M. A. Panteleev, F. I. Ataullakhanov, A. N. Sveshnikova // Thromb. Res. – 2022. – V. 211. – P. 27–37.
19. Clinical characteristics and risk factors for COVID-19 infection and disease severity: A nationwide observational study in Estonia / T. Meister, H. Pisarev, R. Kolde, R. Kalda, K. Suija, L. Milani, L. Karo-Astover, M. Piirsoo, A. Uusküla // PLoS One. – 2022. – V. 17. – № 6. – P. e0270192.
20. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis / M. Panigada, N. Bottino, P. Tagliabue, G. Grasselli, C. Novembrino, V. Chantarangkul, A. Pesenti, F. Peyvandi, A. Tripodi // J. Thromb. Haemost. – 2020. – V. 18. – № 7. – P. 1738–1742.
21. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19 / I. Paranjpe, V. Fuster, A. Lala, A.J. Russak, B.S. Glicksberg, M.A. Levin, A.W. Charney, J. Narula, Z.A. Fayad, E. Bagiella, S. Zhao, G.N. Nadkarni // J. Am. Coll. Cardiol. – 2020. – V. 76. – № 1. – P. 122–124.
22. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis / K. R. Starke, D. Reissig, G. Petereit-Haack, S. Schmauder, A. Nienhaus, A. Seidler // BMJ Glob. Health. – 2021. – V. 12. – № 6. – P. e006434.
23. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis / B. K. Tan, S. Mainbourg, A. Friggeri, L. Bertoletti, M. Douplat, Y. Dargaud, C. Grange, H. Lobbes, S. Provencher, J.-C. Lega // Thorax. – 2021. – V. 76. – № 10. – P. 970–979.
24. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen, J. Gong, D. Li, Z. Sun // J. Thromb. Haemost. – 2020. – V. 18. – № 5. – P. 1094–1099.
25. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia / N. Tang, D. Li, X. Wang, Z. Sun // J. Thromb. Haemost. – 2020. – V. 18. – № 4. – P. 844–847.

Вернуться к содержанию

3.2. Поражение тромбоцитов и эритроцитов вирусом SARS-CoV-2

Прудинник Дмитрий Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории физиологии и биофизики клетки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, лаборант-исследователь лаборатории биофизики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ODCID: 0000-0001-5995-7702

Синауридзе Елена Ивановна, д.б.н., заведующая лабораторией физиологии и биофизики клетки ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», заведующая лабораторией биофизики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5948-3444

Свешникова Анастасия Никитична, д.ф-м.н., заведующая лабораторией внутриклеточной сигнализации и системной биологии ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», заведующая лабораторией клеточной биологии и трансляционной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор факультета фундаментальной физико-химической инженерии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ORCID: 0000-0003-4720-7319

Пантелеев Михаил Александрович, член-корреспондент РАН, профессор РАН, д.ф.-м.н., директор ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», заведующий лабораторией клеточного гемостаза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, профессор кафедры медицинской физики физического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», ORCID: 0000-0002-8128-7757

Атауллаханов Фазоил Иноятович, академик РАН, д.б.н., профессор, научный руководитель ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», ORCID: 0000-0003-3403-181X

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, научный руководитель Института материнства и детства ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1643-5960

Среди факторов, способствующих тяжелому течению COVID-19, как правило, выделяют патологические изменения микрососудистого русла с выраженной микроангиопатией [1], гипоксемию [2] и нарушения свертывания крови, включающие тромбозы, в том числе такие, как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбогеморрагический синдром [3–6]. При этом одной из основных причин летальных исходов остается прогрессирующая дыхательная недостаточность [7, 8], которая может возникать, в том числе, из-за ухудшения реологических свойств крови. Таким образом, гематологические эффекты SARS-CoV-2 играют важную роль в патофизиологии COVID-19. Однако взаимодействие SARS-CoV-2 с тромбоцитами и эритроцитами до сих пор плохо изучено. Существуют противоречивые данные относительно механизмов и значения этих взаимодействий.

Важно собрать воедино доступные данные и обсудить гипотезы, известные и предполагаемые воздействия вируса на эти клетки крови, их патофизиологическое и диагностическое значение, а также потенциальную роль тромбоцитов и эритроцитов в транспортировке и распространении вируса. Особое внимание мы уделяем взаимной активации тромбоцитов, иммунной системы, эндотелия и свертываемости крови, а также тому, как это меняется с развитием SARS-CoV-2.

В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что тромбоциты, а также предшественники тромбоцитов и эритроидов (но не зрелые эритроциты) часто инфицируются SARS-CoV-2. Механизмы заражения этих клеток и их роль пока не совсем ясны. Тем не менее изменения тромбоцитов и эритроцитов при COVID-19 в значительной степени связаны с тяжестью заболевания и, вероятно, имеют прогностическое и патофизиологическое значение в развитии тромботических и легочных осложнений.

Эритроциты в системе кровообращения

Реология крови в большой степени зависит от эритроцитов, состояния эритроцитов, так как они составляют около 98% клеточной популяции циркулирующей крови и занимают около 40% ее объема. Важно отметить, что факторы, влияющие на реологию крови в крупных сосудах, диаметр которых превышает диаметр эритроцита, существенно отличаются от тех, которые оказывают влияние на микрореологию в мелких сосудах с диаметром меньше диаметра эритроцита. В крупных сосудах реологические свойства крови в основном определяются ее вязкостью, так как уровень сдвиговых напряжений в таких условиях не играет значимой роли. Увеличение вязкости крови приводит к повышенной нагрузке на сердечно-сосудистую систему и повышает риск развития заболеваний, таких как инфаркт или ишемия миокарда [9]. На рост вязкости влияют такие факторы, как повышение гематокрита, увеличение концентраций альбумина, глобулинов и фибриногена в плазме, а также усиление агрегации эритроцитов [10].

Снижение способности эритроцитов изменять форму под воздействием внешних сил – снижение деформируемости эритроцитов – является одним из факторов повышения вязкости крови [11]. Однако в крупных сосудах плохо деформирующиеся эритроциты оказывают на вязкость пренебрежимо малое влияние. Основное воздействие деформируемости эритроцитов на реологию крови проявляется в мелких капиллярах микроциркуляторного русла, где эритроциты вынуждены изменять свою форму, чтобы пройти через них. В отличие от крупных сосудов, сдвиговые напряжения в этих капиллярах в десятки раз выше [12], что делает деформируемость определяющим микрореологическим фактором.

На микрореологию крови также влияют такие факторы, как вязкость цитоплазмы эритроцитов, соотношение площади их поверхности к объему (большее значение этого показателя способствует лучшей деформируемости клеток), неоднородность по объему (чем она выше, тем хуже общая деформируемость эритроцитарной взвеси), вязкоупругие свойства мембраны, средний объем эритроцита (MCV) и его морфология [13].

Некоторые патологии могут так или иначе затрагивать вышеописанные свойства эритроцитов и приводить к появлению в крови небольшого или даже очень небольшого количества клеток со сниженной деформируемостью. Однако для того, чтобы полностью закупорить микрокапилляр, достаточно всего одного такого эритроцита. Таким образом, субпопуляция эритроцитов с низкой деформируемостью никак не повлияет на макрореологию, но может стать определяющей для микрореологии, в том числе способствовать ишемизации тканей или развитию острой дыхательной недостаточности, часто наблюдаемой при COVID-19.

Макрореология при COVID-19

Вопрос влияния COVID-19 на механические свойства эритроцитов и реологию крови стал предметом нескольких исследований [14–20]. У пациентов с COVID-19 были изучены такие ключевые параметры, как вязкость крови [14–18, 20], способность эритроцитов к агрегации [14, 18–20], их деформируемость [14–20], а также форма клеток [15, 16], их размер и распределение по размеру и деформируемости [15].

Было показано, что у пациентов с COVID-19 повышается вязкость крови и агрегация эритроцитов [17, 18]. При этом вязкость крови повышается, несмотря на снижение уровня гематокрита [17] (*рис. 1*).

Причиной повышенной вязкости крови была названа увеличенная агрегация эритроцитов, обусловленная высоким уровнем фибриногена. Методом ротационной тромбоэластографии были зафиксированы увеличение стойкости сгустка (CFM) и сокращение времени свертывания (CT), что позволило определить ответственность фибриногена за повышение свертываемости крови у пациентов с COVID-19.

В работах, посвященных исследованию деформируемости эритроцитов при COVID-19, наблюдаются некоторые противоречия. Так, Piagnerelli M. et al. [16] и Nader E. et al. [17] не обнаружили значительного снижения деформируемости эритроцитов у пациентов с COVID-19. Однако в большинстве опубликованных исследований это снижение все же было зафиксировано. Более того, показано, что остаточное влияние COVID-19 на эритроциты пациентов сохраняется даже спустя 2 месяца после положительного ПЦР-теста [19]. В работах [14, 15] авторы связывают снижение деформируемости эритроцитов у пациентов с COVID-19 с неспецифическим влиянием воспалительного процесса. Индуцированный воспалительными медиаторами окислительный стресс вызывает изменения в липидном составе мембран эритроцитов, фрагментацию мембранных белков и нарушения метаболизма эритроцитов в целом [21].

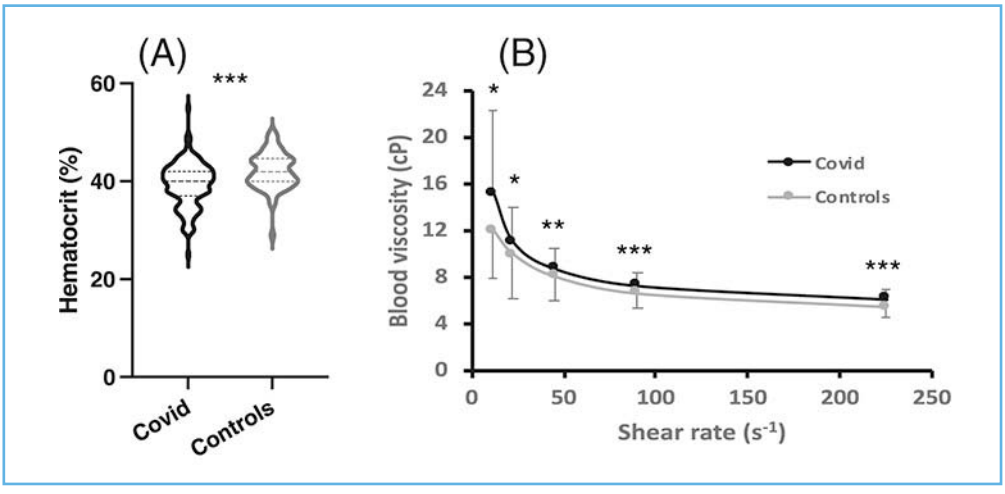
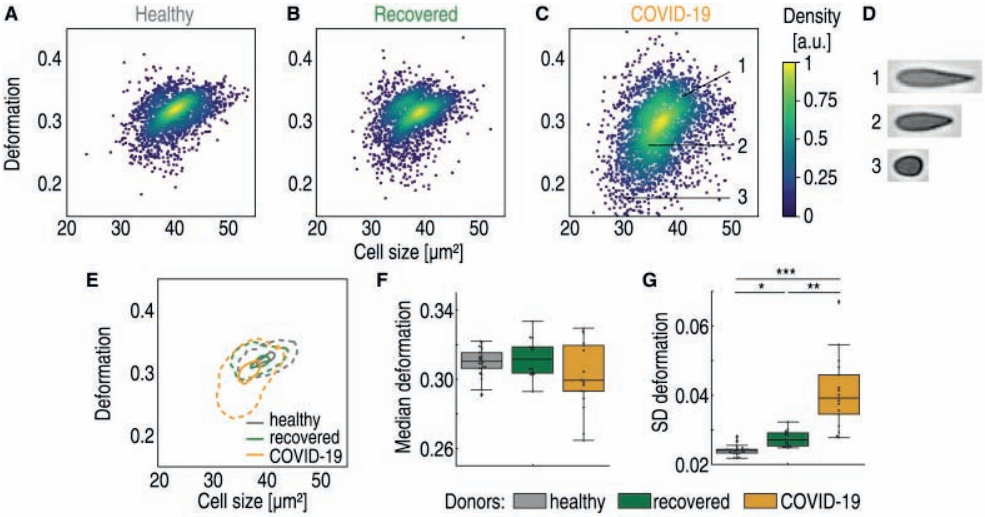


Рисунок 1. Гематокрит (A) и вязкость крови (B) пациентов с COVID-19 (n=172) и здоровых доноров (n=32). * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 [17]



На (D) представлена типичная морфология эритроцитов в кластерах, указанных на (C). (E) Графики оценки плотности ядра, демонстрирующие различия в размере и деформации клеток между тремя донорами (A–C). Показано сравнение медианных значений деформируемости (F) и стандартное отклонение деформируемости (G) между контрольной группой доноров крови (n=24), выздоровевшими пациентами (n=14) и пациентами, госпитализированными с COVID-19 (n=17). Статистические сравнения проводились с использованием теста Краскела – Уоллиса с пост-хок тестом Данна; * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001 [15]

Рисунок 2. Размер и деформируемость эритроцитов здоровых доноров (A), пациентов с COVID-19 спустя 4 месяца после выздоровления (B) и реанимационных пациентов (C)

Большинство опубликованных исследований по этой теме [14, 16–20] использовали метод эктацитометрии для измерения деформируемости эритроцитов, который в настоящее время признан стандартом для таких измерений. В некоторых случаях также применялась модификация этого метода, основанная на использовании постоянных сдвиговых напряжений и осмотического градиента. Исключением является работа [15], где для оценки деформируемости эритроцитов и других клеток крови был использован метод RT-DC (real-time deformability cytometry). Эктацитометрия основана на анализе дифракционной картины, полученной при изменении сдвигового напряжения, приложенного к исследуемой клеточной суспензии. Этот метод позволяет оценить среднюю деформируемость эритроцитов по популяции [22]. Поскольку доля клеток, не способных пройти через капилляры, как правило, очень мала, чувствительности эктацитометрического метода зачастую оказывается недостаточно для обнаружения этих клеток.

Kubankova M. et al. [15] исследовали фенотип эритроцитов, лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов и эозинофилов у пациентов с COVID-19. В работе были измерены размеры клеток, их деформируемость и распределение клеток по этим параметрам. При этом деформируемость была оценена по отклонению формы эритроцитов от нормальной дисковидной. Для этих целей использовался метод RT-DC, основанный на фиксации изображений клеток, протекающих через ми-

кроканал 20×20 мкм под микроскопом. Эти данные используются для построения точечных диаграмм, на которых можно увидеть как средние значения измеряемых параметров, так и их распределение. Размер канала, однако, значительно превышает диаметр эритроцитов и позволяет суспензии свободно протекать так, как это происходит в крупном сосуде. Несмотря на это, наличие распределения по деформируемости позволяет фиксировать отдельные субпопуляции клеток с пониженной деформируемостью. К сожалению, косвенная оценка деформируемости эритроцитов по их форме не позволяет напрямую оценить их способность проходить через узкие капилляры.

В работе [15] было установлено, что у пациентов с COVID-19 имеется небольшая доля эритроцитов с уменьшенным размером и деформируемостью (*рис. 2*). У таких пациентов ширина распределения эритроцитов по размеру и деформируемости значительно увеличена. Группы здоровых доноров (контрольная группа) и выздоровевших пациентов по большинству измеряемых параметров практически не отличались, но ширина распределения по деформируемости эритроцитов выздоровевших пациентов оставалась выше, чем в контрольной группе, даже через 4 месяца после выздоровления. Остаточное снижение деформируемости было обнаружено также спустя 4 месяца после выздоровления даже у пациентов с легким течением заболевания [18]. В частности, в этом исследовании было показано, что в среднем популяция эритроцитов становится более осмотически хрупкой.

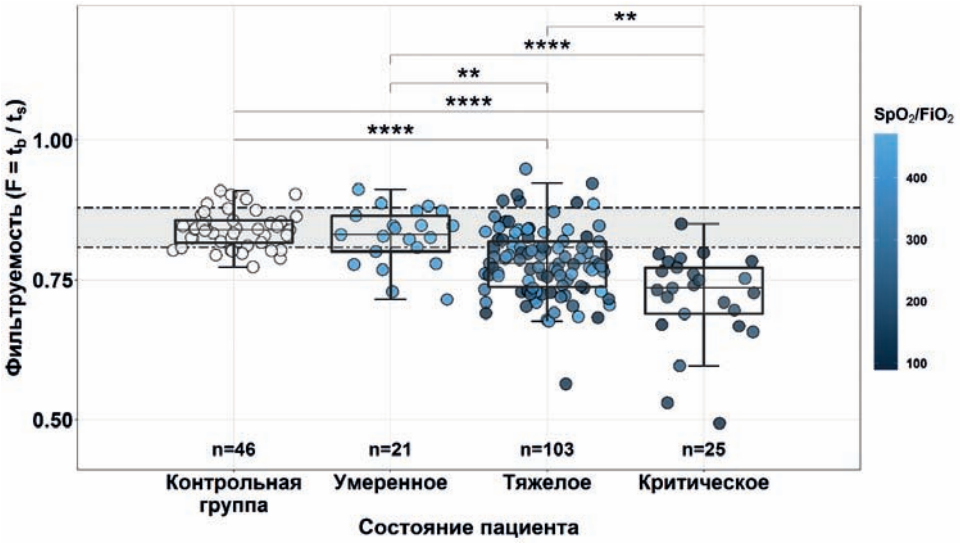
Микрореология крови при COVID-19

Как упоминалось ранее, способность эритроцитов изменять свою форму имеет решающее значение для нормального кровотока в микрососудистом русле, в том числе из-за возможного присутствия в популяции эритроцитов небольшой доли плохо деформирующихся клеток. Для оценки способности эритроцитов пациентов с COVID-19 проходить через узкие капилляры был использован метод измерения фильтруемости эритроцитов [23]. В основе метода лежит пропускание эритроцитов через поры мембранного фильтра диаметром 3–5 мкм, который сравним с диаметром самых узких капилляров микрососудистого русла [24–26]. Показатель фильтруемости определялся по формуле $F = tb/ts$, где tb обозначает время прохождения буферного раствора через фильтр, а ts – время прохождения исследуемой клеточной суспензии. Таким образом, фильтруемость эритроцитов тем выше, чем меньше величина ts.

Важной особенностью этого метода является то, что количество пор на мембране, через которые фильтруются эритроциты, более чем на порядок меньше, чем количество проходящих через нее клеток (примерно $2{,}50\times10^7$ клеток против $6{,}11\times10^5$ пор). При попадании в поры фильтра клетки с плохой фильтруемостью постепенно их забивают, снижая общий показатель фильтруемости. То есть данный метод оказывается чувствителен к наличию в суспензии исследуемых эритроцитов даже очень малой доли клеток с плохой фильтруемостью, которые *in vivo* могут оказывать сильное влияние на микрореологию крови и приводить к гипоксемии и гипоксии [23].

Зависимость фильтрации эритроцитов от тяжести состояния пациента

Корреляция между тяжестью состояния пациентов и уровнем фильтруемости их эритроцитов представлена на *рисунке 3*. Все исследуемые группы, за исключением контрольной и умеренной, достоверно различались по уровню фильтруемости эритроцитов, который снижался с увеличением тяжести состояния.



Каждая представленная точка была окрашена в соответствии с соотношением SpO_2/FiO_2 для данного измерения (см. цветовую шкалу справа на рисунке). Горизонтальные пунктирные линии показывают границы нормальных значений фильтруемости. Размеры квадратов соответствуют диапазону, включающему от 25 до 75 перцентилей всех измеренных значений. Медианы обозначены горизонтальными линиями, а длина усов составляет 1,5 межквартильного интервала. ** p<0,01 и **** p<0,0001

Рисунок 3. Зависимость фильтруемости эритроцитов от тяжести состояния пациента (*адаптировано из* [23])

Зависимость фильтруемости эритроцитов пациентов от уровня соотношения SpO_2/FiO_2

Тяжесть состояния пациентов с COVID-19 в значительной мере связана с недостаточной оксигенацией, поэтому была проведена оценка взаимосвязи между фильтруемостью эритроцитов и отношением SpO_2/FiO_2, отражающим процентное содержание оксигемоглобина в крови относительно доли кислорода в составе вдыхаемой газовой смеси. Этот показатель демонстрирует, насколько эффективно используется кислород, получаемый из вдыхаемого воздуха. У доноров значения SpO_2 и FiO_2 не оценивались, так как известно, что в нормальных условиях соотноше-

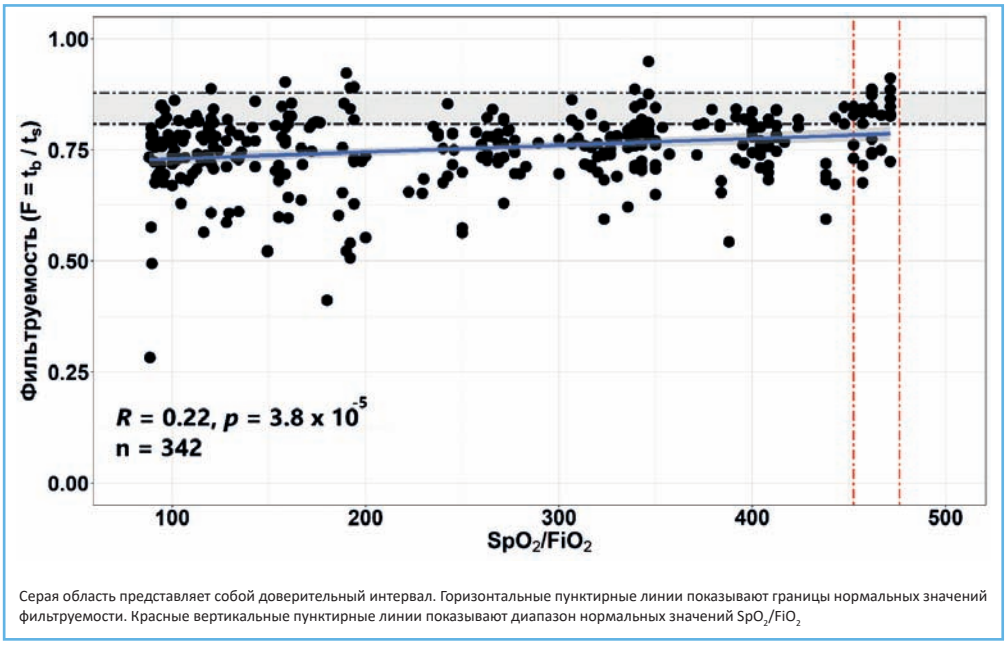


Рисунок 4. Корреляция фильтруемости эритроцитов со значением отношения SpO_2/FiO_2 у пациентов с COVID-19 (*адаптировано из* [23])

ние SpO_2/FiO_2 должно превышать 452. Корреляция этого соотношения с величиной фильтруемости представлена на *рисунке 4*. Результаты анализа показали, что с увеличением соотношения SpO_2/FiO_2 наблюдается статистически значимое повышение фильтруемости эритроцитов ($R = 0,22$, $p = 3,8\times10^{-5}$).

Зависимость тяжести состояния пациента от величины отношения SpO_2/FiO_2 также иллюстрируется на *рисунке 3*, где все данные были автоматически окрашены в зависимости от значения этого показателя (см. цветовую шкалу справа от рисунка). В группе пациентов, находящихся в состоянии умеренной тяжести, значение этого соотношения не опускается ниже 400, в то время как с увеличением тяжести состояния количество пациентов с заметно сниженным соотношением SpO_2/FiO_2 увеличивается примерно до 50% и 100% соответственно [23].

Влияние фильтруемости эритроцитов пациентов с COVID-19 на исход заболевания

Анализ исхода заболевания у пациентов был проведен с учетом последней зарегистрированной фильтруемости эритроцитов (см. *рис. 5*), что позволило оценить влияние сниженной фильтруемости на ухудшение состояния пациента. В среднем пациенты, выжившие после заболевания, продемонстрировали более высокие показатели фильтруемости. При этом медианные значения фильтруемости составили 0,81 для выживших и 0,74 для пациентов с летальным исходом.

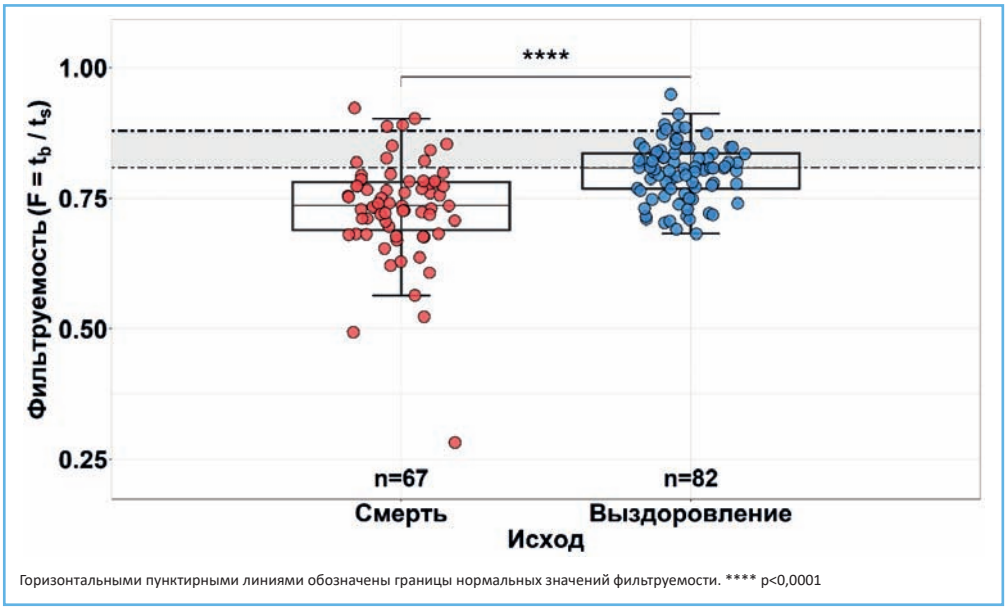


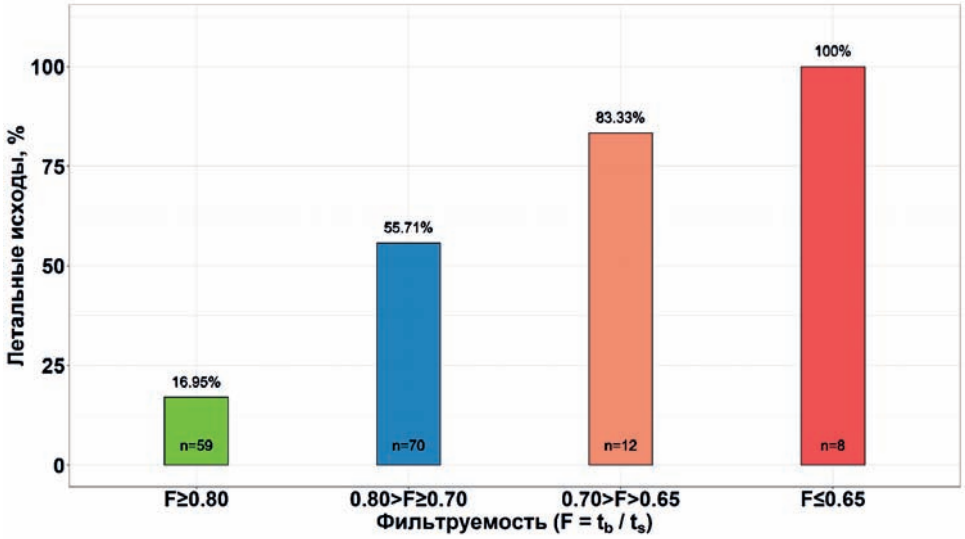
Рисунок 5. Распределение фильтруемости эритроцитов в группе пациентов с летальным исходом и в группе выздоровевших пациентов с COVID-19 (*адаптировано из* [*23*])

Для более детального анализа зависимости смертности от величины фильтруемости эритроцитов все пациенты были разделены по уровню фильтруемости на следующие группы: F ⩾ 0,80; 0,80 > F ⩾ 0,70; 0,70 > F > 0,65 и F ⩽ 0,65. Процент летальных исходов в каждой из этих групп представлен на *рисунке 6*. Количество летальных исходов увеличивалось по мере снижения уровня фильтруемости эритроцитов, а у пациентов с F ⩽ 0,65 исход в 100% случаев был летальным.

Исследование изменений фильтруемости эритроцитов у пациентов с COVID-19 в динамике

Для того чтобы исследовать, как изменение фильтруемости связано с тяжестью заболевания и его исходом, было проведено исследование динамики изменения фильтруемости эритроцитов у пациентов на протяжении их госпитализации. На левой части *рисунка 7* показаны типичные примеры зависимости фильтруемости эритроцитов от длительности госпитализации. Наклон линейной аппроксимации этих зависимостей (α), представляющий собой скорость изменения фильтруемости в день, показан на правой части *рисунка 7*.

Исходные значения фильтруемости эритроцитов у большинства пациентов находились ниже нормальных значений. Знак перед α показывал на-

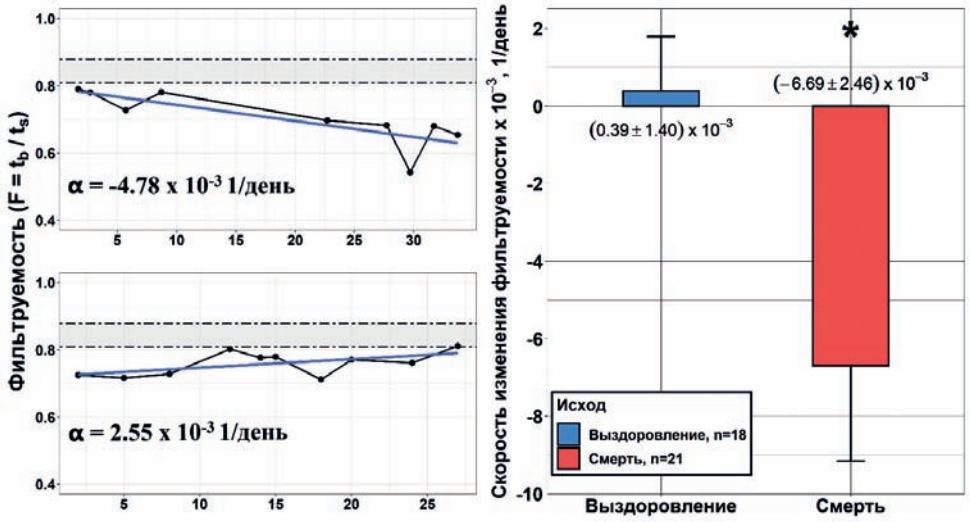


Уровни фильтруемости в группах были равны: F ≥ 0,80; 0,80 > F ≥ 0,70; 0,70 > F > 0,65 и F ≤ 0,65. На рисунке представлено количество пациентов и процент смертности в каждой группе. Наличие статистически значимой связи между группами фильтруемости и смертностью было доказано с помощью точного теста Фишера с моделированием Монте-Карло (p=0,004998)

Рисунок 6. Процент летальных исходов в группах пациентов с различной фильтруемостью эритроцитов (F) (*адаптировано из* [*23*])

правление изменений – увеличение или уменьшение фильтруемости с течением времени. Для большинства пациентов изменения фильтруемости были незначительными, но усредненные темпы изменения для групп выживших и умерших пациентов продемонстрировали заметные различия (правая часть *рисунка 7*). Так, если в группе выживших пациентов фильтруемость увеличивалась незначительно ($\alpha = +(0{,}39 \pm 1{,}4) \times 10^{-3}$ 1/день), то в группе умерших пациентов фильтруемость в среднем снижалась со скоростью $\alpha = -(6{,}69 \pm 2{,}46) \times 10^{-3}$ 1/день.

Как было указано ранее, у большинства обследованных пациентов изменения фильтруемости эритроцитов оказались минимальными, и такие незначительные колебания не всегда прямо коррелировали с клиническим состоянием. Слабые отклонения в обе стороны – как уменьшение, так и увеличение фильтруемости – наблюдались у пациентов с различной степенью тяжести заболевания. Тем не менее в случаях, когда скорость снижения фильтруемости эритроцитов была достаточно выраженной, исход заболевания часто оказывался неблагоприятным. Это позволило сделать вывод, что ускоренное снижение фильтруемости в процессе госпитализации может служить маркером ухудшения состояния пациента. Данный результат совпадает с ранее озвученным выводом, что показатель фильтруемости ниже 0,65 является прогностически неблагоприятным для исхода заболевания [23].



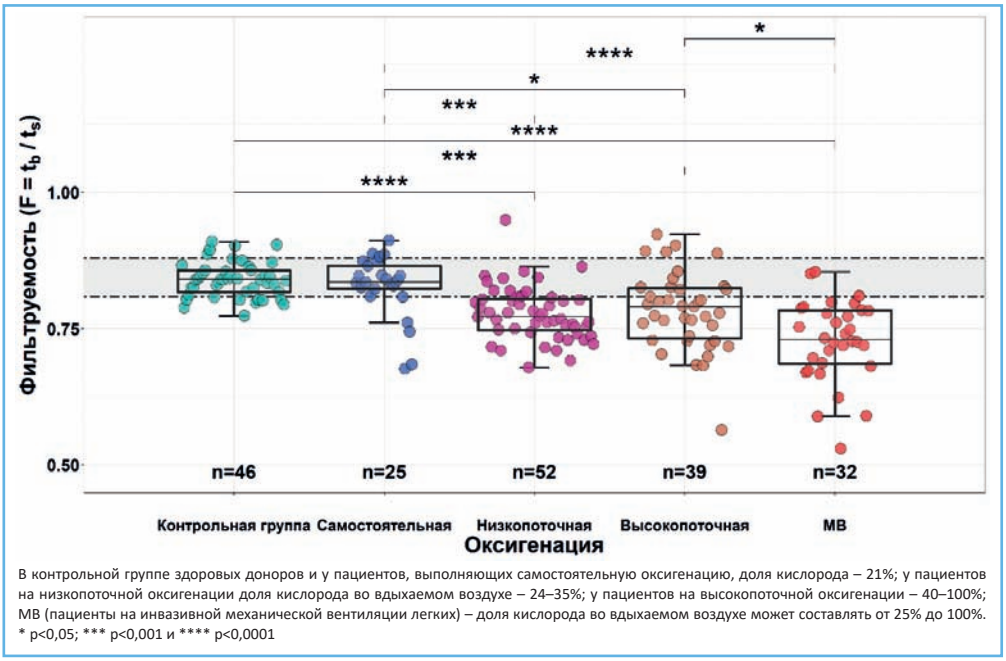
Левая часть рисунка: типичные примеры динамики изменений фильтруемости эритроцитов у двух пациентов, показывающие, что в процессе лечения F может как увеличиваться, так и уменьшаться. Пунктирными линиями обозначены границы нормальных значений фильтруемости. Приведены скорости изменения фильтруемости (α) для каждого из пациентов. Правая часть рисунка: усредненные показатели изменения фильтруемости в группах выживших и умерших пациентов. Представлены средние значения и стандартные ошибки среднего (SEM). * p<0,05.

Рисунок 7. Динамика изменений фильтруемости эритроцитов у пациентов с COVID-19 (*адаптировано из* [*23*])

Зависимость фильтруемости эритроцитов от уровня и способа дополнительной оксигенации

Процесс доставки кислорода тканям организма, в котором эритроциты играют главную роль, осуществляется в капиллярах микроциркуляторного русла. У пациентов с COVID-19, у которых наблюдается снижение оксигенации, этот процесс компенсируется увеличением поступления кислорода, что стало основанием для исследования связи между фильтруемостью эритроцитов и уровнем кислородного обеспечения. Пациенты были разделены на несколько категорий в зависимости от типа применяемой кислородной терапии: контрольная группа, группа с самостоятельной оксигенацией (в обеих группах испытуемые дышали атмосферным воздухом), низкопоточная кислородная терапия, высокопоточная кислородная терапия и пациенты, находящиеся на инвазивной механической вентиляции легких. Для каждой из этих групп была измерена фильтруемость эритроцитов. Результаты представлены на *рисунке 8*.

Медианные значения фильтруемости эритроцитов, полученные для разных групп, были следующими: контрольная группа – 0,84, самостоятельная оксигенация – 0,84, низкопоточная оксигенация – 0,77, высокопоточная оксигенация – 0,79 и механическая вентиляция легких – 0,73. У пациентов, не получавших дополнительного кислорода, и у здоровых доноров показатели фильтруемости не отличались. Эти группы использовали атмосферный воздух с фракцией кислорода 21%. Между группами низкопоточной и высокопоточной оксигенации также не было обнаружено значительных различий по фильтруемости, несмотря на различие в уровнях кис-



В контрольной группе здоровых доноров и у пациентов, выполняющих самостоятельную оксигенацию, доля кислорода – 21%; у пациентов на низкопоточной оксигенации доля кислорода во вдыхаемом воздухе – 24–35%; у пациентов на высокопоточной оксигенации – 40–100%; МВ (пациенты на инвазивной механической вентиляции легких) – доля кислорода во вдыхаемом воздухе может составлять от 25% до 100%. * p<0,05; *** p<0,001 и **** p<0,0001

Рисунок 8. Зависимость фильтруемости эритроцитов от скорости и механизма подачи кислорода (*адаптировано из* [*23*])

лорода, который подавался пациентам (24–35% против 40–100% соответственно). В то же время в группах с низкопоточными и высокопоточными режимами оксигенации, а также у пациентов, находившихся на механической вентиляции легких, фильтруемость была значительно ниже, чем в контрольной группе. Наименьшая фильтруемость наблюдалась в группе, получавшей механическую вентиляцию легких. В каждой из этих групп, отличающихся типом кислородной терапии, были зафиксированы случаи низкой фильтруемости ($F \leqslant 0{,}65$).

Предполагается, что снижение фильтруемости при увеличении объема дополнительного кислорода (или при переходе на механическую вентиляцию) не связано с прямым воздействием кислорода на эритроциты, а скорее объясняется более тяжелым состоянием пациентов, нуждающихся в высоком уровне поддержки. Как показано на *рисунке 3*, с ухудшением состояния пациентов снижается как фильтруемость эритроцитов, так и отношение SpO_2/FiO_2.

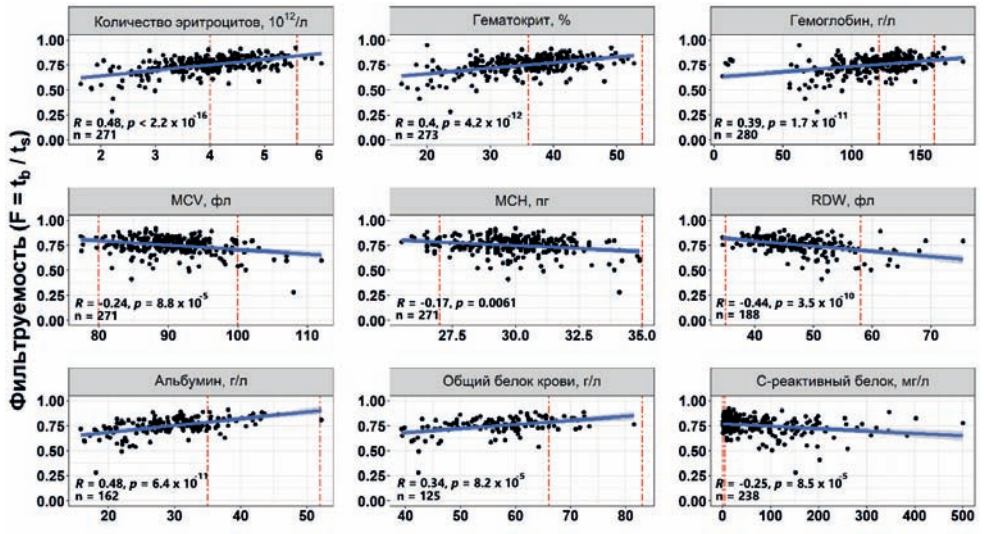
Корреляция фильтруемости эритроцитов с рутинными лабораторными тестами

Определение причин снижения фильтруемости эритроцитов у пациентов с COVID-19 представляет особый интерес. Для этого была проведена оценка взаимосвязи фильтруемости с различными стандартными лабораторными показателями. Однако значительных корреляций ($|R| > 0{,}5$) выявлено не было. Наиболее

заметные зависимости приведены на *рисунке 9*: положительные корреляции наблюдались с числом эритроцитов (R = 0,48), гематокритом (R = 0,4) и концентрацией гемоглобина (R = 0,39). Умеренное повышение каждого из этих параметров указывает на улучшение общего функционального состояния крови. Таким образом, более высокая фильтруемость может быть связана с общим благополучием эритроидного ростка и его способностью обеспечивать нормальные реологические свойства крови.

Этот эффект имеет обратное влияние на макрореологию крови: увеличение всех этих параметров, напротив, приводит к росту вязкости крови, что ухудшает ее макрореологические свойства [10]. Также было отмечено, что фильтруемость возрастает с повышением уровня альбумина (R = 0,48) и общего содержания белка в крови (R = 0,34). Взаимосвязь между улучшением фильтруемости и увеличением концентрации альбумина подтверждает известное утверждение о том, что альбумин способствует восстановлению нормальной формы эритроцитов и уменьшению количества эхиноцитов [27], что, в свою очередь, улучшает морфологические параметры клеток и их фильтруемость. Однако, согласно тем же данным [27], средние показатели деформируемости эритроцитов, измеренные методом эктацитометрии, оставались неизменными при наличии альбумина.

Были выявлены значимые отрицательные корреляции фильтруемости с такими параметрами, как ширина распределения эритроцитов по объему (R = -0,44), сред-



Представлены корреляции фильтруемости со следующими параметрами: количество эритроцитов; гематокрит; гемоглобин; MCV (средний объем эритроцита); MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците); RDW-SD (ширина распределения эритроцитов по объему, определенная как стандартное отклонение от среднего значения); альбумин; общий белок крови; С-реактивный белок. Для всех корреляций использовалась линейная аппроксимация, которая характеризовалась коэффициентом корреляции Спирмена (R). Серые диапазоны – доверительные интервалы аппроксимирующей линии. Вертикальные пунктирные красные линии указывают на нормальный диапазон значений для каждого параметра

Рисунок 9. Корреляции некоторых лабораторных параметров с фильтруемостью эритроцитов, полученных от пациентов с COVID-19 (*адаптировано из* [*23*])

ний объем эритроцита (R = -0,24), среднее содержание гемоглобина в эритроците (R = -0,17) и концентрация С-реактивного белка (R = -0,25). В работе [28] также продемонстрировано, что увеличение гетерогенности популяции эритроцитов (RDW) оказывает влияние на фильтруемость. Обнаруженная отрицательная связь между фильтруемостью эритроцитов и концентрацией С-реактивного белка позволяет предположить, что нарушение механических свойств эритроцитов при COVID-19 является следствием окислительного стресса, сопровождающего воспалительный процесс.

Для того, чтобы проследить возможную связь между снижением фильтруемости эритроцитов и наличием воспалительного процесса, были проанализированы такие показатели, как уровень С-реактивного белка, фибриногена, прокальцитонина, ферритина и скорость оседания эритроцитов. Как было отмечено ранее, среди маркеров воспаления только С-реактивный белок показал слабую, но статистически значимую обратную связь с фильтруемостью ($R = -0,25$, $p = 8,5\times10^{-5}$). Этот белок, являющийся важным индикатором воспалительного процесса, оказался связан с ухудшением фильтруемости: повышение его уровня сопровождалось снижением способности эритроцитов к фильтрации.

На *рисунке 10* представлены корреляции для других воспалительных маркеров, таких как ферритин (R = 0,1, p = 0,54), прокальцитонин (R = -0,33, p = 0,16), фибриноген (R = 0,017, p = 0,91) и скорость оседания эритроцитов (R = 0,1, p = 0,95), но ни один из них не показал значимой корреляции с фильтруемостью.

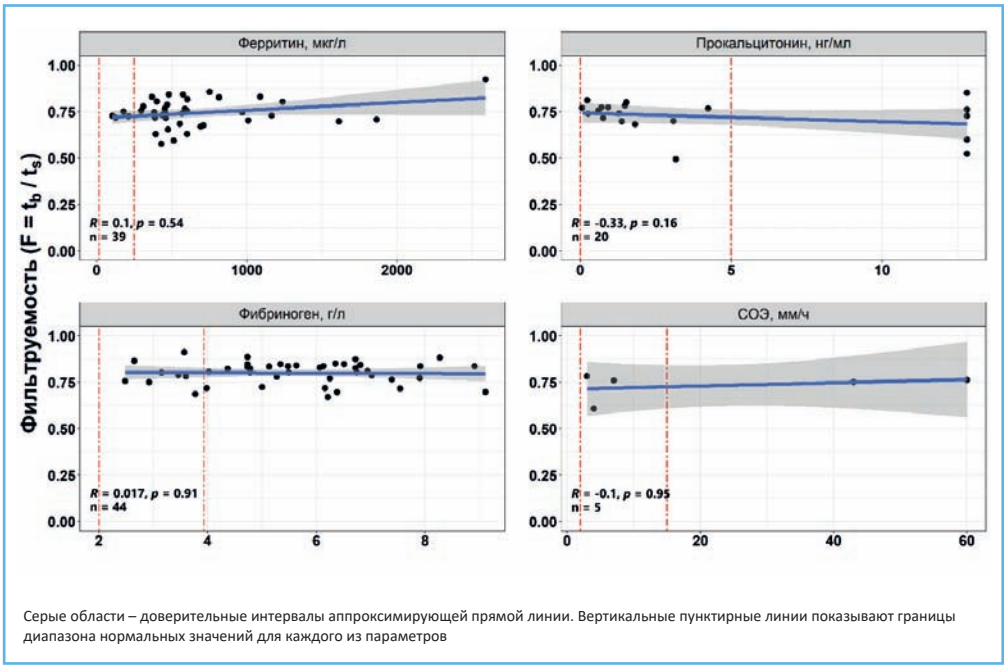


Рисунок 10. Корреляции фильтруемости эритроцитов у пациентов с COVID-19 с некоторыми маркерами воспаления: ферритин; прокальцитонин; фибриноген; скорость оседания эритроцитов (*адаптировано из* [*23*])

Таким образом, исследование микрореологии крови у пациентов с COVID-19 выявило следующие результаты:

1. У пациентов с COVID-19 наблюдается снижение фильтруемости эритроцитов, причем это снижение более выражено при более тяжелом состоянии пациента.
2. Состояние пациента также значительно коррелирует с соотношением SpO_2/FiO_2.
3. Динамическое измерение фильтруемости эритроцитов в ходе лечения может быть полезно как для оценки состояния пациента, так и в качестве прогностического показателя исхода заболевания.
4. Фильтруемость эритроцитов значительно повышается при увеличении в крови количества эритроцитов, гематокрита, а также концентрации гемоглобина, альбумина и общего белка. Такой эффект противоположен влиянию этих параметров на макрореологию крови, поскольку все они повышают вязкость крови, что ухудшает ее макрореологию.
5. Воспалительный процесс, сопровождающий COVID-19, может влиять на свойства эритроцитов пациентов.

Уровень ферритина, одного из белков острой фазы воспаления, при его резком увеличении до значений выше 1000–1500 мкг/л в сыворотке крови служит прогностическим маркером летального исхода при COVID-19 [29, 30]. Его уровень тесно связан с маркерами клеточного повреждения и окислительного стресса, включая образование гидроксильных радикалов, а также с тяжестью заболевания. Авторы исследования предполагают, что основной причиной негативного воздействия ферритина на состояние пациентов с COVID-19 является не нарушение обмена железа и не токсическое воздействие вируса на клетки, а повышение уровня ферритина в ходе воспалительного процесса. Повышение уровня ферритина в сыворотке крови связано с его усиленной секрецией макрофагами и высвобождением из поврежденных клеток. Это приводит к активизации синтеза провоспалительных факторов в печени, включая ядерный фактор kB, который запускает каскад реакций, завершающихся «цитокиновым штормом» – одной из ключевых причин смертности при COVID-19. Интересно, что увеличение концентрации ферритина в крови сопровождается небольшим улучшением фильтруемости эритроцитов (*рис. 8*). Это можно объяснить разрушением слабых и поврежденных клеток в условиях воспаления, и, соответственно, в условиях увеличения уровня ферритина. Оставшиеся же эритроциты, обладая лучшими механическими свойствами, приближаются по характеристикам к неизмененным клеткам, что и объясняет наблюдаемое повышение фильтруемости по сравнению с образцами, содержащими множество дефектных клеток.

На *рисунке 10* показана корреляция фильтруемости эритроцитов с уровнем прокальцитонина. Хотя этот маркер обычно увеличивается при воспалении, его концентрация значительно возрастает только при бактериальной, а не вирусной инфекции [31]. Это объясняет слабую корреляцию ($R = -0{,}33$, $p = 0{,}16$), поскольку не у всех обследованных пациентов с COVID-19 развивалась бактериальная пневмония. Однако наблюдаемая тенденция указывает на то, что усиление воспаления, сопровождающееся ростом уровня прокальцитонина, ухудшает фильтруемость эритроцитов. Концентрация фибриногена практически не коррелировала с фильтруемостью эритроцитов пациентов, а для выявления

взаимосвязи между фильтруемостью и СОЭ объем выборки оказался недостаточным.

Таким образом, хотя полученных данных о влиянии воспаления на фильтруемость эритроцитов явно недостаточно, можно полагать, что эритроциты у больных COVID-19 повреждаются в результате действия провоспалительных медиаторов при прохождении через очаги воспалительного процесса. Это предположение основано на достоверной отрицательной корреляции фильтруемости с концентрацией С-реактивного белка, а также на учете тенденций, которые демонстрировали такие показатели воспаления, как концентрация прокальцитонина и ферритина.

Гипотеза о снижении деформируемости из-за влияния SARS-CoV-2 на уровне предшественников эритроцитов

Однако, не исключая вклад неспецифического воспалительного процесса, можно предположить, что снижение деформируемости эритроцитов возникает от прямого воздействия SARS-CoV-2 на эритроцит. В настоящее время доказательств того, что SARS-CoV-2 активно взаимодействует со зрелыми эритроцитами или проникает внутрь эритроцитов, немного, хотя было высказано предположение о связывании вируса с белками эритроцитов [33]. Одним из интересных возможных рецепторов для такого взаимодействия является анион-транспортный белок Band3 [33], в то время как другим является базигин, определяющий систему групп крови, также известный, как CD147 [34, 35]. Было проведено исследование мышиной модели, в котором было обнаружено обширное связывание SARS-CoV-2 с эритроцитами [36]. В исследовании также было высказано предположение о взаимодействии с самим гемом и возможном вкладе этого взаимодействия в мультиорганное распространение вируса.

Тем не менее существует достаточно много указаний на то, что вирус значительно взаимодействует с незрелыми предшественниками эритроцитов, содержащими рецептор ACE2 [35, 37]. Инфицирование этих клеток COVID-19 нарушает обмен железа и гемоглобина и стимулирует их продукцию [35, 37]. Действительно, циркулирующие эритроидные предшественники являются характерной особенностью крови пациентов, и их концентрация отрицательно коррелирует с уровнем гемоглобина и лейкоцитов [35, 38]. Это снижение уровня гемоглобина в сочетании с повышенным эритропоэзом считается одним из важных механизмов гипоксии и проблем с дыханием у пациентов с COVID-19 [39]. Интересно, что эти особенности наиболее выражены у оригинального вируса Wuhan и в меньшей степени проявляются у штаммов Дельта и Омикрон [40]. Повреждение эритроидного ростка на более ранних этапах косвенно согласуется с результатами [15] и [18, 19], где было показано, что поврежденные эритроциты продолжали находиться в кровотоке более 2 и более 4 месяцев (>120 дней) соответственно.

Влияние эритроцитов на тромбообразование при COVID-19

С учетом недавних данных о том, что ширина распределения эритроцитов ассоциируется с повышенным взаимодействием клеток крови с сосудистой стенкой [41], возникает соблазн предложить связать анизоцитоз с малоизученным аспектом роли эритроцитов в тромбообразовании и гемостазе. Считается достаточно хорошо установленным, что эритроциты определяют механику крови и способствуют транспорту тромбоцитов, и этот механизм жизненно важен как для гемостаза, так и для тромбообразования [42–44]. Поэтому измененный размер эритроцитов при COVID-19 может изменить динамическое поведение объемного потока и тем самым способствовать эффекту маргинации тромбоцитов [45]. Способность эритроцитов поддерживать мембранозависимые реакции свертывания крови на своей поверхности или активировать свертывание крови своими микровезикулами была гораздо более спорной, но представляется заметной, по крайней мере в патологических ситуациях [46–49]. Действительно, у больных COVID-19 было обнаружено, что в эритроцитах значительно повышены маркеры апоптоза, которые даже коррелировали с D-димером, что свидетельствует о вкладе эритроцитов в тромботические осложнения заболевания [49]. Нельзя исключать и другие функции эритроцитов в тромбообразовании [50, 51]. Несмотря на то, что эта область в целом остается малоизученной, уже имеющиеся данные и рассмотренные соображения позволяют предположить, что изменения в эритроцитах способствуют тромботическому риску при COVID-19.

Тромбоциты и COVID-19

Первое сообщение об обнаружении РНК, связанной с SARS-CoV-2, в тромбоцитах пациентов с COVID-19 появилось в середине 2020 г. [53]: вирусная РНК была обнаружена в тромбоцитах примерно у 20% пациентов, независимо от тяжести заболевания. Примерно в то же время в другом исследовании сообщалось, что тромбоциты были положительными на вирусную РНК у 6% пациентов [54]. В том же исследовании сообщалось, что тромбоциты экспрессируют основной рецептор для проникновения коронавируса в различные типы клеток – ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), а также сериновую протеазу TMPRSS2, которая важна для прайминга белка спайков. Присутствие ACE2 и TMPRSS2 в тромбоцитах было подтверждено в другом манускрипте, который остался препринтом [55]. В течение последующих 3 лет было выявлено еще несколько потенциальных рецепторов, способствующих связыванию и проникновению SARS-CoV-2, помимо ACE2. В их число вошел Band3, который экспрессируется как на тромбоцитах, так и на поверхности реципиентов [56]. Хотя присутствие ACE2 в тромбоцитах и механизм проникновения оригинального варианта коронавируса еще не ясны, уже есть доказательства того, что различные варианты SARS-CoV-2, вероятно, используют разные рецепторы [56], что обсуждается ниже. Одним из интересных вариантов может быть CD147 [34, 56].

Более простой вопрос о присутствии SARS-CoV-2 и ACE2 в тромбоцитах, действительно, поднимался неоднократно [57]. Известно, что методы иммунофлюоресценции имеют низкую надежность и специфичность при выявлении низких уров-

ней антигенов, а большинство протеомных и транскриптомных исследований в 2020–2021 гг. не смогли выявить ACE2 в тромбоцитах [58]. Например, при углубленном исследовании экспрессии и функции генов тромбоцитов в COVID-19 не удалось обнаружить ACE2 в тромбоцитах ни в виде РНК, ни в виде белка [59]; вирусная РНК была обнаружена только у двух из 25 пациентов. Однако сравнение методик показало, что результат сильно зависит от метода: если ПЦР обнаруживала вирусную РНК у меньшинства пациентов или вообще не обнаруживала, то РНК-секвенирование показало наличие фрагментов вирусного генома у всех пациентов [60]. Наконец, трансмиссионная электронная микроскопия, действительно, обнаруживает вирусные частицы в тромбоцитах пациента [61].

Учитывая эти данные, можно сделать предварительный вывод о том, что тромбоциты пациентов с COVID-19, скорее всего, все-таки содержат SARS-CoV-2, хотя механизм проникновения вируса не определен. Какими могут быть последствия заражения вирусом? В контексте патогена в клетках крови обсуждаются следующие возможности: защита от иммунной системы, воздействие или презентация для атаки иммунной системы, перенос и передача в другие ткани, а также репликация (что затруднительно для вируса в тромбоцитах и эритроцитах). Инкубация тромбоцитов и мегакариоцитоподобных клеток MEG01 с SARS-CoV-2 *in vitro* на сайте подтвердила способность обоих типов клеток медленно поглощать вирус без его репликации [62]. В этом исследовании не было обнаружено ACE2 или TMPRSS2 в тромбоцитах. Повышение уровня маркеров аутофагии в тромбоцитах пациентов с COVID-19 и их колокализация с белками коронавируса позволяют предположить, что тромбоциты переваривают вирус в процессе ксенофагии [61]. С другой стороны, изменения в дифференцировке и экспрессии противовирусных белков в циркулирующих мегакариоцитах пациентов с COVID-19 и доказательства того, что мегакариоциты могут заразиться вирусом через инфицированные тромбоциты [63], позволяют предположить, что тромбоциты могут способствовать распространению вируса и развитию негативных изменений в системной циркуляции. Учитывая, что легкие являются одним из потенциальных мест тромбоцитопоэза, наличие инфицированных мегакариоцитов в этой области потенциально может привести к прямой респираторной инвазии.

Тромбоциты и эндотелий: способы взаимодействия

В настоящее время считается, что тромбоциты играют не одну, а две жизненно важные роли в поддержании целостности сосудистой стенки. Во-первых, они участвуют в восстановлении повреждений, вызванных травматическими повреждениями. Этот процесс происходит в условиях высокой скорости кровотока и требует образования гемостатической пробки [64]. Во-вторых, они поддерживают гомеостаз эндотелия и герметичность межклеточных контактов, что достигается одиночными тромбоцитами без образования гемостатической пробки [65]. Эта функция может быть особенно актуальна во время коронавирусной инфекции.

Хотя традиционный взгляд фокусируется на адгезии и активации тромбоцитов, связанных с белками межклеточного матрикса, в первую очередь коллагенами, давно известно, что тромбоциты способны к прямой адгезии к эндотелиальным клеткам [66]. В здоровых сосудах взаимодействие тромбоцитов с эндотелием

предотвращается как наличием эндогенных ингибиторов тромбоцитов (NO и простациклина), так и отсутствием участков адгезии тромбоцитов на поверхности эндотелия. Эта картина радикально меняется при микроповреждениях, воспалении или наличии других клеток на стенке сосуда, например, иммунных или раковых клеток. В этих случаях основными мостиками адгезии являются пары P-селектин (активные тромбоциты) – PSGL-1 (неактивный/активный эндотелий), GP1b (тромбоциты) – vVW (активный эндотелий), интегрины (активные тромбоциты) – фибриноген – интегрины (активный эндотелий) и CLEC-2 (тромбоциты) – подопланин (активный эндотелий) [67]. Отдельным случаем является взаимодействие тромбоцитов с фибрином, когда активированный эндотелий подвергается воздействию тканевого фактора [66]. Как видно из приведенного выше списка, для адгезии тромбоцитов необходима либо их активация, либо активация эндотелия. В случае микроповреждений активация тромбоцитов может происходить за счет определенного количества АДФ из поврежденных клеток. В случае воспаления она может быть вызвана взаимодействием между гликопротеином Ib и фактором фон Виллебранда или цитокинами, секретируемыми иммунными клетками [68].

Следует также отметить, что, за исключением адгезии тромбоцитов к vVW, все остальные случаи адгезии и активации тромбоцитов в месте адгезии, вероятно, приводят к секреции содержимого их гранул. Неизвестно, какую роль этот процесс играет в физиологии эндотелия; однако хорошо известно, что факторы роста, выделяемые тромбоцитами, способствуют развитию сосудистых опухолей, росту сосудов и пролиферации сосудистых клеток [69]. Есть данные, что тромбоциты обычно снижают проницаемость эндотелия для альбумина [70], в то время как во время воспаления активированные тромбоциты увеличивают проницаемость сосудистого эндотелия [71]. Благодаря этому вирус из крови может проникнуть в эндотелий и субэндотелиальный слой.

Хотя тромбоциты уже давно считаются важным фактором поддержания здоровья сосудистой стенки, первые экспериментальные и молекулярные доказательства защитной роли тромбоцитов появились в 2008 г., когда было показано, как воспаление вызывает кровотечение при тромбоцитопении [72]. Сейчас вполне достоверно установлено, что эта функция тромбоцитов не требует образования агрегата. Как именно происходит кровотечение (от которого защищают тромбоциты), зависит от конкретной локализации и сопутствующих факторов. Например, в большинстве случаев кровотечение связано с трансмиграцией лейкоцитов. Это еще больше усложняет понимание роли тромбоцитов, поскольку для рекрутирования лейкоцитов также требуются тромбоциты.

В отличие от гемостаза и тромбоза, которые требуют примерно одинакового набора функций тромбоцитов, предотвращение повреждения эндотелия требует различных наборов функций в разных органах [65]. Например, гемостаз и тромбоз всегда в основе своей требуют GPIb (для первичного прикрепления тромбоцитов) и GPIIb-IIIa (для стабилизации агрегатов). Этого нельзя сказать о целостности сосудистой стенки: GPIb важен для поддержания эндотелия легочных и церебральных сосудов при ишемическом инсульте (но не в модели ишемии-реперфузии). GPIIb-IIIa важен для эндотелия мозга и легких в большинстве моделей, но не в модели кожного кровоизлияния. Напротив, GPVI и CLEC-2, по-видимому, менее важны для гемостаза, но неизменно участвуют как в защите эндотелия, так и в воспалительном кровотечении. Мы довольно плохо понимаем, как тромбоциты в целом осуществля-

ют свою защиту, но недавние работы по автономной миграции тромбоцитов могут дать ключ к разгадке [73].

Более того, 3 года назад было показано, что тромбоциты могут быть нацелены на эндотелиальные соединения благодаря градиенту фибрина [74]. Затем тромбоциты могут высвобождать многочисленные молекулы, которые способствуют локальному перепрограммированию эндотелия и заживлению микроповреждений. Этот путь имеет решающее значение для поддержания сосудистого гомеостаза. Он может быть задействован как в защитных функциях тромбоцитов при COVID-19, так и в потенциальном содействии распространению вируса. Однако вряд ли он может легко привести к проникновению вируса из цитоплазмы, особенно если гипотеза о его связи с митохондриями, описанная ниже, верна.

В какой степени вирусы могут проникать в эндотелий путем прямого поглощения материала из тромбоцитов? Тема поглощения тромбоцитов эндотелиальными клетками является довольно спорной, хотя есть данные в пользу некоторых механизмов такого рода [75]. Гораздо лучше документирован эндоцитоз микровезикул тромбоцитов эндотелиоцитами [76]. Это приводит к попаданию содержимого тромбоцитов в эндотелиальные клетки, включая как эндотелий-программирующие миРНК [77], так и целые митохондрии [78]. В связи с этим возможность эндоцитоза микровезикул тромбоцитов с SARS-CoV-2 эндотелиальными клетками представляется перспективной, поскольку это прямой путь инфицирования эндотелия без участия рецепторов, обсуждаемый при рассмотрении проблем гемостаза. Учитывая недавно продемонстрированную способность микровезикул тромбоцитов проникать в костный мозг и воздействовать на мегакариоциты [79], что, безусловно, является привлекательной возможностью для вируса, этот механизм нельзя исключать.

Как SARS-CoV-2 влияет на тромбоциты

Уже самые ранние исследования тромбоцитов в COVID-19 выявили наличие их гиперактивации у пациентов [53]. В течение последующих 2 лет эта картина была подтверждена и уточнена. Тромбоциты пациентов циркулируют в частично активированном состоянии (*рис. 11*), демонстрируя увеличенный размер, повышенный уровень маркеров альфа-гранул, активацию интегринов и фосфатидилсерина во внешнем слое мембраны [53, 54, 59, 80–85]. Некоторые из этих маркеров активации перекрываются с маркерами апоптоза, которые не всегда легко дифференцировать [60]. Многочисленные агрегаты тромбоцитов с нейтрофилами, моноцитами и Т-клетками регулярно обнаруживаются в крови пациентов [59, 81, 84, 86–88]. Тромбоцитопения при COVID-19 не является обязательной, но встречается довольно часто [89].

Картина ответа тромбоцитов на стимуляцию более сложна и противоречива. Хотя некоторые исследования показывают, что тромбоциты пациентов демонстрируют повышенную агрегацию, адгезию, секрецию и образование сгустков [53, 59, 82], другие показывают рефрактерность и ослабленный ответ [80, 81, 83]. Эта проблема может быть связана как с подбором групп пациентов, так и с методологическими трудностями изучения реакции тромбоцитов. Даже в случае более воспроизводимого и стабильного состояния иммунной тромбоцитопении в течение длительного времени сохраняется сопоставимый уровень неопределенности. Хотя большинство

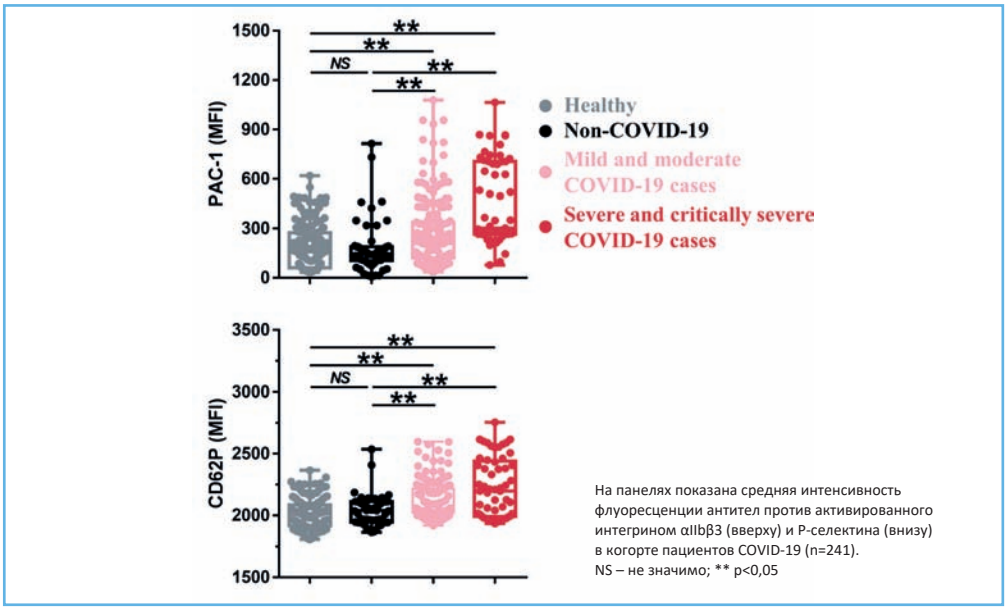
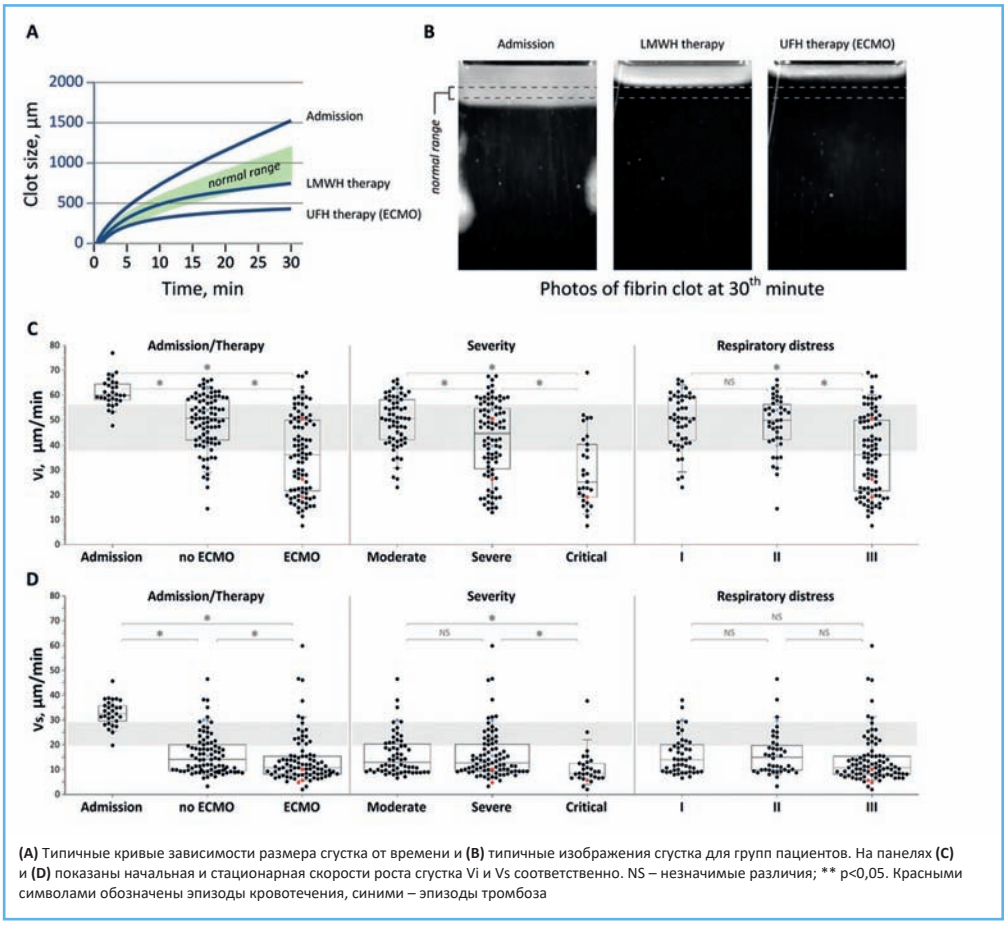


Рисунок 11. Функциональные параметры тромбоцитов у пациентов с COVID-19 (*воспроизведено из* [*54*])

исследователей сходятся во мнении, что тромбоциты при иммунной тромбоцитопении циркулируют в частично активированном состоянии [90–93], некоторые методики сообщают об ослабленном ответе на стимуляцию [91, 92], в то время как другие обозначают его как нормальный или повышенный [90, 93, 94], а другие отмечают неоднородность ответа у разных групп пациентов [95].

Некоторые исследования указывают на связь между определенными маркерами гиперактивации тромбоцитов и тяжестью заболевания. Интересно, что в одном из первых исследований увеличение количества фосфатидилсерин-положительных тромбоцитарных везикул наблюдалось у пациентов с умеренной формой [53]. В других работах указывается, что увеличение объема и уровень активации тромбоцитарных интегринов положительно коррелируют с тяжестью заболевания [54, 82, 85]; также сообщалось о связи уровня циркулирующих агрегатов с осложнениями или тяжестью заболевания [84, 86]. Интересно, что в цитированной ранее работе [48] обнаружили вирус в тромбоцитах почти всех умерших пациентов, но не в тромбоцитах выживших. Другие исследования не выявили сильной корреляции между качеством тромбоцитов и тяжестью заболевания или исходом, за исключением группы пациентов, находящихся на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [80].

ЭКМО является важным независимым фактором дисфункции тромбоцитов при COVID-19. Активация тромбоцитов и последующая рефрактерность у широкого круга пациентов, находящихся на ЭКМО, наблюдались задолго до пандемии [96–98]. Однако сам COVID-19 изменяет функцию тромбоцитов, и ЭКМО в тяжелых случаях очень распространена. Наблюдение тяжелой тромбоцитопении



(A) Типичные кривые зависимости размера сгустка от времени и **(B)** типичные изображения сгустка для групп пациентов. На панелях **(C)** и **(D)** показаны начальная и стационарная скорости роста сгустка Vi и Vs соответственно. NS – незначимые различия; ** p<0,05. Красными символами обозначены эпизоды кровотечения, синими – эпизоды тромбоза

Рисунок 12. Параметры анализа тромбодинамики у пациентов с COVID-19, сгруппированных по степени тяжести и этапу лечения (*воспроизведено из* [101])

и дисфункции тромбоцитов, выявленных при ЭКМО, при COVID-19 указывает на то, что они могут играть определенную роль в негативном исходе и быть мишенью для терапии [80].

Как сам коронавирус воздействует на тромбоциты? Некоторые исследования показывают, что тромбоциты могут быть активированы непосредственно вирусами [54, 60], включая MAP-киназный путь внутриклеточной сигнализации, связанный с ACE2 [23, 59]. Другая гипотеза заключается в том, что активация тромбоцитов является вторичной по отношению к системному внутрисосудистому свертыванию крови [80], что хорошо документировано при коронавирусной болезни (*рис. 12*). В пользу этой идеи говорит тот факт, что лечение повышенными кумулятивными дозами гепарина было достоверно связано с улучшением показателей тромбоцитов [80]. На это также указывают данные лонгитюдных исследований, в которых показано отсутствие корреляции состояния тромбоцитов с динамикой заболевания и виремией и очень медленная нормализация их состояния у

выздоравливающих пациентов по сравнению с параметрами воспаления и виремии [80]. Имеется мало данных о влиянии противовирусной терапии на состояние тромбоцитов [99, 100].

Можно сделать вывод, что преактивация тромбоцитов в циркуляции и образование циркулирующих агрегатов тромбоцитов с другими типами клеток, по-видимому, достоверно установлены при COVID-19. Патофизиологическое значение этих изменений пока не установлено. Последние метаанализы многочисленных клинических исследований показывают, что антитромбоцитарные препараты практически не приносят пользы при COVID-19 [102], хотя это может быть связано с тем, что существующие препараты направлены на неправильные функции тромбоцитов. Механизмы активации тромбоцитов в кровообращении, функции преактивированных тромбоцитов, связь измененных параметров тромбоцитов с тяжестью заболевания, а также их применимость для прогнозирования исходов и коррекции терапии требуют дальнейшего изучения.

Субпопуляции тромбоцитов и митохондрии при COVID-19

Появление фосфатидилсерина на внешнем слое плазматической мембраны тромбоцитов отличается от «нормальной» активации и требует отдельного обсуждения, поскольку связано с переходом тромбоцитов в особое прокоагулянтное состояние. Прокоагулянтные тромбоциты – гиперактивированная субпопуляция с высокой прокоагулянтной активностью, обычно обнаруживаемая при сильной активации тромбином, коллагеном или комбинацией обоих факторов, представляет собой интригующую загадку физиологии и патологии системы гемостаза. Считается, что их образование происходит через механизм некроза митохондрий [103], как следствие перегрузки некоторых митохондрий кальцием [104]. Хотя они не являются предсуществующими и образуются только во время активации, такие факторы, как исходный уровень цитозольного кальция [105] или количество митохондрий [106], могут предрасполагать тромбоциты к превращению в прокоагулянтные. Прокоагулянтные тромбоциты не имеют активных интегринов, но несут «оболочку» или «шапочку» из альфа-гранулярных белков, спутанных и сшитых трансглутаминазами в сетку фибрина [107], что позволяет им встраиваться в тромбы [108], они также способны взаимодействовать с клетками иммунной системы [109]. Прокоагулянтные тромбоциты обычно быстро выводятся из циркуляции, но могут быть повышены у пациентов с системной активацией гемостаза: типичные примеры – иммунная тромбоцитопения [90], недоношенность детей [110].

Повышенный уровень прокоагулянтных тромбоцитов в COVID-19 [80, 111] может играть важную роль в тромботических осложнениях, связанных с этим заболеванием. Кроме того, благодаря особенностям поверхностных белков адгезии и взаимодействий клетка – клетка [111] прокоагулянтные тромбоциты могут играть дополнительную роль в переносе вирусов или, наоборот, способствовать поглощению вирусов иммунными клетками. Интересно, что уровень активации тромбоцитарной каспазы-1 и тирозинкиназы Брутона, которые вовлечены в некоторые из возможных путей образования прокоагулянтных тромбоцитов, коррелирует с тяжестью заболевания [112]. И наоборот, выздоровевшие от легкой формы COVID-19 не имеют прокоагулянтного фенотипа тромбоцитов, а их плазма не активирует тромбоциты здоровых доноров [113].

Что именно вызывает появление прокоагулянтных тромбоцитов? Самая простая гипотеза заключается в том, что, параллельно с «нормальной» активацией, она индуцируется тромбином как следствие системного внутрисосудистого свертывания крови [80]. С другой стороны, есть данные о том, что фракция иммуноглобулинов в плазме крови пациентов способна индуцировать образование прокоагулянтных тромбоцитов [109]. Это вызывает интересные ассоциации с фенотипом тромбоцитов при ИТП (иммунной тромбоцитопении) [90, 114], где преактивация связана с аутоантителами. Другим предполагаемым механизмом, способствующим образованию прокоагулянтных тромбоцитов иммунной системой пациента, является способность кальпротектина S100A8/A9 (секретируемого миелоидными клетками антимикробного и провоспалительного сигналина, повышенного при COVID-19) индуцировать высвобождение фосфатидилсерина в тромбоцитах [115]. Наконец, четвертый механизм заключается в способности белка Spike вируса SARS-CoV-2 непосредственно активировать ключевой хлоридный канал и фосфолипидную скремблазу тромбоцитов TMEM-16F и тем самым индуцировать образование прокоагулянтных тромбоцитов [116]. Определение того, какой из этих механизмов индукции прокоагулянтного тромбоцитообразования играет ведущую роль, может иметь решающее значение для выбора терапии заболевания. Например, первый механизм может легко контролироваться антикоагулянтной терапией, но он не должен напрямую влиять ни на один из трех других.

В любом случае образование прокоагулянтных тромбоцитов происходит через механизм клеточной смерти и опосредовано митохондриями [105–107]. Их роль в тромбоците плохо изучена, поскольку, по всем оценкам, гликолитического пути достаточно для удовлетворения всех энергетических потребностей тромбоцита. Известно, что РНК коронавируса, по-видимому, колокализуется с митохондриями [117, 118]. Существует много предположений о том, как именно митохондрии помогают коронавирусу реплицироваться и избегать иммунного ответа, но конкретных данных мало [119–121]. С другой стороны, существует довольно много исследований, показывающих, что митохондрии повреждаются во время COVID-19 в тромбоцитах [122], лейкоцитах [123], микроглиях [124], и кардиомиоцитах [125]. В большинстве случаев это обсуждается в контексте долгосрочных последствий заболевания. Однако, учитывая роль митохондрий тромбоцитов в возникновении прокоагулянтных тромбоцитов [104–106], а также их последующую везикуляцию и потенциальную важность их переноса в эндотелиальные клетки [78], нельзя исключить участие этого феномена в процессах острой фазы заболевания.

Эволюция коронавируса и его гематологические взаимодействия

Как отмечалось выше, различные варианты коронавируса SARS-CoV-2 могут существенно отличаться по характеристикам некоторых взаимодействий. Ниже мы кратко сформулируем известные данные об эволюции вируса, чтобы попытаться связать воедино сведения о различиях в его гематологических проявлениях и взаимодействиях.

Оригинальный уханьский вариант SARS-CoV-2 мало изменился в первой половине 2020 г., но затем стали быстро появляться новые варианты [126]. В настоящее время считается, что основными движущими силами этой ускоренной эволюции были выработка нейтрализующих антител у населения после первой волны, а затем широкомасштабная иммунизация. Однако отбор, основанный на скорости пролиферации и способности проникать в клетки-мишени, также мог иметь значение. Подавляющее большинство благоприятных для вируса мутаций было связано с его основным белком Spike, который отвечает за связывание ACE2 [127].

Первой вехой в эволюции коронавируса стала мутация D614G в белке Spike, которая способствовала увеличению проникновения в клетки и инфекционности. Интересно, что эта мутация с точки зрения предотвращения иммунитета была скорее понижающей, чем повышающей [126]. В то время эта генетическая ветвь (штамма) вируса не была обозначена как VOC (вариант, вызывающий озабоченность) в классификации Всемирной организации здравоохранения. Однако в настоящее время она считается фундаментальной [128].

Первым официальным VOC стал Альфа, появившийся во второй половине 2020 г. в Англии [129], получивший мутацию E484K в том же белке Spike [130]. Его способность передаваться между людьми была на 50% выше, чем у вируса дикого типа [131]. Варианты Бета и Гамма появились позже в 2020 г., в Южной Африке и Бразилии соответственно, и отличались мутациями в позициях E484 и K417. В результате все варианты SARS-CoV-2 с комбинациями мутаций N501Y, E484K, K417N/T имели впечатляюще сниженную чувствительность к нейтрализующим антителам [130].

За этими регионально успешными вариантами в декабре 2020 г. последовал штамм Дельта, возникший в Индии и ставший доминирующим во всем мире к середине 2021 г. Радикальным шагом (который, по-видимому, и определил его успех) стала мутация P681R в том же белке в точке расщепления сериновой протеиназы. Она неожиданно оказалась полезной для фузогенности – способности вируса сливать инфицированные клетки с соседними, образуя гигантскую клетку, синцитий. В целом фузогенность штаммов неуклонно возрастала по мере эволюции и достигла максимума у штамма Дельта. Количественные оценки показывают, что его способность передаваться между людьми также почти в два раза превышала способность штамма Альфа [130]. Дельта не имела преимуществ в способности уклоняться от нейтрализующих антител. Ситуация изменилась в штамме Омикрон, который полностью изменил белок Spike [131].

По-видимому, он появился в ноябре 2021 г. в Ботсване и Южной Африке, и с тех пор его разновидности стали доминировать во всем мире [130]. Они несут десятки различных мутаций в белке Spike [126], гораздо больше, чем любой предыдущий VOC. Способность Омикрона уклоняться от антител против предыдущих штаммов значительно улучшилась. Обратной стороной многочисленных мутаций является заметное снижение инфекционности и фузогенности. Продолжающаяся эволюция Омикрона за последние несколько лет породила большое количество субвариантов. Некоторые из них обладали улучшенными способностями к инфицированию клеток, фузогенностью и подавлению иммунитета, но до сих пор все субварианты Омикрона уступали по фузогенности любому из штаммов до Омикрона.

Клинические данные о гематологических проявлениях различных штаммов не полны. Как отмечалось выше, вариант Ухань приводил к большему количеству циркулирующих CD71+ эритроидных предшественников с иммуносупрессивными свойствами по сравнению с Дельта и Омикроном [40]. В эпидемиологическом отношении

Омикрон считается в несколько раз менее летальным и имеет более слабые проявления острых и посткоклюшных проблем, чем Дельта, но является высококонтагиозным и имеет высокую вероятность повторного заражения [130]. В целом Омикрон перемещается из легких в бронхи [132]. Частота тромботических событий у штамма Дельта составила 35% против 25% у предыдущих штаммов [134]. То же самое было показано и для менее известного варианта Гамма [135]. Частота острой ишемии конечностей удваивается с началом развития Дельта-варианта [136]. Анализ артериальных тромбозов после COVID-19 у индийских пациентов показал, что частота тромбозов при Альфе составляет 4%, при Дельте – 15%, а при Омикроне – менее 2% [137].

За последние несколько месяцев прошла целая волна исследований, посвященных экспериментальному моделированию активации тромбоцитов вариантами белка Spike. Первое исследование показало, что белок Spike может связывать интегрины αIIbβ3 (гликопротеин IIb-IIIa) и активировать тромбоциты, причем Каппа и Дельта оказывают более сильный эффект по сравнению с диким типом [138]. Исследования белок-белкового взаимодействия показали, что тромбоцитарные интегрины связываются с RGD-последовательностями в белке Spike Альфы, но не дикого типа или Омикрона [139]. Другое исследование взаимодействия тромбоцитов с вариантами белка шипа SARS-CoV-2 не выявило никаких эффектов [140]. Еще одно исследование выявило значительное влияние на активацию тромбоцитов, причем наибольший эффект был у Дельты, несколько слабее – у Альфы, а дикий тип и Омикрон заняли последнее место [141]. Следующая работа [142] показала, что дикий тип вызывал трехкратное увеличение активации интегринов и экспрессии P-селектина по сравнению с состоянием покоя, Дельта активировала их в пять-шесть раз, а Альфа и один из подтипов Омикрон – менее чем в два раза (но другой подтип Омикрон был близок к дикому типу). Как уже говорилось выше, Дельта также превосходила уханьский вариант в активации нейтрофилов.

По-видимому, можно выделить три основные стадии гематологических проявлений: уханьский штамм и его пред-Дельта-версии, все более тромбогенный Дельта, а затем более мягкий Омикрон. Тромбогенная способность, по-видимому, коррелирует со способностью вируса быть фузогенным и аэробным, со способностью его шиповатого белка связывать рецептор ACE2, активировать нейтрофилы, связывать тромбоцитарные интегрины и активировать тромбоциты. Учитывая описанную выше склонность тромбоцитов оседать на стыках эндотелиальных клеток, можно осторожно предположить, что это также может способствовать фузогенности. В качестве еще одной тенденции можно отметить, что способность повреждать эритроциты и подавлять иммунитет с помощью эритроидных предшественников неуклонно снижается на уровне Дельты. К сожалению, у нас нет данных, чтобы связать эти наблюдения с проблемами, обсуждавшимися выше, такими как способность вируса переноситься тромбоцитами или проникать через эндотелий.

Эндотелий, свертывание крови, нейтрофилы и SARS-CoV-2

В связи с вышеизложенными соображениями представляется важным вернуться к теме эндотелия. На этот раз мы должны рассмотреть его с противоположной точки зрения: как он прямо и косвенно (через свертывание крови) влияет на патофизиологию COVID-19. Важно подчеркнуть, что яркой особенностью патогенеза COVID-19 яв-

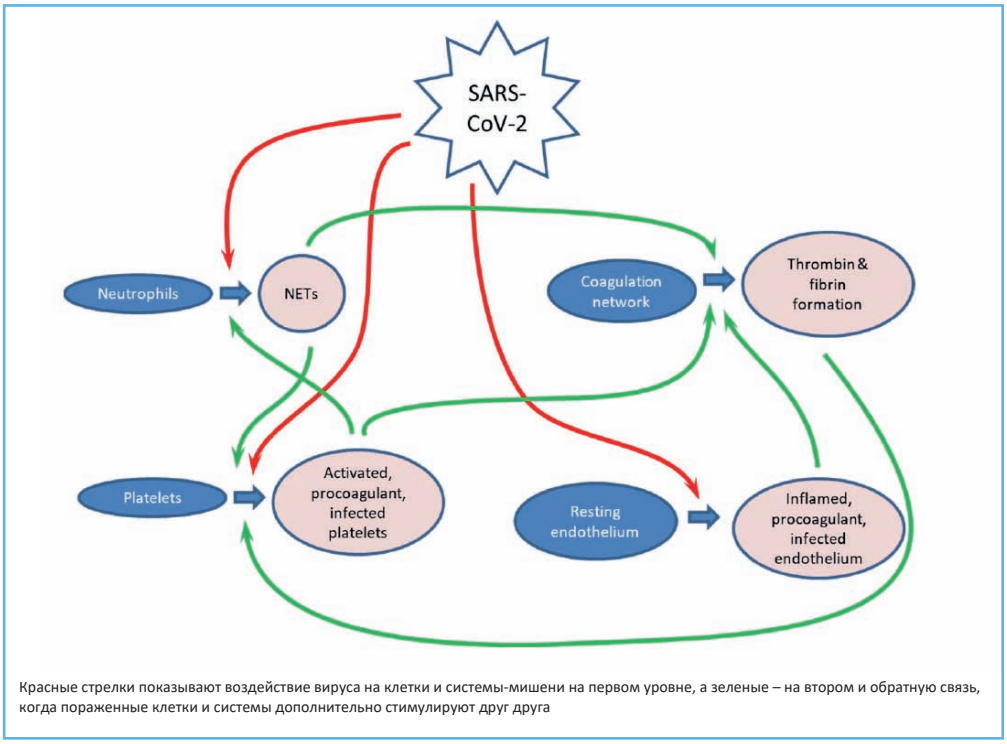
ляется поражение кровеносных сосудов органов, имеющих особую микрососудистую сеть: легких, мозга, почек и костного мозга. Это неразрывно связано с тромбогеморрагическим синдромом, который крайне трудно поддается коррекции и является одной из основных причин смерти тяжелых больных. На самом деле вопрос о природе тромбогеморрагического синдрома (и диссеминированного внутрисосудистого свертывания) при сепсисе любой природы очень сложен, но современное мнение склоняется к тому, что непосредственным инициатором коагуляции является тканевой фактор на воспаленном эндотелии [145], хотя некоторые бактерии способны самостоятельно активировать свертывание крови и тромбоциты.

Повреждение эндотелия вирусом через ACE2 у пациентов с COVID-19 стало очевидным в 2020 г. [144]. Интересно, что в экспериментах на генетически модифицированных мышах показано, что системная инфекция SARS-CoV-2 наиболее выражена локально, при этом агрегаты тромбоцитов и нейтрофилов и нарушение эндотелиального барьера наблюдаются в мозге и легких [145]. Можно предположить, что взаимодействие вируса с тромбоцитами и их предшественниками может играть роль в инфицировании и последующем повреждении эндотелия в этих местах. Эта инфекция, в свою очередь, приводит к активации эндотелия и диссеминированному свертыванию крови, что в дальнейшем активирует тромбоциты. В то же время взаимодействие вируса с предшественниками эритроцитов приводит к дефектам в функционировании эритроцитов, проявляющимся в развитии системной гипоксии и потенциально способствующим свертыванию крови.

Другой вариант активации свертывания – через внеклеточные ловушки нейтрофилов. На сайте сообщается о повышенном образовании внеклеточных ловушек нейтрофилов в крови пациентов [80]. Тромбоциты способны стимулировать активацию нейтрофилов и образование NET (нейтрофильных внеклеточных ловушек), и наоборот [145]. Помимо активации коагуляции, NETs приводят к развитию воспаления, эпителиального-мезенхимального перехода и фиброза в легких пациентов [147]. Уровень NETоза коррелирует с тяжестью заболевания [148]. Имеются данные о прямой активации нейтрофилов белком Spike, особенно его Дельта-вариантом [149]. Также было показано, что макрофаги могут связывать белок Spike, что приводит к рекрутированию нейтрофилов и их повреждению [150]. Этот вариант еще более усиливался при прямой стимуляции нейтрофилов белком Spike.

Таким образом, активация свертывания крови, тромбоцитов и нейтрофилов, по-видимому, постоянно усиливает друг друга при COVID-19 в соответствии со следующей схемой (*рис. 13*):

(1) Белок Spike напрямую активирует тромбоциты и нейтрофилы, кроме того, вирус повреждает эндотелий, что приводит к свертыванию крови.
(2) Внеклеточные ловушки нейтрофилов активируют
(3) тромбоциты и свертываемость крови.
(4) Тромбоциты активируют нейтрофилы в положительной обратной связи и ускоряют или даже активируют [151] свертывание крови за счет своей прокоагулянтной активности.
(5) Свертывание крови выступает в роли узла в сети, так как оно активируется или ускоряется всеми тремя типами клеток. Далее он активирует тромбоциты в рамках положительной обратной связи. Он также выступает в качестве конечного исполнителя в системе, поскольку эта активация каскада свертывания крови в конечном итоге оказывается непосредственной причиной повышенного тромботического риска и органной недостаточности при COVID-19.



Красные стрелки показывают воздействие вируса на клетки и системы-мишени на первом уровне, а зеленые – на втором и обратную связь, когда пораженные клетки и системы дополнительно стимулируют друг друга

Рисунок 13. Сеть взаимодействий SARS-CoV-2 с клетками крови

Проблемы и их состояние

Чтобы лучше проиллюстрировать текущее состояние дел, мы составили систематизированную таблицу (*табл.*), которая включает все альтернативные гипотезы по каждому вопросу и их состояние на данный момент.

Наличие SARS-CoV-2 долгое время оставалось предметом споров, но последние доказательства, полученные с помощью высокочувствительных РНК-анализов и электронной микроскопии [60, 63, 152], сильно склоняют чашу весов в сторону мнения, что SARS-CoV-2 присутствует в тромбоцитах значительной части пациентов или даже большинства, особенно при тяжелых формах COVID-19. Важно отметить, что помимо самих тромбоцитов, их предшественники могут быть важной мишенью для вируса.

Напротив, остаются противоречия в вопросе о том, как именно он туда попадает. Канонический вход ACE2 пока не доказан и не исключен, и, скорее всего, в любом случае существуют альтернативные пути входа [35, 40, 54, 55, 58, 62, 138]. Интересно отметить, что ранние клеточные исследования механизмов проникновения SARS-CoV-2 [54–56, 59, 62], а также недавние исследования взаимодействия тромбоцитов с рекомбинантными белками Spike с акцентом на активацию тромбоцитов [138–142], по-видимому, представляют собой два различных стратегических подхода с разными результатами. Их сочетание может пролить свет как на вопросы проникновения, так и на вопросы активации тромбоцитов вирусом.

Таблица. Проблемы и их состояние

Вопросы	Возможные ответы	Текущий статус
Наличие SARS-CoV-2 в тромбоцитах	1. Обычно присутствует 2. Присутствует у значительной части пациентов 3. Присутствует у некоторых пациентов 4. Не входит в тромбоциты	Вероятно, присутствует у значительной части пациентов
Предполагаемые рецепторы и другие молекулы, участвующие в связывании, проникновении и возможной передаче вируса тромбоцитами	ACE2, TMPRSS2, CD147, NRP-1, CD26, AGTR2, Band3, KREMEN1, ASGR1, ANP, TMEM30A, CLEC4G, LDLRAD3, GPIIb-IIIa	Неизвестно
Имеют возможность размножаться в тромбоцитах	1. Могут 2. Не могут	Маловероятно
Способность выходить из тромбоцитов или заражать через поглощение тромбоцитов другими клетками вместе с вирусом	1. Могут 2. Не могут	Неизвестно
Значение присутствия вируса в тромбоцитах для вируса	1. Тромбоцит защищает вирус от иммунной системы 2. Тромбоцит облегчает перенос вируса 3. Тромбоцит уничтожает вирус или способствует его уничтожению иммунной системой	Неизвестно
Патофизиологическое значение присутствия вируса в тромбоцитах для гемостаза и организма в целом	1. Влияет на важные функциональные изменения в тромбоцитах 2. Не влияет или эффект не является клинически значимым	Неизвестно
Диагностическая значимость присутствия вируса в тромбоцитах	1. Позволяет прогнозировать течение заболевания и корректировать терапию 2. Не играет прогностической роли	Большинство исследований указывают на связь между наличием вируса в тромбоцитах и более тяжелыми формами заболевания. Доказательств успешной коррекции терапии нет
Функциональное состояние тромбоцитов в COVID-19	1. Предварительно активированный / в состоянии покоя 2. Наличие/отсутствие прокоагулянтной субпопуляции 3. Улучшение/ухудшение функциональных реакций	1. Предварительно активированный 2. Присутствует прокоагулянтная субпопуляция 3. Функциональное состояние тромбоцитов неясно

Вопросы	Возможные ответы	Текущий статус
Механизм активации тромбоцитов при COVID-19, механизм образования прокоагулянтных тромбоцитов	1. Непосредственно вирусом (кандидаты ACE2, TMEM-16F) 2. Вторично, через свертывание крови 3. Вторично, через иммунную систему (иммуномодулины, алармины)	Неизвестно
Патофизиологическое значение функциональных изменений тромбоцитов	1. Способствует тромбообразованию при COVID-19 2. Способствует распространению вируса или других аспектов заболевания 3. Не имеет патофизиологического значения	Патофизиологическое значение более вероятно, но механизмы должны быть уточнены
Диагностическое значение функциональных изменений тромбоцитов	1. Функция тромбоцитов может быть прогностическим биомаркером 2. Прямой связи не существует	Существуют противоречия. ЭКМО, по-видимому, является важным независимым фактором в изменении функции
Взаимодействие вируса с эритроцитами	1. Взаимодействует со зрелыми эритроцитами 2. Не взаимодействует	Данных о таком взаимодействии нет
Взаимодействие вируса с эритроидными предшественниками	1. Взаимодействует с 2. Взаимодействует и влияет 3. Не взаимодействует	Скорее, он взаимодействует, предположительно, через ACE2. Стимулирует размножение
Патофизиологическое и диагностическое значение воздействия на эритроциты	1. Появление незрелых форм эритроцитов 2. Анизоцитоз 3. Дефекты фильтрации	Патофизиологически значимыми являются ассоциации состояния эритроцитов с тяжестью заболевания и прогнозом

Хотя вирус не может реплицироваться в тромбоцитах, мы не можем исключить возможность его выхода из тромбоцитов либо непосредственно, либо путем поглощения тромбоцитов и их микрочастиц другими клетками [63]. Альтернативная возможность того, что взаимодействие с тромбоцитами имеет противоположное значение и на самом деле способствует нейтрализации вируса, также имеет под собой веские основания [61], и это требует дальнейших исследований.

Если вернуться к более надежным аспектам, то систематические изменения в функции тромбоцитов при COVID-19 можно считать хорошо установленными. Исследователи в целом согласны с тем, что тромбоцитопения встречается часто, но не является тяжелой (если не используется ЭКМО), и что тромбоциты циркулируют в преактивированном состоянии, а по крайней мере часть из них находится в «сверхактивированном» прокоагулянтном (некротическом) состоянии [53, 54, 59, 80–85], а некоторые – в агрегатах с другими клетками [59, 81, 84, 86–88].

Тем не менее механизмы этой активации все еще определяются и могут включать прямое взаимодействие с вирусом (скорее всего, через интегрины), вторичную активацию при свертывании крови или вторичную активацию иммунной системой. Этот вопрос крайне неясен и сильно зависит от штаммов. Мы можем осторожно предположить, что все эти пути реальны и возможны, но выявление значимости каждого из них требует чрезвычайно комплексного исследования, осложненного продолжающейся эволюцией вируса. Тем не менее такая идентификация может оказаться ключом к инновационным подходам к лечению, значение которых выходит за рамки COVID-19.

Есть основания полагать, что эти изменения тромбоцитов играют патофизиологическую роль, по крайней мере в повышенном риске образования тромба при COVID-19. Учитывая недавнее открытие роли тромбоцитов в регуляции целостности сосудов, иммунитета и клеточной пролиферации, нельзя исключать роль взаимодействия тромбоцитов с вирусом в других аспектах патофизиологии, включая воспалительную положительную обратную связь или формирование синцития. Однако для надежного использования этих данных в диагностических или терапевтических целях необходимы обширные клинические исследования.

В отличие от тромбоцитов, зрелые эритроциты не могут быть привлекательной мишенью для SARS-CoV-2, а вот эритроидные предшественники – вполне. В результате этого (а также, скорее всего, общего состояния распространенной активации гемостаза и «цитокинового шторма») эритроциты пациентов значительно изменяются. Они циркулируют в незрелом виде, несут мало гемоглобина, гетерогенны, имеют дефекты фильтрации. Все это, вероятно, играет важную роль в легочных проблемах COVID-19, а также может способствовать другим патофизиологическим аспектам, прежде всего тромбообразованию. Диагностическая значимость изменений в эритроцитах пациентов уже представляется достоверно установленной, а возможность коррекции специфической терапии заслуживает самого серьезного обсуждения.

Важнейшим аспектом этих проблем, который сейчас выходит на первый план по мере эволюции вируса, является влияние штамма. Он наиболее слабо изучен, но есть ощущение, что патофизиологически важные взаимодействия SARS-CoV-2 с клетками крови очень сильно изменились в новых штаммах по сравнению с классическим вирусом Ухань. Мы видим, что некоторые патологические аспекты заболевания исчезают по мере возникновения мутаций. С одной стороны, это улучшает прогноз, с другой – некоторые препараты, которые были важны на ранних стадиях пандемии, могут стать бесполезными или даже вредными.

Литература

1. Carsana L.; Sonzogni, A.; Nasr, A.; Rossi, R.S.; Pellegrinelli, A.; Zerbi, P.; Rech, R.; Colombo, R.; Antinori, S.; Corbellino, M.; 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, 1135–1140. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
2. Dhont, S.; Derom, E.; Van Braeckel, E.; Depuydt, P.; Lambrecht, B.N. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. Respir. Res. 2020, 21, 198. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5.
3. Della Rocca, D.G.; Magnocavallo, M.; Lavalle, C.; Romero, J.; Forleo, G.B.; Tarantino, N.; Chimenti, C.; Alviz, I.; Gamero, M.T.; Mario, J.; et al. Evidence of systemic endothelial injury and microthrombosis in hospitalized COVID-19 patients at different stages of the disease. J. Thromb. Thrombolysis 2021, 51, 571–576. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02330-1.
4. Ackermann, M.; Verleden, S.E.; Kuehnel, M.; Haverich, A.; Welte, T.; Laenger, F.; Vanstapel, A.; Werlein, C.; Stark, H.; Tzankov, A.; et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N. Engl. J. Med. 2020, 383, 120–128. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432.
5. Lowenstein, C.J.; Solomon, S.D. Severe COVID-19 is a microvascular disease. Circulation 2020, 142, 1609–1611. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354
6. Asakura, H.; Ogawa, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Int. J. Hematol. 2021, 113, 45–57. https://doi.org/10.1007/s12185-020-03029-y.
7. Lundstrom, K.; Barh, D.; Uhal, B.D.; Takayama, K.; Aljabali, A.A.A.; Abd El-Aziz, T.M.; Lal, A.; Redwan, E.M.; Adadi, P.; Chauhan, G.; Sherchan, S.P.; et al. COVID-19 Vaccines and Thrombosis-Roadblock or Dead-End Street? Biomolecules 2021, 11, 1020. https://doi.org/10.3390/biom11071020.
8. Pelosi, P.; Tonelli, R.; Torregiani, C.; Baratella, E.; Confalonieri, M.; Battaglini, D.; Marchioni, A.; Confalonieri, P.; Clini, E.; Salton, F.; et al. Different Methods to improve the monitoring of noninvasive respiratory support of patients with severe pneumonia/ARDS due to COVID-19: An update. J. Clin. Med. 2022, 11, 1704. https://doi.org/10.3390/jcm11061704.
9. Lowe, G. D. O., Lee, A. J., Rumley, A., Price, J. F., & Fowkes, F. G. R. (1997). Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. British Journal of Haematology, 96(1), 168–173. doi:10.1046/j.1365-2141.1997.8532481.x
10. Baskurt, O.K.; Meiselman, H.J. Blood rheology and hemodynamics. Semin. Thromb. Hemost. 2003, 29, 435–450. https://doi.org/10.1055/s-2003-44551.; Baskurt, O.K.; Boynard, M.; Cokelet, G.C.; Connesd, P.; Cooke, B.M.; Forcon, S.; Liao, F.; Hardemanh, M.R.; Jung, F.; Meiselman, H.J.; et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2009, 42, 75–97. https://doi.org/10.3233/CH-2009-1202.
11. Shin, S.; Ku, Y.; Park, M.-S.; Suh, J.-S. Deformability of red blood cells: A determinant of blood viscosity. J. Mech. Sci. Technol. 2005, 19, 216–223. https://doi.org/10.1007/bf02916121.
12. Papaioannou, T.G.; Stefanadis, C. Vascular wall shear stress: Basic principles and methods. Hellenic J. Cardiol. 2005, 46, 9–15.
13. Baskurt, O.K.; Boynard, M.; Cokelet, G.C.; Connesd, P.; Cooke, B.M.; Forcon, S.; Liao, F.; Hardemanh, M.R.; Jung, F.; Meiselman, H.J.; et al. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2009, 42, 75–97. https://doi.org/10.3233/CH-2009-1202.
14. Renoux, C.; Fort, R.; Nader, E.; Boisson, C.; Joly, P.; Stauffer, E.; Connes, P. Impact of COVID-19 on red blood cell rheology. Brit. J. Haematol. 2021, 192, e108–e111. https://doi.org/10.1111/bjh.17306.

15. Kubankova, M.; Hohberger, B.; Hoffmanns, J.; Fürst, J.; Herrmann, M.; Guck, J.; Kräter, M. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19. Biophys. J. 2021, 120, 2838–2847. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.05.025.
16. Piagnerelli, M.; Vanderelst, J.; Rousseau, A.; Monteyne, D.; Perez-Morga, D.; Biston, P.; Boudjeltia, K.Z. Red blood cell shape and deformability in patients with COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. Front Physiol. 2022, 13, 849910. https://doi.org/10.3389/fphys.2022.849910.
17. Nader, E.; Nougier, C.; Boisson, C.; Poutrel, S.; Catella, J.; Martin, F.; Charvet, J.; Girard, S.; Havard-Guibert, S.; Martin, M.; et al. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. Am. J. Hematol. 2022, 97, 283–292. https://doi.org/10.1002/ajh.26440.
18. Bros J, Ibershoff L, Zollmann E, Zacher J, Tomschi F, Predel H-G, Bloch W, Grau M. Changes in Hematological and Hemorheological Parameters Following Mild COVID-19: A 4-Month Follow-Up Study. Hematology Reports. 2023; 15(4):543-554. https://doi.org/10.3390/hematolrep15040057
19. Grau M, Ibershoff L, Zacher J, et al. Even patients with mild COVID-19 symptoms after SARS-CoV-2 infection show prolonged altered red blood cell morphology and rheological parameters. J Cell Mol Med. 2022; 26: 3022–3030. doi:10.1111/jcmm.17320
20. Boisson, C.; Poutrel, S.; Catella, J.; Martin, F.; Charvet, J.; Girard, S.; Havard-Guibert, S.; Martin, M.; et al. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. Am. J. Hematol. 2022, 97, 283–292. https://doi.org/10.1002/ajh.26440.
21. Thomas, T.; Stefanoni, D.; Dzieciatkowska, M.; Issaian, A.; Nemkov, T.; Hill, R.C.; Francis, R.O.; Hudson, K.E.; Buehler, P.W.; Zimring, J.C.; et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. J. Proteome Res. 2020, 19, 4455–4469. https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00606.
22. Baskurt, O.K.; Meiselman, H.J. Data reduction methods for ektacytometry in clinical hemorheology. Clin. Hemorheol. Microcircul. 2013, 54, 99–107. https://doi.org/10.3233/CH-2012-1616.
23. Prudinnik, D.S.; Sinauridze, E.I.; Shakhidzhanov, S.S.; Bovt, E.A.; Protsenko, D.N.; Rumyantsev, A.G.; Ataullakhanov, F.I. Filterability of Erythrocytes in Patients with COVID-19. Biomolecules 2022, 12, 782. https://doi.org/10.3390/biom12060782
24. Forconi, S.; Guerrini, M. Do hemorheological laboratory assays have any clinical relevance? Clin. Hemorheol. Microcircul. 1996, 16, 17–22. https://doi.org/10.3233/CH-1996-16104.
25. Pieragalli, D.; Acciavatti, A.; Galigani, C.; Messa, G.L.; Blardi, P.; Guerrini, M.; Forconi, S.; Di Perri, T. Interrelationship between whole blood and washed red cell filterability. Clin. Hemorheol. Microcircul. 1987, 7, 273–276. https://doi.org/10.3233/CH-1987-7212.
26. Reid, H.L.; Barnes, A.J.; Lock, P.J.; Dormandy, J.A.; Dormandy, T.L. A simple method for measuring erythrocyte deformability. J. Clin. Path. 1976, 29, 855–858. https://doi.org/10.1136/jcp.29.9.855.
27. Reinhart, W.H.; Piety, N.Z.; Deuel, J.W.; Makhro, A.; Schulzki, T.; Bogdanov, N.; Goede, J.S.; Bogdanova, A.; Abidi, R.; Shevkoplyas, S.S. Washing stored red blood cells in an albumin solution improves their morphologic and hemorheologic properties. Transfusion 2015, 55, 1872–1881. https://doi.org/10.1111/trf.13052.
28. Shen, L.; Chen, L.; Chi, H.; Luo, L.; Ruan, J.; Zhao, X.; Jiang, Y.; Tung, T.H.; Zhu, H.; Zhou, K.; et al. Parameters and Mor-phological Changes of Erythrocytes and Platelets of COVID-19 Subjects: A Longitudinal Cohort Study. Infect. Drug Resist. 2023, 16, 1657–1668
29. Polushin, Y.S.; Shlyk, I.V.; Gavrilova, E.G.; Parshin, E.V.; Ginzburg, A.M. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. Bullet. Anesthesiol. Resuscit. 2021, 18, 20–28. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28. (In Russian)

30. Kaushal, K.; Kaur, H.; Sarma, P.; Bhattacharyya, A.; Sharma, D.J.; Prajapat, M.; Pathak Kothari, A.; Kumar, S.; Rana, S.; Kaur, M.; et al. Serum ferritin as a predictive biomarker in COVID-19. A systematic review, meta-analysis and me-ta-regression analysis. J. Crit. Care 2022, 67, 172–181. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2021.09.023.
31. Chan, Y.-L.; Tseng, C.-P.; Tsay, P.-K.; Chang, S.-S.; Chiu, T.-F.; Chen, J.-C. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: An observational study. Crit. Care 2004, 8, R12–R20. https://doi.org/10.1186/cc2396.
32. Al-Kuraishy, H.M.; Al-Gareeb, A.I.; Onohuean, H.; El-Saber Batiha, G. COVID-19 and erythrocrine function: The roller coaster and danger. Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2022, 36, 3946320221103151.
33. Cosic, I.; Cosic, D.; Loncarevic, I. RRM Prediction of Erythrocyte Band3 Protein as Alternative Receptor for SARS-CoV-2 Virus. Appl. Sci. 2020, 10, 4053.
34. Behl, T.; Kaur, I.; Aleya, L.; Sehgal, A.; Singh, S.; Sharma, N.; Bhatia, S.; Al-Harrasi, A.; Bungau, S. CD147-spike protein interaction in COVID-19: Get the ball rolling with a novel receptor and therapeutic target. Sci. Total Environ. 2022, 808, 152072.
35. Kronstein-Wiedemann, R.; Stadtmuller, M.; Traikov, S.; Georgi, M.; Teichert, M.; Yosef, H.; Wallenborn, J.; Karl, A.; Schutze, K.; Wagner, M.; et al. SARS-CoV-2 Infects Red Blood Cell Progenitors and Dysregulates Hemoglobin and Iron Metabolism. Stem Cell Rev. Rep. 2022, 18, 1809–1821.
36. Toro, A.; Arevalo, A.; Pereira-Gómez, M.; Sabater, A.; Zizzi, E.; Pascual, G.; Lage-Vickers, S.; Porfido, J.; Achinelli, I.; Seniuk, R.; et al. Coronavirus pathogenesis in mice explains the SARS-CoV-2 multi-organ spread by red blood cells hitch-hiking. medRxiv 2023. doi: 10.1101/2023.03.29.23287591.
37. Huerga Encabo, H.; Grey, W.; Garcia-Albornoz, M.; Wood, H.; Ulferts, R.; Aramburu, I.V.; Kulasekararaj, A.G.; Mufti, G.; Papayannopoulos, V.; Beale, R.; et al. Human Erythroid Progenitors Are Directly Infected by SARS-CoV-2: Implications for Emerging Erythropoiesis in Severe COVID-19 Patients. Stem Cell Rep. 2021, 16, 428–436.
38. Shahbaz, S.; Xu, L.; Osman, M.; Sligl, W.; Shields, J.; Joyce, M.; Tyrrell, D.L.; Oyegbami, O.; Elahi, S. Erythroid precursors and progenitors suppress adaptive immunity and get invaded by SARS-CoV-2. Stem Cell Rep. 2021, 16, 1165–1181.
39. Bernardes, J.P.; Mishra, N.; Tran, F.; Bahmer, T.; Best, L.; Blase, J.I.; Bordoni, D.; Franzenburg, J.; Geisen, U.; Josephs-Spaulding, J.; et al. Longitudinal Multi-omics Analyses Identify Responses of Megakaryocytes, Erythroid Cells, and Plasmablasts as Hallmarks of Severe COVID-19. Immunity 2020, 53, 1296–1314.e9.
40. Saito, S.; Shahbaz, S.; Sligl, W.; Osman, M.; Tyrrell, D.L.; Elahi, S. Differential Impact of SARS-CoV-2 Isolates, Namely, the Wuhan Strain, Дельта, and Омикрон Variants on Erythropoiesis. Microbiol. Spectr. 2022, 10, e0173022.
41. Shen, L.; Chen, L.; Chi, H.; Luo, L.; Ruan, J.; Zhao, X.; Jiang, Y.; Tung, T.H.; Zhu, H.; Zhou, K.; et al. Parameters and Morphological Changes of Erythrocytes and Platelets of COVID-19 Subjects: A Longitudinal Cohort Study. Infect. Drug Resist. 2023, 16, 1657–1668.
42. Ananthaseshan, S.; Bojakowski, K.; Sacharczuk, M.; Poznanski, P.; Skiba, D.S.; Prahl Wittberg, L.; McKenzie, J.; Szkulmowska, A.; Berg, N.; Andziak, P.; et al. Red blood cell distribution width is associated with increased interactions of blood cells with vascular wall. Sci. Rep. 2022, 12, 13676.
43. Bessonov, N.; Babushkina, E.; Golovashchenko, S.; Tosenberger, A.; Ataullakhanov, F.; Panteleev, M.; Tokarev, A.; Volpert, V. Numerical simulation of blood flows with non-uniform distribution of erythrocytes and platelets. Russ. J. Numer. Anal. Math. Model. 2013, 28, 443–458.

44. Aarts, P.A.; van den Broek, S.A.; Prins, G.W.; Kuiken, G.D.; Sixma, J.J.; Heethaar, R.M. Blood platelets are concentrated near the wall and red blood cells, in the center in flowing blood. Arteriosclerosis 1988, 8, 819–824.
45. Walton, B.L.; Lehmann, M.; Skorczewski, T.; Holle, L.A.; Beckman, J.D.; Cribb, J.A.; Mooberry, M.J.; Wufsus, A.R.; Cooley, B.C.; Homeister, J.W.; et al. Elevated hematocrit enhances platelet accumulation following vascular injury. Blood 2017, 129, 2537–2546.
46. Weisel, J.W.; Litvinov, R.I. Red blood cells: The forgotten player in hemostasis and thrombosis. J. Thromb. Haemost. 2019, 17, 271–282.
47. Westerman, M.; Porter, J.B. Red blood cell-derived microparticles: An overview. Blood Cells Mol. Dis. 2016, 59, 134–139.
48. Ferru, E.; Pantaleo, A.; Carta, F.; Mannu, F.; Khadjavi, A.; Gallo, V.; Ronzoni, L.; Graziadei, G.; Cappellini, M.D.; Turrini, F. Thalassemic erythrocytes release microparticles loaded with hemichromes by redox activation of p72Syk kinase. Haematologica 2014, 99, 570–578.
49. Nomura, S.; Shimizu, M. Clinical significance of procoagulant microparticles. J. Intensive Care 2015, 3, 2.
50. Bouchla, A.; Kriebardis, A.G.; Georgatzakou, H.T.; Fortis, S.P.; Thomopoulos, T.P.; Lekkakou, L.; Markakis, K.; Gkotzias, D.; Panagiotou, A.; Papageorgiou, E.G.; et al. Red Blood Cell Abnormalities as the Mirror of SARS-CoV-2 Disease Severity: A Pilot Study. Front. Physiol. 2021, 12, 825055.
51. Barr, J.D.; Chauhan, A.K.; Schaeffer, G.V.; Hansen, J.K.; Motto, D.G. Red blood cells mediate the onset of thrombosis in the ferric chloride murine model. Blood 2013, 121, 3733–3741.
52. Turitto, V.T.; Weiss, H.J. Red blood cells: Their dual role in thrombus formation. Science 1980, 207, 541–543.
53. Zaid, Y.; Puhm, F.; Allaeys, I.; Naya, A.; Oudghiri, M.; Khalki, L.; Limami, Y.; Zaid, N.; Sadki, K.; Ben El Haj, R.; et al. Platelets Can Associate with SARS-Cov-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. Circ. Res. 2020, 127, 1404–1418.
54. Zhang, S.; Liu, Y.; Wang, X.; Yang, L.; Li, H.; Wang, Y.; Liu, M.; Zhao, X.; Xie, Y.; Yang, Y.; et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. J. Hematol. Oncol. 2020, 13, 120.
55. Sahai, A.; Bhandari, R.; Koupenova, M.; Freedman, J.; Godwin, M.; McIntyre, T.; Chung, M.; Iskandar, J.P.; Kamran, H.; Aggarwal, A.; et al. SARS-CoV-2 Receptors are Expressed on Human Platelets and the Effect of Aspirin on Clinical Outcomes in COVID-19 Patients. Res. Sq. 2020.
56. Alipoor, S.D.; Mirsaeidi, M. SARS-CoV-2 cell entry beyond the ACE2 receptor. Mol. Biol. Rep. 2022, 49, 10715–10727. doi: 10.21203/rs.3.rs-119031/v1
57. Bury, L.; Camilloni, B.; Castronari, R.; Piselli, E.; Malvestiti, M.; Borghi, M.; KuchiBotla, H.; Falcinelli, E.; Petito, E.; Amato, F.; et al. Search for SARS-CoV-2 RNA in platelets from COVID-19 patients. Platelets 2021, 32, 284–287.
58. Campbell, R.A.; Boilard, E.; Rondina, M.T. Is there a role for the ACE2 receptor in SARS-CoV-2 interactions with platelets? J. Thromb. Haemost. 2021, 19, 46–50.
59. Manne, B.K.; Denorme, F.; Middleton, E.A.; Portier, I.; Rowley, J.W.; Stubben, C.; Petrey, A.C.; Tolley, N.D.; Guo, L.; Cody, M.; et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. Blood 2020, 136, 1317–1329.
60. Koupenova, M.; Corkrey, H.A.; Vitseva, O.; Tanriverdi, K.; Somasundaran, M.; Liu, P.; Soofi, S.; Bhandari, R.; Godwin, M.; Parsi, K.M.; et al. SARS-CoV-2 Initiates Programmed Cell Death in Platelets. Circ. Res. 2021, 129, 631–646.
61. Garcia, C.; Au Duong, J.; Poette, M.; Ribes, A.; Payre, B.; Memier, V.; Sie, P.; Minville, V.; Voisin, S.; Payrastre, B.; et al. Platelet activation and partial desensitization are associated with viral xenophagy in patients with severe COVID-19. Blood Adv. 2022, 6, 3884–3898.

62. Shen, S.; Zhang, J.; Fang, Y.; Lu, S.; Wu, J.; Zheng, X.; Deng, F. SARS-CoV-2 interacts with platelets and megakaryocytes via ACE2-independent mechanism. J. Hematol. Oncol. 2021, 14, 72.
63. Zhu, A.; Real, F.; Capron, C.; Rosenberg, A.R.; Silvin, A.; Dunsmore, G.; Zhu, J.; Cottoignies-Callamarte, A.; Masse, J.M.; Moine, P.; et al. Infection of lung megakaryocytes and platelets by SARS-CoV-2 anticipate fatal COVID-19. Cell Mol. Life Sci. 2022, 79, 365.
64. Yakusheva, A.A.; Butov, K.R.; Bykov, G.A.; Zavodszky, G.; Eckly, A.; Ataullakhanov, F.I.; Gachet, C.; Panteleev, M.A.; Mangin, P.H. Traumatic vessel injuries initiating hemostasis generate high shear conditions. Blood Adv. 2022, 6, 4834–4846.
65. Kaiser, R.; Escaig, R.; Nicolai, L. Hemostasis without clot formation-how platelets guard the vasculature in inflammation, infection, and malignancy. Blood 2023, in press. https://doi.org/10.1182/blood.2023020535.
66. Etulain, J.; Schattner, M. Glycobiology of platelet-endothelial cell interactions. Glycobiology 2014, 24, 1252–1259.
67. Martyanov, A.A.; Balabin, F.A.; Dunster, J.L.; Panteleev, M.A.; Gibbins, J.M.; Sveshnikova, A.N. Control of Platelet CLEC-2-Mediated Activation by Receptor Clustering and Tyrosine Kinase Signaling. Biophys. J. 2020, 118, 2641–2655.
68. Fang, J.; Sun, X.; Liu, S.; Yang, P.; Lin, J.; Feng, J.; Cruz, M.A.; Dong, J.F.; Fang, Y.; Wu, J. Shear Stress Accumulation Enhances von Willebrand Factor-Induced Platelet P-Selectin Translocation in a PI3K/Akt Pathway-Dependent Manner. Front. Cell Dev. Biol. 2021, 9, 642108.
69. Andrae, J.; Gallini, R.; Betsholtz, C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. Genes. Dev. 2008, 22, 1276–1312.
70. Shepard, J.M.; Moon, D.G.; Sherman, P.F.; Weston, L.K.; Del Vecchio, P.J.; Minnear, F.L.; Malik, A.B.; Kaplan, J.E. Platelets decrease albumin permeability of pulmonary artery endothelial cell monolayers. Microvasc. Res. 1989, 37, 256–266.
71. Cloutier, N.; Pare, A.; Farndale, R.W.; Schumacher, H.R.; Nigrovic, P.A.; Lacroix, S.; Boilard, E. Platelets can enhance vascular permeability. Blood 2012, 120, 1334–1343.
72. Goerge, T.; Ho-Tin-Noe, B.; Carbo, C.; Benarafa, C.; Remold-O'Donnell, E.; Zhao, B.Q.; Cifuni, S.M.; Wagner, D.D. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. Blood 2008, 111, 4958–4964.
73. Gaertner, F.; Ahmad, Z.; Rosenberger, G.; Fan, S.; Nicolai, L.; Busch, B.; Yavuz, G.; Luckner, M.; Ishikawa-Ankerhold, H.; Hennel, R.; et al. Migrating Platelets Are Mechano-scavengers that Collect and Bundle Bacteria. Cell 2017, 171, 1368–1382.e23.
74. Nicolai, L.; Schiefelbein, K.; Lipsky, S.; Leunig, A.; Hoffknecht, M.; Pekayvaz, K.; Raude, B.; Marx, C.; Ehrlich, A.; Pircher, J.; et al. Vascular surveillance by haptotactic blood platelets in inflammation and infection. Nat. Commun. 2020, 11, 5778.
75. Lan, Y.; Dong, M.; Li, Y.; Diao, Y.; Chen, Z.; Wu, Z. Upregulation of girdin delays endothelial cell apoptosis via promoting engulfment of platelets. Mol. Biol. Rep. 2023, 50, 8111–8120.
76. Aggarwal, A.; Jennings, C.L.; Manning, E.; Cameron, S.J. Platelets at the Vessel Wall in Non-Thrombotic Disease. Circ. Res. 2023, 132, 775–790.
77. Yao, Y.; Sun, W.; Sun, Q.; Jing, B.; Liu, S.; Liu, X.; Shen, G.; Chen, R.; Wang, H. Platelet-Derived Exosomal MicroRNA-25-3p Inhibits Coronary Vascular Endothelial Cell Inflammation Through Adam10 via the NF-kappa B Signaling Pathway in ApoE(-/-) Mice. Front. Immunol. 2019, 10, 2205.
78. Jin, P.; Pan, Q.; Lin, Y.; Dong, Y.; Zhu, J.; Liu, T.; Zhu, W.; Cheng, B. Platelets Facilitate Wound Healing by Mitochondrial Transfer and Reducing Oxidative Stress in Endothelial Cells. Oxid. Med. Cell Longev. 2023, 2023, 2345279.

79. French, S.L.; Butov, K.R.; Allaeys, I.; Canas, J.; Morad, G.; Davenport, P.; Laroche, A.; Trubina, N.M.; Italiano, J.E.; Moses, M.A.; et al. Platelet-derived extracellular vesicles infiltrate and modify the bone marrow during inflammation. Blood Adv. 2020, 4, 3011–3023.
80. Martyanov, A.A.; Boldova, A.E.; Stepanyan, M.G.; An, O.I.; Gur'ev, A.S.; Kassina, D.V.; Volkov, A.Y.; Balatskiy, A.V.; Butylin, A.A.; Karamzin, S.S.; et al. Longitudinal multiparametric characterization of platelet dysfunction in COVID-19: Effects of disease severity, anticoagulation therapy and inflammatory status. Thromb. Res. 2022, 211, 27–37.
81. Taus, F.; Salvagno, G.; Cane, S.; Fava, C.; Mazzaferri, F.; Carrara, E.; Petrova, V.; Barouni, R.M.; Dima, F.; Dalbeni, A.; et al. Platelets Promote Thromboinflammation in SARS-CoV-2 Pneumonia. Arter. Thromb. Vasc. Biol. 2020, 40, 2975–2989.
82. Comer, S.P.; Cullivan, S.; Szklanna, P.B.; Weiss, L.; Cullen, S.; Kelliher, S.; Smolenski, A.; Murphy, C.; Altaie, H.; Curran, J.; et al. COVID-19 induces a hyperactive phenotype in circulating platelets. PLoS Biol. 2021, 19, e3001109.
83. Leopold, V.; Pereverzeva, L.; Schuurman, A.R.; Reijnders, T.D.Y.; Saris, A.; de Brabander, J.; van Linge, C.C.A.; Douma, R.A.; Chouchane, O.; Nieuwland, R.; et al. Platelets are Hyperactivated but Show Reduced Glycoprotein VI Reactivity in COVID-19 Patients. Thromb. Haemost. 2021, 121, 1258–1262.
84. Hottz, E.D.; Azevedo-Quintanilha, I.G.; Palhinha, L.; Teixeira, L.; Barreto, E.A.; Pao, C.R.R.; Righy, C.; Franco, S.; Souza, T.M.L.; Kurtz, P.; et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. Blood 2020, 136, 1330–1341.
85. Barrett, T.J.; Bilaloglu, S.; Cornwell, M.; Burgess, H.M.; Virginio, V.W.; Drenkova, K.; Ibrahim, H.; Yuriditsky, E.; Aphinyanaphongs, Y.; Lifshitz, M.; et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. J. Thromb. Haemost. 2021, 19, 3139–3153.
86. Dorken-Gallastegi, A.; Lee, Y.; Li, G.; Li, H.; Naar, L.; Li, X.; Ye, T.; Van Cott, E.; Rosovsky, R.; Gregory, D.; et al. Circulating cellular clusters are associated with thrombotic complications and clinical outcomes in COVID-19. iScience 2023, 26, 107202.
87. Malengier-Devlies, B.; Filtjens, J.; Ahmadzadeh, K.; Boeckx, B.; Vandenhaute, J.; De Visscher, A.; Bernaerts, E.; Mitera, T.; Jacobs, C.; Vanderbeke, L.; et al. Severe COVID-19 patients display hyper-activated NK cells and NK cell-platelet aggregates. Front. Immunol. 2022, 13, 861251.
88. Srihirun, S.; Sriwantana, T.; Srichatrapimuk, S.; Vivithanaporn, P.; Kirdlarp, S.; Sungkanuparph, S.; Phusanti, S.; Nanthatanti, N.; Suwannalert, P.; Sibmooh, N. Increased platelet activation and lower platelet-monocyte aggregates in COVID-19 patients with severe pneumonia. PLoS ONE 2023, 18, e0282785.
89. Delshad, M.; Safaroghli-Azar, A.; Pourbagheri-Sigaroodi, A.; Poopak, B.; Shokouhi, S.; Bashash, D. Platelets in the perspective of COVID-19; pathophysiology of thrombocytopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity. Int. Immunopharmacol. 2021, 99, 107995.
90. Ignatova, A.A.; Demina, I.A.; Ptushkin, V.V.; Khaspekova, S.G.; Shustova, O.N.; Pankrashkina, M.M.; Ryabykh, A.A.; Obydennyi, S.I.; Strelkova, O.S.; Polokhov, D.M.; et al. Evolution of platelet function in adult patients with chronic immune thrombocytopenia on romiplostim treatment. Br. J. Haematol. 2019, 187, e38–e42.
91. Frelinger, A.L., 3rd; Grace, R.F.; Gerrits, A.J.; Berny-Lang, M.A.; Brown, T.; Carmichael, S.L.; Neufeld, E.J.; Michelson, A.D. Platelet function tests, independent of platelet count, are associated with bleeding severity in ITP. Blood 2015, 126, 873–879.
92. Frelinger, A.L., 3rd; Grace, R.F.; Gerrits, A.J.; Carmichael, S.L.; Forde, E.E.; Michelson, A.D. Platelet Function in ITP, Independent of Platelet Count, Is Consistent Over Time and Is Associated with Both Current and Subsequent Bleeding Severity. Thromb. Haemost. 2018, 118, 143–151.

93. Panzer, S.; Rieger, M.; Vormittag, R.; Eichelberger, B.; Dunkler, D.; Pabinger, I. Platelet function to estimate the bleeding risk in autoimmune thrombocytopenia. Eur. J. Clin. Investig. 2007, 37, 814–819.
94. Nishiura, N.; Kashiwagi, H.; Akuta, K.; Hayashi, S.; Kato, H.; Kanakura, Y.; Tomiyama, Y. Reevaluation of platelet function in chronic immune thrombocytopenia: Impacts of platelet size, platelet-associated anti-АльфаIIbbeta3 antibodies and thrombopoietin receptor agonists. Br. J. Haematol. 2020, 189, 760–771.
95. Van Bladel, E.R.; Laarhoven, A.G.; van der Heijden, L.B.; Heitink-Polle, K.M.; Porcelijn, L.; van der Schoot, C.E.; de Haas, M.; Roest, M.; Vidarsson, G.; de Groot, P.G.; et al. Functional platelet defects in children with severe chronic ITP as tested with 2 novel assays applicable for low platelet counts. Blood 2014, 123, 1556–1563.
96. Van Den Helm, S.; Yaw, H.P.; Letunica, N.; Barton, R.; Weaver, A.; Newall, F.; Horton, S.B.; Chiletti, R.; Johansen, A.; Best, D.; et al. Platelet Phenotype and Function Changes With Increasing Duration of Extracorporeal Membrane Oxygenation. Crit. Care Med. 2022, 50, 1236–1245.
97. Cheung, P.Y.; Sawicki, G.; Salas, E.; Etches, P.C.; Schulz, R.; Radomski, M.W. The mechanisms of platelet dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill neonates. Crit. Care Med. 2000, 28, 2584–2590.
98. Stallion, A.; Cofer, B.R.; Rafferty, J.A.; Ziegler, M.M.; Ryckman, F.C. The significant relationship between platelet count and haemorrhagic complications on ECMO. Perfusion 1994, 9, 265–269.
99. Negrut, N.; Codrean, A.; Hodisan, I.; Bungau, S.; Tit, D.M.; Marin, R.; Behl, T.; Banica, F.; Diaconu, C.C.; Nistor-Cseppento, D.C. Efficiency of antiviral treatment in COVID-19. Exp. Ther. Med. 2021, 21, 648.
100. Pontolillo, M.; Ucciferri, C.; Borrelli, P.; Di Nicola, M.; Vecchiet, J.; Falasca, K. Molnupiravir as an Early Treatment for COVID-19: A Real Life Study. Pathogens 2022, 11, 1121.
101. Bulanov, A.Y.; Bulanova, E.L.; Simarova, I.B.; Bovt, E.A.; Eliseeva, O.O.; Shakhidzhanov, S.S.; Panteleev, M.A.; Roumiantsev, A.G.; Ataullakhanov, F.I.; Karamzin, S.S. Integral assays of hemostasis in hospitalized patients with COVID-19 on admission and during heparin thromboprophylaxis. PLoS ONE 2023, 18, e0282939.
102. Fischer, A.L.; Messer, S.; Riera, R.; Martimbianco, A.L.C.; Stegemann, M.; Estcourt, L.J.; Weibel, S.; Monsef, I.; Andreas, M.; Pacheco, R.L.; et al. Antiplatelet agents for the treatment of adults with COVID-19. Cochrane Database Syst. Rev. 2023, 7, CD015078.
103. Artemenko, E.O.; Yakimenko, A.O.; Pichugin, A.V.; Ataullakhanov, F.I.; Panteleev, M.A. Calpain-controlled detachment of major glycoproteins from the cytoskeleton regulates adhesive properties of activated phosphatidylserine-positive platelets. Biochem. J. 2016, 473, 435–448.
104. Sveshnikova, A.N.; Ataullakhanov, F.I.; Panteleev, M.A. Compartmentalized calcium signaling triggers subpopulation formation upon platelet activation through PAR1. Mol. Biosyst. 2015, 11, 1052–1060.
105. Obydennyy, S.I.; Sveshnikova, A.N.; Ataullakhanov, F.I.; Panteleev, M.A. Dynamics of calcium spiking, mitochondrial collapse and phosphatidylserine exposure in platelet subpopulations during activation. J. Thromb. Haemost. 2016, 14, 1867–1881.
106. Obydennyi, S.I.; Artemenko, E.O.; Sveshnikova, A.N.; Ignatova, A.A.; Varlamova, T.V.; Gambaryan, S.; Lomakina, G.Y.; Ugarova, N.N.; Kireev, I.I.; Ataullakhanov, F.I.; Novichkova, G.A.; et al. Mechanisms of increased mitochondria-dependent necrosis in Wiskott-Aldrich syndrome platelets. Haematologica 2020, 105, 1095–1106.
107. Abaeva, A.A.; Canault, M.; Kotova, Y.N.; Obydennyy, S.I.; Yakimenko, A.O.; Podoplelova, N.A.; Kolyadko, V.N.; Chambost, H.; Mazurov, A.V.; Ataullakhanov, F.I.; et al. Procoagulant

platelets form an Альфа-granule protein-covered “cap” on their surface that promotes their attachment to aggregates. J. Biol. Chem. 2013, 288, 29621–29632.
108. Yakimenko, A.O.; Verholomova, F.Y.; Kotova, Y.N.; Ataullakhanov, F.I.; Panteleev, M.A. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. Biophys. J. 2012, 102, 2261–2269.
109. Morozova, D.S.; Martyanov, A.A.; Obydennyi, S.I.; Korobkin, J.D.; Sokolov, A.V.; Shamova, E.V.; Gorudko, I.V.; Khoreva, A.L.; Shcherbina, A.; Panteleev, M.A.; et al. Ex vivo observation of granulocyte activity during thrombus formation. BMC Biol. 2022, 20, 32.
110. Koltsova, E.M.; Balashova, E.N.; Ignatova, A.A.; Poletaev, A.V.; Polokhov, D.M.; Kuprash, A.D.; Ionov, O.V.; Kirtbaya, A.R.; Lenyushkina, A.A.; Timofeeva, L.A.; et al. Impaired platelet activity and hypercoagulation in healthy term and moderately preterm newborns during the early neonatal period. Pediatr. Res. 2019, 85, 63–71.
111. Althaus, K.; Marini, I.; Zlamal, J.; Pelzl, L.; Singh, A.; Haberle, H.; Mehrlander, M.; Hammer, S.; Schulze, H.; Bitzer, M.; et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. Blood 2021, 137, 1061–1071.
112. Claude, L.; Martino, F.; Hermand, P.; Chahim, B.; Roger, P.M.; de Bourayne, M.; Garnier, Y.; Tressieres, B.; Colin, Y.; Le Van Kim, C.; et al. Platelet caspase-1 and Bruton tyrosine kinase activation in patients with COVID-19 is associated with disease severity and reversed in vitro by ibrutinib. Res. Pr. Thromb. Haemost. 2022, 6, e12811.
113. Uzun, G.; Singh, A.; Abou-Khalel, W.; Pelzl, L.; Weich, K.; Nowak-Harnau, S.; Althaus, K.; Bugert, P.; Kluter, H.; Bakchoul, T. Platelets and Sera from Donors of Convalescent Plasma after Mild COVID-19 Show No Procoagulant Phenotype. Hamostaseologie 2022, 42, S14–S23.
114. Ignatova, A.A.; Ponomarenko, E.A.; Polokhov, D.M.; Suntsova, E.V.; Zharkov, P.A.; Fedorova, D.V.; Balashova, E.N.; Rudneva, A.E.; Ptushkin, V.V.; Nikitin, E.A.; et al. Flow cytometry for pediatric platelets. Platelets 2019, 30, 428–437.
115. Colicchia, M.; Schrottmaier, W.C.; Perrella, G.; Reyat, J.S.; Begum, J.; Slater, A.; Price, J.; Clark, J.C.; Zhi, Z.; Simpson, M.J.; et al. S100A8/A9 drives the formation of procoagulant platelets through GPIbАльфа. Blood 2022, 140, 2626–2643.
116. Cappelletto, A.; Allan, H.E.; Crescente, M.; Schneider, E.; Bussani, R.; Ali, H.; Secco, I.; Vodret, S.; Simeone, R.; Mascaretti, L.; et al. SARS-CoV-2 Spike protein activates TMEM16F-mediated platelet procoagulant activity. Front. Cardiovasc. Med. 2022, 9, 1013262.
117. Gabanella, F.; Barbato, C.; Corbi, N.; Fiore, M.; Petrella, C.; de Vincentiis, M.; Greco, A.; Ferraguti, G.; Corsi, A.; Ralli, M.; et al. Exploring Mitochondrial Localization of SARS-CoV-2 RNA by Padlock Assay: A Pilot Study in Human Placenta. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 2100.
118. Wu, K.E.; Fazal, F.M.; Parker, K.R.; Zou, J.; Chang, H.Y. RNA-GPS Predicts SARS-CoV-2 RNA Residency to Host Mitochondria and Nucleolus. Cell Syst. 2020, 11, 102–108.e3.
119. Valdes-Aguayo, J.J.; Garza-Veloz, I.; Badillo-Almaraz, J.I.; Bernal-Silva, S.; Martinez-Vazquez, M.C.; Juarez-Alcala, V.; Vargas-Rodriguez, J.R.; Gaeta-Velasco, M.L.; Gonzalez-Fuentes, C.; Avila-Carrasco, L.; et al. Mitochondria and Mitochondrial DNA: Key Elements in the Pathogenesis and Exacerbation of the Inflammatory State Caused by COVID-19. Medicina 2021, 57, 928.
120. Srinivasan, K.; Pandey, A.K.; Livingston, A.; Venkatesh, S. Roles of host mitochondria in the development of COVID-19 pathology: Could mitochondria be a potential therapeutic target? Mol. Biomed. 2021, 2, 38.
121. Bhowal, C.; Ghosh, S.; Ghatak, D.; De, R. Pathophysiological involvement of host mitochondria in SARS-CoV-2 infection that causes COVID-19: A comprehensive evidential insight. Mol. Cell Biochem. 2023, 478, 1325–1343.

122. Sumbalova, Z.; Kucharska, J.; Palacka, P.; Rausova, Z.; Langsjoen, P.H.; Langsjoen, A.M.; Gvozdjakova, A. Platelet mitochondrial function and endogenous coenzyme Q10 levels are reduced in patients after COVID-19. Bratisl. Lek. Listy 2022, 123, 9–15.
123. De la Cruz-Enriquez, J.; Rojas-Morales, E.; Ruiz-Garcia, M.G.; Tobon-Velasco, J.C.; Jimenez-Ortega, J.C. SARS-CoV-2 induces mitochondrial dysfunction and cell death by oxidative stress/inflammation in leukocytes of COVID-19 patients. Free Radic. Res. 2021, 55, 982–995.
124. Pliss, A.; Kuzmin, A.N.; Prasad, P.N.; Mahajan, S.D. Mitochondrial Dysfunction: A Prelude to Neuropathogenesis of SARS-CoV-2. ACS Chem. Neurosci. 2022, 13, 308–312.
125. Huynh, T.V.; Rethi, L.; Lee, T.W.; Higa, S.; Kao, Y.H.; Chen, Y.J. Spike Protein Impairs Mitochondrial Function in Human Cardiomyocytes: Mechanisms Underlying Cardiac Injury in COVID-19. Cells 2023, 12, 877.
126. Mykytyn, A.Z.; Fouchier, R.A.; Haagmans, B.L. Antigenic evolution of SARS coronavirus 2. Curr. Opin. Virol. 2023, 62, 101349.
127. Middleton, C.; Kubatko, L. Assessment of positive selection across SARS-CoV-2 variants via maximum likelihood. PLoS ONE 2023, 18, e0291271.
128. Volz, E. Fitness, growth and transmissibility of SARS-CoV-2 genetic variants. Nat. Rev. Genet. 2023, 24, 724–734.
129. Wolf, J.M.; Wolf, L.M.; Bello, G.L.; Maccari, J.G.; Nasi, L.A. Molecular evolution of SARS-CoV-2 from December 2019 to August 2022. J. Med. Virol. 2023, 95, e28366.
130. Akkiz, H. The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Corcern. Front Med. 2022, 9, 849217.
131. Bhatia, S.; Wardle, J.; Nash, R.K.; Nouvellet, P.; Cori, A. Extending EpiEstim to estimate the transmission advantage of pathogen variants in real-time: SARS-CoV-2 as a case-study. Epidemics 2023, 44, 100692.
132. Behl, T.; Kaur, I.; Sehgal, A.; Singh, S.; Sharma, N.; Anwer, M.K.; Makeen, H.A.; Albratty, M.; Alhazmi, H.A.; Bhatia, S.; et al. There is nothing exempt from the peril of mutation-The Омикрон spike. Biomed. Pharmacother. 2022, 148, 112756.
133. Krygier, A.; Szmajda-Krygier, D.; Swiechowski, R.; Pietrzak, J.; Wosiak, A.; Wodzinski, D.; Balcerczak, E. Molecular Pathogenesis of Fibrosis, Thrombosis and Surfactant Dysfunction in the Lungs of Severe COVID-19 Patients. Biomolecules 2022, 12, 1845.
134. Manzur-Pineda, K.; O'Neil, C.F.; Bornak, A.; Lalama, M.J.; Shao, T.; Kang, N.; Kennel-Pierre, S.; Tabbara, M.; Velazquez, O.C.; Rey, J. COVID-19-related thrombotic complications experience before and during Дельта wave. J. Vasc. Surg. 2022, 76, 1374–1382 e1.
135. Hungaro Cunha, C.; Yuri Sato, D.; Pereira de Godoy, J.M.; da Silva Russeff, G.J.; Franccini Del Frari Silva, D.; Pereira de Godoy, H.J.; Menezes da Silva, M.O.; Amorim Santos, H.; Guerreiro Godoy, M.F. Mortality and Deep Vein Thrombosis in the Гамма Variant of Covid 19 and Lung Injury. Vasc. Health Risk Manag. 2022, 18, 833–838.
136. Xie, B.; Semaan, D.B.; Binko, M.A.; Agrawal, N.; Kulkarni, R.N.; Andraska, E.A.; Sachdev, U.; Chaer, R.A.; Eslami, M.H.; Makaroun, M.S.; et al. COVID-associated acute limb ischemia during the Дельта surge and the effect of vaccines. J. Vasc. Surg. 2023, 77, 1165–1173.e1.
137. Bhandari, S.; Joshi, S.; Rankawat, G.; Tiwaskar, M.; Lohmror, A.; Singh, A. Post-COVID-19 Arterial Thrombotic Events among Three Major Permutations of COVID-19. J. Assoc. Physicians India 2023, 71, 11–12.
138. Ma, X.; Liang, J.; Zhu, G.; Bhoria, P.; Shoara, A.A.; MacKeigan, D.T.; Khoury, C.J.; Slavkovic, S.; Lin, L.; Karakas, D.; et al. SARS-CoV-2 RBD and Its Variants Can Induce Platelet Activation and Clearance: Implications for Antibody Therapy and Vaccinations against COVID-19. Research 2023, 6, 0124.

139. Ito, K.; Goto, K.; Shirakawa, R.; Horiuchi, H.; Ogasawara, K. Platelet АльфаIIbbeta3 integrin binds to SARS-CoV-2 spike protein of Альфа strain but not wild type and Омикрон strains. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2023, 657, 80–85.
140. Kusudo, E.; Murata, Y.; Kawamoto, S.; Egi, M. Variant-derived SARS-CoV-2 spike protein does not directly cause platelet activation or hypercoagulability. Clin. Exp. Med. 2023, 23, 3701–3708.
141. Vettori, M.; Carpene, G.; Salvagno, G.L.; Gelati, M.; Dima, F.; Celegon, G.; Favaloro, E.J.; Lippi, G. Effects of Recombinant SARS-CoV-2 Spike Protein Variants on Platelet Morphology and Activation. In Seminars in Thrombosis and Hemostasis; Thieme Medical Publishers, Inc.: New York, NY, USA, 2023.
142. Sevilya, Z.; Kuzmina, A.; Cipok, M.; Hershkovitz, V.; Keidar-Friedman, D.; Taube, R.; Lev, E.I. Differential platelet activation through an interaction with spike proteins of different SARS-CoV-2 variants. J. Thromb. Thrombolysis 2023, 56, 538–547.
143. Taylor, F.B. Jr. Studies on the inflammatory-coagulant axis in the baboon response to E. coli: Regulatory roles of proteins C, S, C4bBP and of inhibitors of tissue factor. Prog. Clin. Biol. Res. 1994, 388, 175–194.
144. Bernard, I.; Limonta, D.; Mahal, L.K.; Hobman, T.C. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. Viruses 2020, 13, 29.
145. Castanheira, F.V.S.; Nguyen, R.; Willson, M.; Davoli-Ferreira, M.; David, B.A.; Kelly, M.M.; Lee, W.Y.; Kratofil, R.M.; Zhang, W.X.; Bui-Marinos, M.; et al. Intravital imaging of three different microvascular beds in SARS-CoV-2-infected mice. Blood Adv. 2023, 7, 4170–4181.
146. Colicchia, M.; Perrella, G.; Gant, P.; Rayes, J. Novel mechanisms of thrombo-inflammation during infection: Spotlight on neutrophil extracellular trap-mediated platelet activation. Res. Pr. Thromb. Haemost. 2023, 7, 100116.
147. Lin, H.; Liu, J.; Li, N.; Zhang, B.; Nguyen, V.D.; Yao, P.; Feng, J.; Liu, Q.; Chen, Y.; Li, G.; et al. NETosis promotes chronic inflammation and fibrosis in systemic lupus erythematosus and COVID-19. Clin. Immunol. 2023, 254, 109687.
148. Krinsky, N.; Sizikov, S.; Nissim, S.; Dror, A.; Sas, A.; Prinz, H.; Pri-Or, E.; Perek, S.; Raz-Pasteur, A.; Lejbkowicz, I.; et al. NETosis induction reflects COVID-19 severity and long COVID: Insights from a 2-center patient cohort study in Israel. J. Thromb. Haemost. 2023, 21, 2569–2584.
149. Bhargavan, B.; Kanmogne, G.D. SARS-CoV-2 Spike Proteins and Cell-Cell Communication Induce P-Selectin and Markers of Endothelial Injury, NETosis, and Inflammation in Human Lung Microvascular Endothelial Cells and Neutrophils: Implications for the Pathogenesis of COVID-19 Coagulopathy. Int. J. Mol. Sci. 2023, 24, 12585.
150. Park, C.; Hwang, I.Y.; Yan, S.L.; Vimonpatranon, S.; Wei, D.; Van Ryk, D.; Cicala, C.; Arthos, J.; Kehrl, J.H. Murine Alveolar Macrophages Rapidly Accumulate Intranasally Administered SARS-CoV-2 Spike Protein leading to Neutrophil Recruitment and Damage. bioRxiv 2023. doi: 10.1101/2023.03.13.532446
151. Zakharova, N.V.; Artemenko, E.O.; Podoplelova, N.A.; Sveshnikova, A.N.; Demina, I.A.; Ataullakhanov, F.I.; Panteleev, M.A., Platelet surface-associated activation and secretion-mediated inhibition of coagulation factor XII. PLoS One 2015, 10, (2), e0116665.
152. Sciaudone, A.; Corkrey, H.; Humphries, F.; Koupenova, M., Platelets and SARS-CoV-2 During COVID-19: Immunity, Thrombosis, and Beyond. Circ Res 2023, 132, (10), 1272-1289.

Вернуться к содержанию

3.3. COVID-19 феномен иммунотромбоза и тромбовоспаления в системе мать – плод – новорожденный

Макацария Александр Давидович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ), заслуженный врач Российской Федерации, ORCID: 0000-0001-7415-4633

Бицадзе Виктория Омаровна, профессор РАН, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0001-8404-1042

Хизроева Джамиля Хизриевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-0725-9686

Третьякова Мария Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-3628-0804

Гашимова Нилуфар Рамиль кызы, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0003-0764-4477

Григорьева Кристина Николаевна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-7756-8935

Солопова Антонина Григорьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-7456-2386

Панкратьева Людмила Леонидовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии и организации здравоохранения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, руководитель научно-клинического центра ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», ORCID: 0000-0002-1339-4155

Слуханчук Екатерина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0001-7441-2778

Шенфельд Иегуда, д.м.н., профессор медицины факультета им. Саклера Университета Тель-Авив, Израиль; заведующий и основатель отделения аутоиммунных заболеваний в центре им. Заблудовича; иммунолог-аллерголог в медицинском центре «Шиба» в Тель-Хашомере

Гри Жан-Кристоф, д.м.н., профессор гематологии, заведующий лабораторией гематологии факультета биологических и фармацевтических наук, Университет Монпелье Университетской больницы Нима, Франция; профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); иностранный член РАН, ORCID: 0000-0002- 9899-9910

Элалами Исмаил, д.м.н., профессор Медицинского университета Сорбонны, Франция; директор по гематологии Центра тромбозов, Госпиталь Тенон, Франция; профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатальной медицины Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-9576-1368

Общие вопросы

В 2002–2003 гг. мир был охвачен SARS-CoV, который вызывал острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и на ~80% был схож с SARS-CoV-2 (COVID-19, 2019-nCoV) [1, 2].

Вирус SARS-CoV-2 в первую очередь поражает дыхательную систему, хотя вовлекаются и другие системы органов. У некоторых пациентов также наблюдались нереспираторные симптомы, такие как острое повреждение печени и сердца, почечная недостаточность, диарея [6, 8, 9], что указывает на поражение нескольких органов.

COVID-19 связывается с ACE2 (ангиотензинпревращающим ферментом 2) с помощью своего шипа и позволяет ему проникать в клетки и заражать их. Для того, чтобы вирус полностью проник в клетку после этого начального процесса, спайковый белок должен содержать протеазу. Как и SARS-CoV, SARS-CoV-2 использует протеазу под названием TMPRSS2 для завершения этого процесса [10, 11]. Для того, чтобы присоединить рецептор вируса (спайковый белок) к его клеточному лиганду (ACE2), необходима активация TMPRSS2 в качестве протеазы. ACE2 широко экспрессируется в слизистой оболочке носа, бронхов, легких, сердца, пищевода, почках, желудке, мочевом пузыре и подвздошной кишке, и все эти органы человека уязвимы к SARS-CoV-2 [12]. ACE2 является важным компонентом ренин-ангиотензиновой системы. По всей видимости, связывание вируса COVID-19 с рецептором ACE2 приводит к чрезмерному высвобождению ангиотензина II (Ang II) и вазоконстрикции, увеличивая нагрузку на сердце, приводя в конечном итоге к гипертрофии кардиомиоцитов и повышению артериального давления. Активируя рецептор ACE2, вирус проникает внутрь клетки и приступает к репликации, лизису клетки, инициирует воспалительный ответ с ростом концентрации провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины (IL-6, IL-1, IL-7, IL-8 и др.), различные гликопротеины (G-CSF, GM-CSF, FGF, VEGF и др.) и белки острой фазы (прокальцитонин, С-реактивный белок, фибриноген и т. д.) (*рис. 1*).

После того, как вирус проникает в клетку-хозяина и снимает оболочку, геном транскрибируется, а затем транслируется. Репликация и транскрипция генома коронавируса происходят на цитоплазматических мембранах и включают в себя скоординированные процессы как непрерывного, так и прерывистого синтеза РНК.

За время пандемии было продемонстрировано, что именно сосудистые осложнения приводят к наиболее тяжелому течению COVID-19 и являются основной причиной летальных исходов. Механизмы развития эндотелиопатии комплексные и затрагивают как систему гемостаза, так и иммунные реакции, приводящие к развитию «тромботического шторма».

NETs и COVID-19

Важным элементом патогенеза тяжелого течения COVID-19 является избыточная выработка цитокинов (так называемый «цитокиновый шторм») и его последствия [14, 15], а основной механизм повреждения сосудов – прямое воздействие на эндотелиальные клетки вируса. Вследствие этого происходит массивная активация нейтрофилов в процессе «цитокинового шторма», массивный выброс NETs (нейтро-

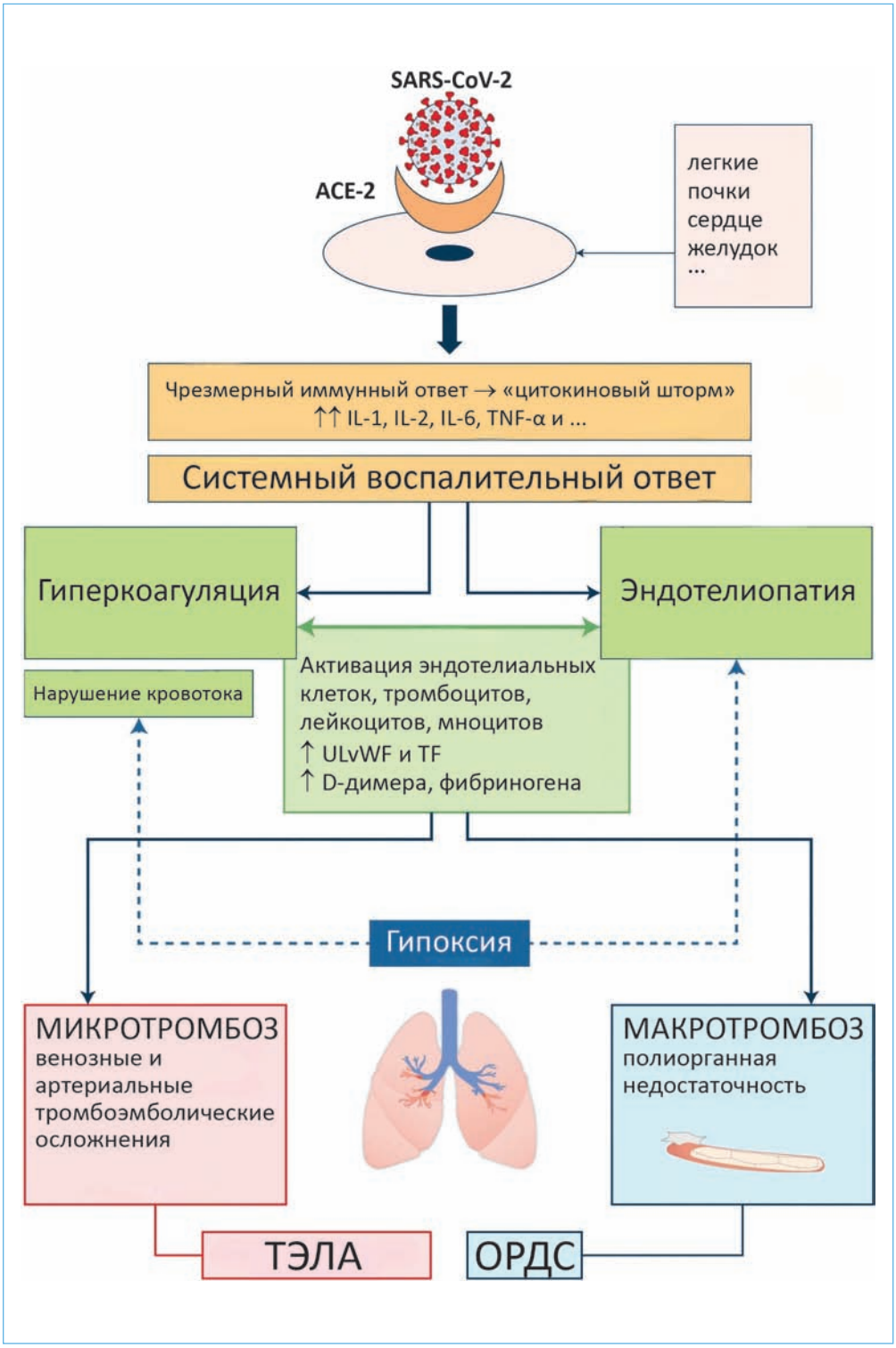


Рисунок 1. Патофизиология SARS-CoV-2 [13]

фильных внеклеточных ловушек) и неуправляемое развитие патологических процессов тромбовоспаления.

Нейтрофилы играют ключевую роль во врожденном иммунологическом ответе организма, составляя первую линию обороны в борьбе с широким спектром патогенов. Как правило, нейтрофилы образуются в организме человека каждый день, они имеют короткий период полураспада и высокие метаболические функции [16]. Во время инфекции защитная функция этих клеток осуществляется путем фагоцитоза, дегрануляции антибактериальных белков, генерации активных форм кислорода, а также рекрутирования и активации других иммунокомпетентных клеток. Большое количество исследований за последние годы продемонстрировали тесную связь между процессами воспаления и тромбообразования [17]. В процессе противостояния иммунной системы и системы гемостаза с патогеном происходит формирование тромбов и выброс NETs (NETs neutrophil extracellular traps) – процессы, объединенные в единое понятие «иммунотромбоз» [18]. Brinkmann et al. в 2004 г. продемонстрировали, что нейтрофильные гранулоциты способны продуцировать внеклеточные нейтрофильные ловушки. Однако не все нейтрофилы способны генерировать NETs, а лишь 20–25% от всех нейтрофилов. Максимальное количество NETs производят так называемые нейтрофилы низкой плотности.

Исследования механизмов, регулирующих генерацию NETs, показали, что среди воспалительных цитокинов, участвующих в иммунопатогенезе COVID-19, есть IL-1β. Он является ключевым индуктором в создании NETs в условиях как *in vivo*, так и *in vitro*. Это послужило толчком к формулировке гипотезы о том, что связанная петля, создаваемая IL-1β и NETs, может приводить к чрезмерному повреждению альвеол и эндотелия легких, наблюдаемому у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [19–21].

NETs представляют собой сетчатые структуры, состоящие из белков гранул нейтрофилов, ДНК и хроматинов, выталкиваемых из нейтрофилов для захвата вторгшегося патогена [22]. Основной функцией NETs является захват и уничтожение патогенов, таких как бактерии, грибки, вирусы и простейшие. Захват в волокнах ДНК предотвращает распространение патогенов и способствует концентрации антимикробных факторов в месте инфекции [23, 24]. В образовании NETs участвуют различные типы ферментов, такие как нейтрофильная эластаза, которая расщепляет ядерный белок и высвобождает гистоны, пептидиларгининдеиминаза 4-го типа (PADA4), высвобождающая хромосомную ДНК, и гасдермин D, создающий повреждение клеточной мембраны нейтрофилов.

Процесс образования NETs называется NETosis (нетоз) и может быть вызван различными индукторами: микроорганизмами, бактериальными компонентами, активированными тромбоцитами, комплементарными пептидами, аутоантителами, IL-8 и т. д. После контакта индуктора с рецепторами на мембране клетки активируется молекулярный каскад, который приводит к выходу кальция из эндоплазматического ретикулума, что в свою очередь вызывает повышение активности цитоплазматической пептидил-аргинин-деиминазы PAD4. Наряду с этим уменьшается конденсация хроматина.

Известны две формы нетоза. Один из них – суицидальный нетоз. Это многочасовой процесс, в ходе которого нейтрофилы деконденсируют свой ядерный хроматин и ДНК в цитоплазме. Затем хроматин и ДНК смешиваются с антимикробными пептидами, полученными из гранул. Наконец, эта смесь высвобождается во внеклеточное пространство с выработкой активных форм кислорода (*рис. 2*).

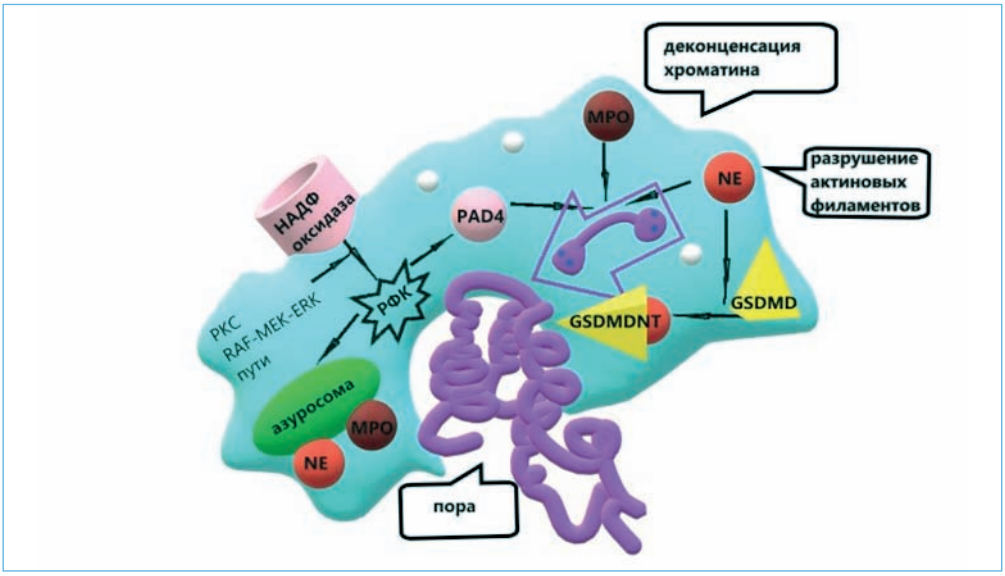


Рисунок 2. Суицидальный нетоз

Вторая форма – это витальный нетоз, при котором NETs высвобождаются без гибели клеток. Таким образом, клетки могут выживать и по-прежнему способны к нормальным функциям, включая фагоцитоз. В отличие от суицидального нетоза, витальный нетоз не требует ни генерации активных форм кислорода, ни активации сигнального пути Raf/MERK/ERK и происходит быстро, обычно в течение 5–60 минут после стимуляции клеток [25, 26] (*рис. 3*).

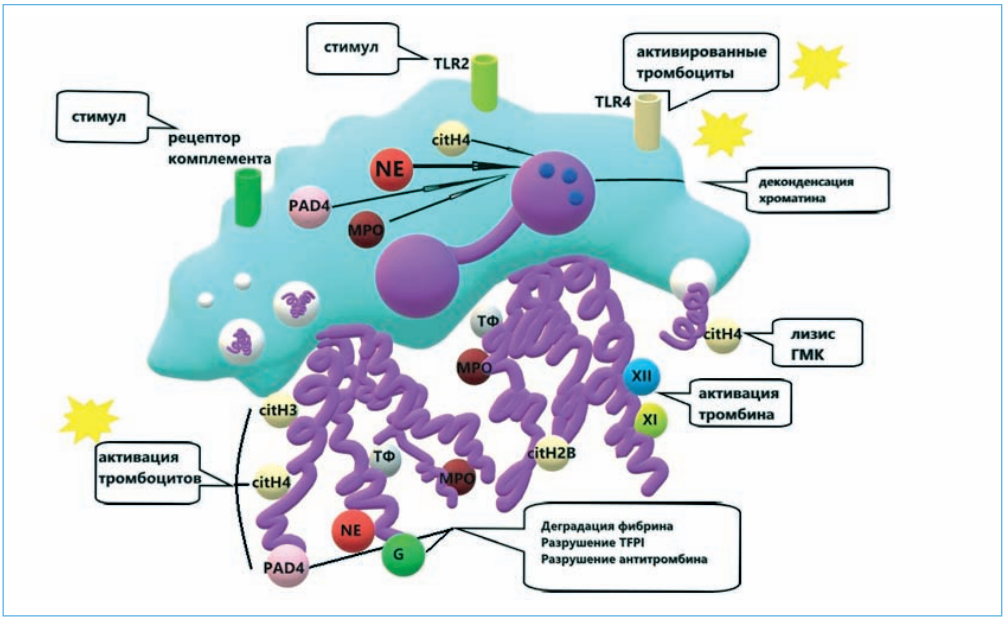


Рисунок 3. Витальный нетоз

Нейтрофилы с более высокой вирусной антигенной нагрузкой способствуют более эффективному производству NETs, в то время как этому процессу препятствует ингибирование классического механизма проникновения, включающего, как говорилось ранее, ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) и сериновые протеазы [27]. Также SARS-CoV-2 может инфицировать клетки хозяина через неканонические рецепторы, такие как лектиновые рецепторы С-типа [28, 29], которые, как недавно было показано, опосредуют распознавание вируса Денге и образование NETs [30]. Это говорит о том, что лектиновые рецепторы С-типа также могут быть вовлечены в опосредованное высвобождение NETs при COVID-19.

Помимо нейтрофилов, NETs могут продуцировать и другие гранулоциты, например, эозинофилы и тучные клетки, в частности, это происходит при тромбозе [31, 32]. Таким образом, NETs на данный момент времени рассматриваются как новые кандидаты для диагностики и терапии тромбоза различной этиологии.

У пациентов, госпитализированных с COVID-19, значительно повышена концентрация NETs по сравнению с контрольной группой [33]. Особенно высокие уровни NETs отмечены в подгруппе пациентов с COVID-19, у которых был клинически диагностирован по крайней мере один тромботический случай. NETs, вырабатываемые в огромном количестве при новой вирусной инфекции, способствуют развитию альвеолита, повреждению эндотелия и запускают внутрисосудистое свертывание. Попадая в участок повреждения, NETs привлекают с собой ряд белков, а также факторы свертывания, участвующие в тромбообразовании, такие как фактор Виллебранда (ФВ/vWF), XII фактор, фибриноген и фибронектин. Трехстороннее взаимодействие между нейтрофилами, эндотелиальными клетками и тромбоцитами может иметь решающее значение для тромбоза, связанного с COVID-19, как это было показано на моделях других тромбовоспалительных заболеваний.

Нарушения в системе гемостаза при новой коронавирусной инфекции

Активация нейтрофилов в процессе воспалительной реакции может приводить к избыточному синтезу и выбросу NETs с последующим повреждением клеток эндотелия и развитием полиорганной недостаточности. NETs приводят к снижению активности ADAMTS13. Как внеклеточная ДНК, так и гистоны NETs способны связываться с ФВ, приводя к еще большему привлечению в очаг новых нейтрофилов, усиливая провоспалительный эффект. Гиперкоагуляция и эндотелиопатия являются отличительными признаками COVID-19, вследствие чего регистрируется высокий уровень венозной тромбоэмболии, особенно у пациентов с тяжелой формой течения заболевания [34–37]. Большинство опубликованных данных свидетельствует о наличии микрососудистого тромбоза в легких пациентов с COVID-19 [38]. Микротромбозы в легких специфичны для COVID-19 и широко распространены, они встречаются в 9 раз чаще у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами, инфицированными вирусом гриппа H1N1 [39]. Во всех случаях при SARS-CoV-2 в мелких сосудах периферической паренхимы и альвеолярных капилляров присутствовали небольшие тромбы, обогащенные тромбоцитами, что подчеркивалось иммуноокрашиванием CD61 и фактором Виллебранда (vWF) [40, 41].

Роль vWF в первичном гемостазе имеет существенное значение, опосредуя адгезию и агрегацию тромбоцитов в местах повреждения сосудов [42]. vWF также является маркером активации эндотелия, массивно высвобождаясь после опосредованного воспалением повреждения сосудов. Размеры мультимеров vWF регулируются по размеру с помощью металлопротеиназы ADAMTS-13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin 1 repeats, number 13), тяжелый дефицит активности которой (ниже 10 МЕ/дл) является диагностическим критерием для тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), тяжелой и опасной для жизни тромботической микроангиопатии (ТМА), вызванной накоплением гиперактивных сверхкрупных мультимеров vWF (ULvWF) [43, 44]. При ряде состояний, например при сепсисе, на фоне увеличения концентрации vWF происходит снижение активности ADAMTS-13. До настоящего времени данному эффекту еще не найдено окончательного объяснения, однако одной из причин может служить и нетоз. На фоне воспаления активированные нейтрофилы в процессе нетоза выделяют различные цитокины, протеазы, пептиды и реактивные формы кислорода, такие как H2O2, многие из которых способствуют выделению больших количество мультимеров vWF [45]. Одновременно происходит протеолиз ADAMTS-13 протеазами NETs [46]. Кроме этого, Chen et al. показали, что реактивные формы кислорода из NETs окисляют участок на VWF A2 домене Met 1606 для связывания с ADAMTS-13, переводя метионин в метионин сульфоксид, что в результате затрудняет осуществление разрыва в этой области vWF под действием ADAMTS-13 [47] (*рис. 4*). Таким образом, нетоз способствует увеличению в циркуляции мультимеров фактора Виллебранда и снижению активности ADAMTS13, что в результате приводит к усилению агрегации тромбоцитов и окклюзии сосудов.

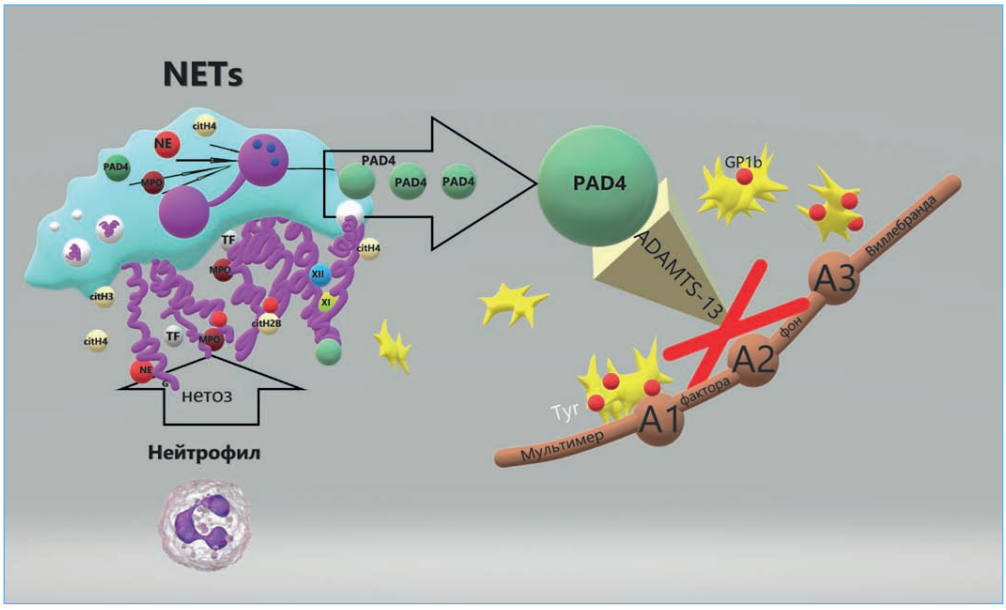


Рисунок 4. Влияние NETs на взаимодействие ADAMTS-13 и фактора Виллебранда

Mauro Panigada et al. продемонстрировали повышение уровня ФВ у пациентов с COVID-19, увеличивающегося с тяжестью заболевания [35]. Ilaria Mancini et al. также отметили повышение уровня VWF:Ag у пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольной группой в анамнезе. Кроме того, они отметили, что у этих пациентов уровень активности ADAMTS-13 был снижен, все это привело к заметному увеличению соотношения активности VWF:Ag к ADAMTS-13 [48]. Albiol et al. описали приобретенную тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП) у пациента с инфекцией COVID-19, связанную с наличием ингибитора ADAMTS-13 [49]. Еще одна публикация описывает пациента с COVID-19 и приобретенным ингибитором ADAMTS-13 в отсутствие каких-либо других факторов риска развития приобретенной ТТП. В этом случае SARS-CoV-2 является наиболее вероятной причиной развития состояния [50]. По мнению Katneni et al., этот контраст между vWF и активностью ADAMTS-13 также вызван ингибированием металлопротеиназы [51]. Таким образом, большинство результатов исследований свидетельствуют, что у пациентов с новой коронавирусной инфекцией имеется дисбаланс между vWF и металлопротеиназой ADAMTS-13, демонстрируя заметное повышение уровней антигена ФВ, но нормальное или незначительное снижение активности ADAMTS-13 [52–58], что приводит к образованию ULvWF. Этот дисбаланс VWF/ADAMTS13 может поддерживать концепцию вторичного ТМА-подобного синдрома, потенциально присутствующего у некоторых пациентов с COVID-19 в критическом состоянии и способствующего образованию микротромбов в легочных альвеолярных капиллярах [38], и коррелирует со смертностью [59, 60].

«Тромботический шторм» и «цитокиновый шторм» при COVID-19

При тяжелом течении COVID-19 с преувеличением иммунного ответа и высвобождением провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, фактор некроза опухоли α, IL-1β и хемокины, развивается «цитокиновый шторм», приводящий к острому повреждению легких, острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) и полиорганной недостаточности [61]. «Цитокиновый шторм» – это аутоамплифицирующий синдром высвобождения провоспалительных цитокинов, который является основным фактором, способствующим развитию ОРДС и синдрома полиорганной дисфункции [62, 63]. Синдром активации макрофагов является родственным провоспалительным каскадом, который связан с высокой частотой тромбоза и смерти при сепсисе. Однако точная прогрессия от первичной инфекции при COVID-19 до воспалительной реакции и состояния гиперкоагуляции неизвестна [64, 65].

Гипервоспалительная коагулопатия часто встречается у пациентов с COVID-19. Несмотря на антикоагулянтную терапию, тромбоз чаще встречается у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, и у пациентов с более тяжелым течением заболевания. Хотя точные механизмы коагулопатии у пациентов с COVID-19 до сих пор неясны, исследования показали, что гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы (РАС), «цитокиновый шторм», повреждение эндотелия, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек в ответ на воспаление, индуцированное COVID-19, могут привести к системной коагуляции и тромбозу [66–68]. Макро- и микротромбозы у пациентов с COVID-19 развиваются чаще в таких органах, как

легкие, селезенка, мозг, желудок и периферические сосуды [69–71]. Причем тромбозы могут развиваться как в острую фазу заболевания, так и отсроченно, спустя несколько недель.

Патогенетические механизмы иммуноопосредованного тромбоза потенциально могут быть изучены и на примере других тяжелых инфекций. При SARS-CoV в моделях *in vitro* инфицированные мононуклеарные клетки экспрессировали высокий уровень прокоагулянтных агентов, включая фибриноген, ингибиторы сериновой протеазы, тканевой фактор и факторы II и X [72, 73]. Клетки также экспрессировали гены Toll-подобного рецептора 9 и тромбоксан синтазы, которые способствуют активации и агрегации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции. Эти процессы могут лежать в основе повреждения эндотелия, наблюдаемого при вскрытии пациентов с COVID-19 и полиорганной дисфункцией (*рис. 5*).

Также при COVID-19 происходит активация каскада комплемента, которая способствует привлечению и активации лейкоцитов, усилению локального высвобождения провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-8 и интерферона-γ, а также последующему повреждению эндотелия. Гистопатологические особенности при COVID-19 указывают на комплемент-опосредованную эндотелиопатию. Активация комплемента и нейтрофилов работает вместе, вызывая тяжелые проявления COVID-19, создавая коагулопатическую среду и тем самым генерируя микротромбы – процесс, который приводит к острому повреждению легких, почек и сердца, как описано выше. Активация комплемента в сочетании с нейтрофилией и нерегулируемым образованием NETs связана с ОРДС, воспалением легких и тромботическими событиями, что приводит к необратимому полиорганному повреждению [74].

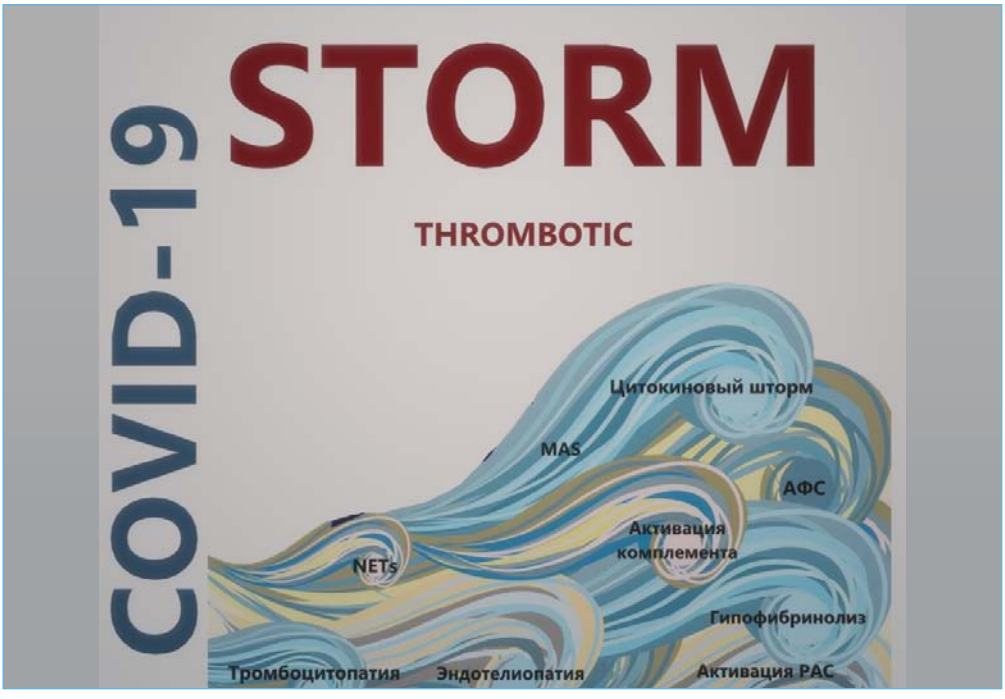


Рисунок 5. Патогенетические механизмы иммуноопосредованного тромбоза при SARS-CoV

Тромбовоспаление в системе мать – плацента – плод

Респираторные вирусные инфекции являются наиболее часто встречающимися инфекциями во время беременности. В отличие от населения в целом, беременные женщины представляют собой особую группу со значительно более высоким риском вирусной пневмонии вследствие уникального «иммунологического» состояния и изменений функции легочной системы во время беременности [75]. В частности, гормональные колебания и преобладание иммунологической среды, опосредованной Th2-клетками, повышают восприимчивость беременных женщин к инфекциям, в то время как повышенная потребность матери в кислороде вместе со сниженной емкостью легких из-за поднятого уровня диафрагмы снижает толерантность женщин к гипоксии и одышке [76].

Поскольку данные о других коронавирусных инфекциях, таких как тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS), показали серьезные неблагоприятные исходы беременности [77, 78], последствия воздействия SARS-CoV-2 на систему мать – плацента – плод привлекли внимание всего мира.

Наиболее распространенными клиническими симптомами COVID-19 среди населения в целом являются лихорадка (91%), кашель (67%), усталость (51%) и одышка (30%) [79]. Лихорадка (68%) и кашель (34%) также являются наиболее распространенными симптомами у беременных женщин с COVID-19, при этом другие симптомы включают одышку (12%), диарею (6%) и недомогание (12%) [80].

Смертность при COVID-19 связана с двумя основными элементами – ухудшением функции легких и тромботическими осложнениями. Хотя, как известно, легочная недостаточность в основном связана с локальным тромбозом легких на уровне капилляров [81]. Риск гемостатических и тромбоэмболических осложнений у беременных с COVID-19 также выше в 10 и 3 раза соответственно по сравнению с небеременными [82]. Существует высокий риск материнской смертности, который составил 1,6%, то есть риск материнской смертности в группе женщин с диагнозом COVID-19 в 22 раза выше. Более того, беременность, осложненная инфекцией COVID-19, имеет высокий риск развития гипертонической болезни, преэклампсии (ПЭ) / эклампсии / HELLP-синдрома, а также присоединения инфекций, требующих применения антибиотиков. Помимо всего прочего, коронавирусная инфекция увеличивает относительный риск дистресса плода, преждевременных родов (<37 недель), низкой массы тела при рождении (<2500 г), а также индекса материнской заболеваемости и смертности, неонатальной и перинатальной заболеваемости и смертности почти в 1,5 раза [83, 117].

ПЭ и COVID-19 представляют собой мультисистемные заболевания, имеющие разнообразные проявления. Они имеют совместные патогенетические пути, а их симптомы отражают обширную эндотелиальную дисфункцию, которая часто приводит к вазоконстрикции и ишемии различных органов. Симптомы ПЭ и COVID-19 являются проявлениями эндотелиальной дисфункции, вызванной повышенным уровнем антиангиогенного гормона ангиотензина II (Ang-II) и циркулирующих антиангиогенных молекул sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1). Оба этих нарушения начинаются в плаценте и легких соответственно и заканчиваются в эндотелии. Во время беременности тяжелая форма COVID-19 может вызывать симптомы, подобные ПЭ. Согласно данным, ПЭ вызвана дисбалансом растворимых

плазматических анти- и проангиогенных факторов, которые необходимы для поддержания сосудистого эндотелия. Женщины с ПЭ имеют более низкие уровни плацентарного фактора роста (PlGF), мощного ангиогенного фактора, и более высокие уровни sFlt-1, основного антиангиогенного фактора, до клинических проявлений. Более того, результаты показывают, что чрезмерно высокие соотношения sFlt-1/PlGF могут помочь в выявлении плацентарной дисфункции даже у беременных женщин с SARS-CoV-2. Более того, и COVID-19, и ПЭ связаны с гипокальциемией, повышенным уровнем лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и sFlt1, гипоальбуминемией, повышенными уровнями IL-6 и D-димера, тромбоцитопенией и протеинурией [84, 85].

Патологические эффекты SARS-CoV-2 на систему мать – плод могут быть вызваны повреждением плаценты и плацента-опосредованными осложнениями, а также прямым воздействием вируса и/или антител против SARS-CoV-2.

Хотя вирус SARS-CoV-2 в первую очередь поражает легкие, где он может вызывать респираторный дистресс-синдром различной степени тяжести, появляется все больше исследований, доказывающих его неблагоприятное воздействие и на другие органы, в которых присутствуют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2). ACE2 экспрессируется в клетках дыхательных путей, кишечника, миокарда, плаценты, яичников, влагалища и матки [86]. Как уже известно, доступ вируса к клетке дополнительно облегчается присутствием трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2), которая необходима для активации белка вирусного шипа (S). Таким образом, клетки, которые одновременно экспрессируют ACE2 и TMPRSS2, имеют более высокую восприимчивость к SARS-CoV-2 [87]. Плацентарные цитотрофобласты и синцитиотрофобласты экспрессируют ACE2, начиная с 7 недель, что позволяет предположить, что SARS-CoV-2 может проникать через плаценту с самого начала беременности.

Кроме того, различные протеолитические ферменты, такие как трипсин, фурин, катепсин B и плазмин, которые участвуют в расщеплении и активации спайкового белка SARS-CoV-2, высоко экспрессируются в клетках плаценты во время беременности [103].

Нарушению плацентарного барьера при инфекции SARS-CoV-2 также может способствовать гипервоспаление у матери, вызванное высоким уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов и хемокинов [104]. Следовательно, прямой цитопатический эффект инфекции SARS-CoV-2 и связанное с ней гипервоспаление во время беременности могут вызывать повреждение плаценты и явиться факторами риска внутриутробной передачи вируса, развития осложнений беременности, плода и матери [101] (*рис. 6*).

Ранние исследования, в которых изучались гистологические особенности плацент беременных с COVID-19, выявили различные патологии. Так, в одних исследованиях была выявлена материнская и/или плодовая сосудистая мальперфузия [88, 89], в других – кровоизлияния, тромбы и спектр различных воспалительных поражений, включая хронический гистиоцитарный интервиллузит, виллит, фунизит и хориоамнионит [90, 91].

Исследования с использованием иммуногистохимии с антителами к вирусным антигенам и выявления нуклеиновой кислоты коронавируса методом гибридизации РНК *in situ* выявили положительные SARS-CoV-2 плаценты. Инфицированные плаценты имели уникальный и общий характер патологических изменений по сравнению с изменениями в неинфицированных плацентах [92]. Эти патологиче-

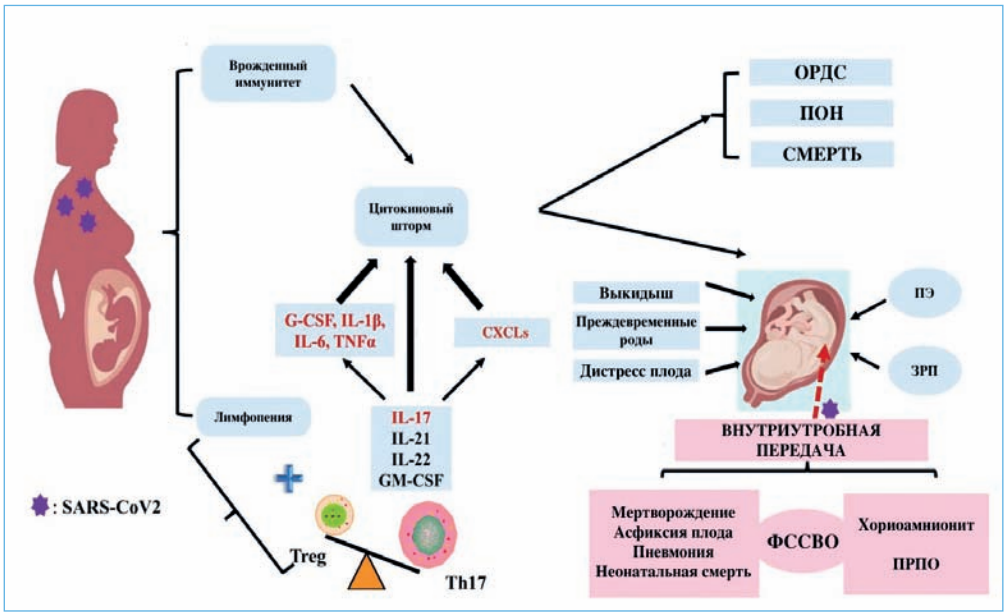


Рисунок 6. Влияние SARS-CoV-2 во время беременности

ские изменения характеризовались спектром деструктивных изменений, включая некроз ворсинчатого трофобласта, хронический гистиоцитарный интервиллузит и увеличение количества фибрина вплоть до уровня массивного отложения периворсинкового фибрина [93–97] (*рис. 7, 8*).

С учетом схожести признаков у всех исследованных плацент беременных с COVID-19 был введен специальный термин «плацентит SARS-CoV-2», который указывает на триаду изменений: некроз ворсинчатого трофобласта, хронический гистиоцитарный интервиллузит, массивное отложение периворсинкового фибрина [98]. Помимо перечисленных изменений было обнаружено наличие белков SARS-CoV-2 в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте и ворсинчатых стромальных и эндотелиальных клетках [99, 100].

Вертикальная передача вируса от матери к плоду может происходить путем:

- прямого повреждения ворсинчатого дерева с разрывом защитного слоя синцитиотрофобласта, что может быть обусловлено вирус-индуцированным апоптозом и повреждением сосудов плаценты;
- проникновения инфицированных материнских иммунных клеток через синцитиотрофобласт;
- инфицирования вирусом материнского эндотелия и дальнейшего распространения к к экстравиллярному трофобласту;
- парацеллюлярного или трансклеточного транспорта инфицированных материнских иммунных клеток в капилляры плода;
- аспирации плода околоплодной жидкостью;
- восходящей инфекции из влагалища [102].

Таким образом, инфекция SARS-CoV-2 во время беременности может непосредственно поражать и плод. По данным мировой литературы, у некоторых новорож-

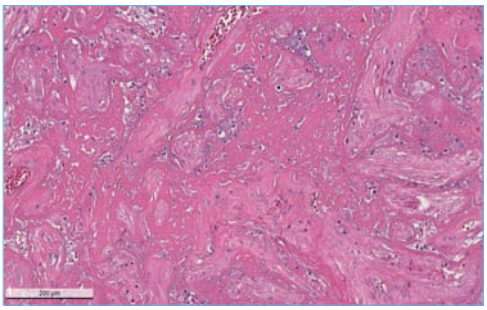


Рисунок 7. Массивное отложение периворсинкового фибрина с ишемическим некрозом ворсин хориона и ворсинчатого трофобласта. Полная закупорка межворсинчатого пространства фибрином. Окраска гематоксилином и эозином, ×10

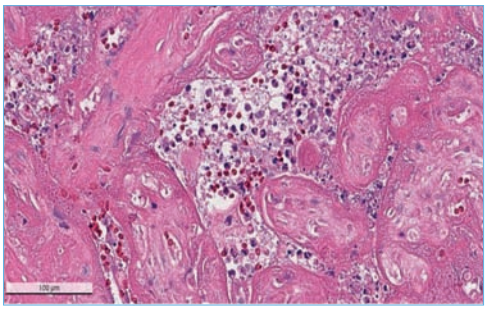


Рисунок 8. Хронический гистиоцитарный интервиллузит. Наличие гистиоцитов в остатках межворсинчатого пространства плаценты с массивным отложением фибрина и некрозом трофобласта. Окраска гематоксилином и эозином, ×20

денных, родившихся от инфицированных матерей, вскоре после рождения выявлен положительный результат на SARS-CoV-2 [83, 105, 106]. Кроме того, у новорожденных наблюдалось повышение уровня IgM и IgG к SARS-CoV-2 сразу после рождения [107]. Наличие IgG у плода может указывать на передачу этого иммуноглобулина от матери к плоду во время беременности [108], однако наличие IgM в кровообращении новорожденного указывает на то, что он вырабатывается самим плодом после заражения в ответ на вирусную инфекцию, так как IgM не может проникать через плаценту из-за ее крупной структуры. Кроме того, для повышения уровня IgM требуется от 3 до 7 дней после заражения [109]. Вышеприведенные аргументы в совокупности могут указывать на возможное внутриутробное инфицирование плода.

Более того, инфицирование SARS-CoV-2 может происходить с самых первых дней оплодотворения. По данным проведенных исследований в клиниках ЭКО, человеческие эмбрионы экспрессируют рецепторы к ACE2 и TMPRSS2. ACE2 экспрессируется в эмбриональных клетках почек, подвздошной и прямой кишки, легких уже на 15-й неделе, кроме того, подмножество клеток, расположенных в надпочечниках и почках плода, экспрессирует как ACE2, так и TMPRSS2. Исследование коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2 у развивающегося эмбриона до 14-го дня выявило колокализацию этих генов, что может указывать на возможность повышенной восприимчивости к внутриутробной инфекции SARS-CoV-2 на ранних стадиях эмбрионального развития [118, 119]. Кроме того, исследования эмбрионов в периимплантационном периоде также выявили экспрессию ACE2, таким образом, эти результаты свидетельствуют о потенциальном риске заражения во время трансплантации эмбриона в клиниках ЭКО.

Согласно последним полученным данным метаанализов, COVID-19 связан с увеличением частоты выкидышей и перинатальных смертей. В период пандемии было зафиксировано примерно двукратное увеличение вероятности мертворождения и возможный рост рождения детей с низкой массой тела [110]. Большинство исследований продемонстрировали более высокую частоту выкидышей и перинатальных смертей среди инфицированных беременных женщин с SARS-CoV-2, чем среди женщин без этого заболевания [111, 112].

Наиболее распространенным осложнением COVID-19, по-видимому, являются преждевременные роды [107]. В различных исследованиях были данные, подтверждающие частоту преждевременных родов среди беременных женщин, инфицированных SARS-CoV-2, от 25 до 44% [107, 113, 114]. В целом у женщин с диагнозом COVID-19 были более низкие показатели естественных самопроизвольных родов, но более высокие показатели кесарева сечения, что указывает на более высокие показатели акушерской заболеваемости в этой группе. По данным многонационального когортного исследования INTERCOVID было показано, что повышенный риск кесарева сечения в этой группе связан с тем фактом, что у 83% преждевременных родов среди женщин с диагнозом COVID-19 были медицинские показания, связанные с ПЭ / эклампсией / HELLP-синдромом, ограничением внутриутробного роста плода [83]. При этом ограничение внутриутробного роста плода имело место примерно в 10% беременностей, что было вызвано недостаточной оксигенацией плода, главным образом, из-за длительного нарушения дыхания и гипоксии у матери [115].

Анализ материнских и перинатальных исходов в зависимости от тяжести симптомов COVID-19 показывает практически одинаковый повышенный относительный риск тяжелой неонатальной и перинатальной заболеваемости и смертности у беременных с любыми симптомами или с более тяжелыми симптомами. Однако беременные женщины с тяжелой формой COVID-19 имеют худшие результаты [83]. Это означает, что даже беременные женщины с легкой или умеренной формой COVID-19 подвергаются более высокому риску неблагоприятных исходов для плода и новорожденного, чем женщины без COVID-19. Возможно, это связано с несоответствием клинико-лабораторных данных во время беременности, когда, несмотря на клиническую стабильность пациентки, лабораторные исследования выявляют провоспалительный и прокоагулянтный статус, характеризующийся преимущественно повышением уровня интерлейкинов, ферритина и исключительно высоким уровнем D-димера.

Беременным женщинам с легкой формой заболевания COVID-19 и стабильным общим состоянием в первые дни обычно рекомендуют самоизоляцию дома. Поэтому плацента-ассоциированные осложнения, такие как гибель плода или отслойка плаценты, часто становятся неожиданностью для акушера-гинеколога. Как правило, у таких больных имеются дополнительные неучтенные и/или недиагностированные факторы риска, предрасполагающие их к повышенной свертываемости крови и тромбообразованию (генетическая тромбофилия, АФС, сахарный диабет, ожирение, аутоиммунные заболевания и т. д.). Таким образом, требуется тщательное наблюдение за беременными женщинами с COVID-19, независимо от формы заболевания.

Общие принципы лечения COVID-19 во время беременности включают раннюю диагностику, противовирусную, кислородную терапию, антибиотикотерапию при вторичных бактериальных инфекциях, КТГ-мониторинг, УЗИ и допплерометрию.

Кроме того, ведение пациентов с COVID-19 невозможно без профилактики тромботических осложнений. Тромботические осложнения у пациентов с тяжелыми и критическими формами COVID-19 следует подавлять на различных патогенетических уровнях; одной антикоагулянтной терапии может быть недостаточно. Пациенты с чрезвычайно высоким уровнем D-димера в сыворотке крови (рекомендации ISTH) и высокими концентрациями маркеров воспаления должны быть госпитализированы даже при отсутствии других признаков, в том числе клинических, поскольку эти признаки означают избыточное образование тромбина и высокий риск

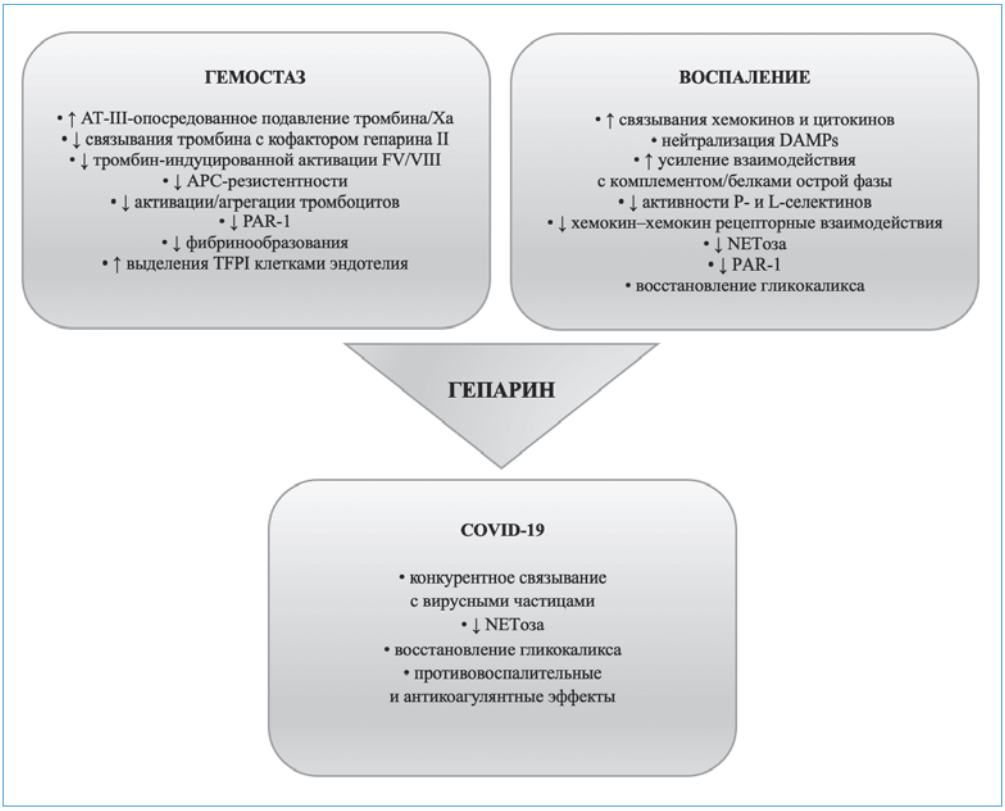


Рисунок 9. Механизмы действия гепаринов

неблагоприятных исходов. Высокие концентрации D-димера следует рассматривать как прогностический биомаркер обострения заболевания и/или осложнений, опосредованных плацентой, у беременных женщин с COVID-19. Все беременные женщины с COVID-19, независимо от тяжести протекания инфекции, не имеющие противопоказаний к приему антикоагулянтов, должны получать по крайней мере профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ). НМГ являются препаратом выбора у беременных женщин с COVID-19 не только потому, что они не проходят через плаценту, но и обладают противовоспалительным и даже возможным противовирусным действием [116] (*рис. 9*).

Из-за антикоагулянтных и множественных неантикоагулянтных эффектов НМГ рекомендуется применять как можно раньше у пациентов с COVID-19, чтобы прервать наиболее критические патогенетические пути, включая образование внеклеточных нейтрофильных ловушек (NETs) и, соответственно, тромбовоспаление и иммунотромбоз.

Литература

1. Lu R., Zhao X., Li J., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
2. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S., et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003;348(20):1953–1966. doi:10.1056/NEJMoa030781.
3. Li Q., Guan X., Wu P., et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med. 2020;382(13):1199–1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316.
4. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270–273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
5. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I., Holmes E.C., Garry R.F. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020;26(4):450–452. doi:10.1038/s41591-020-0820-9.
6. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
7. Shi H., Han X., Jiang N., et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):425–434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
8. Guan G.W., Gao L., Wang J.W., et al. Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2020;28(2):100-106. doi:10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2020.02.002.
9. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
10. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
11. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;7(1):11. Published 2020 Mar 13. doi:10.1186/s40779-020-00240-0.
12. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020;14(2):185-192. doi:10.1007/s11684-020-0754-0.
13. Joly B.S., Siguret V., Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Med. 2020;46(8):1603-1606. doi:10.1007/s00134-020-06088-1.
14. Henderson L.A., Canna S.W., Schulert G.S., et al. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. Arthritis Rheumatol. 2020;72(7):1059-1063. doi:10.1002/art.41285.
15. Mahmudpour M., Roozbeh J., Keshavarz M., Farrokhi S., Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. Cytokine. 2020;133:155151. doi:10.1016/j.cyto.2020.155151.

16. Rosales C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types?. Front Physiol. 2018;9:113. doi:10.3389/fphys.2018.00113.
17. Burzynski L.C., Humphry M., Pyrillou K., et al. The Coagulation and Immune Systems Are Directly Linked through the Activation of Interleukin-1α by Thrombin. Immunity. 2019;50(4):1033-1042.e6. doi:10.1016/j.immuni.2019.03.003.
18. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2013;13(1):34-45. doi:10.1038/nri3345.
19. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A., et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. J Exp Med. 2020;217(6):e20200652. doi:10.1084/jem.20200652.
20. Yaqinuddin A., Kashir J. Novel therapeutic targets for SARS-CoV-2-induced acute lung injury: Targeting a potential IL-1β/neutrophil extracellular traps feedback loop. Med Hypotheses. 2020;143:109906. doi:10.1016/j.mehy.2020.109906.
21. Allegra A., Innao V., Allegra A.G., Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. Ann Hematol. 2020;99(9):1953-1965. doi:10.1007/s00277-020-04182-4.
22. Oliveira T.K.F., Oliveira-Silva J., Linhares-Lacerda L., et al. Leishmania infantum Axenic Amastigotes Induce Human Neutrophil Extracellular Traps and Resist NET-Mediated Killing. Trop Med Infect Dis. 2023;8(7):336. Published 2023 Jun 25. doi:10.3390/tropicalmed8070336.
23. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. J Cell Biol. 2007;176(2):231-241. doi:10.1083/jcb.200606027.
24. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. Science. 2004;303(5663):1532-1535. doi:10.1126/science.1092385.
25. Adhikari S.P., Meng S., Wu Y.J., et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. Infect Dis Poverty. 2020;9(1):29. doi:10.1186/s40249-020-00646-x.
26. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020;71(15):762-768. doi:10.1093/cid/ciaa248.
27. Narasaraju T., Tang B.M., Herrmann M., Muller S., Chow V.T.K., Radic M. Neutrophilia and NETopathy as Key Pathologic Drivers of Progressive Lung Impairment in Patients With COVID-19. Front Pharmacol. 2020;11:870. doi:10.3389/fphar.2020.00870.
28. Lempp F.A., Soriaga L.B., Montiel-Ruiz M., et al. Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies. Nature. 2021;598(7880):342-347. doi:10.1038/s41586-021-03925-1.
29. Lu Q., Liu J., Zhao S., et al. SARS-CoV-2 exacerbates proinflammatory responses in myeloid cells through C-type lectin receptors and Tweety family member 2. Immunity. 2021;54(6):1304-1319.e9. doi:10.1016/j.immuni.2021.05.006.
30. Sung P.S, Hsieh S.L. C-type lectins and extracellular vesicles in virus-induced NETosis. J Biomed Sci. 2021;28(1):46. doi:10.1186/s12929-021-00741-7.
31. Pertiwi K.R., de Boer O.J., Mackaaij C., et al. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. J Pathol. 2019;247(4):505-512. doi:10.1002/path.5212
32. Marx C., Novotny J., Salbeck D., et al. Eosinophil-platelet interactions promote atherosclerosis and stabilize thrombosis with eosinophil extracellular traps. Blood. 2019;134(21):1859-1872. doi:10.1182/blood.2019000518

33. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight. 2020;5(11):e138999. doi:10.1172/jci.insight.138999.
34. Cugno M., Meroni P.L., Gualtierotti R., et al. Complement activation in patients with COVID-19: A novel therapeutic target. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(1):215-217. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.006.
35. Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. J Thromb Haemost. 2020;18(7):1738-1742. doi:10.1111/jth.14850.
36. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res. 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
37. Middeldorp S., Coppens M., van Haaps T.F., et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(8):1995-2002. doi:10.1111/jth.14888.
38. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Quincy Brown J., Vander Heide R.S. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. Lancet Respir Med. 2020;8(7):681-686. doi:10.1016/S2213-2600(20)30243-5.
39. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(2):120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432.
40. Helms J., Tacquard C., Severac F., et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensive Care Med. 2020;46(6):1089-1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x.
41. Cui S., Chen S., Li X., Liu S., Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020;18(6):1421-1424. doi:10.1111/jth.14830.
42. Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. J Thromb Haemost. 2003;1(7):1335-1342. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00260.x.
43. Scully M., Cataland S., Coppo P., et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost. 2017;15(2):312-322. doi:10.1111/jth.13571.
44. Sadler J.E. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017;130(10):1181–1188. doi:10.1182/blood-2017-04-636431.
45. Bernardo A., Ball C., Nolasco L., Moake J.F., Dong J.F. Effects of inflammatory cytokines on the release and cleavage of the endothelial cell-derived ultralarge von Willebrand factor multimers under flow. Blood. 2004;104(1):100-106. doi:10.1182/blood-2004-01-0107.
46. Ono T., Mimuro J., Madoiwa S., et al. Severe secondary deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13) in patients with sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: its correlation with development of renal failure. Blood. 2006;107(2):528-534. doi:10.1182/blood-2005-03-1087.
47. Chen J., Fu X., Wang Y., et al. Oxidative modification of von Willebrand factor by neutrophil oxidants inhibits its cleavage by ADAMTS13. Blood. 2010;115(3):706-712. doi:10.1182/blood-2009-03-213967.
48. Mancini I., Baronciani L., Artoni A., et al. The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. J Thromb Haemost. 2021;19(2):513-521. doi:10.1111/jth.15191.

49. Albiol N., Awol R., Martino R. Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with COVID-19. Ann Hematol. 2020;99(7):1673-1674. doi:10.1007/s00277-020-04097-0.
50. Hindilerden F., Yonal-Hindilerden I., Akar E., Kart-Yasar K. Covid-19 associated autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura: Report of a case. Thromb Res. 2020;195:136-138. doi:10.1016/j.thromres.2020.07.005.
51. Katneni U.K., Alexaki A., Hunt R.C., et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. Thromb Haemost. 2020;120(12):1668-1679. doi:10.1055/s-0040-1715841.
52. Escher R., Breakey N., Lämmle B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. Thromb Res. 2020;192:174-175. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.032.
53. Martinelli N., Montagnana M., Pizzolo F., et al. A relative ADAMTS13 deficiency supports the presence of a secondary microangiopathy in COVID 19. Thromb Res. 2020;193:170-172. doi:10.1016/j.thromres.2020.07.034.
54. Morici N., Bottiroli M., Fumagalli R., Marini C, Cattaneo M. Role of von Willebrand Factor and ADAMTS-13 in the Pathogenesis of Thrombi in SARS-CoV-2 Infection: Time to Rethink. Thromb Haemost. 2020;120(9):1339-1342. doi:10.1055/s-0040-1713400.
55. Philippe A., Chocron R., Gendron N., et al. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. Angiogenesis. 2021;24(3):505-517. doi:10.1007/s10456-020-09762-6.
56. Philippe A., Gendron N., Bory O., et al. Von Willebrand factor collagen-binding capacity predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients: insight from VWF/ADAMTS13 ratio imbalance. Angiogenesis. 2021;24(3):407-411. doi:10.1007/s10456-021-09789-3.
57. Delrue M., Siguret V., Neuwirth M., et al. von Willebrand factor/ADAMTS13 axis and venous thromboembolism in moderate-to-severe COVID-19 patients. Br J Haematol. 2021;192(6):1097-1100. doi:10.1111/bjh.17216.
58. Sweeney J.M., Barouqa M., Krause G.J., Gonzalez-Lugo J.D., Rahman S., Gil M.R. Low ADAMTS13 Activity Correlates with Increased Mortality in COVID-19 Patients. TH Open. 2021;5(1):e89-e103. Published 2021 Mar 9. doi:10.1055/s-0041-1723784.
59. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., и др. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020;75(4):306-317. doi: 10.15690/vramn1368.
60. Doevelaar A.A.N., Bachmann M., Hölzer B., et al. von Willebrand Factor Multimer Formation Contributes to Immunothrombosis in Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med. 2021;49(5):e512-e520. doi:10.1097/CCM.0000000000004918.
61. Sinha P., Matthay M.A., Calfee C.S. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19?. JAMA Intern Med. 2020;180(9):1152-1154. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3313.
62. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
63. England J.T., Abdulla A., Biggs C.M., et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. Blood Rev. 2021;45:100707. doi:10.1016/j.blre.2020.100707.
64. Karakike E., Giamarellos-Bourboulis E.J. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. Front Immunol. 2019;10:55. doi:10.3389/fimmu.2019.00055.

65. Crayne C.B.., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. Front Immunol. 2019;10:119. doi:10.3389/fimmu.2019.00119.
66. Zebardast A., Latifi T., Shabani M., et al. Thrombotic storm in coronavirus disease 2019: from underlying mechanisms to its management. J Med Microbiol. 2022;71(11):10.1099/jmm.0.001591. doi:10.1099/jmm.0.001591.
67. Miesbach W. Pathological Role of Angiotensin II in Severe COVID-19. TH Open. 2020;4(2):e138-e144. doi:10.1055/s-0040-1713678.
68. Gonzalez Cañas E., Gimenez Gaibar A., Rodriguez Lorenzo L., et al. Acute peripheral arterial thrombosis in COVID-19. Role of endothelial inflammation. Br J Surg. 2020;107(10):e444-e445. doi:10.1002/bjs.11904.
69. Wichmann D., Sperhake J.P., Lütgehetmann M., et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. 2020;173(4):268-277. doi:10.7326/M20-2003.
70. Vulliamy P., Jacob S., Davenport R.A. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. Br J Haematol. 2020;189(6):1053-1054. doi:10.1111/bjh.16760.
71. Xu X., Chang X.N., Pan H.X., et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019(COVID-19) by postmortem needle autopsy. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020;49(6):576-582. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278.
72. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J Clin Virol. 2020;127:104362. doi:10.1016/j.jcv.2020.104362.
73. Ng L.F., Hibberd M.L., Ooi E.E., et al. A human in vitro model system for investigating genome-wide host responses to SARS coronavirus infection. BMC Infect Dis. 2004;4:34. Published 2004 Sep 9. doi:10.1186/1471-2334-4-34.
74. de Bont C.M., Boelens W.C., Pruijn G.J.M. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. Cell Mol Immunol. 2019;16(1):19-27. doi:10.1038/s41423-018-0024-0.
75. Liu H., Wang L.L., Zhao S.J., Kwak-Kim J., Mor G., Liao A.H. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. J Reprod Immunol. 2020;139:103122. doi:10.1016/j.jri.2020.103122.
76. Mirbeyk M., Saghazadeh A., Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. Arch Gynecol Obstet. 2021;304(1):5-38. doi:10.1007/s00404-021-06049-z.
77. Alfaraj S.H., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: Report of two cases & review of the literature. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(3):501-503. doi:10.1016/j.jmii.2018.04.005.
78. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(1):292-297. doi:10.1016/j.ajog.2003.11.019.
79. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;94:91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
80. Zaigham M., Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(7):823-829. doi:10.1111/aogs.13867.
81. Lillicrap D., Morrissey J.H. 2020 - Year of COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;18(9):2081. doi:10.1111/jth.15041.

82. Servante J., Swallow G., Thornton J.G., et al. Haemostatic and thrombo-embolic complications in pregnant women with COVID-19: a systematic review and critical analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21(1):108. doi:10.1186/s12884-021-03568-0.
83. Villar J., Ariff S., Gunier R.B., et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr. 2021;175(8):817-826. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050.
84. Giardini V., Gambacorti-Passerini C., Casati M., Carrer A., Vergani P. Can Similarities between the Pathogenesis of Preeclampsia and COVID-19 Increase the Understanding of COVID-19? Int J Trans Med. 2022;2(2):186-197. doi:10.3390/ijtm2020016.
85. Giardini V., Ornaghi S., Gambacorti-Passerini C., et al. Imbalanced Angiogenesis in Pregnancies Complicated by SARS-CoV-2 Infection. Viruses. 2022;14(10):2207. doi:10.3390/v14102207.
86. Auriti C., De Rose D.U., Tzialla C., et al. Vertical Transmission of SARS-CoV-2 (COVID-19): Are Hypotheses More than Evidences?. Am J Perinatol. 2020;37(S 02):S31-S38. doi:10.1055/s-0040-1714346.
87. Rabi F.A., Al Zoubi M.S., Kasasbeh G.A., Salameh D.M., Al-Nasser A.D. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. Pathogens. 2020;9(3):231. doi:10.3390/pathogens9030231.
88. Gao L., Ren J., Xu L., et al. Placental pathology of the third trimester pregnant women from COVID-19. Diagn Pathol. 2021;16(1):8. Published 2021 Jan 14. doi:10.1186/s13000-021-01067-6.
89. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Goldstein J.A. Placental Pathology in COVID-19. Am J Clin Pathol. 2020;154(1):23-32. doi:10.1093/ajcp/aqaa089.
90. Sharps M.C., Hayes D.J.L., Lee S., et al. A structured review of placental morphology and histopathological lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Placenta. 2020;101:13-29. doi:10.1016/j.placenta.2020.08.018.
91. Baergen R.N., Heller D.S. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. Pediatr Dev Pathol. 2020;23(3):177-180. doi:10.1177/1093526620925569.
92. Schwartz D.A., Morotti D. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillositis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. Viruses. 2020;12(11):1308. doi:10.3390/v12111308.
93. Sisman J., Jaleel M.A., Moreno W., et al. Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(9):e265-e267. doi:10.1097/INF.0000000000002815.
94. Kirtsman M., Diambomba Y., Poutanen S.M., et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. CMAJ. 2020;192(24):E647-E650. doi:10.1503/cmaj.200821.
95. Hosier H., Farhadian S.F., Morotti R.A., et al. SARS-CoV-2 infection of the placenta. J Clin Invest. 2020;130(9):4947-4953. doi:10.1172/JCI139569.
96. Pulinx B., Kieffer D., Michiels I., et al. Vertical transmission of SARS-CoV-2 infection and preterm birth. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(12):2441-2445. doi:10.1007/s10096-020-03964-y.
97. Debelenko L., Katsyv I., Chong A.M., Peruyero L., Szabolcs M., Uhlemann A.C. Trophoblast damage with acute and chronic intervillositis: disruption of the placental barrier by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Hum Pathol. 2021;109:69-79. doi:10.1016/j.humpath.2020.12.004.

98. Watkins J.C., Torous V.F., Roberts D.J. Defining Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Placentitis. Arch Pathol Lab Med. 2021;145(11):1341-1349. doi:10.5858/arpa.2021-0246-SA.
99. Schwartz D.A., Levitan D. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women and the Fetus, Intrauterine Transmission, and Placental Pathology During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: It's Complicated. Arch Pathol Lab Med. 2021;145(8):925-928. doi:10.5858/arpa.2021-0164-ED.
100. Schwartz D.A., Bugatti M., Santoro A., Facchetti F. Molecular Pathology Demonstration of SARS-CoV-2 in Cytotrophoblast from Placental Tissue with Chronic Histiocytic Intervillositis, Trophoblast Necrosis and COVID-19. J Dev Biol. 2021;9(3):33. doi:10.3390/jdb9030033.
101. Schwartz D.A. Stillbirth after COVID-19 in Unvaccinated Mothers Can Result from SARS-CoV-2 Placentitis, Placental Insufficiency, and Hypoxic Ischemic Fetal Demise, Not Direct Fetal Infection: Potential Role of Maternal Vaccination in Pregnancy. Viruses. 2022;14(3):458. doi:10.3390/v14030458.
102. Poon L.C., Yang H., Kapur A., et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149(3):273-286. doi:10.1002/ijgo.13156.
103. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Al-Hussaniy H.A., Al-Harcan N.A.H., Alexiou A., Batiha G.E. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) and Covid-19: A new frontiers for therapeutic modality. Int Immunopharmacol. 2022;104:108516. doi:10.1016/j.intimp.2021.108516.
104. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Negm W.A., Alexiou A., Batiha G.E. Ursolic acid and SARS-CoV-2 infection: a new horizon and perspective. Inflammopharmacology. 2022;30(5):1493-1501. doi:10.1007/s10787-022-01038-3.
105. Bellos I, Pandita A, Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;256:194-204. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.11.038.
106. Wang C.L., Liu Y.Y., Wu C.H., Wang C.Y., Wang C.H., Long C.Y. Impact of COVID-19 on Pregnancy. Int J Med Sci. 2021;18(3):763-767. doi:10.7150/ijms.49923.
107. Chi J., Gong W., Gao Q. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and the risk of vertical transmission: a systematic review. Arch Gynecol Obstet. 2021;303(2):337-345. doi:10.1007/s00404-020-05889-5.
108. Zeng H., Xu C., Fan J., et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. JAMA. 2020;323(18):1848-1849. doi:10.1001/jama.2020.4861.
109. Yang R., Mei H., Zheng T., et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. BMC Med. 2020;18(1):330. doi:10.1186/s12916-020-01798-1.
110. Soheili M., Moradi G., Baradaran H.R., Soheili M., Mokhtari M.M., Moradi Y. Clinical manifestation and maternal complications and neonatal outcomes in pregnant women with COVID-19: a comprehensive evidence synthesis and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(25):5672-5685. doi:10.1080/14767058.2021.1888923.
111. Ntounis T., Prokopakis I., Koutras A., et al. Pregnancy and COVID-19. J Clin Med. 2022;11(22):6645. doi:10.3390/jcm11226645.
112. Agolli A., Agolli O., Velazco D.F.S., et al. Fetal Complications in COVID-19 Infected Pregnant Woman: A Systematic Review and Meta-Analysis. Avicenna J Med. 2021;11(4):200-209. doi:10.1055/s-0041-1736540.

113. Sharma R., Agarwal M., Gupta M., Somendra S., Saxena S.K. Clinical Characteristics and Differential Clinical Diagnosis of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020;55-70. doi:10.1007/978-981-15-4814-7_6.
114. Bar-On Y.M., Goldberg Y., Mandel M., et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. N Engl J Med. 2021;385(15):1393-1400. doi:10.1056/NEJMoa2114255.
115. Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(6):521-531. doi:10.1016/j.ajog.2020.03.021.
116. Mycroft-West C.J., Su D., Pagani I., et al. Heparin Inhibits Cellular Invasion by SARS-CoV-2: Structural Dependence of the Interaction of the Spike S1 Receptor-Binding Domain with Heparin. Thromb Haemost. 2020;120(12):1700-1715. doi:10.1055/s-0040-1721319.
117. Conde-Agudelo A., Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(1):68-89.e3. doi:10.1016/j.ajog.2021.07.009.
118. Weatherbee B.A.T., Glover D.M., Zernicka-Goetz M. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and the protease TMPRSS2 suggests susceptibility of the human embryo in the first trimester. Open Biol. 2020;10(8):200162. doi:10.1098/rsob.200162.
119. Chen W., Yuan P., Yang M., et al. SARS-CoV-2 Entry Factors: ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in Peri-Implantation Embryos and the Maternal-Fetal Interface. Engineering (Beijing). 2020;6(10):1162-1169. doi:10.1016/j.eng.2020.07.013.

Вернуться к содержанию

Глава 4.
COVID-19 и иммунная система

4.1. Иммунологические аспекты COVID-19

Караулов Александр Викторович, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-1930-5424

Тулаева Инна Ивановна, к.м.н., PhD, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-5825-2687

Реакции врожденного иммунитета. Гуморальный ответ

Изучение реактивности иммунной системы при новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 стало актуальным в связи с развитием клинически аггравированных иммунных реакций, требующих своевременной и патогенетически обоснованной коррекции. Впоследствии также стало ясно, что значимой проблемой здравоохранения является не только острая респираторная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, но и наличие у значительной части переболевших длительно сохраняющихся нарушений даже после легко перенесенной острой инфекции. Именно скорость и амплитуда процессов врожденного и, впоследствии, приобретенного иммунитета определяют ход инфекционного процесса, тяжесть заболевания и его исход. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в борьбе с новой коронавирусной инфекцией к настоящему времени, вопросы эффективной профилактики и лечения заболевания продолжают быть актуальными, а особенности иммунопатогенеза COVID-19 остаются предметом пристального внимания исследователей.

Начальным этапом заражения является связывание вируса с клетками организма человека через рецептор АПФ2 (ангиотензинпревращающий фермент 2 типа), представленный в альвеолярном эпителии в основном на пневмоцитах II типа, после чего вирусы распознаются паттерн-распознающими рецепторами, такими как toll-подобные рецепторы (TLR) 3, 7, 8 и 9 типа, и вирусными сенсорами

RIG-I (англ. retinoic acid-inducible gene 1) и MDA5 (англ. Melanoma Differentiation-Associated protein 5; белок, ассоциированный с дифференцировкой меланомы) [1]. Активация этих каскадов приводит к передаче сигналов далее по цепи реакций TLR, вызывая выработку провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина (ИЛ)-6, интерферон (ИФН)-γ-индуцируемого белка 10 (IP-10), воспалительных белков макрофагов 1α, β (MIP1α, MIP1β) и моноцитарного хемотаксического протеина 1 (MCP1) [2]. Депонирование вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) путем создания внутриклеточных включений и подавление сигнальных путей NF-κB, TRAF3/6, JAK/STAT и IRF3/7 являются механизмами уклонения от иммунного ответа, характерными для коронавирусов. Таким образом SARS-CoV-2 обеспечивает воспроизведение, избегая активных защитных иммунных реакций организма в начале патологического процесса, и обусловливает длительный инкубационный период инфекции [3]. Впоследствии противовирусный иммунный ответ разворачивается с нарастающей амплитудой, активация макрофагов приводит к массивному производству цитокинов и белков острой фазы; последующая иммунная патология возникает, когда воспалительные клетки проникают в дыхательные пути, высвобождая дополнительные провоспалительные цитокины, что еще более усиливает процесс воспаления в очаге инфекции и за его пределами. Развившееся гипервоспаление вызывает так называемый «цитокиновый шторм», во многих случаях клинически проявляющийся острым респираторным дистресс-синдромом и другими осложнениями.

Связывание рецепторов врожденного иммунитета с вирусной РНК запускает транскрипцию генов, обусловливающих дальнейший противовирусный ответ, в частности, ген криопирина (NLRP3), что в комплексе с другими последствиями внедрения вируса, такими как продукция активных форм кислорода, мобилизация систем ионного транспорта, выброс фрагментов, ассоциированных с повреждением (DAMPs), результирует в образовании NLRP3-инфламмасом в тканях легких [4]. Образование инфламмасом, в свою очередь, вызывает каспазо-зависимое расщепление и индуцирует дальнейшую продукцию провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1β и ИЛ-18, таким образом запуская процесс гибели клеток. Сообразно описанному патогенезу, вначале эмпирически проводимая антицитокиновая терапия (рекомбинантные антагонисты рецептора ИЛ-1α, моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6, моноклональные антитела к ИЛ-1β, ИЛ-6, ИФН-γ и др.) приводила к значительному улучшению состояния пациентов при своевременном применении [5]. Для тяжелого течения COVID-19 характерны гиперактивация системы комплемента, в частности, дисрегуляции компонента C3, а также калликреин-кининовой системы [6]. Было показано, что различные патоген-ассоциированные фрагменты (PAMP), как на поверхности, так и внутри вирусных частиц, вызывают запуск всех трех путей активации комплемента. Ингибиторы C3 применялись в некоторых исследованиях, однако ответ пациентов на лечение был разнородным. Поиск подходящих биомаркеров для стратификации пациентов и индивидуального подбора терапии остается актуальной задачей.

Центральным звеном противовирусной защиты являются интерфероны, так как ИФН I типа обладают прямым противовирусным действием, а ИФН II типа – иммуномодулирующей активностью, стимулируя клеточное звено противовирусного иммунного ответа. Характерной особенностью и одной из стратегий уклонения коронавирусов SARS-CoV, MERS-CoV, а также и SARS-CoV-2 от нейтрализации

иммунной системой на ранних сроках заражения является отсроченная индукция высвобождения ИФН I типа из инфицированных клеток [3, 7]. Механизмы противодействия интерферонам продолжают изучаться; описывают значимость неструктурных и акцессорных белков коронавирусов в подавлении интерферонового ответа. У части пациентов (до 20% случаев тяжелого течения COVID-19) были обнаружены аутоантитела к ИФН I типа, что также способствует сниженному интерфероновому статусу [6]. Такое замедленное высвобождение интерферонов или их нейтрализация аутоантителами способствует развитию иммуноопосредованного патологического процесса, поскольку оно позволяет вирусу реплицироваться и провоцировать дальнейшее повреждение тканей, вызывая более сильный иммунный ответ вследствие перегрузки иммунной системы при повышенной вирусной нагрузке и резкое возрастание массы клеток, подвергающихся апоптозу. Такие несбалансированные реакции наряду с отсроченной индукцией ИФН I типа, скорее всего, являются факторами, способствующими общей тяжести острого периода COVID-19. Данные соображения были подтверждены в ряде исследований, где у пациентов, находившихся в критическом состоянии, были зафиксированы более низкие уровни ИФН-α в крови по сравнению с пациентами с COVID-19, которым требовалась только оксигенотерапия. Исходные уровни ИФН-α у всех пациентов были одинаковыми, однако с течением заболевания они выросли у лиц с благоприятным исходом [7]. Сроки введения рекомбинантного ИФН впоследствии являлись ключевым фактором, определяющим тяжесть состояния при COVID-19 [8]. В ряде работ подтверждается ключевая значимость своевременности применения интерферонов, в то время как на поздних стадиях введение интерферонов может спровоцировать или усилить «цитокиновый шторм» и обострить воспалительные процессы в легких [3].

Также на практике было показано, что не только терапевтическое, но и профилактическое введение ИФН целесообразно, в частности, особо чувствительным категориям пациентов, интерфероновый статус которых часто снижен: профилактическое применение ИФН оказалось эффективно у беременных для предотвращения заболевания при их нахождении в семейных очагах COVID-19, а также снижало частоту острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у новорожденных детей [9, 10]. Таким образом, дефицит интерферонов являлся одним из ключевых звеньев патогенеза инфекционного процесса и тяжелого течения COVID-19, что обусловливает целесообразность терапевтического и профилактического применения препаратов интерферонов.

Еще одним важным аспектом патогенеза у ряда пациентов с тяжелыми формами COVID-19 является дисфункция митохондрий. Вирусные факторы ORF8 и ORF10 подавляют их окислительное фосфорилирование, последствием чего является образование активных форм кислорода и высвобождение митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в цитоплазму с последующей активацией иммунных реакций, усиливая воспаление и процесс гибели клеток. Патологоанатомические исследования тканей выявили фиброз и иммунное воспаление в грудных лимфатических узлах, ассоциированные, помимо гиперактивации ренин-ангиотензиновой системы, с дисфункцией митохондрий. Активация механизмов инфильтрации иммунных клеток и связанных с ними каскадов воспалительных реакций являются ключевыми факторами в понимании летальных исходов COVID-19, а точки воздействия на эти механизмы могут смягчить неблагоприятные исходы заболевания [11].

Адаптивный гуморальный иммунный ответ

Структура формирующегося гуморального иммунитета и особенности кинетики антител при COVID-19 были поначалу неизвестны. Первым и очевидным иммунологическим маркером для оценки риска повторного заражения новой коронавирусной инфекцией был сочтен уровень вирус-специфических антител. Спустя непродолжительное время было установлено, что, поскольку нейтрализация вируса достигается только при наличии антител к S-белку, в частности, к его рецептор-связывающему домену (англ. receptor-binding domain, RBD), именно уровень RBD-специфических антител был принят в качестве параметра оценки «защищенности» индивида от повторной инфекции. Уже на этом этапе исследования показали, что не менее 20% реконвалесцентов не вырабатывают RBD-специфических антител, хотя у них была выявлена реактивность к шиповидному (S)-белку, и только у 60% пациентов выработались антитела, блокирующие взаимодействие RBD нового коронавируса с рецептором АПФ2 [12]. Последующие исследования, характеризующие основные аспекты формирования и динамики антител к коронавирусу, показали схожие результаты, свидетельствующие: факт перенесенной новой коронавирусной инфекции далеко не всегда означает наличие защиты от заболевания в будущем.

Было установлено, что продолжительность и степень лихорадки в острый период коррелируют с уровнями антител против S и RBD, но не с уровнями антител к нуклеокапсидному (N)-белку, при этом антитела IgG к S, а также к N-белку остаются в циркуляции в значительных количествах на протяжении 4–6 месяцев [13]. У переболевших по прошествии года от момента заболевания IgM-антитела наблюдались у трети инфицированных, а IgG-антитела — в подавляющем большинстве случаев. У 40% переболевших к 12-му месяцу все еще сохраняется очень высокий уровень IgG-антител к S-белку [14]. Однако дальнейшие исследования показали, что присутствия высокого уровня RBD-специфичных IgG также не всегда достаточно для обеспечения противовирусной защиты. Даже при наличии вирус-специфичных антител естественное течение COVID-19 не всегда стимулирует выработку защитного гуморального иммунного ответа, ингибирующего взаимодействие вируса с рецептором. Так, сыворотки многих пациентов с достаточным уровнем IgG к RBD более чем в 20% случаев не обеспечивали нейтрализацию вируса и, более того, увеличивали интенсивность связывания RBD с антителами. Отметим, что, насколько нам известно, наше исследование является первым, предоставившим доказательства усиления связывания RBD с рецептором, вызванного наличием специфичных к RBD антител IgG, что можно объяснить образованием иммунных комплексов, состоящих из RBD и антител, которые связываются с RBD, не блокируя взаимодействие с рецепторами. Такой механизм связывания рецепторов SARS-CoV-2 с усиленным образованием иммунных комплексов может способствовать иммуноопосредованному утяжелению течения заболевания.

Следующим приобрел актуальность вопрос эффективности индуцированных вирус-нейтрализующих антител в защите от новых вариантов коронавируса. Геном циркулирующих штаммов SARS-CoV-2 находится в процессе постоянного измене-

ния, вследствие чего уже вскоре после начала пандемии секвенирование показало отдельные видоизмененные варианты вируса, которые, впрочем, могли быть довольно эффективно нейтрализованы полученными ранее специфическими антителами от переболевших COVID-19 или вакцинированных лиц. Однако появление варианта B.1.1.529 (Омикрон), найденного в ноябре 2021 г. в Южной Африке, сопровождалось усилением внимания к проблеме перекрестной реактивности: хотя в целом клинически новые и повторные инфекции протекали в более легкой форме, в то же время штаммы варианта Омикрон быстро распространялись по всему миру и стали предметом серьезной обеспокоенности, отчасти вследствие более высокой устойчивости к уже присутствующим в популяции специфичным к коронавирусу антителам, поскольку геном новых вариантов SARS-CoV-2 содержал больше изменений, способствующих устойчивости вируса, по сравнению с более ранними вариантами [15].

С учетом опыта практического применения и вышеописанных особенностей специфического иммунного ответа лечение плазмой реконвалесцентов скорее малоэффективно, и во многих странах этот метод лечения исключают из клинических рекомендаций [16]. В то же время применение гипериммунной плазмы, полученной от вакцинированных субъектов, показало лучшую клиническую эффективность вследствие высокой таргетности индуцированного иммунизацией специфического гуморального ответа.

Таким образом, специфический гуморальный иммунный ответ после перенесенной инфекции оказался во многих случаях неэффективен, а порой и приводил к образованию иммунных комплексов, что наряду с другими гуморальными и клеточными факторами могло производить негативный иммунологический эффект (*рис. 1*). Эти и другие иммунологические факторы наряду с неблагоприятными клинико-эпидемиологическими характеристиками обусловили необходимость разработки программ специфической профилактики COVID-19.

Рисунок 1. Иммунологические эффекты новой коронавирусной инфекции

Особенности влияния SARS-CoV-2 на клеточное звено иммунитета

Учитывая обширный характер воспалительного ответа при COVID-19, важно также иметь представление о влиянии инфекционного процесса на клеточное звено иммунитета. Описанная выше провоспалительная среда, созданная выбросом цитокинов, привлекает циркулирующие иммунные клетки, такие как макрофаги, моноциты и Т-лимфоциты, к месту инфекции, что усиливает воспаление в области инфекционного процесса. Альвеолярные макрофаги фагоцитируют как нейтрализованные частицы SARS-CoV-2, так и клетки в процессе апоптоза [2]. Значимое место в патогенезе COVID-19 занимают клетки первой линии защиты от патогенов – нейтрофилы и характерный для них механизм уничтожения внедрившихся чужеродных агентов, в том числе вирусов, заключающийся в образовании нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET). NET — это внеклеточные сети, состоящие в основном из волокон ДНК нейтрофилов, которые затем прикрепляются к внеклеточным патогенам, уничтожая их. Повреждая клетки эндотелия, одну из основных мишеней SARS-CoV-2, нейтрофилы также могут способствовать системному распространению вируса [17]. Для пациентов с тяжелым течением заболевания было показано, что находящиеся в циркуляции субпопуляции нейтрофилов характеризуются присутствием выраженных активированных фенотипов, таким образом доказывая, что нейтрофилы претерпевают как количественные, так и функциональные изменения в ходе COVID-19, активно участвуя в воспалительном процессе [1]. Отмечалось также, что у ряда пациентов регистрировали эозинопению периферической крови при поступлении, за которой последовало восстановление уровня эозинофилов с разрешением инфекционного процесса [18]. Натуральные киллеры (NK)-клетки обладают выраженной противовирусной активностью, однако было показано, что при тяжелых формах COVID-19 их функции значительно снижены [6].

Описано, что после инфицирования SARS-CoV-2 антигенпредставляющая функция макрофагов и дендритных клеток оказывается снижена, что также подавляет дальнейший вирус-специфический Т-лимфоцитарный ответ [6]. Реакции с участием Т-лимфоцитов могут быть обнаружены уже на очень ранних стадиях COVID-19 (раньше, чем становится значительной продукция антител) и коррелируют с исходом заболевания [19]. При нормальном адаптивном иммунном ответе после внедрения патогена находящиеся в легких дендритные клетки получают вирусные антигены из инфицированных эпителиальных клеток, перерабатывают их в пептиды для представления в комплексе с главным комплексом гистосовместимости (MHC) и мигрируют в лимфатические узлы, где комплексы MHC-пептид презентируются наивным Т-лимфоцитам; активированные Т-лимфоциты затем подвергаются быстрой пролиферации и мигрируют к очагу инфекции для элиминации вируса [20]. Цитотоксические CD8+ лимфоциты (ЦТЛ) распознают пептиды SARS-CoV-2, представленные молекулами MHC класса I на эпителиальных клетках дыхательных путей – пневмоцитах. Это стимулирует ЦТЛ к выработке активных веществ – ИФН-γ, перфорина и гранзима B, которые уничтожают пневмоциты, инфицированные SARS-CoV-2, тем самым предотвращая распространение вируса. CD4+ Т-лимфоциты, особенно фолликулярные

лимфоциты-хелперы (Tfh), передают сигналы специализированным Т- и В-лимфоцитам, что стимулирует выработку нейтрализующих антител к SARS-CoV-2 и блокирование инфекционного процесса [2]. В совокупности эти клеточные механизмы результируют в элиминации вируса с минимальным повреждением верхних дыхательных путей, что в свою очередь приводит к разрешению заболевания при легком и среднетяжелом течении инфекции.

Пониженное количество CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов является маркером более тяжелого заболевания, более длительного персистирования вирусной РНК и повышенной смертности [21]. При дисфункции иммунных реакций формируется диспропорциональный ответ, характеризующийся лимфопенией и апоптозом CD4+ лимфоцитов и выработкой поликлональных антител, неэффективных в нейтрализации SARS-CoV-2; кроме того, повышенное количество истощенных Т-лимфоцитов экспрессирует белок PD-1 (англ. Programmed cell death 1), что способствует снижению пролиферации и функциональности CD8+ ЦТЛ. Рецепторы и лиганды так называемых контрольных точек иммунного ответа (например, PD-1, гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) и др.) , вероятно, могут рассматриваться как прогностические биомаркеры тяжести заболевания, а также, возможно, как мишени для таргетной терапии COVID-19 [22]. Нарушенная таким образом цитотоксичность приводит к хронической персистенции и выделению вируса, что усугубляет активацию макрофагов, приводящую к массивному производству цитокинов – так называемому «цитокиновому шторму»; в конечном итоге такое самоповреждающее неконтролируемое воспаление приводит к острому респираторному дистресс-синдрому. В целом хроническая репликация вируса наряду с гипервоспалением ведет к системному повреждению сосудов и диссеминированному внутрисосудистому повреждению, вызывая полиорганную недостаточность и летальный исход в особо тяжелых случаях [2].

В начале пандемии нами была проведена многопрофильная характеристика субпопуляций лимфоцитов путем мультипараметрической проточной цитометрии, чтобы оценить характер изменений клеточного иммунитета в общей популяции переболевших новой коронавирусной инфекцией. Наиболее выраженные стойкие изменения – снижение количества нейтрофилов, сохраняющееся у реконвалесцентов до 10 недель после выздоровления, кроме того, у перенесших COVID-19 содержание CD3+ CD4+ и CD3+ CD8+ эффекторных клеток памяти, переходных В-клеток и плазмобластов было выше, а CD25+ Foxp3+ Т-регуляторных клеток – ниже. Более того, «молодой иммунологический возраст», условно определяемый по количеству CD3+ CD45RA+ CD62L+ CD31+ лимфоцитов, недавно мигрировавших из тимуса, был связан с потерей вкуса и/или обоняния [13]. Позднее стали известны некоторые дополнительные особенности адаптивных иммунологических процессов при COVID-19, такие как, например, гиперактивация CD4+ лимфоцитов с акцентом на увеличение популяций Т-хелперов 17 типа, а также снижение функции цитотоксичности CD8+ лимфоцитов-киллеров за счет сверхэкспрессии рецептора NKG2A. Продолжительность и степень лихорадки коррелировали с количеством CD4+ Т-лимфоцитов центральной памяти [13]. Также примечательным является резкое снижение количества натуральных киллеров и угнетение продукции соответствующих рецепторов цитокинов (CD107a, ИФН-γ, ИЛ-2, гранзима В и ФНО-α). При этом после выздоровления от COVID-19 у реконвалесцентов формируется защитный ответ, появляются Т-лимфоциты памяти против SARS-CoV-2, в

значительной степени независимо от тяжести заболевания, имея, однако, различия в популяциях клеток памяти между периодом инфекции и стадией выздоровления [23]. По недавним данным, COVID-19 вызывает долгосрочное снижение количества врожденных и адаптивных иммунных клеток, что связано с профилем цитокинов Th2 в сыворотке, и сопровождается быстрым снижением количества специфичных к SARS-CoV-2 антител. Анализ субпопуляций периферических мононуклеаров показал, что через 10 месяцев после COVID-19 у выздоровевших по сравнению с контрольной группой наблюдалось снижение абсолютного количества гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов, включая Т-, В- лимфоциты и NK-клетки, в частности CD3+CD45RA+CD62L+CD31+ Т-клетки, недавно мигрировавшие из тимуса, а также CD19+IgD+CD27+ В-клетки памяти, не прошедшие процесс переключения класса. Клеточные изменения были связаны с изменением пропорций цитокинов сыворотки с преобладанием Th1-ассоциированных на Th2-ассоциированные факторы. Выраженное снижение уровней SARS-CoV-2-специфичных антител было связано с более молодым возрастом и меньшим количеством CD3-CD56+ NK и CD19+CD27+ В-клеток памяти. Это может объяснить значительную восприимчивость выздоравливающих от COVID-19 индивидов к повторному заражению и долгосрочные последствия [24].

Диагностические тесты для оценки иммунитета против SARS-CoV-2

Во многих случаях важным аспектом стратификации пациентов является определение вирус-нейтрализующей способности сыворотки крови. Классические исследования нейтрализации вируса могут выполняться только в специализированных лабораториях, позволяющих проводить работу с опасными вирусными агентами, а также занимают длительное время и требуют значительных финансовых затрат. При разработке новой тест-системы, не требующей сложных лабораторных условий, на основании проведенного эпитопного картирования нами было выявлено, что антитела реконвалесцентов не реагируют с пептидами, выделенными из RBD, а также с RBD линейной конформации. Антитела перенесших COVID-19 пациентов реагировали только с корректно свернутым белком RBD, а высокий уровень антител к конформационным эпитопам RBD был ассоциирован с высокими показателями нейтрализации вируса, что указывает на важность правильной конформации используемого белка, в то время как линейные формы полипептидов неэффективны в диагностике SARS-CoV-2 и конструировании вакцин [25]. С использованием данных знаний впоследствии была сконструирована рекомбинантная вакцина, состоящая из пептидов ключевых фрагментов RBD, слитых с поверхностным белком вируса гепатита В preS, производимая в клеточной линии, полученной из эмбриональных почек человека (HEK-клетки), обеспечивающей правильную конформацию и профиль гликозилирования рекомбинантного белка. Стоит отметить, что создатель вакцины провел смелый эксперимент – самоиммунизацию вначале линейной фор-

мой полипептида, полученной в *E. coli*, а затем – конечным вариантом правильной конформации, экспрессированным в HEK-клетках, таким образом убедительно доказав критическую значимость правильной конформации RBD, подтвержденную в двух разных тест-системах анализа нейтрализации вируса [6]. Впоследствии эта рекомбинантная вакцина, содержащая элементы RBD двух гетерогенных штаммов коронавируса, была успешно протестирована в модели иммунизации с последующим инфицированием сирийских хомяков и показала себя эффективной, безопасной и перспективной разработкой [26].

Поскольку в настоящее время все еще нет широко признанного стандартизированного исследования нейтрализации коронавируса, мы разработали молекулярную тест-систему, имитирующую связывание SARS-CoV-2 с рецептором, чтобы исследовать, могут ли выздоровевшие после COVID-19 вырабатывать антитела, способные ингибировать взаимодействие рецептор-связывающего домена вируса с его рецептором АПФ2 [27]. Важно отметить, что в тест-системе не используется сам вирус, что упрощает проведение исследования и позволяет проводить анализ в любой лаборатории, оборудованной достаточно для выполнения иммуноферментного анализа (ИФА). Интересно, что по итогам анализа когорты пациентов полное ингибирование связывания RBD с рецептором наблюдалось только в некоторых сыворотках индивидов с тяжелым течением COVID-19, нуждавшихся в интенсивной терапии.

С учетом особенностей иммунологического следа, оставляемого инфекцией и вакцинацией на паттерне субпопуляций лимфоцитов, еще один метод иммунологической диагностики был разработан с целью оценки клеточного SARS-CoV-2-специфичного клеточного ответа. Новая тест-система позволяет подтверждать факт наличия перенесенной инфекции или вакцинации. Разработанный тест основан на анализе субпопуляций лимфоцитов в цельной крови. Основой анализа является определение индуцированной пептидами N- и S-антигенов неоэкспрессии ИЛ-2 и CD69, дополнительно также проводится определение ИЛ-13 – цитокина, характерного для ответа Th2 типа, в качестве маркера наличия Т-лимфоцитарного ответа после инфекции и вакцинации [28]. Также нами была разработана диагностическая платформа на основе проточной цитометрии с определением возможности связывания инфицированных SARS-CoV-2 клеток, экспрессирующих антигены восьми основных вариантов вируса, в широком диапазоне производительности – как при очень низком содержании специфических антител в сыворотке, так и при высоком уровне сывороточных антител [29]. Таким образом, нами была создана панель разного рода инструментов для оценки количественных и функциональных характеристик клеточного и гуморального иммунитета при COVID-19.

Значительная часть методов, которые позволили бы проводить более эффективное лечение COVID-19 с персонализированным подходом, пока еще не была адаптирована для рутинного применения. Вирусная нагрузка является одним из важнейших факторов, влияющих на тяжесть и длительность инфекционного процесса, и разработка стандартизированных, воспроизводимых методов количественного определения вирусной нагрузки является сложной задачей, которая на сегодняшний день была решена для немногих вирусов. Изменчивость коронавируса также имеет значение в степени патогенности процесса вирусной инфекции и эффективности диагностических инструментов, поэтому основное внимание в диагностике в будущем будет уделяться постоянному мониторингу новых штаммов [30].

Иммунология COVID-19 при коморбидных состояниях: фокус на легких

Анализ иммунных сигнатур пациентов с различными коморбидностями, перенесших COVID-19, в сравнении с не болевшими коронавирусной инфекцией пациентами показал, что при ряде состояний имеют место стойкие иммунологические изменения, характерные для отдельных патологий. Так, например, хроническая болезнь почек до заражения SARS-CoV-2 была связана с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 и с общей дисрегуляцией лимфоидного и миелоидного ростков. Метаболический синдром сочетает в себе нарушение врожденного иммунитета и дисрегуляцию адаптивного иммунитета как возможный основной механизм ухудшения исхода COVID-19 [31]. Среди прочих сопутствующих состояний отдельного внимания заслуживает обсуждение течения новой коронавирусной инфекции при коморбидности основного органа-мишени – легких. Характер предшествующего воспалительного процесса в нижних дыхательных путях может являться фактором, модифицирующим патогенез COVID-19, – как протективным, так и, наоборот, ухудшающим прогноз. К примеру, оказывать влияние на иммунопатологию вирусной инфекции легких могут особенности распределения мукозальной лимфоидной ткани в респираторном тракте. Он находится в условиях постоянной антигенной нагрузки, и стоило бы ожидать, что все нижние дыхательные пути заполнены мукозальной лимфоидной тканью. Однако у здоровых людей были выявлены относительно небольшие области легочной ткани, ассоциированной с бронхами (BALT). А те индивидуумы, у которых наблюдаются хронические заболевания легких, такие как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), экзогенный аллергический альвеолит и другие, чаще имеют области с хорошо развитой BALT. Это является примером эктопической или индуцибельной легочной ткани, ассоциированной с бронхами (iBALT). Таким образом, формирование iBALT опосредуется легочным воспалением, привлечением и активацией нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток. Было показано, что очаги iBALT формируются также и при COVID-19 [32]. Провоспалительные цитокины ИЛ-17А, ИЛ-1α, ИЛ-23 способствуют продукции хемокинов CCL19 и CXCL13 фибробластами, которые рекрутируют CCR7+ Т-клетки памяти и CXCR5+ В-клетки. Активированные лимфоциты продуцируют лимфотоксин $\alpha\beta$, что способствует дифференцировке фибробластов и эпителиальных клеток в стромальные клетки. Эти изменения могут оказывать влияние на ход вирусного процесса и степени развития сопутствующего ему воспаления.

Интересно отметить взаимоотношение тяжести течения новой коронавирусной инфекции и склонности заболевшего к атопии. Вскоре после начала пандемии возникла теория о том, что отклоненный в сторону преобладания Th2 иммунный ответ является протективным в контексте профилактики тяжелого течения COVID-19 [33]. Были озвучены данные об одинаковой распространенности бронхиальной астмы (БА) среди пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и пациентов в линейных отделениях, соответственно, риск развития тяжелого COVID-19 не был выше среди индивидов с БА [18]. По нашим наблюдениям, процент аллергических заболеваний и БА у реконвалесцентов COVID-19 был значительно ниже, чем в контрольной группе, а атопическая астма, в основе которой лежит Th2 воспаление, реже обычного встречалась среди коморбидностей

пациентов с COVID-19 [27, 34]. Мы суммировали факты относительно сложных взаимоотношений БА и COVID-19 по всему миру и получили интересные результаты: в ряде стран (РФ, Китай, Бразилия, Италия, Саудовская Аравия, Швейцария, Мексика, Индия, Израиль, Франция) БА сыграла роль протективного фактора, в то время как в других странах (Великобритания, Ирландия, Испания, Австралия, США, Южная Корея) БА выступила в качестве фактора риска, ассоциированного с тяжелым COVID-19 [34, 35]. Возможные причины, по которым эпидемиологические данные из некоторых стран предполагают более низкую распространенность БА у пациентов с COVID-19, могли быть следующими: особенности медицинского наблюдения и поведения при БА, базисная терапия, неточности документации, а также генетические характеристики популяции. Постоянное медицинское наблюдение в связи с хроническим течением заболевания и приверженность охранительному режиму в отношении вирусной инфекции могли значительно снизить вероятность заражения или, по крайней мере, уменьшить инфицирующую дозу, что само по себе привело бы к снижению распространенности случаев тяжелого течения среди больных БА по сравнению с остальной частью населения. Далее: противовоспалительные препараты, такие как кортикостероиды, назначаемые в качестве базовой терапии пациентам с БА, также могут оказывать значительное влияние на развитие инфекционного процесса и течение заболевания. Генетические особенности атопической конституции также могут быть причиной различий в восприимчивости к COVID-19 в тяжелой форме. Наконец, неточность документирования сопутствующих заболеваний среди госпитализированных пациентов и пациентов в ОРИТ потенциально может вносить значительный вклад в полученные данные. Так, например, отсутствующие или ошибочные данные об эндотипе БА при отсутствии прочих указывающих на атопию сведений в истории болезни могут быть причиной фактически неверного учета пациента в исследованиях подобной методики. Два основных эндотипа астмы определяются уникальными воспалительными паттернами на уровне адаптивного иммунитета и эффекторных клеточных реакций: атопическая, Th2-опосредованная астма характеризуется наличием Th2-клеток, секретирующих ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, в то время как неатопическая (не Th2-опосредованная астма) характеризуется наличием Th1-клеток и/или Th17-клеток среди других эффекторных Т-лимфоцитарных реакций [35]. У пациентов, госпитализированных с COVID-19, имеет место поляризация ответа в сторону Th-1/ Th-17 и гиперпродукция ИЛ-17a [36].

Механистические основы риска, обусловленного сопутствующими заболеваниями, служат основой для персонализированных подходов к диагностике и лечению, поэтому необходимо продолжать углубленные исследования взаимосвязей существующих факторов и последствий инфекции в различных группах пациентов. На данный момент преобладают сведения о более низкой распространенности астмы среди госпитализированных пациентов с COVID-19 в сравнении с распространенностью астмы в общей популяции взрослых, что объясняют последствиями Th2-воспаления, изменениями функций и метаболизма эпителия дыхательных путей под воздействием ИЛ-13, снижающими вероятность внедрения и репликации вируса [18, 37]. Хотя клиническая значимость этих процессов еще не установлена напрямую, гипотеза подтверждается эпидемиологическими данными, и в совокупности предполагается, что воспаление дыхательных путей, опосредованное Th2, является неожиданным фактором защиты от SARS-CoV-2.

Возможные причины длительных иммунологических осложнений COVID-19

Многие признаки подтверждают, что системная воспалительная реакция остается устойчиво активной у пациентов, выздоровевших от острого COVID-19, в течение длительного времени. По нашим данным, спустя 10 месяцев после инфицирования у перенесших COVID-19 было значительно меньше циркулирующих нейтрофилов по сравнению с неинфицированными субъектами контрольной группы, в то время как их ЦТЛ находились в активном состоянии, о чем свидетельствуют высокие уровни экспрессии антигенов гистосовместимости HLA-DR и CD38 по сравнению с контрольной группой. Обсуждается ряд механизмов, которые вносят вклад в долговременное нарушение нормальных функций многих систем органов, наблюдающееся у значительной части перенесших новую коронавирусную инфекцию, особенно в среднетяжелой или тяжелой форме. При длительном присутствии в организме белки SARS-CoV-2 модулируют метаболические, генетические и эпигенетические факторы хозяина, вызывая хронические симптомы при отсутствии явного воспаления или цитопатологии. Антитела, созданные в ответ на внедрение SARS-CoV-2, могут перекрестно реагировать с белками хозяина, таким образом провоцируя аутоиммунные нарушения путем молекулярной мимикрии. Возможные иммунологические механизмы постковидного синдрома (long COVID) включают также наличие персистирующего резервуара вируса или вирусной РНК в тканях. Ранее описаны наблюдения длительного персистирования после разрешения острого заболевания других вирусов с одноцепочечной РНК, в частности РНК вируса Эбола, вируса Зика, энтеровирусов и вируса кори, – они были идентифицированы в тканях, полученных через несколько месяцев или лет после первоначального заражения [38]. Механизмы, с помощью которых резервуар SARS-CoV-2 способствует развитию патологии постковидного синдрома, могут, помимо прямого деструктивного действия, включать нарушения коагуляции, микробиома и нейроиммунные нарушения.

Значительное место в иммунопатогенезе как неблагоприятных исходов острой инфекции, так и отсроченных осложнений COVID-19 занимают нейтрофильные внеклеточные ловушки, поддерживаемые не только за счет наличия самого вируса, но и вследствие образования аутоантител, при циркуляции способствующих сохранению ловушек и прогрессированию нетоза. Более того, выход содержимого нейтрофилов во внеклеточную среду сам по себе способен провоцировать аутоиммунные заболевания. Учитывая, что нейтрофилы представляют собой подавляющее большинство циркулирующих лейкоцитов, характерна системность клинических проявлений при нетозе: активация фибробластов с последующими органоспецифическими поражениями, такими как фиброз легочной ткани; повреждение сердечно-сосудистой системы может сопровождаться развитием васкулитов, тромбозов, провоспалительная активность выражается также в развитии атеросклеротических изменений и повреждений миокарда. Взаимодействие нейтрофилов с эндотелием сосудов головного мозга приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера и развитию нейровоспаления, что может частично объяснять неврологические симптомы в составе постковидного синдрома [1]. Необходимы дальнейшие исследования системы нейтрофильных

внеклеточных ловушек и различных фенотипов нетоза с целью поиска потенциальных терапевтических мишеней как для острых состояний, так и для борьбы с поздними осложнениями COVID-19.

Персистирование вируса также может иметь отсроченные последствия в виде жизнеугрожающих состояний, в частности у детей. В начале пандемии ситуация с COVID-19 у детей не вызывала особой обеспокоенности. Считалось, что дети болеют реже и легче, с неярко выраженной симптоматикой, редко требуют госпитализации, однако случаи тяжелого течения также стали появляться и отличались от типичных проявлений у взрослых. Самым тяжелым последствием после COVID-19 у детей являлся мультисистемный воспалительный синдром (ПМВС, MIS-C, Кавасаки-подобный синдром), ассоциированный с SARS-CoV-2. В США на данный момент было описано уже более 9000 случаев MIS-C у детей [38]. В гемограмме при ПМВС характерно наличие тромбоцитопении, типичны нейтрофильный лейкоцитоз с лимфопенией и признаки синдрома активации макрофагов (гемофагоцитарного синдрома) – повышение уровня ферритина сыворотки крови, а также белков острой фазы, ИЛ-6, D-димера и других характерных параметров. Ранее симптомокомплекс был описан как аналог тяжелого течения COVID-19 у взрослых («цитокиновый шторм») с гиперкоагуляцией и ДВС (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) -синдромом, однако, так как во многих случаях диагностика с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) не подтверждала острую инфекцию, клинически выраженных проявлений острого COVID-19 не наблюдалось, но почти у всех поступивших выявлялись антитела к SARS-CoV-2, на данный момент состояние рассматривается также как вариант постковидного синдрома у детей, перенесших инфекцию [39]. Несмотря на невысокую частоту возникновения подобных осложнений, необходимо пристальное внимание к своевременной диагностике и предотвращению последствий данной проблемы.

Широко распространено мнение, что нам пока удалось коснуться всего лишь вершины «айсберга» иммунопатогенеза COVID-19 и следующего за ним постковидного синдрома. В то время как алгоритмы борьбы с острым COVID-19 были установлены и оптимизированы на практике в течение пандемии, стратегии ведения постковидного синдрома еще находятся в стадии развития, так как последствия перенесенной инфекции зачастую становятся клинически очевидными спустя месяцы после разрешения острого заболевания. Своевременное установление причинно-следственной связи представляется затруднительным, постковидный синдром по-прежнему по большей части остается диагнозом исключения при отсутствии других напрямую влияющих факторов, что ограничивает возможность проведения патогенетически обоснованной терапии, которая также пока не является доступной. С учетом многообразия фенотипов постковидного синдрома, часто стертой клинической картины, затяжного характера патологических процессов и длительных сроков реабилитации проблема эффективного и патогенетически обоснованного лечения отсроченных осложнений COVID-19 потребует кооперации специалистов разных профилей. Наши данные показывают, что SARS-CoV-2, даже в популяции пациентов, которые в целом перенесли COVID-19 в легкой форме, оказывает серьезное влияние на состав и динамическую активность иммунной системы в течение как минимум 10 месяцев после заражения. Широкий спектр нарушений, возникающих после COVID-19, требует внимания и новых подходов к пониманию того, что происходит с иммунной системой в составе последствий коронавирусной

инфекции, – аутоиммунные процессы, аллергическое воспаление и иные иммунопатологии. Регуляция иммунной системы является ключевым фактором, определяющим тяжесть последствий COVID-19 и исход постковидного синдрома. Понимание механизмов патологических процессов, поиск точек воздействия для этиотропной терапии, а также создание более безопасных вакцин для первичной профилактики новой коронавирусной инфекции являются приоритетными задачами здравоохранения (*рис. 2*). Фокус внимания научного сообщества направлен на проблему последствий COVID-19, и многие аспекты уже становятся ясны, однако, несмотря на всеобщие усилия, целостное понимание процесса пока не достигнуто, что заставляет задуматься: в верном ли направлении мы движемся?

Рисунок 2. Актуальные направления исследований в иммунологии COVID-19

Литература

1. Shafqat A, Omer MH, Albalkhi I, Alabdul Razzak G, Abdulkader H, Abdul Rab S, et al. Neutrophil extracellular traps and long COVID. Front Immunol . 2023 Sep 27;14. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1254310/full.
2. Mohanraj D, Whitelegg A. Trilogy of COVID-19: Infection, Vaccination, and Immunosuppression. Int Arch Allergy Immunol . 2022;183(8):888–906. https://www.karger.com/Article/FullText/524056.
3. Narovlyansky AN, Ershov FI, Sanin AV, Pronin AV. Interferon system for COVID-19. Immunologiya . 2022;43(3):245–54. https://www.immunologiya-journal.ru/ru/jarticles_immunology/247.html?SSr=4701348b2e12ffffffff27c__07e607120c2f36-1461.

4. Nieto-Torres JL, Verdiá-Báguena C, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Castaño-Rodriguez C, Fernandez-Delgado R, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome. Virology . 2015 Nov;485(8):330–9. https://www.karger.com/Article/FullText/524056.
5. Потапнев М. Цитокиновый шторм: причины и последствия. Иммунология. 2021;42(2):175–88.
6. Gattinger P, Kratzer B, Tulaeva I, Niespodziana K, Ohradanova-Repic A, Gebetsberger L, et al. Vaccine based on folded receptor binding domain-PreS fusion protein with potential to induce sterilizing immunity to SARS-CoV-2 variants. Allergy. 2022 Aug 15;77(8):2431–45. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15305.
7. Spiegel M, Pichlmair A, Martínez-Sobrido L, Cros J, García-Sastre A, Haller O, et al. Inhibition of Beta Interferon Induction by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Suggests a Two-Step Model for Activation of Interferon Regulatory Factor 3. J Virol. 2005 Feb 15;79(4):2079–86. https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.79.4.2079-2086.2005.
8. Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. Nat Rev Immunol. 2021 Apr 15;21(4):245–56. https://www.nature.com/articles/s41577-021-00522-1.
9. Синчихин С., Степанян Л., Проскурина Е., Насри О., Синчихина Е.С. Профилактическая эффективность применения рекомбинантного интерферона альфа-2b у беременных в период их нахождения в семейном очаге новой коронавирусной инфекции. Гинекология. 2022;24(2):114–9.
10. Bocharova II, Zarochentseva NV, Aksenov AN, Malinovskaya VV, Vyzhlova EN, Suvorov AY, et al. Prevention of ARVI in newborns and their mothers under pandemic conditions of new coronavirus infection. Vopr Ginekol akušerstva i Perinatol. 2021;20(2):66–74. https://www.phdynasty.ru/en/catalog/magazines/gynecology-obstetrics-and-perinatology/2021/volume-20-issue-2/41222.
11. Topper MJ, Guarnieri JW, Haltom JA, Chadburn A, Cope H, Frere J, et al. Lethal COVID-19 associates with RAAS-induced inflammation for multiple organ damage including mediastinal lymph nodes. Proc Natl Acad Sci. 2024 Dec 3;121(49). https://pnas.org/doi/10.1073/pnas.2401968121.
12. Novikova EA, Petrova AG, Moskaleva E V., Vanyarkina AS, Rychkova L V. Retrospective of International Serological Studies on the Formation and Dynamics of the Humoral Immune Response to SARS-CoV-2: from 2020 to 2021. Acta Biomed Sci. 2021 Jun 24;6(2):47–57. https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/2728.
13. Kratzer B, Trapin D, Ettel P, Körmöczi U, Rottal A, Tuppy F, et al. Immunological imprint of COVID-19 on human peripheral blood leukocyte populations. Allergy. 2021 Mar 22;76(3):751–65. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14647.
14. Kombarova SY, Aleshkin A V., Novikova LI, Bochkareva SS, Zatevalov AM, Mekhtiev ER, et al. Features of the humoral response to infection, vaccination, and revaccination during Covid-19. Bull Exp Biol Med. 2022;173(6):719–25. http://iramn.ru/journals/bbm/2022/6/6879.
15. Gattinger P, Tulaeva I, Borochova K, Kratzer B, Trapin D, Kropfmüller A, et al. Omicron: A SARS-CoV-2 variant of real concern. Allergy. 2022 May 28;77(5):1616–20. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15264.
16. Khaitov MR, Nikonova AA, Shilovskiy IP, Kozhikhova KV, Kofiadi IA, Gudima GO, et al. MIR 19® – world first specific antiviral drug for COVID-19 treatment: development and

preclinical studies. Immunologiya. 2023;44(3):270–90. https://www.immunologiya-journal.ru/ru/jarticles_immunology/325.html?SSr=140134b29116ffffffff27c__07e70801100e2a-914.
17. Gonzaga A, Andreu E, Hernández-Blasco LM, Meseguer R, Al-Akioui-Sanz K, Soria-Juan B, et al. Rationale for combined therapies in severe-to-critical COVID-19 patients. Front Immunol. 2023 Sep 11;14. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1232472/full.
18. Skevaki C, Chinthrajah RS, Fomina D, Rohde G, Cao S, He Z, et al. Comorbidity defines asthmatic patients' risk of COVID-19 hospitalization: A global perspective. J Allergy Clin Immunol. 2023 Jan;151(1):110–7. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674922014257.
19. Tan AT, Linster M, Tan CW, Le Bert N, Chia WN, Kunasegaran K, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2-specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. Cell Rep. 2021 Feb;34(6):108728. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211124721000413.
20. Wong L-YR, Perlman S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses — are we our own worst enemy? Nat Rev Immunol. 2022 Jan 26;22(1):47–56. https://www.nature.com/articles/s41577-021-00656-2
21. Goletti D, Petrone L, Manissero D, Bertoletti A, Rao S, Ndunda N, et al. The potential clinical utility of measuring severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific T-cell responses. Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27(12):1784–9. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X21003785.
22. Al-Mterin MA, Alsalman A, Elkord E. Inhibitory Immune Checkpoint Receptors and Ligands as Prognostic Biomarkers in COVID-19 Patients. Front Immunol. 2022 Mar 31;13. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.870283/full.
23. Soleimanian S, Alyasin S, Sepahi N, Ghahramani Z, Kanannejad Z, Yaghobi R, et al. An Update on Protective Effectiveness of Immune Responses After Recovery From COVID-19. Front Immunol. 2022 May 20;13. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.884879/full.
24. Kratzer B, Gattinger P, Trapin D, Ettel P, Körmöczi U, Rottal A, et al. Differential decline of SARS-CoV-2-specific antibody levels, innate and adaptive immune cells, and shift of Th1/inflammatory to Th2 serum cytokine levels long after first COVID-19. Allergy. 2024 Sep 14;79(9):2482–501. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.16210.
25. Gattinger P, Niespodziana K, Stiasny K, Sahanic S, Tulaeva I, Borochova K, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 requires antibodies against conformational receptor-binding domain epitopes. Allergy. 2022 Jan 22;77(1):230–42. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15066.
26. Gattinger P, Kozlovskaya LI, Lunin AS, Gancharova O, Sirazova DI, Apolokhov VD, et al. Fusion protein-based COVID-19 vaccines exemplified by a chimeric vaccine based on a single fusion protein (W-PreS-O) combining RBDs from Wuhan hu-1 wild type and Omicron BA.1. Front Immunol. 2025;16. https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1452814/full.
27. Gattinger P, Borochova K, Dorofeeva Y, Henning R, Kiss R, Kratzer B, et al. Antibodies in serum of convalescent patients following mild COVID-19 do not always prevent virus-receptor binding. Allergy. 2021 Mar;76(3):878–83. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32734595.

28. Kratzer B, Schlax LC, Gattinger P, Waidhofer-Söllner P, Trapin D, Tauber PA, et al. Combined assessment of S- and N-specific IL-2 and IL-13 secretion and CD69 neo-expression for discrimination of post-infection and post-vaccination cellular SARS-CoV-2-specific immune response. Allergy. 2022 Nov 19;77(11):3408–25. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.15406.
29. Sehgal ANA, Safran J, Kratzer B, Gattinger P, Stieger RB, Musiejovsky L, et al. Flow Cytometry-Based Measurement of Antibodies Specific for Cell Surface-Expressed Folded SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domains. Vaccines. 2024 Apr 1;12(4). http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38675759.
30. Baldanti F, Ganguly NK, Wang G, Möckel M, O'Neill LA, Renz H, et al. Choice of SARS-CoV-2 diagnostic test: challenges and key considerations for the future. Crit Rev Clin Lab Sci. 2022 Oct 3;59(7):445–59. https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2022.2045250.
31. Kreutmair S, Kauffmann M, Unger S, Ingelfinger F, Núñez NG, Alberti C, et al. Preexisting comorbidities shape the immune response associated with severe COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2022 Aug;150(2):312–24. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674922007904.
32. Ma ZM, Olstad KJ, Van Rompay KKA, Iyer SS, Miller CJ, Reader JR. Pulmonary lymphoid tissue induced after SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques. Front Immunol. 2025 Mar 12;16:1533050. doi: 10.3389/fimmu.2025.1533050. PMID: 40145084; PMCID: PMC11937022. https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1533050/full.
33. Morais-Almeida M, Bousquet J. COVID-19 and asthma: To have or not to have T2 inflammation makes a difference? Pulmonology. 2020 Sep;26(5):261–3. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531043720301045.
34. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Fomina D, Xie M, Chinthrajah S, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in asthmatics: a complex relationship. Nat Rev Immunol. 2021 Apr 23;21(4):202–3. https://www.nature.com/articles/s41577-021-00516-z.
35. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. J Allergy Clin Immunol. 2020 Dec;146(6):1295–301. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674920313282.
36. De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, Bellinazzi C, Borella R, Fidanza L, et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. Nat Commun . 2020 Jul 6;11(1):3434. https://www.nature.com/articles/s41467-020-17292-437. Doni Jayavelu N, Jackson DJ, Altman MC. Protective mechanisms of allergic asthma in COVID-19. J Allergy Clin Immunol . 2023 Oct;152(4):873–5. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674923010692.
37. Proal AD, VanElzakker MB, Aleman S, Bach K, Boribong BP, Buggert M, et al. SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). Nat Immunol. 2023 Oct 4;24(10):1616–27. https://www.nature.com/articles/s41590-023-01601-2.
38. Lobzin Y V., Vilnits AA, Kostik MM, Bekhtereva MK, Uskov AN, Skripchenko N V., et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with a new coronavirus infection: unresolved issues. J Infectology. 2021 Mar 30;13(1):13–20. https://journal.niidi.ru/jofin/article/view/1173.

Вернуться к содержанию

4.2. Формирование и спектр нейтрализующей активности антител у переболевших COVID-19 во время пандемии

Пылаева София Константиновна, младший научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); ORCID: 0000-0003-4106-0184

Артамонова Евгения Алексеевна, младший научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); ORCID: 0000-0003-1496-0478

Козловская Любовь Игоревна, д.б.н., заведующий отделом актуальных и вновь возникающих инфекций с пандемическим потенциалом ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); ORCID: 0000-0002-3029-1035

Еровиченков Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделом ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); ORCID: 0000-0002-5087-6946

Синюгина Александра Александровна, к.м.н., руководитель направления по качеству и инновационным разработкам «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); ORCID: 0000-00026416-257

Гордейчук Илья Владимирович, к.м.н., заведующий отделом инновационных биотехнологических препаратов ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); ORCID: 0000-0002-4551-7535

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); ORCID: 0000-0001-6130-4145

Изменчивость поверхностного белка S вируса SARS-CoV-2

Вирионы SARS-CoV-2 представляют собой сферические оболочечные частицы порядка 120 нм в диаметре, содержащие нуклеокапсид, образованные белком N, и молекулу РНК. В поверхностную липидную мембрану встроены гомотримеры (шипики, спайки) вирусного трансмембранного гликопротеина S, образующие «корону» вирусной частицы. Также в мембрану встроены мембранный белок M и малый оболочечный белок E [1]. Однако именно белок S играет основную роль на первых этапах взаимодействия вириона с клеткой. Жизненный цикл вируса начинается со взаимодействия рецептор-связывающего домена (RBD) субъединицы S1 белка S, являющегося белком слияния I класса, с рецепторными молекулами ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) на мембране клетки; затем происходит разрезание белка S клеточными протеазами фурином и TMPRSS2 (transmembrane

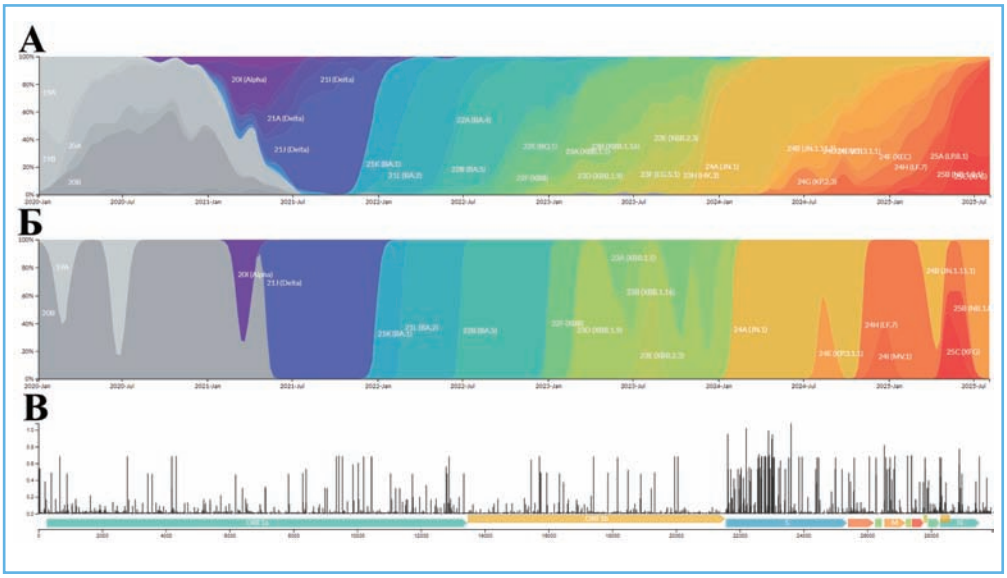


Рисунок 1. Распределение циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 по времени с начала пандемии в мире (А, ~4000 геномов) и в России (Б, 79 геномов), а также частота возникновения мутаций в различных позициях генома вируса (В, ~4000 геномов) [5]

protease serine 2, трансмембранная сериновая протеаза 2) на поверхности плазматической мембраны или катепсином L внутри эндосом (в случае активации эндосомального пути проникновения). Протеолитическое расщепление запускает перестройку субъединицы S2, экспонирование пептида слияния и слияние вирусной и клеточной мембран с образованием поры, через которую вирусный нуклеокапсид высвобождается в цитоплазму. Важная роль белка S для связывания с рецептором и проникновения вируса в клетку делает этот белок основной мишенью для нейтрализующих антител иммунной системы хозяина [2].

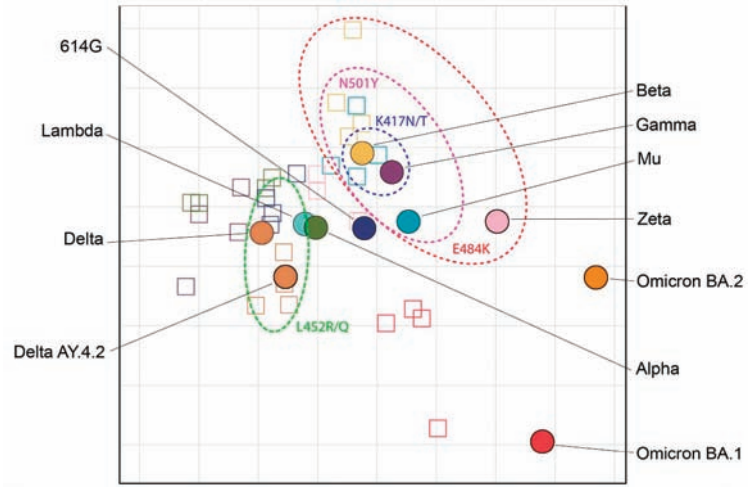
SARS-CoV-2 активно циркулирует в человеческой популяции с конца 2019 г. За это время вирус приобрел более 170 нуклеотидных мутаций и 20 делеций на геном от исходного варианта, выявленного в Ухани в 2019 г. (*рис. 1А и 1Б*). Большая часть изменений коснулась структурной области генома и особенно поверхностного белка вириона S (*рис. 1В*). Эти изменения образуются в результате накопления иммунной прослойки в человеческой популяции и опосредуют уклонение вируса от иммунного ответа человека [3]. Некоторые мутации также определяют трансмиссивность вируса, его патогенетические и другие свойства [4].

По мере накопления мутаций выделяют новые генетические варианты SARS-CoV-2, которые распространяются в человеческой популяции и, в зависимости от свойств вируса, способны вытеснить старые варианты из циркуляции. Однако не все варианты распространялись глобально (*рис. 1А*), особенно в первые 2 года циркуляции SARS-CoV-2: наблюдалось быстрое появление новых вариантов и их совместная циркуляция в разных странах – до появления варианта Дельта, который вытеснил остальные варианты из глобальной циркуляции. На смену ему пришел вариант Омикрон, производные которого циркулируют и в настоящее время [2].

На территории РФ смена циркулирующих вариантов SARS-CoV-2 в целом соответствовала общемировым тенденциям (*рис. 1Б*): до середины 2021 г. большая часть выделенных изолятов относилась к прототипным вариантам, несущим менее 20 мутаций на геном; в июне 2021 г. в РФ был импортирован и быстро распространился вариант Дельта, вызвав резкий подъем заболеваемости COVID-19; с конца декабря 2021 г. началось распространение варианта Омикрон; с февраля 2022 г. его производные составляют более 98% всех последовательностей. В 2025 г. основная часть выделенных вирусов относится к вариантам линий JN.1 и KP.3.1 (*рис. 1Б* [5]).

Эволюция антигенной структуры белка S SARS-CoV-2

Эволюция антигенной структуры SARS-CoV-2 является критическим фактором, определяющим репродуктивный успех и приспособленность вариантов. SARS-CoV-2 продолжает изменяться и уклоняться от распознавания нейтрализующими антителами, поэтому важно понять антигенные взаимоотношения между вариантами и замены, лежащие в основе антигенных изменений. Метод антигенных карт (*рис. 2* [6]) на основе результатов реакции нейтрализации с сыворотками иммунизированных хомяков выявил центральный кластер вариантов SARS-CoV-2, которые сгруппированы на основе мутаций в белке S. Ранние варианты вируса (614G, Альфа, Бета, Гамма, Зета, Дельта и Мю) антигенно сходны и группируются относительно



Вирусы показаны цветными кружками, а антисыворотки – квадратами с тем же цветом контура, что и соответствующие вирусы. Вирусы и антисыворотки расположены на карте так, что расстояния между ними обратно пропорциональны титрам антител с минимальной ошибкой. Сетка на заднем плане соответствует 2-кратному разведению антисыворотки при титровании. Пунктирными эллипсами обозначены варианты, имеющие перекрывающиеся замены.

Рисунок 2. Антигенная карта с использованием результатов реакции нейтрализации SARS-CoV-2 в клетках эпителия дыхательных путей Calu-3 [6]

близко друг к другу в антигенном пространстве, линии варианта Омикрон BA.1 и BA.2 развились как два отдельных антигенных варианта. Эти варианты успешно уклоняются от взаимодействия с антителами, индуцированными вакцинами на основе исходного варианта вируса, выделенного в Ухани в 2019 г., из-за различных антигенных характеристик [6]. Таким образом, антигенные карты позволяют оценивать антигенные свойств циркулирующих и будущих вариантов SARS-CoV-2, и эти данные могут быть использованы для принятия решения об антигенном составе новых вакцинных препаратов.

Постоянно меняющийся популяционный иммунитет создает динамичный ландшафт приспособленности для множества вариантов SARS-CoV-2, которая одинаково зависит как от приобретенного иммунитета хозяина, так и от набора уникальных мутаций. Распространенность и продолжительность противовирусного иммунитета являются важными факторами, приводящими к тому, что популяция становится гораздо менее восприимчивой к большинству циркулирующих и циркулировавших вариантов с постоянно уменьшающимся числом восприимчивых хозяев [3].

Выявление специфических иммуноглобулинов в крови пациентов с COVID-19 и их диагностическая значимость

В РФ тест-системы для выявления антител к новой коронавирусной инфекции были зарегистрированы уже в апреле-мае 2020 г., что позволило описать особенности формирования гуморального иммунного ответа при COVID-19 и использовать накопленные данные для диагностики заболевания, следить за накоплением популяционного иммунитета и изменением спектра антител с появлением новых вариантов SARS-CoV-2.

Иммуноглобулины (Ig) классов M, G и A являются типами антител, наиболее часто используемыми при диагностике COVID-19. Данные антитела формируются в процессе инфекции и могут обладать различной специфичностью по отношению к белкам, входящим в состав вириона SARS-CoV-2. В начале пандемии были предложены ИФА и ИХЛА тест-системы на основе различных вирусных белков: полноразмерного белка S и его тримерной формы, домена RBD белка S, белков вириона N и M.

Серологическая диагностика COVID-19 была возможна благодаря отсутствию кросс-реактивности антител к другим респираторным вирусам, включая сезонные коронавирусы, с антигенами SARS-CoV-2. В начале пандемии было показано, что антитела, сформировавшиеся в процессе ранее перенесенной сезонной коронавирусной инфекции, инфекции вирусами гриппа A и B, а также другими респираторными вирусами, не обладают кросс-нейтрализующей активностью и не ингибируют размножение SARS-CoV-2 *in vitro* [7]. При этом иммуносорбенты на основе полноразмерного белка S, белков RBD и N вируса SARS-CoV-2 также не взаимодействуют с антителами к другим респираторным вирусам, но связываются с антителами, вырабатывающимися в ходе COVID-19 [7, 8]. Это позволило быстро разработать и ввести в практику специфические серологические тесты для диагностики COVID-19.

Специфичность антител, формирующихся в ходе COVID-19, меняется с течением заболевания. У пациентов, поступающих в стационары, в начале заболевания (1–2-й день госпитализации) чаще выявляются IgG-антитела к белку нуклеокапсида N, только или в сочетании с антителами к белку S, при этом большей чувствительностью обладают тест-системы, использующие RBD белка S в качестве антигена, а не полноразмерный белок. По мере развития заболевания (5–7-й день госпитализации) выявляются IgG к белкам N и S, но большая чувствительность RBD тест-систем сохраняется [7]. Сходные данные по срокам выявления антител были обнаружены и другими исследователями [8–10]. Таким образом, выявление антител к разным белкам имеет диагностическую значимость для определения стадии заболевания и его прогрессирования. Использование тест-систем с белком нуклеокапсида N целесообразно для выявления антител на ранних стадиях заболевания. Стоит отметить, что тест-системы с RBD оказались более чувствительными для оценки антител к белку S вируса.

У переболевших COVID-19 также выявляются антитела к минорному мембранному белку вириона M, однако они детектируется в крови не у всех реконвалесцентов, и их выявляемость коррелирует с тяжестью перенесенного заболевания [11].

Увеличения чувствительности серологических тест-систем на ранних сроках заболевания можно добиться, используя анализ на первично возникающие IgM. Этот класс антител детектируется с 1–2-й недели после появления симптомов, тогда как IgG можно достоверно детектировать на 2–3-й неделе после заражения [9]. Однако использование детекции менее специфичных по своей природе IgM сопряжено с более частым появлением ложноположительных результатов и в сложных случаях требует проведения дополнительной диагностики: выявления антигена или вирусной РНК в мазках из носоглотки, IgG и пр. С другой стороны, одновременная детекция специфических IgA и IgG в сыворотке крови может быть полезной для диагностики пациентов с COVID-19 с атипичными симптомами или с отрицательным анализом ПЦР мазков из носоглотки [10, 12] как двойное подтверждение факта инфицирования.

Уровни антител класса IgG к белку S вируса SARS-CoV-2 в дальнейшем прогрессе заболевания COVID-19 и в период реконвалесценции (с 14-го дня по 3-й месяц с момента первых симптомов болезни) практически не изменяются [13, 14]. В среднем снижение уровней антител начинается с 4-го месяца [13], но сохраняется на детектируемых уровнях до 9-го месяца после заболевания [11, 15], а к 12–14 месяцам их наличие снижается до недетектируемых уровней [16]. Также существует корреляция уровней и длительности сохранения IgG антител с тяжестью перенесенного заболевания и возрастом пациентов [17, 18]. Таким образом, титр антител IgG к RBD белка S SARS-CoV-2 может рассматриваться не только как параметр для серодиагностики заболевания, но и как один маркеров напряженности гуморального иммунитета к COVID-19 на протяжении 1–9 месяцев после появления первых клинических симптомов инфекции.

Отдельно в диагностике COVID-19 следует отметить серодиагностику бессимптомных форм заболевания. Важность диагностики бессимптомного течения подчеркивается тем фактом, что у женщин на всех сроках беременности заболевание COVID-19 чаще всего протекает в стертых и бессимптомных формах. Однако перенесение данной инфекции сопряжено с высокой вероятностью рождения ребенка с врожденными пороками развития сердечно-сосудистой системы [19].

В настоящее время скрининг бессимптомных инфицированных лиц в основном основан на определении специфических антител, но частота ложноположительных результатов приводит к серьезной недооценке доли таких лиц. Различные исследования утверждают, что 30–44% случаев новой коронавирусной инфекции протекали бессимптомно или со стертыми симптомами [20, 21]. Однако есть основания считать эти данные чрезмерно завышенными, что требует проведения крупномасштабных серологических исследований для улучшения диагностики бессимптомных инфекций [22], но это в настоящее время осложнено широким охватом вакцинацией.

Ложноположительные результаты выявления специфических иммуноглобулинов в крови пациентов с COVID-19

Обнаружение специфических антител к COVID-19 даже в современном мире имеет ряд ограничений и может давать ложноположительные результаты [23]. Современные методы обнаружения специфических антител включают наиболее распространенные иммуноферментный (ИФА, ELISA) и иммунохемилюминесцентный (ИХЛА) анализы, а также иммуноблот-анализ, иммунохроматографию с использованием коллоидного золота и флуоресцентную иммунохроматографию. Некоторые эндогенные или экзогенные вещества могут влиять на проведение реакции и приводить к ложноположительным результатам. Эндогенные интерферирующие вещества обычно включают ревматоидные факторы, гетерофильные антитела, комплемент, а экзогенные интерференции могут возникать из-за гемолиза, бактериальной контаминации, длительного хранения сыворотки (плазмы) крови и неполной коагуляции или нарушения преданалитического этапа исследования.

При массовом серологическом тестировании количество ложноположительных результатов не так уж и мало, даже при использовании высокочувствительных и высокоспецифичных тест-систем. При распространенности заболевания в популяции в 5% и специфичности теста в 99% 950 человек на 100 тыс. населения получат ложноположительный результат [24]. А при специфичности в 98,7% и распространенности заболевания в 5% ложноположительные результаты будут регистрироваться с частотой 600–2700 на 100 тыс. человек, при распространенности в 20% – 500–2200 на 100 тыс. человек [25]. Такая распространенность ложноположительных результатов неизбежно приводит к организационным проблемам у пациентов с ложными результатами, ошибочному диагнозу, необоснованному карантину и в дальнейшем – к экономическому ущербу для страны.

Согласно нормативным документам в г. Москве при необходимости оказания плановой медицинской помощи требуется иммунологическое исследование на наличие антител к SARS-CoV-2 [26, 27]. Неблагоприятным последствием ложноположительных тестов является то, что пациент с ложным результатом выявления IgM к SARS-CoV-2 подвергается дальнейшей диагностике, которая не всегда дает однозначные результаты [28].

В случае случайных ложноположительных результатов повторный анализ мог бы решить проблему. Однако анализ применения четырех различных тест-систем определения IgM к SARS-CoV-2 выявил возможность возникновения повторных ложноположительных результатов [29], которые уже нельзя назвать случайными. При этом выявление ложноположительных результатов не коррелировало с сопутствующей аутоиммунной патологией или хроническими заболеваниями (сахарный диабет, онкологические заболевания, бронхиальная астма, болезни опорно-двигательного аппарата, патологии щитовидной железы, хронические бактериальные заболевания (вне обострения)). Тем не менее есть единичные случаи описания течения заболеваний, не ассоциированных с SARS-CoV-2, характеризовавшиеся выявлением ложноположительного теста на IgM антитела к COVID-19 [30], – в частности, при гранулематозе с полиангиитом [31] и микоплазменной инфекции [32].

Также ложноположительные результаты могут быть связаны с недостаточной специфичностью используемых тест-систем. В этом случае оптимальным вариантом определения истинности IgM служит исследование тест-системой, основанной на другом антигене, или определение вирус-нейтрализующих антител, но такой подход значительно ограничен как необходимостью внедрения двух тест-систем в одном лечебно-профилактическом учреждении одновременно, так и ограниченной информированностью врачей-клиницистов о наличии и составе тест-систем, используемых в лабораториях, а определение вирус-нейтрализующих антител ограничено научно-исследовательскими институтами и не является широко доступным [29].

Результаты исследования подтверждают эффективность метода парных сывороток для диагностики COVID-19. С учетом накопленных мировых данных о сроках сероконверсии, отсутствие сероконверсии по IgG к SARS-CoV-2 с интервалом 14 дней является наиболее простым и практичным способом выявления ложноположительных IgM.

Вирус-нейтрализующие антитела, формирующиеся у пациентов с COVID-19

В течении инфекции SARS-CoV-2 возможно формирование антител к структурным белкам, входящим в состав вириона, а также к неструктурным белкам, попадающим в организм при заражении инфицированных клеток. Однако наибольшей протективной активностью обладают антитела к структурному белку S, обеспечивая более высокий протективный эффект по сравнению с антителами к мембранному (M), оболочечному (E) и нуклеокапсидному (N) белкам [33].

Основной защитной функцией антител является их нейтрализующая способность, которая блокирует проникновение вируса в клетки. Вирус-нейтрализующие антитела (ВНА) против SARS-CoV-2 могут связываться с поверхностным белком S вириона и блокировать его проникновение в клетку, останавливая заражение [34]. При этом все ВНА можно разделить на 3 большие группы: связывающиеся с RBD и блокирующие взаимодействие с рецептором ACE2 [35]; связывающиеся с N-кон-

цевым доменом S1 субъединицы и связывающиеся с S2 субъединицей, что мешает осуществлению конформационных перестроек, необходимых для слияния мембран и проникновения вируса [34, 36, 37].

ВНА обнаруживаются у 41,3% пациентов с COVID-19 уже на 1–2-е сутки после поступления в больницу и через 4–9 дней присутствуют в крови у всех пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом [7, 38]. При этом на ранних сроках заболевания 3,5% (1 из 28) пациентов с детектируемыми IgG к белкам S или RBD не имеет детектируемых ВНА; 3 из 10 пациентов только с детектируемыми IgG к белку N имеют ВНА в детектируемых количествах; а также 3,2% (2 из 63) пациентов имеют ВНА без наличия детектируемых IgG к белкам SARS-CoV-2 в сыворотке крови [7]. Это также доказывает наличие нейтрализующих эпитопов не только в RBD белка S SARS-CoV-2.

Однако у пациентов с диагнозом COVID-19 наблюдается прямая корреляция между IgG к RBD и ВНА [38–44]. Более того, во время циркуляции различных прототипных вариантов SARS-CoV-2 не было зарегистрировано случаев повторного заболевания среди лиц, сформировавших IgG к RBD в течение 8 месяцев наблюдения (в том числе и утративших их через 4–5 месяцев после заболевания) [45]. Эти факты позволили использовать уровни IgG к RBD для констатации наличия нейтрализующих антител и косвенной оценки протективности при проведении исследований постинфекционного и поствакцинального гуморального иммунного ответа методами ИФА и ИХЛА.

Тем не менее само наличие антител класса G не является 100% защитой от инфицирования и заболевания [46]. У реконвалесцентов, у которых обнаруживаются только антитела класса IgG, без дополнительных IgA, нейтрализующие свойства сыворотки ниже [47]. С изменением эпидемиологии COVID-19 нет четкого понимания того, какие уровни антител различных классов к белку S SARS-CoV-2 и его фрагментам защищают от инфицирования и дальнейшей передачи инфекции.

Высокий уровень изменчивости коронавирусов создает условия для спонтанного появления новых вариантов, в том числе с повышенной вирулентностью и способных избегать иммунитета, накопившегося в человеческой популяции. С распространением варианта Дельта появились данные о том, что данный вирус хуже нейтрализуется сыворотками переболевших COVID-19 [48, 49]. И вариант Дельта стал первым вариантом SARS-CoV-2, способным частично избегать постинфекционного и поствакцинального иммунитета. Именно проникновение данного варианта в Россию в условиях, когда вакцинацию прошли менее 14% населения (в июне 2021 г.), вызвало третью волну COVID-19. При этом рост иммунной прослойки (вследствие вакцинации и перенесенного заболевания) оказался недостаточным для предотвращения новой волны эпидемии [50].

Использование корреляции между ВНА и IgG к RBD как параметра оценки протективности иммунного ответа создает неверное ощущение полного отсутствия нейтрализующей активности у антител, сформированных инфекцией или вакцинацией прототипными вариантами SARS-CoV-2, против новых, актуально циркулирующих вариантов.

Спектр возможных мутаций предположительно ограничен конформацией белка S для связывания с молекулой ACE2. Вариант Омикрон показал заметную степень возникновения новых мутаций в отличие от предыдущих вариантов: выявлено 50 мутаций во всем геноме и 26–32 мутации в белке S вируса [51]. Эти мутации опо-

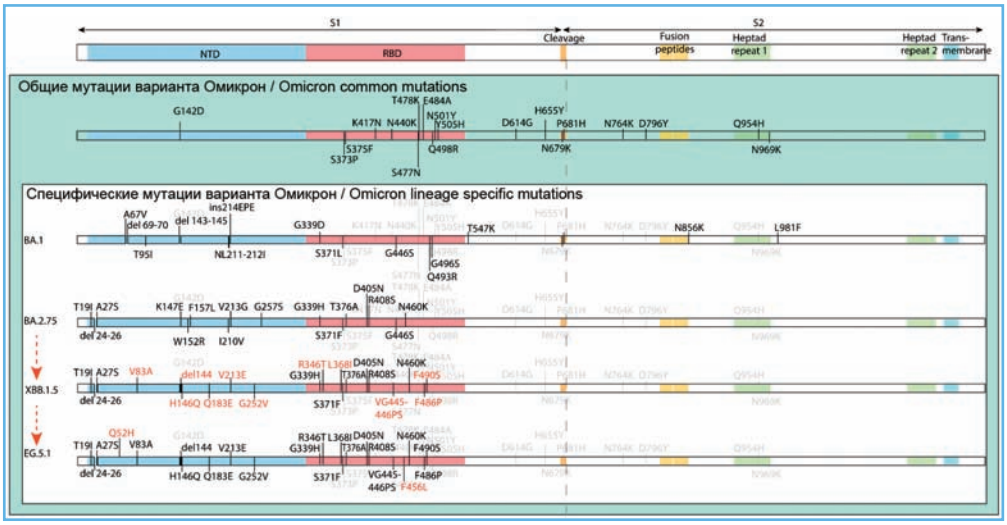


Рисунок 3. Мутации в различных доменах белка S разных линий варианта Омикрон вируса SARS-CoV-2 [56]

средовали увеличение контагиозности и трансмиссивности этого варианта по сравнению с вариантом Дельта, что привело к увеличению скорости распространения вируса. При этом большинство мутаций, обеспечивающих уход вируса от нейтрализующих антител, описаны в RBD (*рис. 3* [52, 53]).

С другой стороны, несмотря на изменчивость вируса, N-концевой домен S1 субъединицы и S2 субъединица белка S менее подвержены накоплению мутаций, хотя также содержат нейтрализующие эпитопы. Можно полагать, что часть нейтрализующих эпитопов присутствует в белках всех вариантов SARS-CoV-2 и обеспечивает широту нейтрализующей активности [54, 55].

Оценка спектра нейтрализующей активности антител у лиц, переболевших COVID-19 в разные периоды пандемии, требует отдельного изучения. Ввиду широкой циркуляции вируса люди постоянно сталкиваются с новой инфекцией и могут получать бустерную иммунизацию, что может изменять исходный гуморальный иммунный ответ. Поэтому для изучения особенностей иммунитета, индуцированного определенными вариантами инфекции, возможно проведение ретроспективных исследований с использованием коллекций сывороток пациентов с COVID-19.

У первично госпитализированных невакцинированных пациентов с диагнозом COVID-19 в 2020-2021 гг. титры ВНА к вирусам, циркулировавшим в момент заболевания (прототипная линия B.1.1, вариант Дельта), выше, чем к вариантам SARS-CoV-2, появившимся позже (вариант Омикрон, линия BA.1 и линия XBB.1.9). При этом в среднем титры ВНА в сыворотках пациентов, переболевших в период циркуляции варианта Дельта, были выше к своему и другим вариантам, чем в период циркуляции ранних вариантов SARS-CoV-2 [57]. Несмотря на большое антигенное различие вариантов Дельта и Омикрон BA.1-2 и малые различия между вариантом Дельта и прототипными вирусами (рис. 2), сыворотки людей, переболевших вариантом Дельта, содержат более высокие титры ВНА и широкий их спектр, способный более эффек-

тивно нейтрализовать даже варианты SARS-CoV-2, появившиеся в 2023 г. При этом не менее 10% сывороток людей, переболевших COVID-19 в 2020–2021 гг., содержат антитела, нейтрализующие вариант XBB.1.9, циркулировавший в конце 2023 г. Более того, количество сывороток с нейтрализующими антителами возрастает до 50% среди сывороток пациентов, переболевших в период циркуляции варианта Дельта [57].

Таким образом, инфекция SARS-CoV-2, перенесенная в период циркуляции прототипных штаммов и варианта Дельта, создает достаточно широкий спектр нейтрализующих антител, способных нейтрализовать вирусы, содержащие более 30 дополнительных мутаций в поверхностном белке вириона S. Однако в группе пациентов старше 60 лет выше доля сывороток без нейтрализующих антител, чем в группе пациентов 45–60 лет, независимо от времени заболевания и вируса, использованного для реакции нейтрализации [57, 58].

Ненейтрализующие антитела к SARS-CoV-2

Новые варианты SARS-CoV-2 формируются в условиях наличия иммунной прослойки, сформированной предшествующим заболеванием или вакцинацией, поэтому им свойственно наличие мутаций, обеспечивающих ускользание (уход, избегание) от иммунного ответа хозяина. В такой ситуации предсуществующие у человека антитела, способные нейтрализовать старые варианты, оказывают ненейтрализующими для новых. Это может приводить к двум различным результатам: ненейтрализующие антитела могут приводить к антитело-зависимому усилению инфекции и усугублять симптомы заболевания или, наоборот, – обеспечивать частичную защиту от заболевания или смягчать его проявления.

Антитело-зависимое усиление (antibody-dependent enhancement, ADE) представляет собой сложное явление, опосредованное предсуществующими ненейтрализующими или субнейтрализующими антителами. Связывание таких антител с антигеном приводит к последующему их связыванию с иммунными клетками через их Fc-фрагмент антитела, что приводит к заражению или повышенной активации иммунных клеток. Эти процессы приводят к гибели иммунных клеток и/или повышенной выработке цитокинов до «цитокинового шторма». Таким образом, ADE может быть ответственным за ухудшение клинического течения заболевания за счет повышения вирулентности возбудителей или усиления тяжести заболевания [59]. Развитие ADE при заболевании людей было показано при различных вирусных инфекциях, включая SARS-CoV-1 и MERS-CoV [60]. Тем не менее в настоящее время нет оснований полагать, что феномен ADE имеет место при SARS-CoV-2-инфекции и приводит к более тяжелому течению COVID-19 [61].

С другой стороны, ненейтрализующие антитела к белку S, индуцированные вакцинацией инактивированной вакциной от коронавирусной инфекции, обладают частичным защитным эффектом на модели гуманизированных мышей K18-hACE2 Tg. Их введение в наивный организм приводит к более легкому течению инфекции и быстрой элиминации вируса из организма [62]. Также ненейтрализующее антитело DH1052к N-концевому домену белка S снижает уровень репродукции вируса и признаки поражения легких у мышей и обезьян [63].

Еще одним типом ненейтрализующих антител являются антигликановые антитела (АГА), которые в естественных условиях формируются в организме и составляют значительную часть природного пула иммуноглобулинов. При некоторых инфекциях естественные АГА способствуют развитию заболевания [64]. При COVID-19 выявлена корреляция между уровнями IgG и IgM АГА к гликанам определенной структуры и уровнями ВНА [65], а также показано, что природные АГА связаны с активацией противовирусного иммунного ответа при COVID-19 [66]. Поскольку одним из свойств АГА является их полиреактивность и способность связывать различные патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, их роль в противовирусном ответе при COVID-19 и ADE вполне вероятна. Однако четких доказательств их роли в развитии COVID-19 пока нет.

Заключение

Нейтрализующие антитела, сформированные в процессе инфекции SARS-CoV-2 или после вакцинации от COVID-19, играют важную роль в защите организма человека от последующего заболевания. Несмотря на высокую изменчивость поверхностного белка вириона S, существуют кросс-нейтрализующие эпитопы в более консервативных участках молекулы, сохраняющиеся в новых вариантах вируса. В процессе инфекции, а также, возможно, в процессе вакцинации цельновирионными вакцинами формируется достаточно широкий спектр нейтрализующих и ненейтрализующих антител, способный обеспечить протективный эффект от инфицирования вариантами SARS-CoV-2, которые не соответствуют исходному варианту или вакцинному штамму.

Литература

1. Perlman S, Masters PS. Coronaviridae: The Viruses and Their Replication in Fields Virology: Emerging Viruses, 7th Ed., Eds. Howley PM, Knipe DM, Whelan S, Wolters Kluwer, 2020:410-448.
2. Пылаева С.К., Синюгина А.А., Козловская Л.И., Артамонова Е.А., Еровиченков А.А., Сайфуллин Р.Ф., Гордейчук И.В., Ишмухаметов А.А. Нейтрализующие и ненейтрализующие антитела к SARS-CoV-2: роль при инфекции и в эволюции антигенной структуры. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):169-176.
3. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J; COVID-19 Genomics UK Consortium; Peacock SJ, Barclay WS, de Silva TI, Towers GJ, Robertson DL. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. Nat Rev Microbiol. 2023;21(3):162-177.
4. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants [доступ 17/06/2023].
5. Nextstrain, https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global/all-time, доступ 05.08.2025
6. Mykytyn AZ, Rissmann M, Kok A, Rosu ME, Schipper D, Breugem TI, van den Doel PB, Chandler F, Bestebroer T, de Wit M, van Royen ME, Molenkamp R, Oude Munnink BB, de Vries RD, GeurtsvanKessel C, Smith DJ, Koopmans MPG, Rockx B, Lamers MM, Fouchier

RAM, Haagmans BL. Antigenic cartography of SARS-CoV-2 reveals that Omicron BA.1 and BA.2 are antigenically distinct. Sci Immunol. 2022;7(75):eabq4450.
7. Игнатьев Г.М., Козловская Л.И., Мефед К.М., Волок В.П., Белялетдинова И.Х., Еровиченков А.А., Даниленко Д.М., Алешенко Н.Л., Клотченко С.А., Максимов Н.Л., Артемов Е.К., Пиняева А.Н., Лиознов Д.А., Ишмухаметов А.А. Определение антител к вирусу SARS-CoV-2 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022;11(1):21-27.
8. Liu X, Wang J, Xu X, Liao G, Chen Y, Hu CH. Patterns of IgG and IgM antibody response in COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):1269-1274.
9. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, Dela Cruz CS, Wang Y, Wu C, Xiao Y, Zhang L, Han L, Dang S, Xu Y, Yang QW, Xu SY, Zhu HD, Xu YC, Jin Q, Sharma L, Wang L, Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020;71(15):778-785.
10. Chen H, Zhang X, Liu W, Xue M, Liao C, Huang Z, Hu H, Sun B. The role of serum specific-SARS-CoV-2 antibody in COVID-19 patients. Int Immunopharmacol. 2021;91:107325.
11. Русина В.В., Бобрукевич Д.В., Пилютина О.Ю., Владыко А.С., Григорьева Е.Е., Фомина Е.Г. Характеристика иммунного ответа к спектру вирусных антигенов SARS-CoV-2 в динамике. Лабораторная диагностика. Восточная Европа, 2022, том 11, № 4, стр. 393-403.
12. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, Sun R, Wang Y, Hu B, Chen W, Zhang Y, Wang J, Huang B, Lin Y, Yang J, Cai W, Wang X, Cheng J, Chen Z, Sun K, Pan W, Zhan Z, Chen L, Ye F. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol. 2020;92(9):1518-1524.
13. Сметанина С.В., Исаев А.Н., Исаева Ю.О., Нурмухаметова Е.А., Блохина Н.П., Николаев Н.А., Ершов Е.А. Изменение уровня антител класса IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 (COVID-19) у населения регионов Российской Федерации и в динамике у реконвалесцентов. Consilium Medicum. 2020;22(11):47–50.
14. Крюков Е. В., Тришкин Д. В., Салухов В. В., Садовников П.С., Андрейчук Ю.В., Чугунов А.А., Котив Б.Н. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения. Вестник Российской академии медицинских наук. 2021;76(4):361-367.
15. Колосова Е.А., Никулина Ю.А., Щербаков Д.Н., Никонорова М.А., Смирнова А.А., Смирнова О.И., Попкова Л.Н., Ельчанинова С.А. Антитела к спайковому белку SARS-CoV-2 после новой коронавирусной инфекции COVID-19. Журнал инфектологии. 2021;13(2S1):45.
16. Комбарова С.Ю., Алешкин А.В., Новикова Л.И., Бочкарева С.С., Затевалов А.М., Мехтиев Э.Р., Мизаева Т.Э., Басов А.А., Борисова О.Ю., Лиханская Е.И., Воропаева Е.А., Урбан Ю.Н., Митрохин С.Д., Шкода А.С., Гущин В.А., Синявин А.Э., Никифорова М.А., Лебедин Ю.С., Караулов А.В. Особенности гуморального ответа на инфекцию, вакцинацию и ревакцинацию при COVID-19. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2022;173(6):719-725.
17. Колосова Е.А., Шапрова О.Н., Никулина Ю.А., Шаньшин Д.В., Несмеянова В.С., Меркульева Ю.А., Беленькая С.В., Исаева А.А., Щербаков Д.Н., Ельчанинова С.А., Никонорова М.А. Антитела к рецептор-связывающему домену спайкового белка SARS-CoV-2: связь с возрастом, пневмонией, длительностью периода после COVID-19. Журнал инфектологии. 2022;14(1):69-77.
18. Юнусова М.А., Луценко Е.С., Цапкова Н.Н., Бражников А.Ю., Салтыкова Т.С., Юдина В.С. Длительность сохранения IgG антител к новой коронавирусной инфекции COVID-19. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2022;21(5):14-20.

19. Поповская К. В. Бессимптомное течение COVID-19 у женщины во время беременности как фактор риска формирования пороков развития сердечно-сосудистой системы у плода. RESEARCH LEADERSHIP 2021, 27 декабря 2021 года. – Петрозаводск: Международный центр научного партнерства «Новая Наука» (ИП Ивановская И.И.), 2021, с. 57-65.
20. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Sanmartín JL, Fernández-García A, Cruz I, Fernández de Larrea N, Molina M, Rodríguez-Cabrera F, Martín M, Merino-Amador P, León Paniagua J, Muñoz-Montalvo JF, Blanco F, Yotti R; ENE-COVID Study Group. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet. 2020;396(10250):535-544.
21. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, Lau YC, Wong JY, Guan Y, Tan X, Mo X, Chen Y, Liao B, Chen W, Hu F, Zhang Q, Zhong M, Wu Y, Zhao L, Zhang F, Cowling BJ, Li F, Leung GM. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020;26(5):672-675.
22. Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Eleven faces of coronavirus disease 2019. Allergy. 2020;75(7):1699-1709.
23. Прищепа М.И. О диагностических показателях тестов на антитела к SARS-CoV-2. Лабораторная служба. 2020;9(4):46–53.
24. Kumleben N, Bhopal R, Czypionka T, Gruer L, Kock R, Stebbing J, Stigler FL. Test, test, test for COVID-19 antibodies: the importance of sensitivity, specificity and predictive powers. Public Health. 2020;185:88-90.
25. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, Adriano A, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Dittrich S, Emperador D, Hooft L, Leeflang MM, Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Cochrane Database Syst Rev. 2020;6(6):CD013652.
26. Приказ МЗ РФ № 198н от 19.03.2020 г.
27. Приказ Департамента здравоохранения Москвы № 688 от 07.07.2020 г.
28. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 8.1, 01.10.2020.
29. Пылаева С.К., Сайфуллин Р.Ф., Карань Л.С., Стуколова О.А., Козловская Л.И., Синявкин Д.О., Ишмухаметов А.А. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ложноположительным результатом определения IgM к SARS-CoV-2. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2024; 4:14-21.
30. Yamaniha K, Kinjo T, Akamine M, Setoguchi M, Tateyama M, Fujita J. False-positive for SARS-CoV-2 antigen test in a man with acute HIV infection. J Infect Chemother. 2021;27(7):1112-1114.
31. Tzouvelekis A, Karampitsakos T, Krompa A, Markozannes E, Bouros D. False Positive COVID-19 Antibody Test in a Case of Granulomatosis With Polyangiitis. Front Med (Lausanne). 2020;7:399.
32. Monte Serrano J, García-Gil MF, Cruañes Monferrer J, Aldea Manrique B, Prieto-Torres L, García García M, Matovelle Ochoa C, Ara-Martín M. COVID-19 and Mycoplasma pneumoniae: SARS-CoV-2 false positive or coinfection? Int J Dermatol. 2020 ;59(10):1282-1283.
33. Fan Wu, Aojie Wang, Mei Liu, Qimin Wang, Jun Chen, Shuai Xia, Yun Ling, Yuling Zhang, Jingna Xun, Lu Lu, Shibo Jiang, Hongzhou Lu, Yumei Wen, Jinghe Huang. Neutralizing

antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. April 2020 doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365.
34. Li D, Sempowski GD, Saunders KO, Acharya P, Haynes BF. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies for COVID-19 Prevention and Treatment. Annu Rev Med. 2022;73:1-16.
35. Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, Mantus G, Linderman SL, Hudson WH, Vanderheiden A, Nyhoff L, Davis CW, Adekunle O, Affer M, Sherman M, Reynolds S, Verkerke HP, Alter DN, Guarner J, Bryksin J, Horwath MC, Arthur CM, Saakadze N, Smith GH, Edupuganti S, Scherer EM, Hellmeister K, Cheng A, Morales JA, Neish AS, Stowell SR, Frank F, Ortlund E, Anderson EJ, Menachery VD, Rouphael N, Mehta AK, Stephens DS, Ahmed R, Roback JD, Wrammert J. Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. Cell Rep Med. 2020;1(3):100040.
36. Huang Q, Han X, Yan J. Structure-based neutralizing mechanisms for SARS-CoV-2 antibodies. Emerg Microbes Infect. 2022;11(1):2412-2422.
37. Li CJ, Chang SC. SARS-CoV-2 spike S2-specific neutralizing antibodies. Emerg Microbes Infect. 2023;12(2):2220582.
38. Lampasona V, Secchi M, Scavini M, Bazzigaluppi E, Brigatti C, Marzinotto I, Davalli A, Caretto A, Laurenzi A, Martinenghi S, Molinari C, Vitali G, Di Filippo L, Mercalli A, Melzi R, Tresoldi C, Rovere-Querini P, Landoni G, Ciceri F, Bosi E, Piemonti L. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. Diabetologia. 2020;63(12):2548-2558.
39. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, Subbarao K, Kent SJ, Triccas JA, Davenport MP. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021;27(7):1205-1211.
40. Feng S, Phillips DJ, White T, Sayal H, Aley PK, Bibi S, Dold C, Fuskova M, Gilbert SC, Hirsch I, Humphries HE, Jepson B, Kelly EJ, Plested E, Shoemaker K, Thomas KM, Vekemans J, Villafana TL, Lambe T, Pollard AJ, Voysey M; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021;27(11):2032-2040.
41. Yang Y, Yang M, Peng Y, Liang Y, Wei J, Xing L, Guo L, Li X, Li J, Wang J, Li M, Xu Z, Zhang M, Wang F, Shi Y, Yuan J, Liu Y. Longitudinal analysis of antibody dynamics in COVID-19 convalescents reveals neutralizing responses up to 16 months after infection. Nat Microbiol. 2022;7(3):423-433.
42. Earnest R, Uddin R, Matluk N, Renzette N, Turbett SE, Siddle KJ, Loreth C, Adams G, Tomkins-Tinch CH, Petrone ME, Rothman JE, Breban MI, Koch RT, Billig K, Fauver JR, Vogels CBF, Bilguvar K, De Kumar B, Landry ML, Peaper DR, Kelly K, Omerza G, Grieser H, Meak S, Martha J, Dewey HB, Kales S, Berenzy D, Carpenter-Azevedo K, King E, Huard RC, Novitsky V, Howison M, Darpolor J, Manne A, Kantor R, Smole SC, Brown CM, Fink T, Lang AS, Gallagher GR, Pitzer VE, Sabeti PC, Gabriel S, MacInnis BL; New England Variant Investigation Team; Tewhey R, Adams MD, Park DJ, Lemieux JE, Grubaugh ND. Comparative transmissibility of SARS-CoV-2 variants Delta and Alpha in New England, USA. Cell Rep Med. 2022;3(4):100583.
43. Генералова Л.В., Бургасова О.А., Гущин В.А., Колобухина Л.В., Бакалин В.В., Тетова В.Б., Одноралов М.А., Генералов Е.А. Особенности гуморального ответа у пациентов с COVID-19. Врач. 2021;32(12):5-11.
44. Шокина В.А., Матюшкина Д.С., Кривонос Д.В., Манувера В.А., Широков Д.А., Харлампиева Д.Д., Лазарев В.Н., Павленко А.В., Ильина Е.Н., Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Иванов К.П., Хромова П.А., Баклаушев В.П., Корицкий А.В., Куропаткин В.А., Москалева Е.В.,

Огарков О.Б., Орлова Е.А., Петрова А.Г., Поженько Н.С., Пушкарь Д.Ю., Колонтарев К.Б., Колышкина Н.А., Рычкова Л.В., Самойлов А.С., Синьков В.В., Соловьева С.В., Троицкий А.В., Удалов Ю.Д., Юсубалиева Г.М., Говорун В.М. Гуморальный иммунный ответ на линейные и конформационные эпитопы SARS-CoV-2 у пациентов с COVID-19. Иммунология. 2023;44(1):38-52.

45. Платонова Т.А., Голубкова А.А., Карбовничая Е.А., Смирнова С.С. Особенности формирования гуморального иммунитета у лиц с различными клиническими проявлениями COVID-19. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021;20(1):20-25.
46. Федоров В.С., Иванова О.Н., Карпенко И.Л., Иванов А.В. Иммунный ответ на новую коронавирусную инфекцию. Клиническая практика. 2021;12(1):33–40.
47. Noval MG, Kaczmarek ME, Koide A, Rodriguez-Rodriguez BA, Louie P, Tada T, Hattori T, Panchenko T, Romero LA, Teng KW, Bazley A, de Vries M, Samanovic MI, Weiser JN, Aifantis I, Cangiarella J, Mulligan MJ, Desvignes L, Dittmann M, Landau NR, Aguero-Rosenfeld M, Koide S, Stapleford KA. Antibody isotype diversity against SARS-CoV-2 is associated with differential serum neutralization capacities. Sci Rep. 2021;11(1):5538.
48. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, Planchais C, Porrot F, Robillard N, Puech J, Prot M, Gallais F, Gantner P, Velay A, Le Guen J, Kassis-Chikhani N, Edriss D, Belec L, Seve A, Courtellemont L, Péré H, Hocqueloux L, Fafi-Kremer S, Prazuck T, Mouquet H, Bruel T, Simon-Lorière E, Rey FA, Schwartz O. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. Nature. 2021;596(7871):276-280.
49. Mlcochova P, Kemp SA, Dhar MS, Papa G, Meng B, Ferreira IATM, Datir R, Collier DA, Albecka A, Singh S, Pandey R, Brown J, Zhou J, Goonawardane N, Mishra S, Whittaker C, Mellan T, Marwal R, Datta M, Sengupta S, Ponnusamy K, Radhakrishnan VS, Abdullahi A, Charles O, Chattopadhyay P, Devi P, Caputo D, Peacock T, Wattal C, Goel N, Satwik A, Vaishya R, Agarwal M; Indian SARS-CoV-2 Genomics Consortium (INSACOG); Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium; CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration; Mavousian A, Lee JH, Bassi J, Silacci-Fegni C, Saliba C, Pinto D, Irie T, Yoshida I, Hamilton WL, Sato K, Bhatt S, Flaxman S, James LC, Corti D, Piccoli L, Barclay WS, Rakshit P, Agrawal A, Gupta RK. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. Nature. 2021;599(7883):114-119.
50. Сизикова Т. Е., Лебедев В. Н., Кутаев Д. А., Борисевич С. В. Характеристики варианта дельта (B.1.617) вируса SARS-CoV-2 – доминантного агента третьей и четвертой волн эпидемии COVID-19 в России. Вестник войск РХБ защиты. 2021;5(4):353-365.
51. Арзуманян А. М. Сравнительный анализ морфологических особенностей штаммов «Omicron» и «Delta» SARS-CoV-2. European Scientific Conference, Пенза, 07 апреля 2022 года. – Пенза: Наука и Просвещение (ИП Гуляев Г.Ю.), 2022. – С. 168-174.
52. Wang Q, Guo Y, Zhang RM, Ho J, Mohri H, Valdez R, Manthei DM, Gordon A, Liu L, Ho DD. Antibody neutralisation of emerging SARS-CoV-2 subvariants: EG.5.1 and XBC.1.6. Lancet Infect Dis. 2023;23(10):e397-e398.
53. Qu P, Evans JP, Zheng YM, Carlin C, Saif LJ, Oltz EM, Xu K, Gumina RJ, Liu SL. Evasion of neutralizing antibody responses by the SARS-CoV-2 BA.2.75 variant. Cell Host Microbe. 2022;30(11):1518-1526.e4.
54. Liu H, Wilson IA. Protective neutralizing epitopes in SARS-CoV-2. ImmunolRev. 2022;310(1):76-92.
55. Chen Y, Zhao X, Zhou H, Zhu H, Jiang S, Wang P. Broadly neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 and other human coronaviruses. Nat Rev Immunol. 2023;23(3):189-199.
56. https://viralzone.expasy.org/9556, доступ 18.04.2024.

57. Пылаева С.К., Козловская Л.И., Еровиченков А.А., Сиразова Д.И., Шустова Е.Ю., Артамонова Е.А., Синюгина А.А., Гордейчук И.В., Трощанский Д.В., Косарева Е.В., Солодовникова О.Н., Коготыжев Р.К., Берестовская А.Ю., Тюрин И.Н., Проценко Д.Н., Ишмухаметов А.А. Спектр вируснейтрализующих антител у пациентов с COVID-19, заболевших во время циркуляции различных вариантов SARS-CoV-2. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(5):63-72.
58. Rydyznski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, Belanger S, Abbott RK, Kim C, Choi J, Kato Y, Crotty EG, Kim C, Rawlings SA, Mateus J, Tse LPV, Frazier A, Baric R, Peters B, Greenbaum J, Ollmann Saphire E, Smith DM, Sette A, Crotty S. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. Cell. 2020;183(4):996-1012.e19.
59. Wen J., Cheng Y., Ling R., Dai Y., Huang B., Huang W., Zhang S., Jiang Y. Antibody-dependent enhancement of coronavirus. Int. J. Infect. Dis. 2020;100:483–489.
60. Lee N, Chan PK, Ip M, Wong E, Ho J, Ho C, Cockram CS, Hui DS. Anti-SARS-CoV IgG response in relation to disease severity of severe acute respiratory syndrome. J Clin Virol. 2006;35(2):179-84.
61. Zanella I, Degli Antoni M, Marchese V, Castelli F, Quiros-Roldan E. Non-neutralizing antibodies: Deleterious or propitious during SARS-CoV-2 infection? IntImmunopharmacol. 2022;110:108943.
62. Kruglov AA, Bondareva MA, Gogoleva VS, Semin IK, Astrakhantseva IV, Zvartsev R, Lunin AS, Apolokhov VD, Shustova EY, Volok VP, Ustyugov AA, Ishmukhametov AA, Nedospasov SA, Kozlovskaya LI, Drutskaya MS. Inactivated whole virion vaccine protects K18-hACE2 Tg mice against the Omicron SARS-CoV-2 variant via cross-reactive T cells and nonneutralizing antibody responses. Eur J Immunol. 2024;54(3):e2350664.
63. Li D, Edwards RJ, Manne K, Martinez DR, Schäfer A, Alam SM, Wiehe K, Lu X, Parks R, Sutherland LL, Oguin TH 3rd, McDanal C, Perez LG, Mansouri K, Gobeil SMC, Janowska K, Stalls V, Kopp M, Cai F, Lee E, Foulger A, Hernandez GE, Sanzone A, Tilahun K, Jiang C, Tse LV, Bock KW, Minai M, Nagata BM, Cronin K, Gee-Lai V, Deyton M, Barr M, Von Holle T, Macintyre AN, Stover E, Feldman J, Hauser BM, Caradonna TM, Scobey TD, Rountree W, Wang Y, Moody MA, Cain DW, DeMarco CT, Denny TN, Woods CW, Petzold EW, Schmidt AG, Teng IT, Zhou T, Kwong PD, Mascola JR, Graham BS, Moore IN, Seder R, Andersen H, Lewis MG, Montefiori DC, Sempowski GD, Baric RS, Acharya P, Haynes BF, Saunders KO. In vitro and in vivo functions of SARS-CoV-2 infection-enhancing and neutralizing antibodies. Cell. 2021;184(16):4203-4219.e32.
64. Bello-Gil D, Manez R. Exploiting natural anti-carbohydrate antibodies for therapeutic purposes. Biochemistry. 2015;80:836–845.
65. Ziganshina MM, Shilova NV, Khalturina EO, Dolgushina NV, V Borisevich S, Yarotskaya EL, Bovin NV, Sukhikh GT. Antibody-Dependent Enhancement with a Focus on SARS-CoV-2 and Anti-Glycan Antibodies. Viruses. 2023;15(7):1584.
66. Breiman A., Ruvoën-Clouet N., Deleers M., Beauvais T., Jouand N., Rocher J., Bovin N., Labarrière N., El Kenz H., Le Pendu J. Low Levels of Natural Anti-α-N-Acetylgalactosamine (Tn) Antibodies Are Associated With COVID-19. Front. Microbiol. 2021;12:641460.

Вернуться к содержанию

Глава 5.
Морфологические и молекулярно-генетические аспекты при COVID-19

5.1. Морфологические полиорганные изменения при SARS-CoV-2

Франк Георгий Авраамович, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, научный руководитель по патологической анатомии ФГБУ «Клиническая больница №1» Главного медицинского управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист по патологической анатомии Минздрава России, заведующий кафедрой патологической анатомии и руководитель Центра контроля качества иммуногистохимических исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ORCID: 0000-0002-3719-5388

Коган Евгения Алтаровна, академик РАЕН, профессор, д.м.н., врач высшей квалификационной категории по специальности «патологическая анатомия», Институт клинической морфологии и цифровой патологии клинического центра, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), ORCID: 0000-0002-1107-3753

Изучение патологической анатомии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 показало, что хотя заражение вирусом чаще всего происходит воздушно-капельным путем через органы дыхания, однако при этом за счет диссеминации возбудителя часто возникают патологические процессы во многих органах: сердце, головном мозге, почках, печени, поджелудочной железе, желудочно-кишечном тракте, репродуктивных и эндокринных органах, органах гемопоэтической и лимфоидной систем, коже, суставах [2, 3, 5].

В настоящее время накоплены данные также и по патологии, возникающей после перенесенного COVID-19, названной постковидным синдромом (ПКС). Постковидный синдром (англ. Post-COVID-19 syndrome), также известный как Long COVID – последствия коронавирусной инфекции (COVID-19), при которой до 20% людей, перенесших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до более чем 12 недель, в 2,3% случаев – дольше. Патоморфология ПКС базируется на данных аутопсийных и биопсийных исследований. ПКС внесен в Международный классификатор болезней в формулировке «Post COVID-19 condition» [1, 4, 40, 52].

Установлены 4 варианта патогенетических механизмов ПКС, которые и определяют патоморфологические изменения в органах: остаточные изменения в исходе острого COVID-19, персистенция вируса и хроническое течение заболевания, аутоиммунные механизмы, комбинация отдельных механизмов между собой.

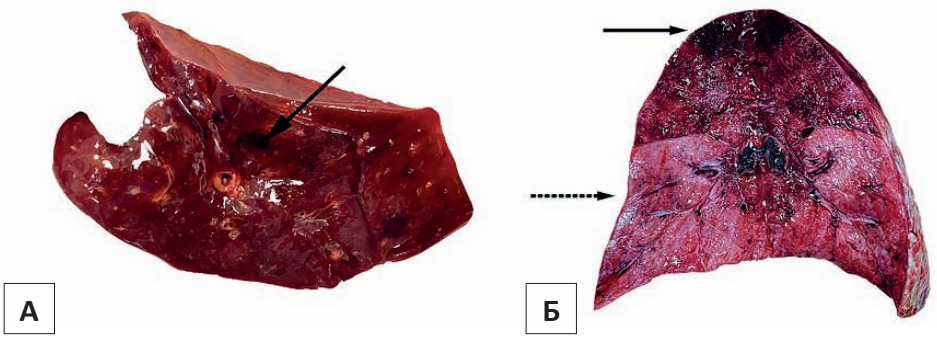
Нами изучен материал аутопсий 340 пациентов, погибших от новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2 и ПКС, а также более 100 биопсий

легких, миокарда, эндометрия, яичек при ПКС. Диагноз COVID-19 устанавливали на основании выделения РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР со слизистой оболочки верхних дыхательных путей и в парафиновых блоках легкого. Критериями COVID-19 также служили клинические признаки острой респираторной инфекции в сочетании с характерными изменениями легочной паренхимы по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК). Степень выраженности изменений определяли по данным КТ ОГК: КТ-0 – отсутствие признаков вирусной пневмонии; КТ-1 – поражение паренхимы легких по типу «матового стекла» менее 25%; КТ-2 – с объемом поражения по типу «матового стекла» 25–50%; КТ-3 – с объемом поражения 50–75% по типу «матового стекла» или консолидации; КТ-4 – с объемом поражения по типу «матового стекла» или консолидации более 75%. Все исследованные случаи соответствовали КТ-3-4. Вскрытия проводили в патологоанатомических отделениях ФГБНУ «ЦНИИТ», ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ и Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета за период с 2020 по 2023 г. Биопсии поступали из различных учреждений в патолого-анатомическое отделение Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета. Приводим наши данные по иммуногистохимическому (ИГХ) выявлению нуклеокапсидного и спайк-белков вируса SARS-CoV-2 [2, 67]. В качестве первичных антител использовались следующие антитела: SARS-CoV-2 (COVID-19) Spike Polyclonal Rabbit Antibody, производитель GeneTex (cat. #GTX135356), разведение 1:500, а также SARS-CoV-2 (COVID-19) Nucleocapsid Polyclonal Rabbit Antibody, производитель GeneTex (cat. #GTX135357), разведение 1:500 по стандартным методикам.

Органы дыхания

При макроскопическом исследовании легких пациентов, умерших от COVID-19, нами выявлялись увеличение массы легких, а также изменения, которые соответствуют различным патологическим процессам (*рис. 1*), что также описано и другими авторами [19, 23, 39, 54]: участки некроза с кровоизлияниями, отек, уплотнение (фиброз) легких либо уплотнения разных размеров в виде очагов, обильное количество серо-белого вязкого экссудата, полнокровные сосуды, плеврит со спайками или с небольшим количеством выпота, небольшое полнокровие сосудов трахеи, наличие белой слизи в легких и розового пенистого экссудата в дыхательных путях с темными кровоизлияниями.

Микроскопические признаки также широко варьируются. Диффузное альвеолярное повреждение (ДАП, DAD), лимфоцитарный альвеолит с инфильтратом в интерстиции, гнойный экссудат внутри альвеол вследствие вторичной инфекции или аспирации [16, 23], гипертрофия и гиперплазия альвеолоцитов [49], которые могут образовывать синцитий [19] и которые, как правило, окружены множеством многоядерных гигантских клеток; внутриальвеолярные фибриновые отложения, окруженные фибробластами, наличие рыхлой соединительной ткани в альвеолярных протоках и бронхиолах, вирусные частицы внутри альвеолоцитов, образование гиалиновых мембран [16, 54]. Другие изменения включали в себя бронхит, бронхиолит и трахеобронхит, очаги бронхопневмонии в виде перибронхиальных нейтрофильных инфильтратов, эмфизему легких [16,

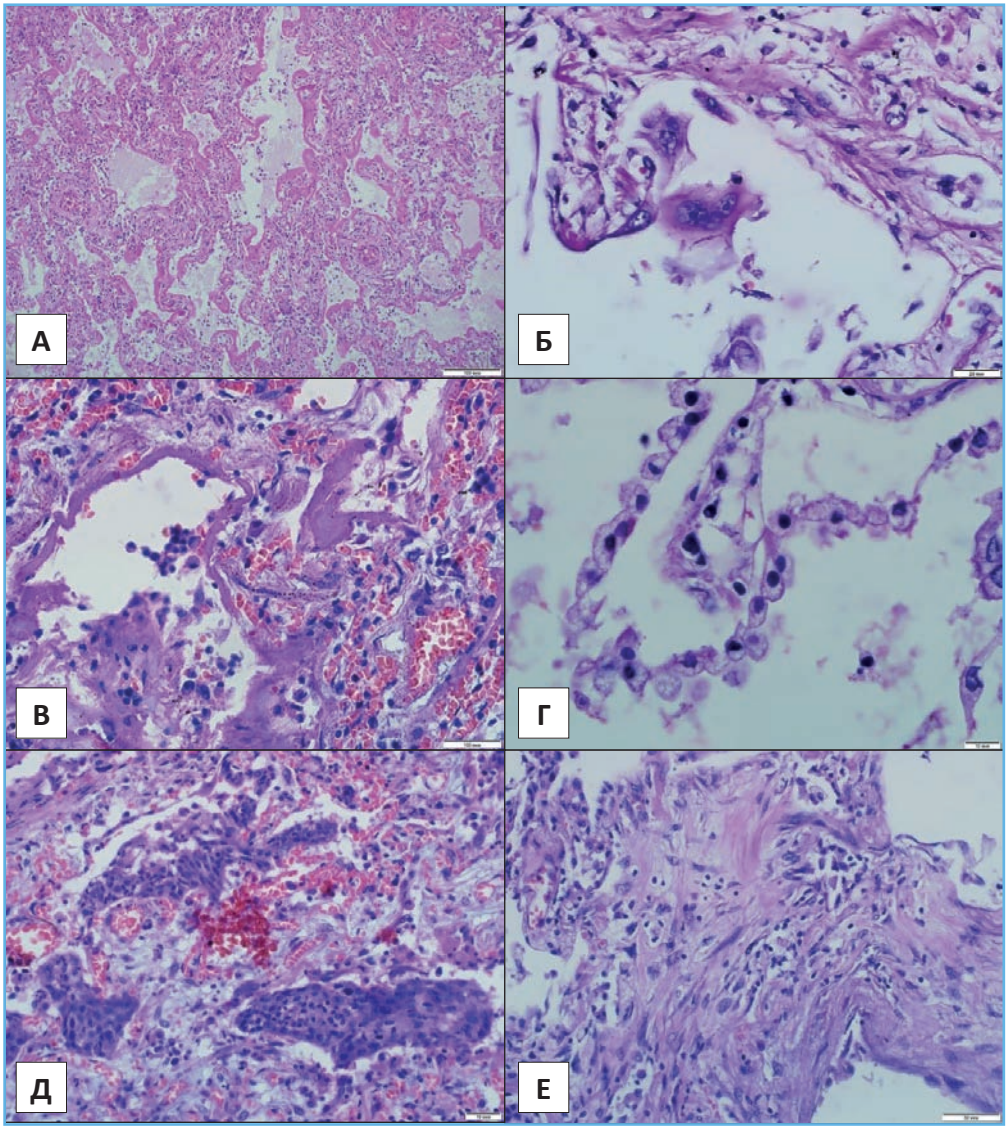


А – диффузное альвеолярное повреждение, фаза экссудации. Лакированная, красная поверхность разреза с кровоизлияниями (стрелка). **Б** – диффузное альвеолярное повреждение, фаза пролиферации. Красно-серая, плотная, «мясистая», «войлочная» ткань легких с геморрагическим инфарктом (стрелка)

Рисунок 1. Макроскопическое исследование легких [67]

49]. Кроме того, в эндотелиоцитах легочных артерий была выявлена вакуолизация цитоплазмы, в легочных капиллярах присутствовали мегакариоциты, также часто выявлялась легочная микроангиопатия с кровоизлиянием и множественными тромбами, в том числе с формированием фибриноидного некроза стенок сосудов [23, 54]. Реже встречались такие изменения, как десквамация и атрофия ресничек, плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия [19, 48, 54], некротизирующий и ненекротизирующий васкулит [16]. Стоит отметить, что с наибольшей вероятностью плоскоклеточная метаплазия, десквамация бронхиального эпителия и атрофия ресничек имеют отношение к предсуществовавшему хроническому бронхиту. Помимо вышеперечисленного, имеются данные о значительных отложениях терминальных компонентов комплемента C5b-9 (MAC – мембраноатакующий комплекс), C4d и маннозосвязывающей лектин (MBL)-ассоциированной сериновой протеазы (MASP)-2 в микроциркуляторном русле легких, что согласуется с устойчивой системной активацией альтернативного и лектинового путей комплемента [19].

ДАП, по нашим данным, как правило, в сочетании с другими вариантами легочной патологии встречается при COVID-19 в 76% случаев смерти. Основными его морфологическими проявлениями являются гиалиновые мембраны, гиперплазия и метаплазия эпителия, нередко с признаками атипии клеток, и тромбоз артерий мелкого калибра. При COVID-19 в аутопсийном материале можно наблюдать обе стадии ДАП – острую (раннюю или экссудативную) и стадию организации (фибропролиферативную, пролиферативную). Ранняя стадия захватывает первые 5–7 дней и характеризуется повреждением альвеолоцитов, отеком альвеолярной перегородки, накоплением отечной жидкости в просветах альвеол, образованием гиалиновых мембран. Особенностью ДАП при COVID-19 является обнаружение многоядерных симпластов, что также относится к цитопатическому действию вируса. В ответ на повреждe-



А – гиалиновые мембраны на поверхности альвеол в раннюю стадию, **Б** – цитопатическое действие вируса с образованием многоядерных клеток в альвеолах, **В** – остатки гиалиновых мембран в результате разрушения их макрофагами в позднюю стадию, **Г** – пролиферация альвеолоцитов II порядка, **Д** – очаги плоскоклеточной метаплазии бронхиолярного эпителия на поздней стадии, **Е** – интерстициальный фиброз на поздней стадии. Окраска гематоксилином и эозином

Рисунок 2. ДАП при COVID-19 [67]

ние возникает слабо или умеренно выраженная воспалительная реакция (*рис. 2*). В фибропролиферативную стадию происходит репарация легочной ткани с пролиферацией миофибробластов и фибробластов, гиперплазией пневмоцитов II порядка, аденоматозом, дисплазией плоского эпителия, склерозом легочного интерстиция.

Васкулиты мелких веточек легочной артерии характерны для COVID-19, были обнаружены нами в 75% аутопсий и сочетаются с другой патологией, прежде все-

го, с альвеолитом. Механизм его развития связан с повреждением эндотелия капилляров и мелких артерий в результате прямого цитопатического действия вируса, а также повреждения цитокинами (*рис. 3*).

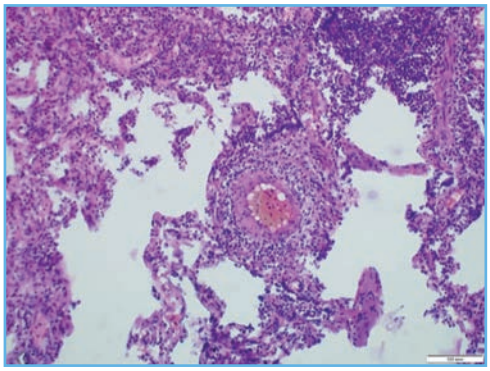


Рисунок 3. Тромбоваскулиты при COVID-19 с лимфоцитарной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином [5, 6]

Характерным является также обнаружение кровоизлияний, тромбозов сосудов и лимфоцитарных альвеолитов с присутствием CD3 лимфоцитов единичных, CD20 лимфоцитов в альвеолярном экссудате, TLR4 в альвеолярных макрофагах альвеолярного экссудата, TLR9 в отдельных макрофагах альвеолярного экссудата (*рис. 4, 5*).

Возникает вопрос: могут ли различные патологические изменения быть формами-фазами многообразного процесса в легких? Проведенный анализ показал, что не во всех аутопсиях имелись признаки ДАП. Так, в 26% случаев обнаруживался фибринозный альвеолит без признаков ранних изменений остаточных фрагментов гиалиновых мембран. ДВС-синдром обнаружен на аутопсии у всех пациентов в сочетании с ДАП и альвеолитами, однако в 3% случаев в легких имелись морфологические проявления только ДВС.

На основе анализа собственных клинико-морфологических и ИГХ данных нами выдвинуто предположение о том, что описанная патология в легких может протекать в виде форм-фаз прогрессирования патологического процесса. При этом возможны три варианта морфогенетических путей развития событий в зависимости от пути заражения [6].

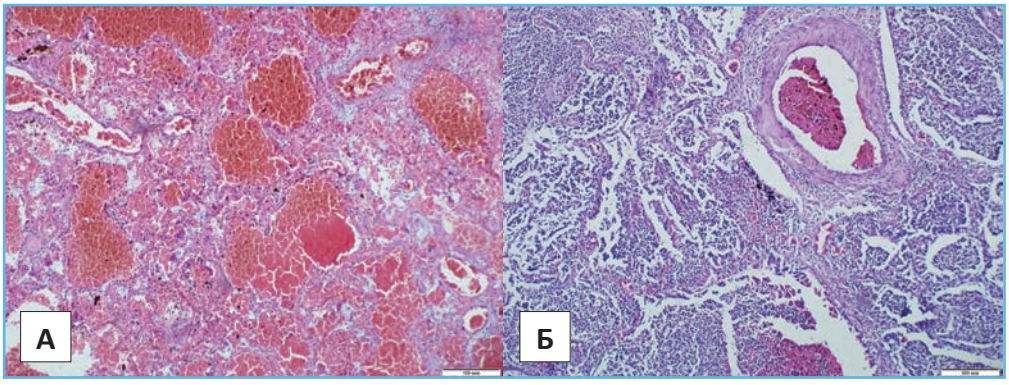


Рисунок 4. Кровоизлияние (***А***) и тромбоз сосудов (***Б***) и лимфоцитарный альвеолит при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином [5]

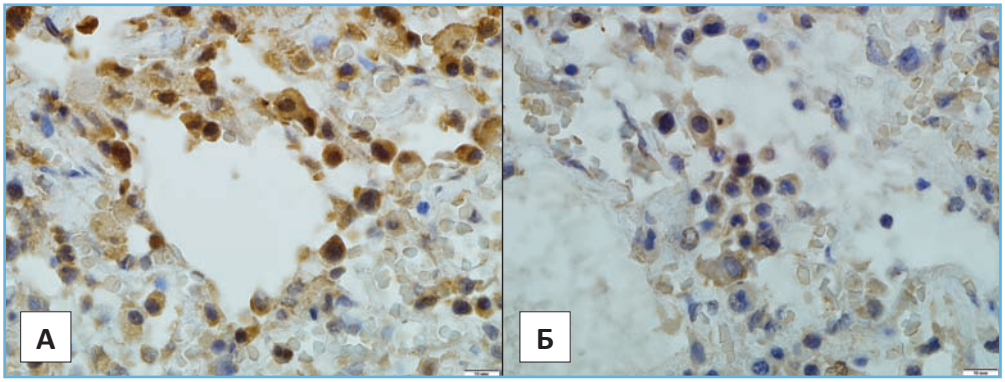


Рисунок 5. ИГХ характеристика лимфоцитарного альвеолита при COVID-19: CD3 лимфоциты в альвеолярном экссудате (***А***), TLR4 в альвеолярных макрофагах альвеолярного экссудата (***Б***), TLR9 в отдельных макрофагах альвеолярного экссудата. Иммунопероксидазная реакция с диаминобензидином (ДАБ) [5]

Морфогенетические пути поражения легких при COVID-19

При воздушно-капельном пути заражения может развиваться следующая последовательность событий:

ДАП – альвеолит – васкулиты – вирусно-бактериальная пневмония – интерстициальный фиброз – реактивный аденоматоз – плоскоклеточная метаплазия;

альвеолит – васкулиты – вирусно-бактериальная пневмония – интерстициальный фиброз – реактивный аденоматоз – плоскоклеточная метаплазия.

При других путях заражения последовательность событий может быть следующей: ДВС – васкулиты – альвеолит – вирусно-бактериальная пневмония – интерстициальный фиброз – реактивный аденоматоз – плоскоклеточная метаплазия.

Вирусный белок был обнаружен ИГХ методами в альвеолоцитах (I и II типа), альвеолярных макрофагах, гиалиновых мембранах при остром диффузном альвеолярном повреждении, в трахеобронхиальном респираторном эпителии и минимально в эндотелиальных клетках [16, 43]. Аналогичным образом, вирусная РНК была идентифицирована в эпителии трахеи, гиалиновых мембранах и альвеолоцитах II типа [16].

Для идентификации наличия вируса в ткани легкого нами была проведена ИГХ реакция с использованием моноклональных антител к нуклеокапсиду и S-белку [67]. При проведении ИГХ реакции с антителами к вирусным белкам (S-белок и нуклеокапсид) окрашивание обнаруживалось с самых ранних сроков заболевания в цитоплазме и реже в ядрах различных клеток (*рис. 6*). Наиболее часто вирусные белки обнаруживались в альвеолярных макрофагах, альвеолоцитах II типа, эндотелиоцитах, лейкоцитах и бронхиальном эпителии. По нашим данным и данным литературы, важную роль в патогенезе ДАП при коронавирусной инфекции играют альвеолярные макрофаги, которые в первую очередь контактируют с вирусными частицами, поступающими аэрогенным механизмом,

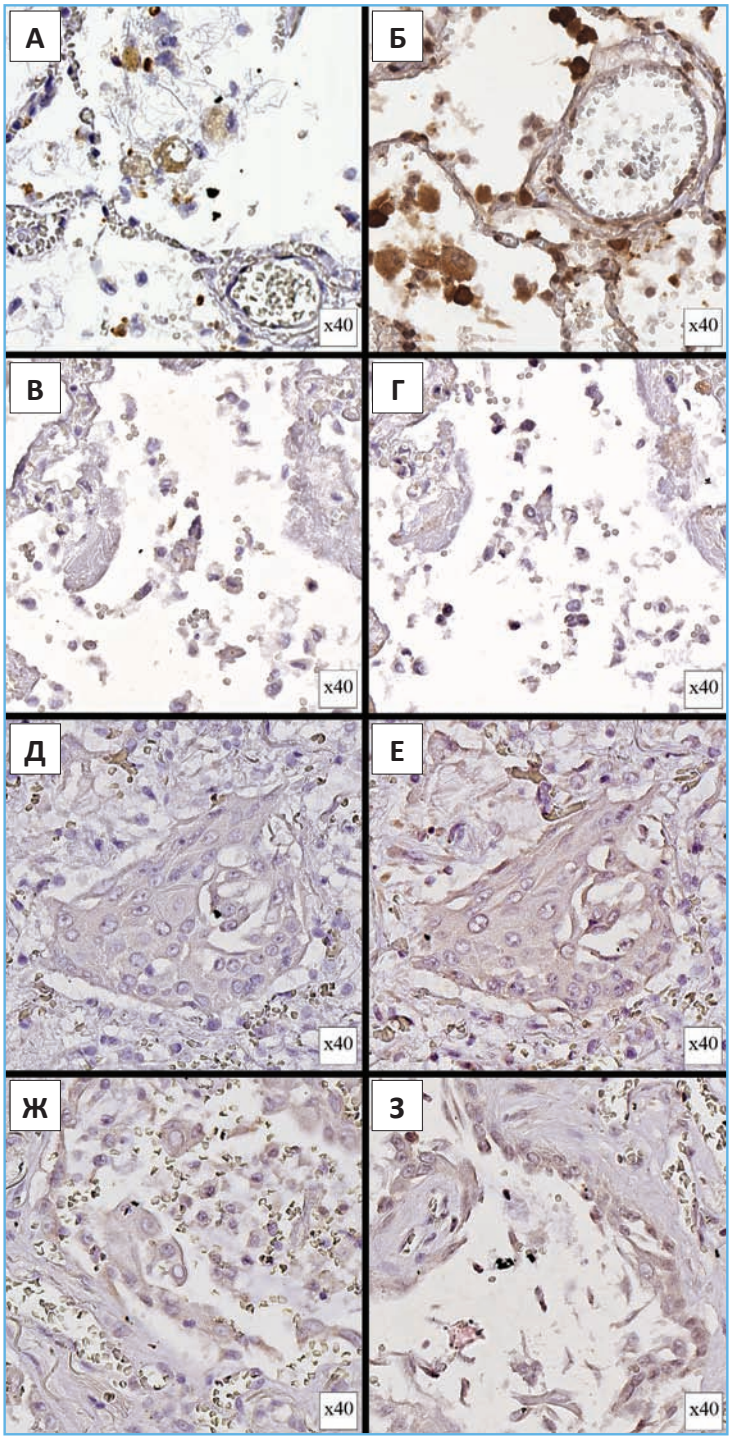


Рисунок 6. ИГХ исследование. Локализация Spike (***А***) и Nucleocapsid (***Б***) в цитоплазме альвеолярных макрофагов и эндотелиоцитов в начале заболевания (2-е сутки). Локализация Spike (***В***) и Nucleocapsid (***Г***) в цитоплазме альвеолярных макрофагов. Иммунопероксидазная реакция с ДАБ [67]

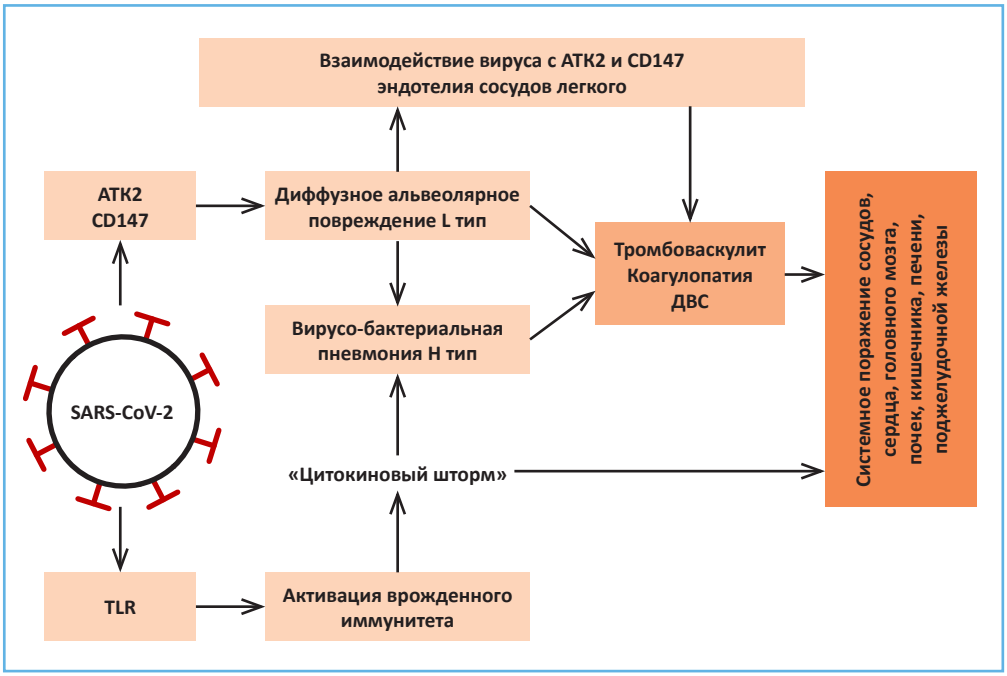


Рисунок 7. Патогенез патологических процессов в легких при воздушно-капельном пути заражения [6]

что подтверждается крайне высокой частотой окрашивания этих клеток при различных формах поражения легких, достигая 100% значений при затяжном течении ДАП.

В фазе пролиферации ДАП было выявлено окрашивание всех (100%) исследованных пневмоцитов II типа, что указывает на их непосредственную роль в патогенезе COVID-19, что также подтверждается данными из литературы.

В исследовании Hammoud H. et al. была описана посмертная патология гортани, которая проявлялась в виде лимфоцитарного ларингита от легкой до тяжелой степени [23].

Поскольку в большинстве случаев при COVID-19 имеется воздушно-капельный путь заражения, то первым органом, принимающим на себя цитопатическое действие вируса, являются легкие, клетки которых экспрессируют ангиотензинконвертазу 2 (АТК2). При этом активируется система врожденного иммунитета, прежде всего через TLR, и индуцируется неспецифическая воспалительная реакция с выбросом чрезмерного количества цитокинов, что получило название «цитокинового шторма». Повреждение вирусом пневмоцитов приводит к повышенной проницаемости и разрушению компонентов аэрогематического барьера, повреждению эндотелия альвеолярных капилляров и к развитию коагулопатии. Впоследствии за счет проникновения вируса в легочные капилляры и возникновения виремии поражаются другие органы, клетки которых содержат ангиотензинконвертазу 2 и CD147. В поражении внутренних органов также имеет значение «цитокиновый шторм» и коагулопатия (*рис. 7*).

Патология легких при ПКС представлена, с одной стороны, остаточными изменениями после перенесенных поражений при остром заболевании, такими как очагами карнификации, постинфарктными рубцами, гемосидерозом, организованными тромбами и выраженным в разной степени интерстициальным фиброзом [8]. Кроме того, при продолжающейся персистенции SARS-CoV-2 в ткани легкого мы наблюдали развитие и прогрессирование идиопатического легочного фиброза и рака легкого, альвеолита, саркоидоза [7].

Пищеварительный тракт

Поскольку в эпителии всех отделов пищеварительного тракта присутствует рецептор к ангиотензину-II, это обусловливает возможность инвазии вируса SARS-CoV-2 с развитием разнообразной патологии органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [3, 5, 14, 63]. Клинические проявления со стороны ЖКТ при COVID-19 сильно варьируют и включают анорексию (39,9–50,2%), диарею (2–49,5%), рвоту (3,6–66,7%), тошноту (1–29,4%), боль в животе (2,2–6,0%) и желудочно-кишечные кровотечения (4–13,7%). Диарея была наиболее распространенным желудочно-кишечным симптомом у детей и взрослых со средней продолжительностью 4,1±2,5 дня и наблюдалась до и после диагностики COVID-19. В 36–53% ПЦР стула оставалась положительной на 2–5 дней позже положительной ПЦР пробы в мазке из верхних дыхательных путей [57].

Эндоскопия, проводившаяся некоторым пациентам, и микроскопические исследования с обзорными гистологическими окрасками не подтвердили повреждение слизистой оболочки, но микроскопически были обнаружены интерстициальный отек, лимфоцитарный инфильтрат в собственной пластинке пищевода, а также в собственной пластинке желудка, двенадцатиперстной и прямой кишке. Тем не менее по результатам исследований встречались точечные желудочные и дуоденальные кровоизлияния, газообразование в желудке, атрофия крипт толстой кишки, а также язвы, иногда сливающиеся между собой или покрывающиеся налетом, напоминающим «белый мох». В кишечнике обнаруживались признаки ишемического повреждения, энтероколита и эндотелиита, апоптотические тельца [16].

Морфологические изменения в ЖКТ при COVID-19 укладываются в проявления вирусного гастроэнтерита и заключаются в повышении плотности лимфоплазмоцитарного клеточного инфильтрата и отеке в собственной пластинке слизистой оболочки (*рис. 8*). При диагностике фибринозного колита у больных COVID-19 (*рис. 9*) необходимо помнить о возможном развитии у пациентов лекарственных, в частности антибиотик-ассоциированных, форм колита.

Характерные для системных проявлений COVID-19 расстройства кровообращения могут быть представлены в стенке ЖКТ и в наиболее тяжелых случаях приводить к некрозу и развитию гангрены кишки. Кроме того, обнаруживаются воспалительные изменения слизистой с развитием гастритов, энтеритов и колитов (*рис. 8, 9*) [5]. Гиалиновые тромбы в мелких кровеносных сосудах тонкой и толстой кишки и связанные с ними псевдомембраны с некрозом слизистой оболочки были отмечены у 1 пациента с COVID-19 в исследовании Satturwar S. et al. [48].

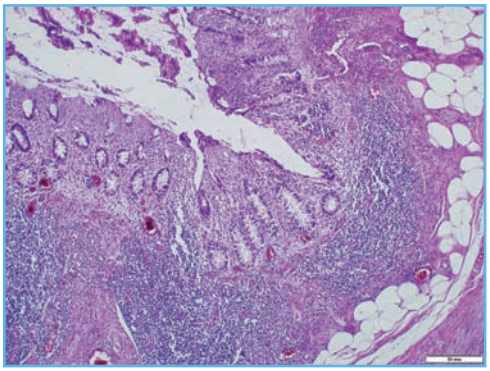


Рисунок 8. Секционное наблюдение. Катаральный энтерит. Тромбы в просвете сосудов подслизистой основы. Окраска гематоксилином и эозином [5]

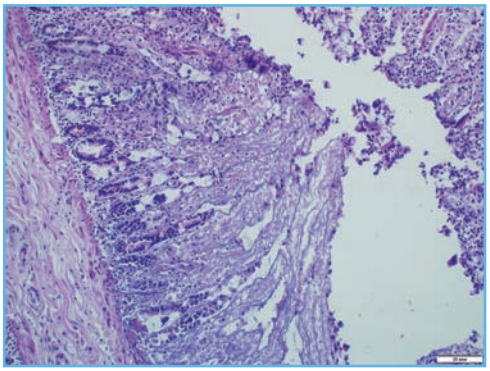


Рисунок 9. Секционное наблюдение. Фибринозный колит. Скопление фибринозного экссудата на поверхности слизистой оболочки толстой кишки. Окраска гематоксилином и эозином [5]

Вирусный нуклеокапсидный белок был обнаружен нами в эпителии желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки, а также в макрофагах клеточного инфильтрата и в эндотелии сосудов.

При фекально-оральном пути заражения патологические изменения начинаются с кишечника, а затем по тем же механизмам, описанным выше, вирус распространяется в другие органы, в том числе и в легкие (*рис. 10*).

При ПКС нередко могут сохраняться хронический колит, гастрит и дуоденит [1].

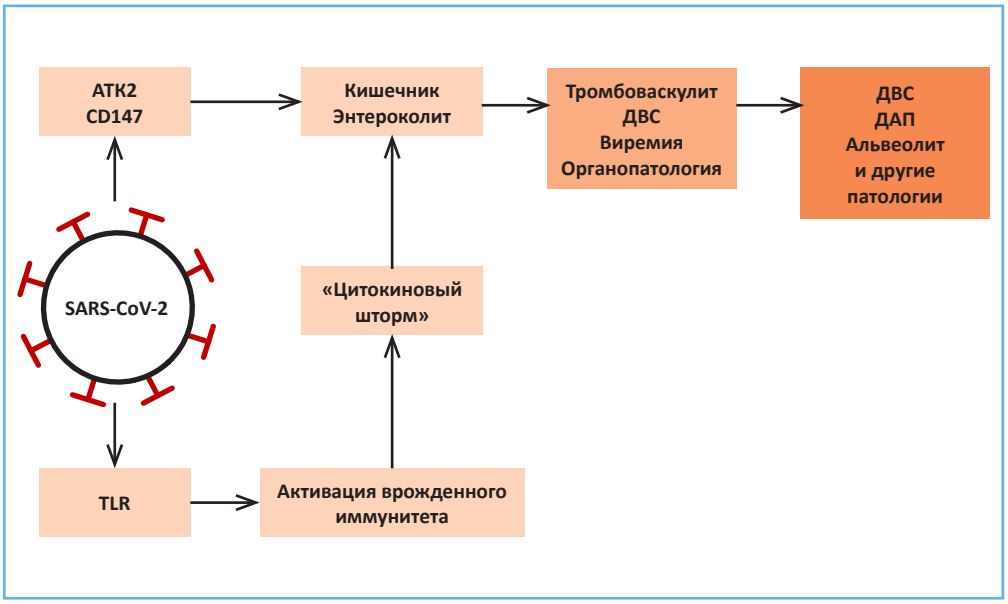


Рисунок 10. Патогенез процессов в легких при фекально-оральном пути заражения [6]

Печень

В клинических исследованиях по COVID-19 сообщается, что у 14–53% заболевших выявлялись признаки слабого и умеренного повреждения печени: повышение уровня аминотрансфераз, гипопротеинемия, увеличение протромбинового времени. Чем более тяжелое течение заболевания было отмечено, тем чаще выявлялись признаки поражения печени [17]. О причинах и механизмах поражения печени при COVID-19 известно крайне мало. Можно предположить разные механизмы повреждения печени в результате: прямого цитопатического действия вируса; токсических эффектов комплексной терапии COVID-19-инфекции; чрезмерной активации иммунной системы («цитокиновый шторм») или гипоксии на фоне поражения легких и миокарда [65]. Кроме этого, представляется важным преморбидный фон, а именно алкогольная или неалкогольная жировая болезнь печени, хронические гепатиты разной этиологии, токсическое (в том числе лекарственное) и аутоиммунное повреждение, а также цирроз печени. Возможное обострение предсуществующей болезни печени приводит к более тяжелому течению COVID-19-инфекции [69].

При COVID-19 печень макроскопически темно-красная, увеличенная (гепатомегалия). Микроскопически выявляются фокальные дольковые некрозы с дистрофией гепатоцитов, множественные микротромбы в печеночных синусоидах, фиброз портальных трактов, увеличение числа ветвей воротной вены в исследовании Satturwar S. et al. При этом в гепатоцитах выявляются накопления ядерного гликогена [59]. В некоторых случаях обнаруживаются сгруппированные или рассеянные апоптотические гепатоциты и двуядерные или иногда многоядерные синцитиальные гепатоциты с видимым ядрышком, конденсированным хроматином, а также гипертрофия и гиперплазия клеток Купфера [16, 39]. Помимо того, имеются данные об остром (тромбоз, увеличение просвета) изменении структуры сосудов печени, обнаружении в них мегакариоцитов [68]. Атипичное расположение внутрипеченочных кровеносных сосудов также наблюдалось при окрашивании CD34. Кроме того, результаты биопсий большинства пациентов с COVID-19 выявили умеренный стеатоз, у части пациентов – цирроз печени [23, 54, 68].

Приводим пример стеатоза печени в собственном аутопсийном материале (*рис. 11, 12*). Печень увеличена в размерах, с гладкой поверхностью, на разрезе глинистого вида.

Рисунок 11. Макроскопические изменения печени при COVID-19 [5]

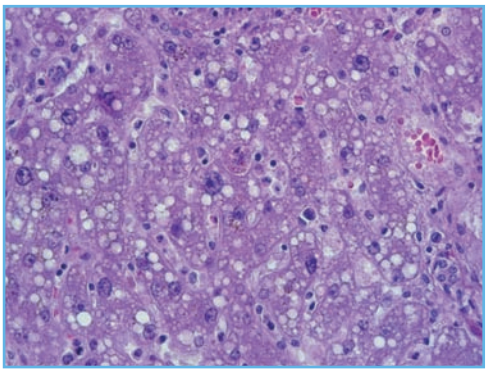


Рисунок 12. Диффузная, преимущественно мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, апоптозные тельца, единичные лимфоциты в просветах синусоидов. Окраска гематоксилином и эозином. ×400 [5]

При ИГХ исследовании выявлено небольшое количество CD4+ и CD8+ лимфоцитов [62]. Таким образом, в печени выявляют признаки, характерные для вирусного поражения (апоптоз и регенерацию гепатоцитов) и дистрофию (жировую и баллонную) гепатоцитов. Признаков воспаления (ни в портальной строме, ни перипортально, ни в ацинусах) или тяжелого фиброза описано не было. Следует отметить небольшое количество морфологически описанных наблюдений.

Методом трансмиссионной электронной микроскопии были выявлены вакуольная дистрофия гепатоцитов, набухание митохондрий с разрушением крист и расширение эндоплазматического ретикулума. Вирусные включения были обнаружены в цитоплазме гепатоцитов [59].

Сканирующая электронная микроскопия выявила наличие агрегатов фибрина в просвете синусоидов [59].

Статья Hammoud H. et al. посвящена патологии желчного пузыря, изученной на секционном материале. Описан один случай воспалительной инфильтрации и облитерации его кровеносных сосудов с прорывом стенки, геморрагического инфаркта и гипертрофии ветвей блуждающего нерва [23]. Холестаз и ядерный плеоморфизм холангиоцитов также обнаруживаются у отдельных пациентов [16].

Поджелудочная железа

Экспрессия АТК2 наблюдается как в клетках экзокринной части поджелудочной железы, так и в эндокринных клетках островков. Повреждение экзокринной части поджелудочной железы проявляется повышением уровня сывороточной амилазы и/или липазы у 1–2 и 17% больных с нетяжелым и тяжелым течением соответственно [29].

Клинические данные свидетельствуют об утяжелении имеющегося сахарного диабета 1 типа (СД1), а также о возникновении данного заболевания. ИГХ и гибридизация *in situ* выявили SARS-CoV в поджелудочной железе пациентов, умерших от SARS [29].

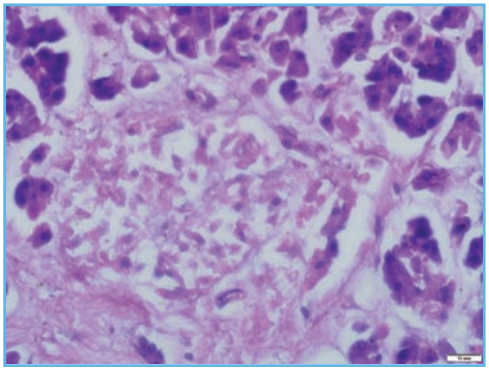


Рисунок 13. Некроз клеток островка поджелудочной железы с перифокальным фиброзом при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином [5]

Таким образом, хотя коронавирус не фигурирует в списке вирусов, вовлеченных в этиопатогенез СД1, SARS-CoV (и, возможно, SARS-CoV-2), возможно, могут быть потенциальными экологическими триггерами для развития СД1. Мы наблюдали в одном случае тяжелое повреждение островкового аппарата, вплоть до некроза эндокринных клеток (*рис. 13*).

Помимо прямого повреждения β-клеток, могут возникать изменения в аутоантигенах и последующее иммуноопосредованное разрушение β-клеток. Кроме того, инфицирование окру-

жающей экзокринной поджелудочной железы SARS-CoV и SARS-CoV-2 может вызвать случайную гибель β-клеток путем высвобождения таких медиаторов, как фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и интерферон-γ. Системная провоспалительная реакция, о чем свидетельствуют высокие количества интерлейкина-1β, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и индуцибельного белка-10 даже у пациентов с легкой формой COVID-19, может играть дополнительную роль для акцентирования этого процесса.

При ПКС может сохраняться хронический гепатит вплоть до развития цирроза печени, а также СД1 [4].

Почки

Почки являются одним из важнейших органов-мишеней SARS-CoV-2, что, вероятно, связано с широким представительством АТК2 в подоцитах, мезангиальных клетках, париетальном эпителии капсулы Боумена, нефроцитах проксимальных канальцев и клетках собирательных трубочек [42].

Diao et al. [20] исследовали вирусный нуклеокапсидный белок в почках умерших пациентов и обнаружили, что антигены SARS-CoV-2 накапливались в эпителиальных клетках канальцев почек. Это позволяет предположить, что SARS-CoV-2 непосредственно поражает почки, что приводит к их дисфункции и способствует вирусному распространению в организме. Разница между более высоким почечным тропизмом SARS-CoV-2 и SARS-CoV может быть объяснена повышением сродства SARS-CoV-2 к АТК2, что увеличивает вирусную нагрузку в нескольких органах, особенно в почках, превращая их в вирусный резервуар [44]. Электронно-микроскопическое исследование 26 вскрытий обнаружило вирусные частицы, характерные для SARS-CoV-2, в эпителии проксимальных канальцев и подоцитах [53].

При COVID-19 в почечных канальцах микроскопически выявляется исчезновение щеточной каймы, остатки которой располагаются в просвете канальцев помимо белковых конгломератов и белка Тамма – Хорсфалля [24, 39], вакуольная дистрофия клеток тубулярного эпителия, их некроз [6], лимфоцитарная инфильтрация (в основном CD8+ Т-клеток) и CD68+ макрофагов в тубулоинтерстициальной и субкапсулярной области клубочка, интерстициальный фиброз в корковом веществе, отложение на базальной мембране капилляров клубочков мембраноатакующего комплекса (МАС), отложения IgA, IgM встречались редко [16]. Также выявляются очаговая атрофия канальцев, гипертрофия и гиперплазия клеток клубочкового эпителия, имеются данные о наличии гранул гемосидерина в канальцевом эпителии и вакуолизации подоцитов, а также о наличии у ряда пациентов признаков артериолосклероза, переходящего в фокальный сегментарный гломерулосклероз и последующую атрофию клубочков [10, 19, 23]. Часто определяются признаки острого пиелонефрита, рабдомиолиза, реже – инфаркт паренхимы почки, амилоидоз, ангимиолипома [16, 48]. Ультрастуктурно определяются набухшие митохондрии, лизосомы, цистерны гладкого (SER) и шероховатого эндоплазматического ретикулума (RER). Кроме того, были обнаружены воспалительные инфильтраты, окружающие

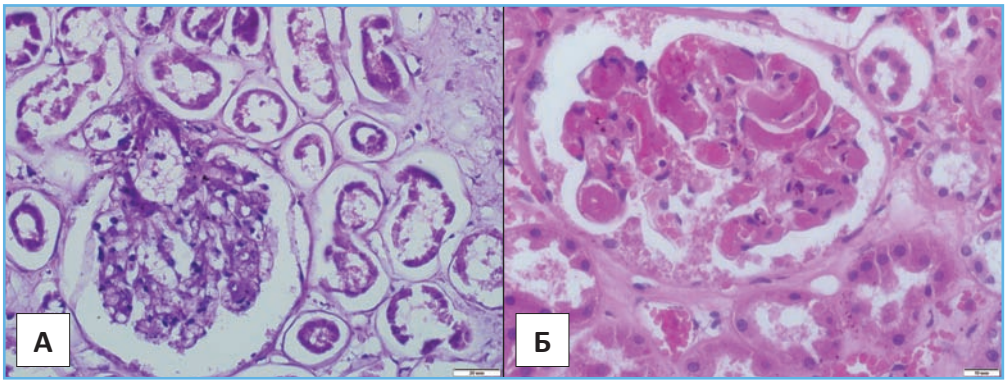


Рисунок 14. Коллаптоидная гломерулопатия с коллапсом капиллярных петель клубочка (***А***) и гиалиновые тромбы в капиллярных петлях клубочка (***Б***) при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином [5]

дуговые артерии, а также расширенные капиллярные сосуды в клубочках и признаки тромботической микроангиопатии [10, 24, 51], фибриновые тромбы в петлях клубочковых капилляров, гиперплазия эндотелия и вакуолизированные эндотелиальные клетки [54, 59]. В части секционных материалов наблюдаются признаки коллапсирующей гломерулопатии, ANCA-ассоциированного васкулита (выявлялись антитела к миелопероксидазе, протеиназе-3 методом ИГХ), болезни минимальных изменений, мембранозной нефропатии (*рис. 14*) и гранулематозного интерстициального нефрита [24, 54]. С большой вероятностью данные признаки являются не предсуществовавшими состояниями, а связанными именно с патогенным воздействием вируса SARS-CoV-2.

При ПКС в исходе коллаптоидной гломерулопатии прогрессируют явления хронического гломерулонефрита и хронической почечной недостаточности.

Надпочечники и щитовидная железа

Патологические изменения эндокринных органов редки и непостоянны. Так, в надпочечниках описаны дистрофические и некробиотические изменения в виде жировой дистрофии в клубочковой зоне коркового вещества и очаги некроза с геморрагическим пропитыванием (*рис. 15*). Имеются также немногочисленные указания на гиперплазию коркового слоя и воспалитель-

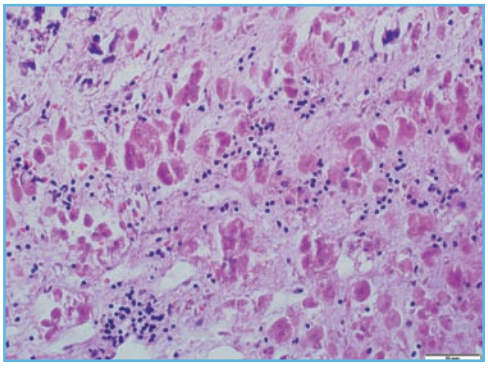


Рисунок 15. Некроз и лимфоцитарная инфильтрация в коре надпочечника. Окраска гематоксилином и эозином [5]

ные изменения, что с высокой долей вероятности может быть расценено как тканевой ответ на некроз паренхиматозных структур [5, 10, 39, 59].

Убедительных данных о патологии щитовидной железы, ассоциированной с SARS-CoV-2, в мировой литературе нет, а описанные в единичных работах зобные изменения и тиреоидит [5, 48] с высокой долей вероятности могут быть предсуществовавшей патологией.

Кожа

Кожные поражения, ассоциированные с SARS-CoV-2, в основном связаны с поражением сосудов микроциркуляторного русла (васкулиты с микротромбозом) в виде первичных морфологических элементов от эритемы и петехий до пурпуры, возможны поражения по типу крапивницы, причем макуло-папулезные поражения описываются как преобладающие, развитие саркоидных гранулем, деструктивно-продуктивных васкулитов (*рис. 16*), вплоть до некроза и гангрены [5, 16, 46, 54]. Воспалительные поражения ограничиваются периваскулярными полиморфноклеточными инфильтратами, иногда весьма выраженными, с сопутствующими дистрофическими изменениями в виде акантолиза и паракератоза в эпидермисе и миксоматоза дермы [19]. Среди поражений придаткового аппарата кожи на первый план выступают некрозы концевых отделов потовых желез.

Описан некроз потовых желез, более выраженный в их секреторной части. Отложение терминальных компонентов комплемента (C5b-9 и C4d) было выявлено методом ИГХ в образцах, взятых из кожных поражений при COVID-19.

При ПКС нами описаны аутоиммунные дерматопатии с развитием васкулитов и гранулематозного воспаления на фоне персистенции белков вируса в эндотелии сосудов, клетках воспалительного инфильтрата и эпителии потовых желез кожи [26].

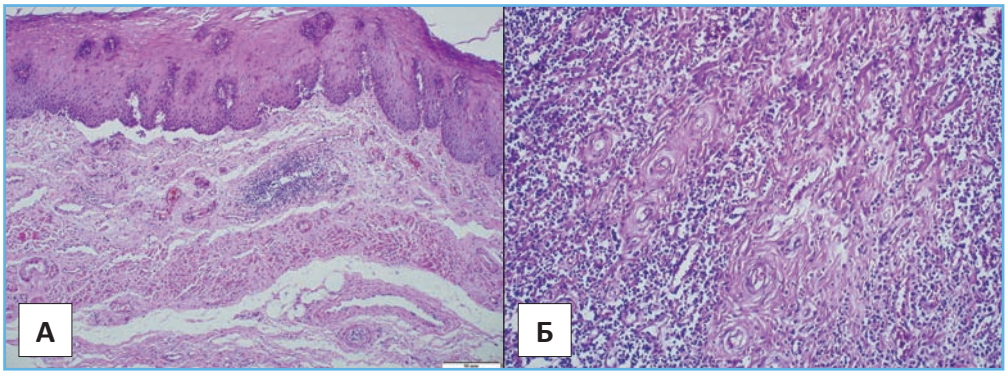


Рисунок 16. Воспалительная дерматопатия при COVID-19 с акантозом эпителия и деструктивно-продуктивным васкулитом в дерме. Окраска гематоксилином и эозином. ×150 [5]

Сердце

По данным общемировой статистики, у 19% пациентов, госпитализируемых с COVID-19, наблюдаются признаки поражения сердца (боли в грудной клетке, гипотензия, аритмия, признаки сердечной недостаточности) [2]. Синусовая тахикардия диагностируется у 16–72% пациентов с COVID-19, кроме того, отмечаются случаи брадиаритмии, острого коронарного синдрома (с повышением уровня тропонина и характерных изменений на электрокардиограмме) и внезапной сердечной смерти [10, 11, 13, 58, 63]. При этом тяжелые пациенты с COVID-19 умирают от сердечной и легочно-сердечной недостаточности. Сердечно-сосудистая манифестация при COVID-19 разнообразна: острый инфаркт миокарда, миокардит, стрессовая кардиомиопатия, неишемическая кардиомиопатия, коронарный спазм [2, 34]. При этом для описания симптомов и лабораторных изменений в литературе часто используется довольно нечеткое понятие – «острое повреждение миокарда» [66]. Согласно европейскому консенсусу 2018 г. [56], острое повреждение миокарда диагностируется на основании возрастания уровня биомаркеров (тропонина) в отсутствие ишемии, морфологическим доказательством которой является гибель кардиомиоцитов. Однако тропонин может быть повышен как при патологии миокарда, так и при респираторной дисфункции и нарушенной функции почек, которая присутствует у абсолютного большинства больных и ведет к аккумуляции тропонина, что вызывает определенные трудности в диагностике повреждения миокарда [2].

Поражения сердца, ассоциированные с SARS-CoV-2, изучены довольно подробно и обычно описываются как «острое повреждение миокарда» [2, 10, 11, 13, 34, 56, 58, 63]. Нами впервые описаны случаи лимфоцитарного миокардита при биопсии миокарда пациентов с COVID-19 [2], диагностируемого в клинике по повышению тропонина в сыворотке крови [56]. Считается, что основными патогенетическими механизмами повреждения миокарда являются прямое токсическое воздействие, системный воспалительный ответ, тканевая гипоксия на фоне острого респираторного дистресс-синдрома, васкулитов, гиперкоагуляции и электролитных нарушений, отдельно обращается внимание на патологию, обусловленную лекарственной терапией [2, 15, 36].

Интерпретация микроскопических изменений, выявляемых при посмертных исследованиях, затруднена в связи со сложностью дифференцировки предсуществовавших изменений, обусловленных ишемическими болезнями сердца, и изменений, обусловленных собственно SARS-CoV-2. Учитывая, что патос SARS-CoV-2 – это преимущественно острые коронарогенные и шокоподобные изменения, такие признаки, как гипертрофия кардиомиоцитов, интерстициальный фиброз, амилоидоз не следует относить к изменениям, обусловленным SARS-CoV-2. С SARS-CoV-2 принято связывать такие изменения, как острый миокардит [2, 43], пограничный миокардит, воспалительная кардиомиопатия, эпикардиальный лимфоцитарный инфильтрат [6], лимфоцитарный эндотелиит [60], фокальный интерстициальный лимфоцитарный инфильтрат, интерстициальный макрофагальный инфильтрат [13], эозинофильный инфильтрат [48] и сверхострый фокальный некроз кардиомиоцитов [38].

Инфаркт миокарда при SARS-CoV-2 обычно связывают с прямым токсическим воздействием, системным воспалительным ответом, тканевой гипоксией на фоне острого респираторного дистресс-синдрома, васкулитов, гиперкоагуляции и электролитных нарушений.

Лимфоцитарный миокардит описан в литературе крайне скудно [2, 18, 30, 47]. Наше собственное гистологическое и ИГХ исследование препаратов миокарда пациентов с коронавирусной инфекцией [2] позволяет говорить о вовлечении в воспалительный процесс не только миокарда, но и эндо-, и перикарда (*рис. 17, 19, 20, 21*). В интерстициальной ткани миокарда обнаруживаются лимфоидные инфильтраты (в количестве более 14 лимфоцитов в поле зрения и более 7 CD3 Т-лимфоцитов на 1 мм^2, согласно международным критериям Далласа) (*рис. 18*). При этом кардиомиоциты неравномерно гипертрофированы, с гранулами липофусцина, ядра сохранны. В отдельных кардиомиоцитах наблюдается лизис ядер. Особенностью коронавирусного миокардита является присутствие эндотелиита и деструктивно-продуктивного васкулита мелких веточек коронарных артерий (*см. рис. 19*). Практически у всех больных отмечается диффузное разрастание зрелой соединительной ткани, в том числе периваскулярно. Нами также установлено, что лимфоцитарный перикардит и эндокардит (*рис. 20*) может развиваться в сочетании с COVID-19 ассоциированным лимфоцитарным миокардитом.

Гипертрофическая кардиомиопатия при SARS-CoV-2 с высокой долей вероятности может быть предсуществующей патологией и должна обсуждаться, как минимум, с учетом признаков эндемичности. Кардиомиопатия при COVID-19 описана в ограниченном количестве работ и, по данным литературы, встречается в 33% случаев [2, 35, 37], однако данные выборки трудно назвать репрезентативными. Обращает на себя внимание то, что у большинства больных на вскрытии обнаруживают увеличение размеров и массы сердца (400 г и выше), что клинически проявляется нарастающей сердечной недостаточностью, которая и приводит к гибели пациента.

С помощью антител к nucleocapsid- и spike-белку нам удалось выявить вирусные включения не только в интерстициальных клетках [2, 16], но и в макрофагах и эндотелии сосудов миокарда (*рис. 21*). При электронно-микроскопическом исследовании было обнаружено повреждение мембран кардиомиоцитов и образование цитоплазматических вакуолей; в то же время в интерстициальных клетках миокарда были обнаружены группы вирусных включений [59].

При ПКС сердечно-сосудистые осложнения выявляются у 71% пациентов, перенесших COVID-19 легкой степени, 93% средней и 95% тяжелой степени. Вне зависимости от тяжести течения инфекции, поражение сердечно-сосудистой системы наступает в 78% случаев, а миокардит выявляется в 60% случаев. Основными нозологическими единицами проявления постковидного синдрома являются: эндомиокардит, перикардит, инфаркт миокарда, аритмии, синдром Такацубо, васкулиты крупных сосудов (артериит Такаясу) [2]. Нами прослежено прогрессирование постковидного эндомиокардита в развитие фиброза створок митрального и заслонок аортального клапана на фоне персистенции вируса в миокарде с возникновением неревматического порока сердца [2].

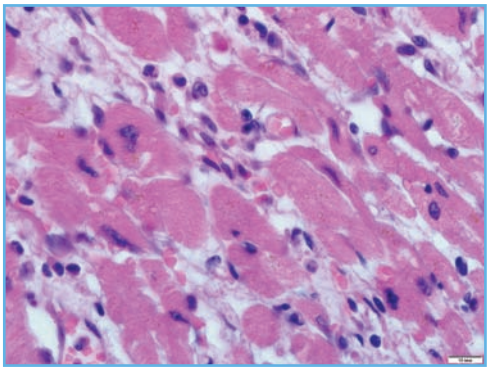


Рисунок 17. Интерстициальный миокардит при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином [2, 5]

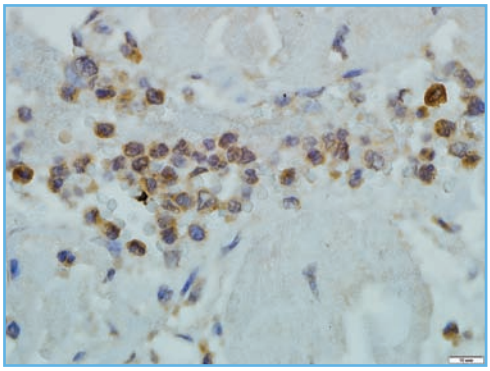


Рисунок 18. Интерстициальный миокардит при COVID-19 с CD3 лимфоцитами в инфильтрате. Иммунопероксидазная реакция с ДАБ [2, 5]

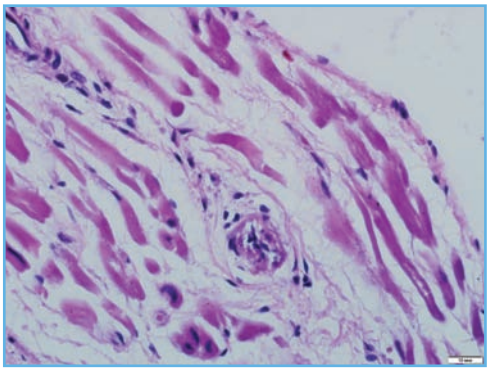


Рисунок 19. Деструктивно-продуктивный коронариит мелкой веточки коронарной артерии при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином [2, 5]

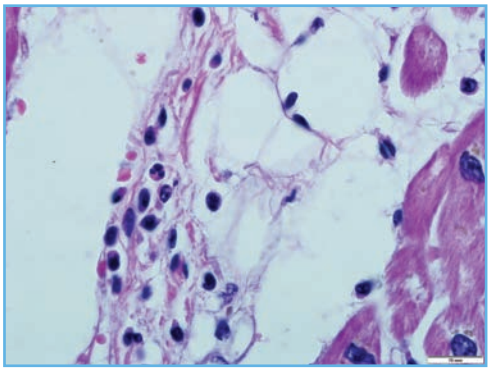


Рисунок 20. Лимфоцитарный эндокардит при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином [2, 5]

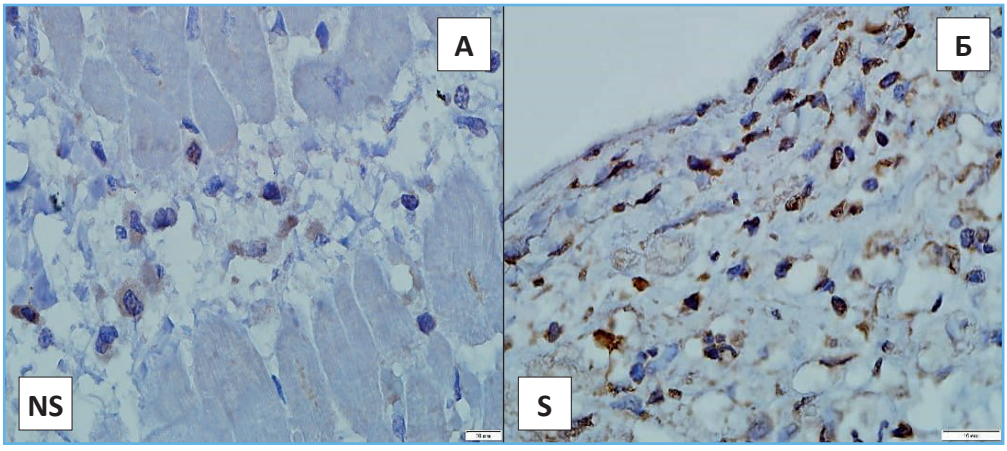


Рисунок 21. Nucleocapsid (NC) и spike (S) белки SARS-CoV в макрофагах инфильтрата и эндотелиоцитов сосудов в миокарде (***А***) и эндокарде (***Б***). Иммунопероксидазная реакция с ДАБ [2]

Кровь

В системе крови преобладающими являются признаки гиперкоагуляции с распространенными тромбозами, в том числе и в микроциркуляторном русле, тромбоэмболиями, что в основном и обеспечивает разнообразные органные поражения [61].

Органы гемопоэтической системы

Изменения гемопоэтической системы характеризуются признаками реактивного миелопоэза со смещением влево и гемофагоцитоза [61]. В селезенке выявляются редукция фолликулов, склероз синусов и инфаркты [23, 54]. В лимфатических узлах – лимфофтиз и некротизирующиеся гранулематозные поражения [16].

Нервная система и органы чувств

Рядом исследований показано наличие вирусных включений SARS-CoV-2 в нейронах обонятельной луковицы [48], что, возможно, обусловлено аэрогенным заражением, вирусные включения обнаруживались и в других отделах мозга [50].

Микроскопические изменения головного мозга в основном укладываются в разной степени расстройства кровообращения (отеки, микротромбозы, периваскулярные кровоизлияния) [5, 27, 35, 41, 43], дистрофические и некробиотические изменения (селективный нейронный некроз, нейронофагия) [16] с реактивной тканевой реакцией нейроглии [45].

Описаны и воспалительные поражения в виде макрофагальных инфильтратов [5, 35], в основном приуроченных к зонам, где обнаруживались внутриклеточные вирусные включения – чаще в области обонятельных луковиц и в продолговатом мозге [27, 35, 41, 55].

Показано, что CD8+ Т-лимфоциты в небольших количествах обнаруживаются в лобной коре и базальных ганглиях, однако более высокая концентрация наблюдается в стволе мозга, преимущественно в периваскулярных областях и паренхиме в непосредственной близости от IBA1-положительной микроглии (ionized calcium-binding adapter molecule 1) [37]. Нами обнаружено наличие белков вируса в глиальных клетках, эндотелии сосудов не только при острой форме заболевания, но и при ПКС (*рис. 25*).

Кроме того, при микроскопическом исследовании обнаруживаются очаги демиелинизации [35, 41], диффузный или фокальный спонгиоз головного мозга, нейтрофильные бляшки [41], вирусные внутриклеточные включения [50], очаговые микроскопические участки некроза [16].

В ряде исследований с помощью ИГХ методов в некоторых аутопсийных образцах головного мозга были выявлены GFAP (глиальный фибриллярный кислый

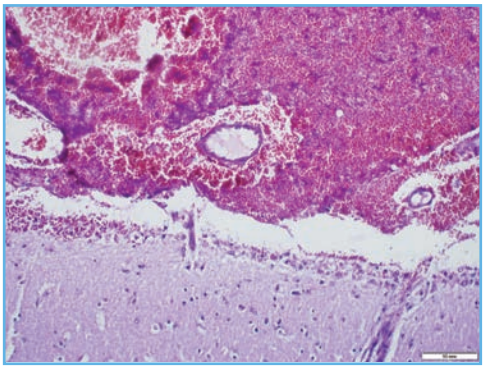


Рисунок 22. Диапедезное кровоизлияние в ткани мозга при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином. ×200 [5]

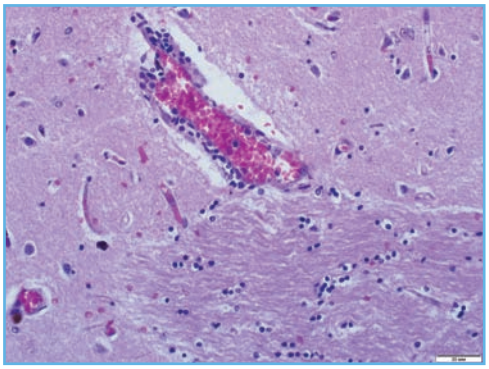


Рисунок 23. Лимфоцитарный венулит при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином [5]

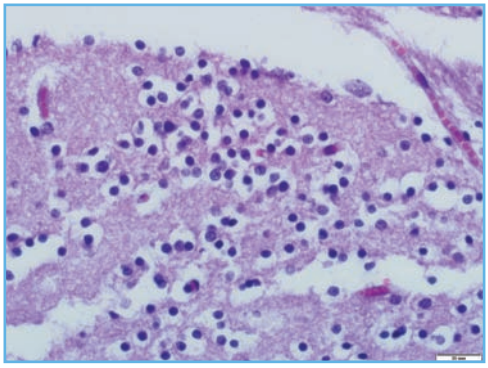


Рисунок 24. Энцефалит с лимфоцитарной инфильтрацией при COVID-19. Окраска гематоксилином и эозином [5]

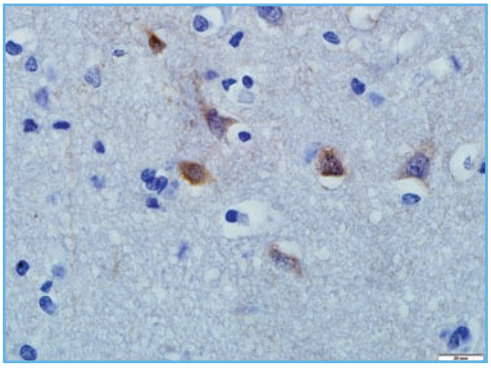


Рисунок 25. Головной мозг при ПКС. Nucleocapsid-белок в глиальных клетках. Иммунопероксидазная реакция с ДАБ (Коган Е.А., 2023, в печати)

белок), APP (белок-предшественник амилоида) и PLP (протеолипидный белок миелина), а также BAPP (белок-предшественник β-амилоида) [39], что может свидетельствовать об общности некоторых аспектов патогенеза с болезнью Альцгеймера и болезнью Александера. Методом ПЦР рядом авторов были обнаружены частицы вируса SARS-CoV-2 в обонятельной луковице, где их было намного больше по сравнению со стволом головного мозга [48].

При ПКС у больных могут активироваться коморбидные состояния, такие как гипертоническая болезнь и атеросклероз, на фоне которых развиваются ишемические инфаркты головного мозга и внутримозговые гематомы.

Кровеносные сосуды

Патология кровеносных сосудов преимущественно характеризуется повреждением клеток эндотелия и связанными с этим фактором тромботическими осложнениями [5, 9, 54]. Также описаны воспалительные поражения сосудов в виде капиллярита, артериолита, причем в основном эти изменения описываются в легких [9], сердце [32], коже [43].

Возможно, поражение клеток эндотелия сосудов обусловлено прямым токсическим действием вируса, так как показано наличие вирусных включений в их цитоплазме [19].

Изменения кровеносных сосудов, обнаруженные нами при посмертном исследовании COVID-19-положительных пациентов, как с острым заболеванием, так и при ПКС, включают в себя эндотелиит, характеризующийся воспалительной реакцией и гибелью эндотелиоцитов, главным образом в легких и сердце [5, 54]. При гистологическом анализе в сосудах легких наблюдаются серьезные повреждения эндотелия и микротромбы [9]. При исследовании артериол и венул сердца обнаруживается воспалительный лимфомоноцитарный инфильтрат; в эпикардиальных капиллярах наблюдается незначительный или умеренный лимфомоноцитарный воспалительный инфильтрат, распределенный периваскулярно и/или субэндотелиально; во внутримиокардиальных сосудах также были обнаружены признаки эндотелиита, схожие с таковыми в мелких эпикардиальных сосудах [32]. Помимо вышеперечисленного, сосудистые изменения включают в себя васкулиты, наиболее часто обнаруживаемые в кожных биопсиях [43].

Также характерно наличие вирусных частиц и апоптотических телец в клетках эндотелия [19]. Кроме того, нейтрофилы в месте внедрения вируса высвобождают часть своего ядерного материала, образуя сеть из деконденсированной ДНК в сочетании с гистонами и цитоплазматическим содержимым, называемую внеклеточными ловушками нейтрофилов (NETs), что было подтверждено трансмиссионной электронной микроскопией [43].

Плацента

В плаценте описаны признаки расстройств кровообращения (отек ворсин, тромбозы), дистрофические (фиброз межворсинчатого пространства) и воспалительные (виллузит, децидуит) [22, 27, 59, 61].

Рядом исследований показано наличие вирусных включений SARS-CoV-2 в клетках эпителиальной выстилки ворсин (синцитиотрофобласт) [59].

Репродуктивная система

Мужская репродуктивная система

Считается, что наличие рецепторов АТК2 на клетках Сертоли и Лейдига способствует инвазивности вируса SARS-CoV-2 [59], однако прямых указаний на наличие вирусных включений в сперматогенном эпителии нет. При этом отмечаются дистрофические и воспалительные изменения [19, 59]. В единичных работах описываются вирусные частицы в венозных синусах пещеристых тел [59].

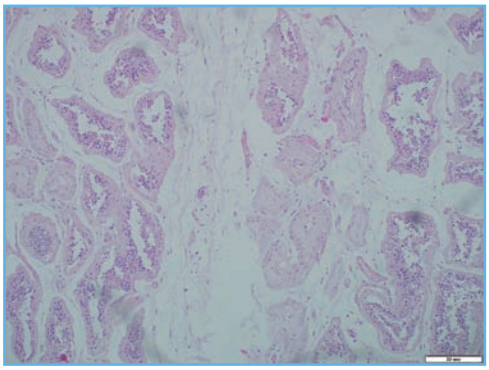


Рисунок 26. Морфологическая картина фрагмента яичка мужчины при COVID-19. Окрашивание гематоксилином и эозином. ×100 [21]

В нашем исследовании [21] впервые была собрана когорта COVID-19-положительных пациентов разных возрастных групп. При микроскопическом анализе яичек пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией разных возрастных групп выявили снижение количества клеток сперматогенного ряда, их отслойку, десквамацию и конгломерацию в просвете семенных извитых канальцев при полном отсутствии половых клеток. Клетки Сертоли отсутствовали лишь у некоторых мужчин старческого возраста. В большинстве микропрепаратов отмечали утолщение и разрыхление базальной мембраны семенных извитых канальцев, гиперплазию клеток Лейдига, утолщение и отек интерстициальной ткани. В межканальцевом пространстве выявлены признаки орхита преимущественно вирусной этиологии (*рис. 26*).

При ИГХ-оценке яичек I группы по сравнению с нормой выявлено достоверное увеличение количества иммунопозитивных сперматогенных клеток, окрашенных антителами к спайковому белку и нуклеокапсиду SARS-CoV-2, которое оказалось более выражено в группе пациентов пожилого и старческого возрастов. Аналогичную ИГХ-картину наблюдали в клетках Лейдига и эндотелиоцитах перитубулярных кровеносных сосудов (*рис. 27*) [21].

В группе COVID-19-положительных пациентов выявлено значительное увеличение количества ИГХ-окрашенных на АТК2 клеток поздних стадий сперматогенеза по сравнению с контрольной группой, а наибольшее количество таких клеток было выявлено в когорте пациентов старческого и пожилого возрастов [21].

Результаты нашего исследования [21] свидетельствуют о вирусной нагрузке SARS-CoV-2 на яички, оцененной по количеству S-белок-, нуклеокапсид- и АТК2-позитивных сперматогенных клеток, более выраженному в группе пациентов пожилого и старческого возрастов. ПКС с сохранением персистенции вируса в ткани семенников у мужчин может приводить к прогрессированию хронического орхита и бесплодия.

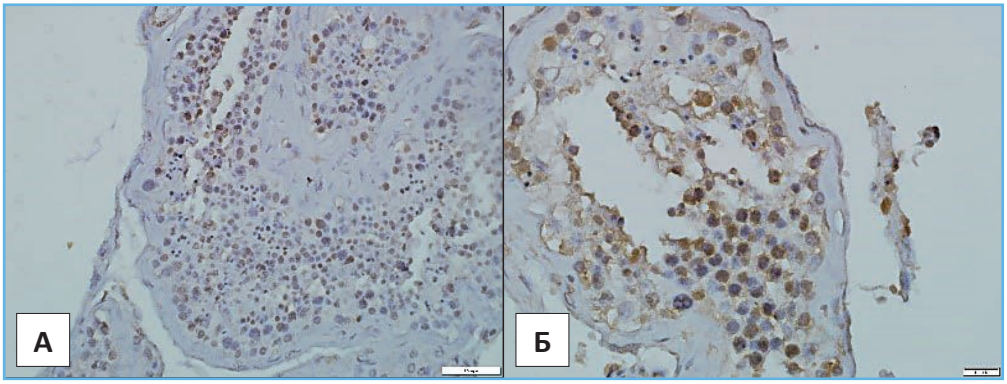


Рисунок 27. ИГХ картина сперматогенного эпителия у пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией: ***А*** – нуклеокапсидный белок; ***Б*** – спайк-белок. Иммунопероксидазная реакция с ДАБ [21]

Женская репродуктивная система

Есть основания полагать, что в яичнике преимущественно поражается строма и гранулеза по данным секвенирования РНК [28].

По нашим данным, при исследовании эндометрия инфицированных женщин SARS-CoV-2 может обнаруживаться в эндометрии и приводить к развитию хронического эндометрита (*рис. 28*), нарушениям рецептивности эндометрия и последующему бесплодию [5]. Рядом авторов обнаружено также развитие гиперплазии эндометрия с эволюцией в эндометриальную эндометриоидную карциному [25, 33]. Последний процесс носит сугубо гипотетический характер.

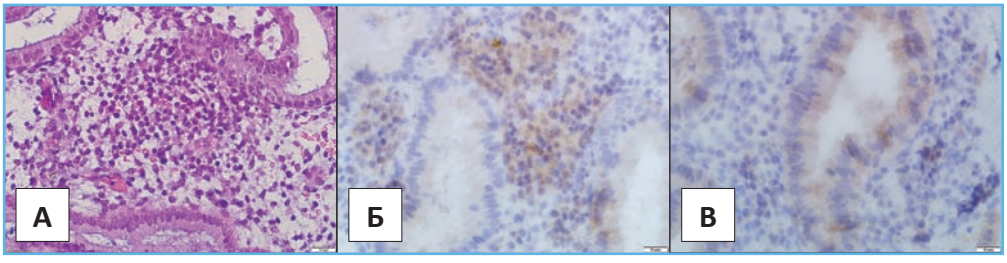


Рисунок 28. Хронический эндометрит у пациентки после перенесенной SARS-CoV-2 инфекции с персистенцией белков вируса в эндометрии: ***А*** – лимфоидный фолликул в эндометрии в стадии секреции, окраска гематоксилином и эозином; ***Б*** – нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 в клетках воспалительного инфильтрата в строме, иммунопероксидазная реакция с ДАБ; ***В*** – спайк-белок SARS-CoV-2 в цитоплазме эпителия желез, иммунопероксидазная реакция с ДАБ

Заключение

Инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, и возможное развитие ПКС относятся к заболеваниям с полиорганной патологией с поражением не только легких, но и сердца, сосудов, почек, органов эндокринной и пищеварительной системы, репродуктивной системы мужчин и женщин, почек, головного мозга и плаценты. Преобладание дистрофических и некробиотических процессов с высокой долей вероятности может указывать на прямое токсическое и иммунопатологическое действие вируса. Вместе с тем доказана его тропность к эндотелию, что обусловливает расстройства кровообращения, такие как полнокровие, стаз и тромбоз.

Литература

1. 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. – 13(4): 7-20. doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-4-7-20
2. Благова О.В., Коган Е.А. Миокардит в период пандемии SARS-Cov-2. Практическая медицина, 2023. – 197 с.
3. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л. и др. Атлас: патологическая анатомия легких при COVID-19, 2020. – 52 с.
4. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органных поражений, направления коррекции. Систематический обзор. Кубанский научный медицинский вестник, 2021. – 28(6): 90-116. doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116.
5. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д. и др. Патологическая анатомия инфекции, вызванной новым коронавирусом Sars-CoV-1. Судебная медицина, 2020. – 6(2): 8-30. doi: 10.19048/2411 -8729-2020-6-2-8-30.
6. Коган Е.А., Демура С.А., Березовский Ю.С., Эргешов А.Э., Голухова Е.З., Рыбка М.М. и др. Формы-фазы патологических изменений в легких при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. Вестник ЦНИИТ, 2020. doi: 10.7868/s2587667820040068.
7. Коган Е.А., Варшавский В.А., Щелокова Е.Е., Чичкова Н.В., Фоминых Е.В., Осадчая В.А., Фомин В.В. Аденокарцинома легкого на фоне обычной интерстициальной пневмонии. Архив патологии, 2022. – 84(5): 3539.
8. Самсонова М.В., Конторщиков А.С., Черняев А.Л., Михайличенко К.Ю., Михалева Л.М., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. Пульмонология, 2021. – 31(5): 571-579. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579.
9. Ackermann M. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. New England Journal of Medicine, 2020. – 383(2): 120–128.
10. Akilesh S. et al. Multicenter Clinicopathologic Correlation of Kidney Biopsies Performed in COVID-19 Patients Presenting With Acute Kidney Injury or Proteinuria. American Journal of Kidney Diseases, 2021. – 77(1): 82-93.

11. Almamlouk R. et al. COVID-19–Associated cardiac pathology at the postmortem evaluation: a collaborative systematic review. Clinical Microbiology and Infection, 2022. – 28(8): 1066–1075.
12. Aragão D.S. et al. Purification and characterization of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) from murine model of mesangial cell in culture. Int J Biol Macromol, 2011. – 49: 79–84. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2011.03.018.
13. Bearse M. et al. Factors associated with myocardial SARS-CoV-2 infection, myocarditis, and cardiac inflammation in patients with COVID-19. Modern Pathology, 2021. – 34(7): 1345–1357.
14. Bezzio C. et al. Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: An IG-IBD study. Gut, 2020. 1213–1217. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321411.
15. Bradley B. T. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. The Lancet, 2020. – 396 (10247): 320–332.
16. 16. Caramaschi S. et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. Modern Pathology, 2021. – 34 (9): 1614–1633.
17. Chao Zhang, Lei Shi, Fu-Sheng Wang. Liver injury in COVID-19: management and challenges. The Lancet, 2020. – 5. doi: 10.1016/ S2468-1253(20)30057-1.
18. Craver R et al. Fatal Eosinophilic Myocarditis in a Healthy 17-Year-Old Male with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2c). Fetal PediatrPathol., 2020: 1-6. doi: 10.1080/15513815.2020.1761491.].
19. Deshmukh V. et al. Histopathological observations in COVID-19: A systematic review. Journal of Clinical Pathology, 2021. – 74(2): 76–83.
20. Diao B et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. medRxiv, 2020. doi: 10.1101/2020.03.04.20031120.
21. Enikeev D.,Kogan E et al. Prospective two-arm study of testicular function in patients with COVID-19. Andrology, 2022: 1– 10. doi: 10.1111/andr.13159.
22. Girolamo R. Di et al. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM, 2021. – 3(6).
23. Hammoud H. et al. Histopathological Findings in COVID-19 Cases: A Systematic Review. Cureus, 2022. – 14(6).
24. Jeyalan V. et al. Native and transplant kidney histopathological manifestations in association with COVID-19 infection: A systematic review. World journal of transplantatio, 2021. – 11 (11): 480–502.
25. Jing Y. et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. Molecular Human Reproduction, 2020. – 26(6): 367–373. doi: 10.1093/molehr/gaaa030.
26. Kogan E.A. et al. COVID-19 and Cosmetic Collagen-Filler Injection-Associated Dermatopathy: A Case Report. EMJ Dermatol, 2023. doi: 10.33590/emjdermatol/10300228.
27. Li Y. C., Zhang Y., Tan B. H. What can cerebrospinal fluid testing and brain autopsies tell us about viral neuroinvasion of SARS-CoV-2. Journal of Medical Virology, 2021. – 93(7): 4247–4257.
28. Li R. et al. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. ReproductiveBioMedicine, 2020. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.
29. Liu F. et al. Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection. Clin Gastroenterol Hepatol., 2020. – 18(9): 2128-2130. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.
30. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. Circulation., 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.

31. Long B. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. American Journal of Emergency Medicine, 2020. – 38(7):1504-1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048.
32. Maccio U. et al. SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart EBioMedicine, 2021. (63).
33. Madaan S. et al. Post-COVID-19 menstrual abnormalities and infertility: Repercussions of the pandemic. J Edu Health Promot, 2022. – 11(1): 170. doi: 10.4103/jehp.jehp_1200_21.
34. Mahmud E et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. Journal of the American College of Cardiology, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.039.
35. Maiese A. et al. SARS-CoV-2 and the brain: A review of the current knowledge on neuropathology in COVID-19. Brain Pathology, 2021. – 31(6).
36. Manish Bansal. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2020. – 14: 247-250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
37. Matschke J. et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. The Lancet Neurology, 2020. – 19(11): 919–929.
38. Menter T. et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. Histopathology, 2020. – 77(2): 198–209.
39. Mondello C. et al. Pathological Findings in COVID-19 as a Tool to Define SARS-CoV-2 Pathogenesis. A Systematic Review. Frontiers in Pharmacology, 2021. (12).
40. Moreno-Pérez O. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. Journal of Infection, 2021. – 82(3): 378–383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004.
41. Mukerji S. S., Solomon I. H. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? Neuroscience Letters, 2021. (742).
42. Naicker S, Yang C-W, Hwang S-J, Liu B-C, Chen J-H, Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney Int, 2020.- 97: 824–828. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
43. Peiris S. et al. Pathological findings in organs and tissues of patients with COVID-19: A systematic review. PLoS ONE, 2021. – 16(4).
44. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. Nephron. doi: 10.1159/000507305.
45. Ruz-Caracuel I. et al. Neuropathological findings in fatal COVID-19 and their associated neurological clinical manifestations. Pathology, 2022. – 54(6): 738–745.
46. Sadeghzadeh-Bazargan A. et al. Skin manifestations as potential symptoms of diffuse vascular injury in critical COVID-19 patients. Journal of Cutaneous Pathology, 2021. – 48(10): 266–1276.
47. Sala Set al. Acute Myocarditis Presenting as a Reverse Tako-Tsubo Syndrome in a Patient With SARS-CoV-2 Respiratory Infection. Eur Heart J., 2020. – 41(19): 1861-1862. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa286.
48. Satturwar S. et al. Postmortem Findings Associated with SARS-CoV-2: Systematic Review and Meta-analysis. American Journal of Surgical Pathology, 2021. – 45(5): 587–603.
49. Septimiu-Radu S. et al. A Systematic Review of Lung Autopsy Findings in Elderly Patients after SARS-CoV-2 Infection. Journal of clinical medicine, 2023. – 12(5).
50. Serrano G. E. et al. SARS-CoV-2 Brain Regional Detection, Histopathology, Gene Expression, and Immunomodulatory Changes in Decedents with COVID-19. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 2022. – 81(9): 666–695.
51. Sharma P. et al. COVID-19–Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. Journal of the American Society of Nephrology, 2020. – 31(9): 1948–1958.

52. Soriano J. B., Murthy S., Marshall J. C., Relan P., Diaz J. V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. The Lancet Infectious Diseases, 2022. – 22(4): 102–107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
53. Su H, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int. In press. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003.
54. Tabary M. et al. Pathologic features of COVID-19: A concise review. Pathology Research and Practice, 2020. – 216(9).
55. Thakur K. T. et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. Brain, 2021. – 144(9): 2696–2708.
56. Thygesen K et al. ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J, 2019. – 40(3): 237–269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
57. Tian, Y., Rong, L., Nian, W., & He, Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 2020. – 51(9): 843–851. doi: 10.1111/apt.15731.
58. Tomasz J. Guzik et al. COVID-19 and the cardiovascular system implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovascular Research, 2020. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
59. Torge D. et al. Histopathological Features of SARS-CoV-2 in Extrapulmonary Organ Infection: A Systematic Review of Literature. Pathogens, 2022. – 11(8).
60. Varga Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet (London, England), 2020. – 395 (10234): 1417–1418.
61. Vasquez-Bonilla W. O. et al. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. Human Pathology, 2020. (105): 74–83.
62. Wang Y et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. Journal of Hepatology, 2020. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002.
63. Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., & Shan, H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology, 2020. – 158(6): 1831-1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
64. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. European Heart Journal, 2020. – 0: 1–3. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
65. Ye Z, Song B, COVID-19 related liver injury: call for international consensus. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2020. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.013.
66. Ying-Ying Zheng, Yi-Tong Ma, Jin-Ying Zhang, Xiang X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nature reviews, 2020. – 17: 259-260.
67. Zarubin E.A., Kogan E.A., Zharkov N.V., Avdalyan A.M., Protsenko D.N. Clinical and morphological analysis of lung lesions with determination of cellular localization of SARS-CoV-2 virus proteins in lethal cases of COVID-19. Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal., 2023. – 11 (1): 54–63. doi: 10.33029/2308-1198-2023-11-1-54-63.
68. Zhao C. L. et al. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). Human Pathology, 2021. (109): 59–68.
69. Zheng K.I et al. Letter to the Editor: Obesity as a risk factor for greater severity of COVID-19 in patients with metabolic associated fatty liver disease. Metabolism Clinical and Experimental, 2020. doi:10.1016/j.metabol.2020.154244.

Вернуться к содержанию

5.2. Патологическая анатомия COVID-19

Зайратьянц Олег Вадимович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», главный внештатный специалист патологоанатом Департамента здравоохранения города Москвы, заслуженный врач РФ; ORCID: 0000-0003-3606-3823

Кактурский Лев Владимирович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского»; ORCID: 0000-0001-7896-2080

Михалева Людмила Михайловна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», заслуженный деятель науки РФ; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Мишнев Олеко Дмитриевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, заслуженный врач РФ; ORCID: 0000-0002-6466-9147

Самсонова Мария Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией патологической анатомии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; ORCID: 0000-0001-8170-1260

Черняев Андрей Львович, д.м.н., профессор, заведующий отделом фундаментальной пульмонологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, заслуженный врач РФ; ORCID: 0000-0003-0973-9250

Патологическая анатомия COVID-19 изучена преимущественно на материале патологоанатомических вскрытий, причем приоритет принадлежит отечественным исследователям, которые провели анализ результатов тысяч аутопсий, позволивший выявить весь диапазон разнообразной патологии различных органов и тканей. Материалы исследования зарубежных авторов ограничены небольшим числом вскрытий, часто отдельными аутопсийными наблюдениями, а также некропсиями в виде забора образцов ткани у умерших без проведения полноценного патологоанатомического исследования, но с применением более широких, различных методов исследования. Результаты биопсийных исследований ткани легких, сердца, печени, почек и некоторых других органов немногочисленны и подтверждают данные вскрытий [4, 8, 10, 11, 25–28, 30, 31, 47, 61, 68, 79].

Однако патологическая анатомия COVID-19, основанная на материале аутопсий, как правило, ограничена наиболее тяжелыми формами этого заболевания, приведшими к летальному исходу, причем нередко в сочетании как с различной суперинфекцией, так и с коморбидными заболеваниями, а также последствиями терапевтического патоморфоза, интенсивной терапии и реанимационных мероприятий. Патологическая анатомия COVID-19 легких форм течения заболевания,

не приводящих к летальному исходу, в частности изолированного поражения верхних дыхательных путей, а также патоморфологические особенности проявлений новой коронавирусной инфекции в зависимости от генотипа SARS-CoV-2 изучены пока недостаточно. Существенных различий между морфологическими изменениями, обусловленными разными генотипами SARS-CoV-2, выявить не удалось. Вероятно, это можно объяснить тем, что в состав мутаций вируса не входят участки генома, релевантные факторам вирулентности, хотя необходимы дальнейшие исследования [2].

Также пока ограничены результаты патоморфологического исследования органов и систем у умерших, ранее перенесших COVID-19.

У всех умерших от тяжелых форм COVID-19 патологические изменения выявляются в легких, однако нередко отмечается одновременное поражение других органов. В отдельных наблюдениях оно преобладает по своей тяжести и становится непосредственной причиной смерти [4, 8, 10, 11, 25–28, 30, 31].

Внелегочные поражения могут быть следствием фазы виремии в первые 2 недели COVID-19, когда у большинства умерших, независимо от тяжести заболевания, SARS-CoV-2 обнаруживают в плазме крови и практически во всех органах и тканях, хотя наибольшая концентрация вируса отмечается все же в легких. Персистенция SARS-CoV-2 вне органов дыхания лежит, возможно, в основе патогенеза части наблюдений постковидного синдрома [78].

Отечественные исследования показали, что широкий спектр причин смерти больных COVID-19 включает в себя острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), SARS-CoV-2 вирусный, а также бактериальный или микотический сепсис и септический шок, разнообразные осложнения, связанные с тромбозами и тромбоэмболиями (острый коронарный синдром, ишемические инфаркты и кровоизлияния головного мозга и др.), острую почечную и печеночную недостаточность, миокардиты, менингоэнцефалиты и др. [4, 8, 10, 11, 25–28, 30, 31]. Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения США, к критическим состояниям у больных COVID-19 относят септический шок, дыхательную и/или полиорганную недостаточность [53], а в соответствии с рекомендациями ВОЗ – ОРДС, сепсис, септический шок, острый тромбоз и мультисистемный воспалительный синдром у детей [83].

Также частыми причинами смерти становятся проявления и осложнения обострившихся вследствие COVID-19 и его интенсивной терапии коморбидных хронических заболеваний, в основном из групп ишемических болезней сердца, цереброваскулярных болезней, хронических заболеваний почек и печени, вследствие преобладания среди умерших лиц старших возрастных групп [4, 8, 10, 11, 25, 30, 31] .

Органы дыхания. Репликация SARS-CoV-2 доказана в эпителии верхних (мерцательный эпителий носа и трахеи) и нижних дыхательных путей (мерцательный эпителий бронхов и бронхиол, альвеолоциты II типа), а также в эндотелии сосудов, макрофагах и лимфоцитах в ткани легких. Особенностью поражения верхних дыхательных путей при COVID-19 является отсутствие трахеобронхита с яркой воспалительной гиперемией, типичной для гриппа [11, 12, 18, 31, 42]. Слизистая оболочка трахеи и бронхов бледная или синюшная, часто с точечными кровоизлияниями. Исключение составляют умершие, находившиеся на ИВЛ, с развитием бактериальных трахеита и трахеобронхита.

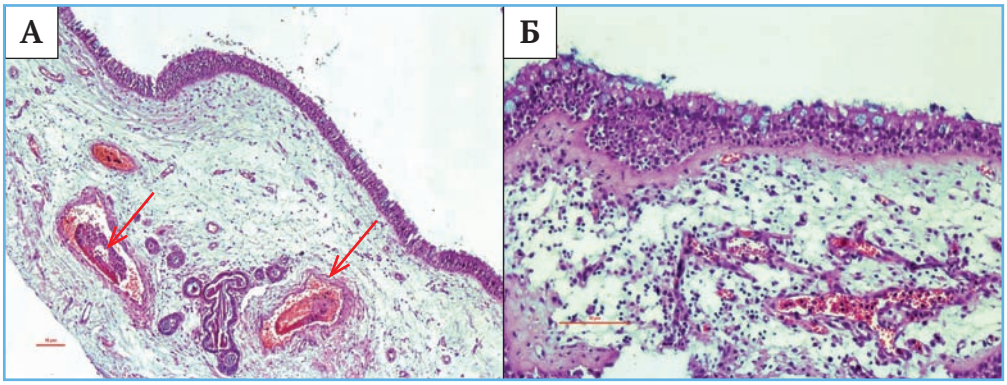


Рисунок 1. Слизистая оболочка носа (верхний носовой ход): ***А*** – отек, полнокровие и фибриновые тромбы (стрелки) в сосудах микроциркуляторного русла, дистрофические изменения эпителия; ***Б*** – дистрофические и пролиферативные изменения эпителия с интраэпителиальной лимфоцитарной инфильтрацией, отек базальной мембраны, отек и диффузная лимфоидная инфильтрация, дилатация и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином. *А* – ×60, *Б* – ×250

Слизистая оболочка носа и рта. В слизистой оболочке носа и рта выражены дистрофические, некротические и регенераторные изменения с интраэпителиальной лимфоидной инфильтрацией, соответственно, мерцательного (в полости носа) и многослойного плоского неороговевающего (в полости рта) эпителия, в котором выявляются белки и РНК SARS-CoV-2. Типичны тяжелые микроциркуляторные нарушения с эндотелиопатией и тромбозом мелких сосудов (*рис. 1, А, Б*) [11, 31].

Электронно-микроскопическое исследование слизистой оболочки носоглотки выявило, что формирование классических вирус-индуцированных изменений реснитчатого эпителия (везикул с вирусными частицами и признаками их выхода из клеток) характерно для локализованных форм COVID-19 (респираторной инфекции верхних дыхательных путей). При тяжелой форме заболевания с поражением легких и других органов обнаружена более высокая концентрация вирусов в везикулах эпителиальных клеток. Возможно, что в таких случаях при слиянии гладких везикул с цитоплазматической мембраной происходит одномоментное высвобождение значительно большего количества вирионов из клеток, что способствует высокой вероятности легочной и гематогенной диссеминации вируса [22].

SARS-CoV-2 повреждает поддерживающие (сустентакулярные) клетки обонятельного эпителия, что вызывает вторичную метаболическую дисфункцию нейронов обонятельных рецепторов. Наряду с поражением других отделов обонятельного анализатора это, вероятно, является одной из причин развития синдрома аносмии при COVID-19. Также возможно, что нейроны обонятельных рецепторов становятся «воротами» для проникновения SARS-CoV-2 в центральную нервную систему [10, 11, 23, 50].

Легкие. Морфологическим субстратом поражения легких при COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение (ДАП) в сочетании с патологическими изменениями сосудистого русла легких. Такие изменения характерны, но не специ-

фичны для COVID-19 и могут наблюдаться при гриппе и ряде других вирусных инфекций [12, 42, 43]. Распространенные термины «вирусная (интерстициальная) пневмония (вирусный пневмонит)», «атипичная пневмония» и «COVID-19-ассоциированная пневмония» отражают именно развитие ДАП. В свою очередь, тяжелое ДАП является синонимом клинического понятия ОРДС. В патологоанатомической практике для макроскопического обозначения изменений легких в экссудативную фазу ДАП, которые также наблюдаются при тяжелых травмах, шоке любой этиологии, применяется термин «шоковые легкие», что не совсем корректно для COVID-19, так как поражение легких при новой коронавирусной инфекции отличается по патогенезу и подразумевает поражение также их сосудистого русла [11, 31].

Морфологические изменения легких при COVID-19 соответствуют классическим фазам ДАП [4, 8, 10–12, 25–27, 30, 31, 42, 43].

В экссудативную (первую, раннюю) фазу ДАП (первые 7–14 суток от начала заболевания) при макроскопическом исследовании легкие увеличены в объеме и массе, причем характерно преимущественное поражение заднебазальных отделов. Ткань легких диффузно уплотнена, пониженной воздушности, их поверхность ярко-красного или темно-вишневого цвета, типичного «лакированного» вида, на разрезе – с участками ателектазов, обширных кровоизлияний и, нередко, геморрагических инфарктов различной величины. Характерны множественные пристеночные и обтурирующие тромбы ветвей легочных артерий и вен разного калибра, причем в отдельных наблюдениях тромбоз легочных артерий распространялся на правые отделы сердца. Помимо тромбоза ветвей легочной артерии может иметь место и тромбоэмболия, источником которой являются глубокие вены нижних конечностей, вены малого таза и правые отделы сердца (последние выявляются достаточно часто), однако дифференцировать тромбы и тромбоэмболы бывает затруднительно (*рис. 2, А–Е*) [4, 8, 10–13, 18, 25, 28, 30, 31].

В ряде наблюдений выявляется очаговый или распространенный фибринозный плеврит с незначительным выпотом в плевральных полостях. При присоединении бактериальной суперинфекции плеврит становится фибринозно-гнойным, вплоть до эмпиемы плевры. У части пациентов развивался спонтанный пневмоторакс, причем нередко у больных, не находившихся на ИВЛ [10–13, 30, 31, 37].

Микроскопически для экссудативной фазы ДАП характерны следующие изменения: внутриальвеолярный отек с примесью в отечной жидкости десквамированных альвеолоцитов, а также эритроцитов, лимфоцитов, макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов; гиалиновые мембраны разной толщины и распространенности, продолжающиеся вплоть до внутренней поверхности респираторных, реже – терминальных бронхиол; десквамация альвеолярного и бронхиолярного эпителия; появление крупных, уродливых альвеолоцитов II типа, с увеличенными ядрами, с грубозернистым хроматином и отчетливыми ядрышками (в некоторых из них вокруг ядра видно гало, а в цитоплазме – округлые базофильные или эозинофильные включения, характерные для вирусного повреждения клеток); пролиферация альвеолоцитов II типа, образование многоядерных симпластов (*рис. 3, А–Г*); воспалительная инфильтрация межальвеолярных перегородок, перибронхиальная и периваскулярная.

Воспалительный инфильтрат представлен преимущественно CD15+ нейтрофильными лейкоцитами с примесью CD3+ Т-лимфоцитов (преобладают CD8+ Т-супрессоры) и CD68+ моноцитов и макрофагов [33]. Нередко в просвете альвеол наблюдаются многоядерные макрофаги (*рис. 4, А, Б; рис. 5, А–В*).

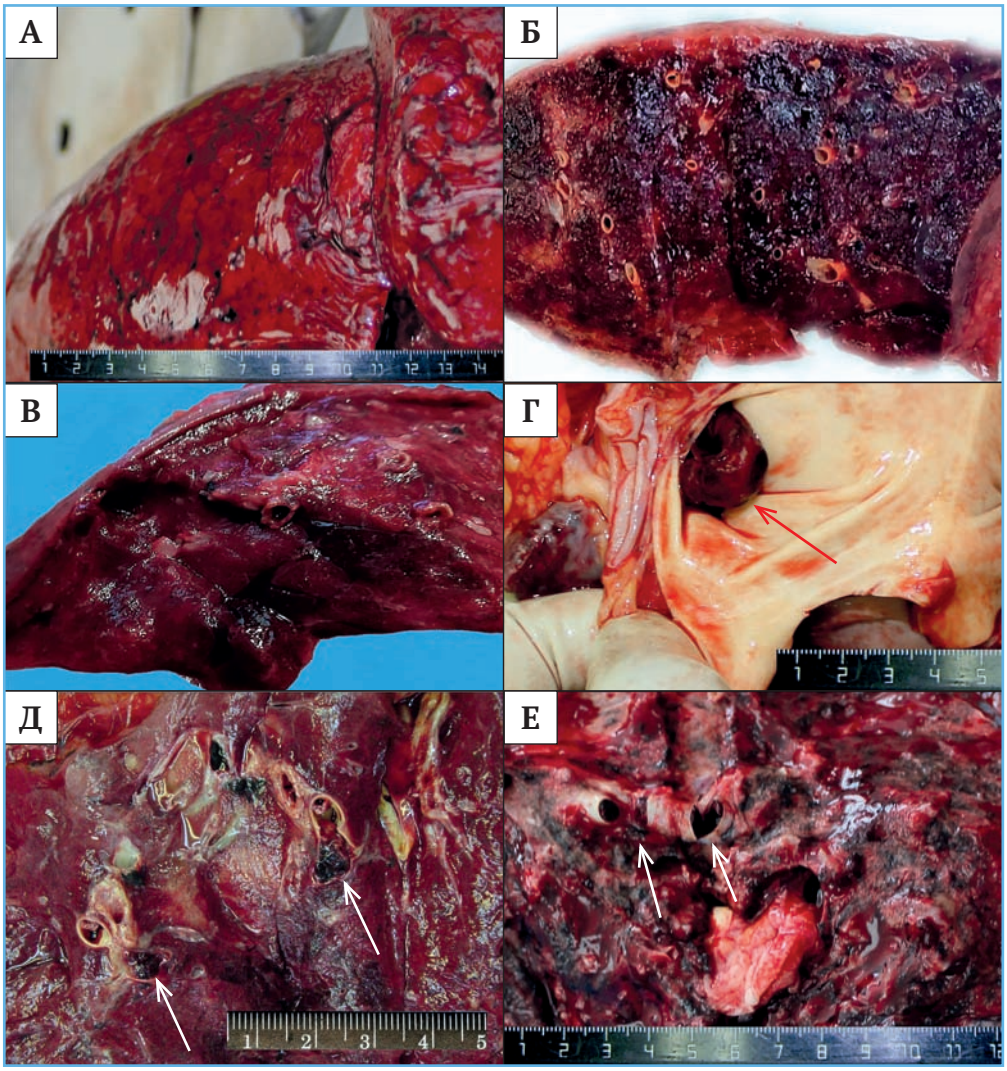


Рисунок 2. Экссудативная фаза ДАП: ***А*** – ткань легких диффузно уплотнена и практически безвоздушна, поверхность красного цвета, характерного «лакированного» вида, с кровоизлияниями под плеврой; ***Б, В*** – на разрезе красного и темно-вишневого цвета, со сливными кровоизлияниями и геморрагическими инфарктами; ***Г–Е*** – пристеночные и обтурирующие тромбы вен разного калибра, тромбы и тромбоэмболы ветвей легочных артерий (стрелки)

В экссудативную фазу ДАП белки и РНК SARS-CoV-2 выявлены в альвеолоцитах, эпителии бронхов и бронхиол, макрофагах, гиалиновых мембранах, а также в эндотелиальных клетках (*рис. 6, А–В*) [13, 14, 78].

Важным проявлением ДАП при COVID-19 являются выраженные дилатация и полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, ветвей легочных артерий и вен, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами (*рис. 7, А–Д*).

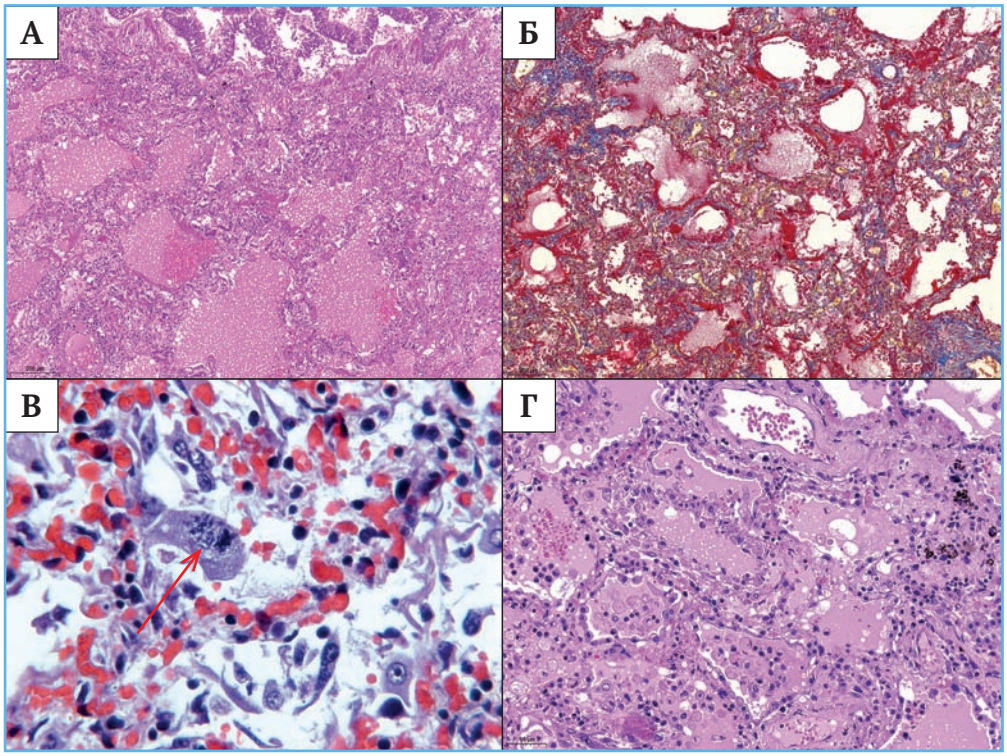


Рисунок 3. Экссудативная фаза ДАП: ***А, Б*** – интраальвеолярный отек, гиалиновые мембраны (Б – красного цвета); ***В*** – цитопатические изменения десквамированных альвеолоцитов II типа (стрелка); ***Г*** – интраальвеолярный отек, десквамация альвеолоцитов II типа. Окраска гематоксилином и эозином (*А, В, Г*), MSB по Лендруму (*Б*); *А, Б, Г* – ×100, *В* – × 400

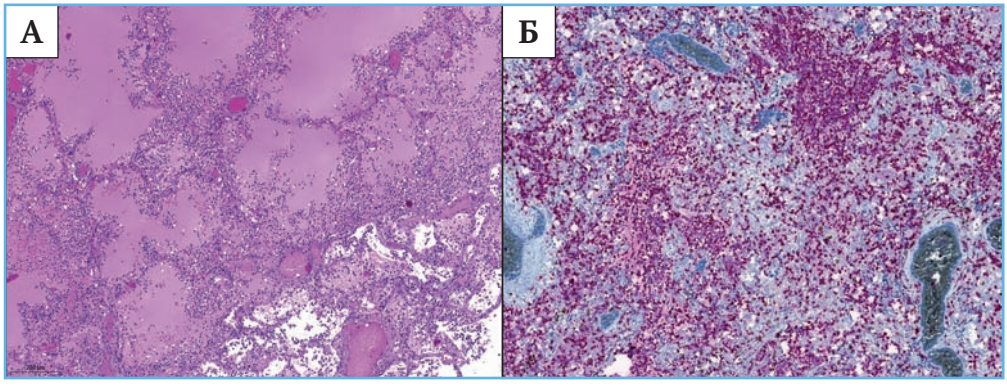


Рисунок 4. Экссудативная фаза ДАП: ***А*** – интраальвеолярный отек, лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок, ***Б*** – преобладание в просветах альвеол и воспалительном инфильтрате CD15+ нейтрофильных лейкоцитов. *А* – окраска гематоксилином и эозином, *Б* – иммуногистохимическое исследование с антителами к CD15+ нейтрофильным лейкоцитам (красный хромоген) и CD3+ Т-лимфоцитам (коричневый хромоген). ×100

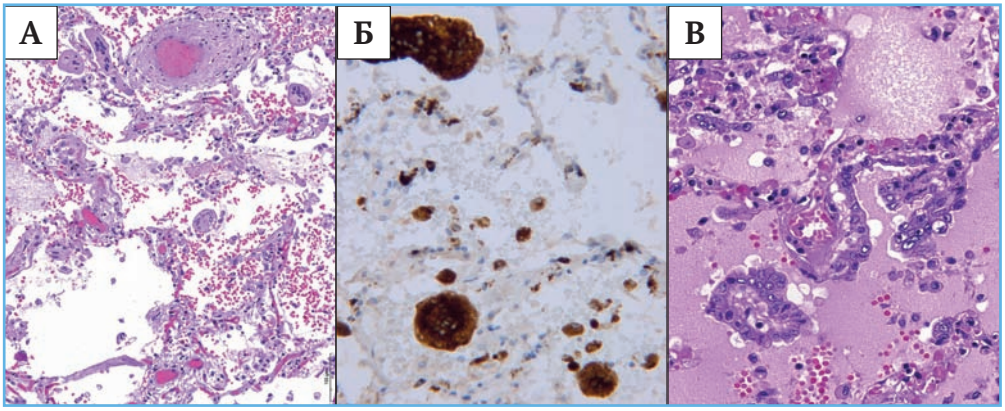


Рисунок 5. Экссудативная фаза ДАП:
А – стазы эритроцитов и тромбы в капиллярах и венулах, многоядерные клетки в просвете альвеол, ***Б*** – многоядерные CD68+ макрофаги в альвеолах, ***В*** – интраальвеолярный отек, десквамация альвеолоцитов II типа, многоядерные симпласты. *А, В* – окраска гематоксилином и эозином, *Б* – иммуногистохимическое исследование с антителами к CD68 (моноцитам и макрофагам). *А* – ×100, *Б, В* – ×400

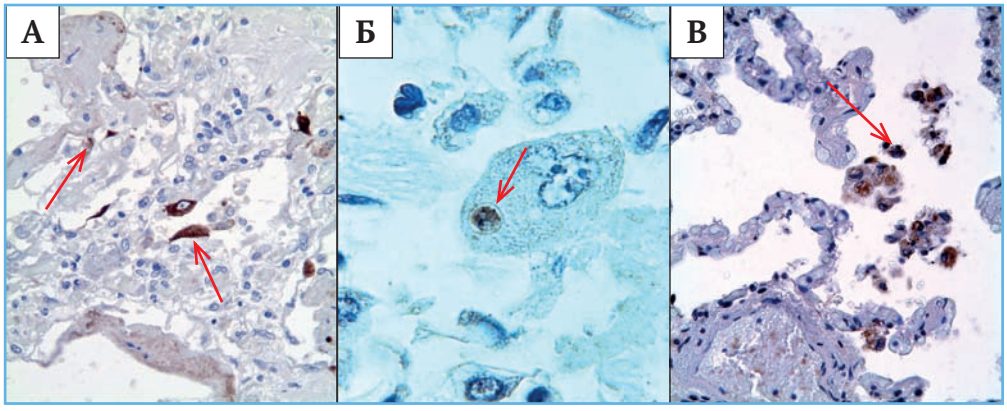


Рисунок 6. Экссудативная фаза ДАП:
белок нуклеокапсида SARS-CoV-2 (стрелки) в альвеолоцитах, гиалиновых мембранах (***А***), цитоплазматической вакуоле альвеолоцита (***Б***) и интраальвеолярных макрофагах (***В***). Иммуногистохимическое исследование с антителами к нуклеокапсиду SARS-CoV-2;
А, В – ×200, *Б* – ×1000

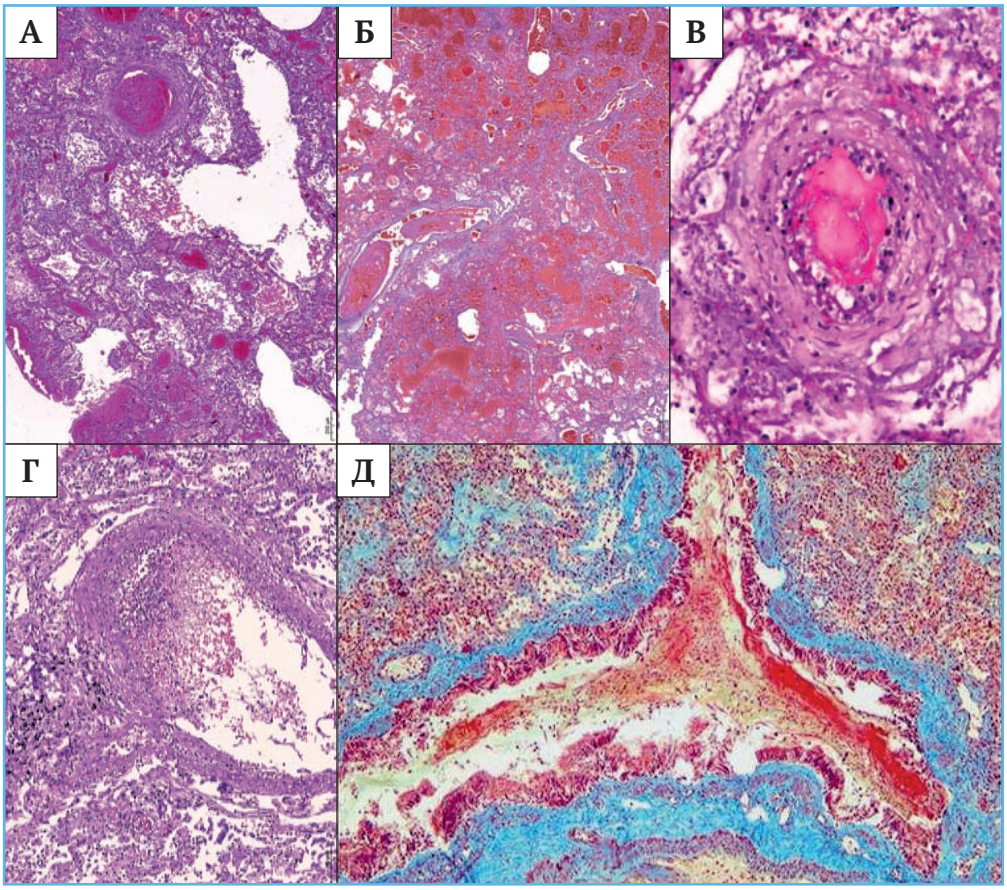


Рисунок 7. Экссудативная фаза ДАП: ***А*** – интрааальвеолярный отек с примесью эритроцитов, нейтрофильных лейкоцитов, лимфоцитов и фибрина, ***Б*** – интрааальвеолярные кровоизлияния; ***А, Б*** – выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла со сладжами эритроцитов и тромбами; ***В, Г*** – фибриновые тромбы в просвете сосудов с признаками эндотелиита, ***Д*** – кровь в просвете бронха в результате массивного интрааальеолярного кровоизлияния.
Окраска: *А–Г* – гематоксилином и эозином, *Д* – MSB по Лендруму, *А, Б, Г, Д* – ×60, *В* – ×250

Такие изменения микроциркуляторного русла нередко обозначаются как комплемент-опосредованная тромботическая микроангиопатия (ТМА), описанная ранее при многих инфекционных заболеваниях, причем при COVID-19, как и при других атипичных ТМА, отсутствуют характерные для классической ТМА «шизоциты» и гемолитическая анемия [11, 30, 31, 39, 45, 72].

В капиллярах межальвеолярных перегородок выявляются мегакариоциты (феномен «мегакариоцитарной эмболии»), что характерно для «шоковых легких» любой этиологии, в том числе и для септического шока. Типично повреждение (некроз и апоптоз) эндотелиальных клеток, в которых обнаруживают SARS-CoV-2 – морфологический субстрат эндотелиальной дисфункции. Выявление адгезии нейтрофильных лейкоцитов к эндотелиальным клеткам (феномен «краевого стояния»), обнаружение лимфоцитов и нейтрофильных лейкоцитов между эндотелиальными клетками и ба-

зальной мембраной сосудов позволило ряду исследователей предложить термин «эндотелиит» [11, 18, 31, 79]. В отдельных случаях отмечен деструктивно-продуктивный тромбоваскулит, однако его этиология может быть связана с суперинфекцией или аутоиммунными реакциями. Наблюдаются периваскулярные, внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и внутриальвеолярные кровоизлияния (являющиеся субстратом для кровохарканья); выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений (*см. рисунок 7, А–Д*). Тромбоз и тромбоэмболия ветвей легочной артерии среднего калибра приводят к развитию геморрагических инфарктов, нередко с перифокальной бактериальной пневмонией.

В экссудативную фазу ДАП в легких, как и в лимфоидной ткани [11, 17, 30, 31], обнаружены признаки синдрома активации макрофагов (вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза): в просветах альвеол выявляются макрофаги, содержащие в своей цитоплазме фагоцитированные эритроциты, лимфоциты и их фрагменты. Выявленная при иммуногистохимическом исследовании экспрессия TNF-α в макрофагах косвенно свидетельствует в пользу их апоптоза (*рис. 8, А, Б*). Такие изменения, вероятно, соответствуют фазе «цитокинового шторма», что подтверждают сопоставления с результатами лабораторных исследований [35].

В пролиферативную (вторую, позднюю) фазу ДАП (после 7–14 суток и более от начала болезни) макроскопически легкие уплотнены, безвоздушные, с поверхности и на разрезе от серовато-красного до красно-коричневого цвета, причем на разрезе – с сетчатым («войлочным») рисунком желтовато-серого цвета, с геморрагическими инфарктами, тромбами и тромбоэмболами (нередко организованными) в сосудах разного калибра (*рис. 9, А–Г*).

При гистологическом исследовании в пролиферативную фазу ДАП в легких наблюдают организацию фибрина, в просветах альвеол и респираторных бронхиол – группы разрозненных фибробластов и разрастания фибробластической полиповидной ткани. Для этой фазы заболевания характерно наличие репаративных изменений бронхиолярного и альвеолярного эпителия в виде пролиферации альвеолоцитов II типа, а также плоскоклеточной метаплазии. В части наблюдений обнаружены очаги молодой соединительной ткани в виде «клубочков». Кроме того, встречаются участки

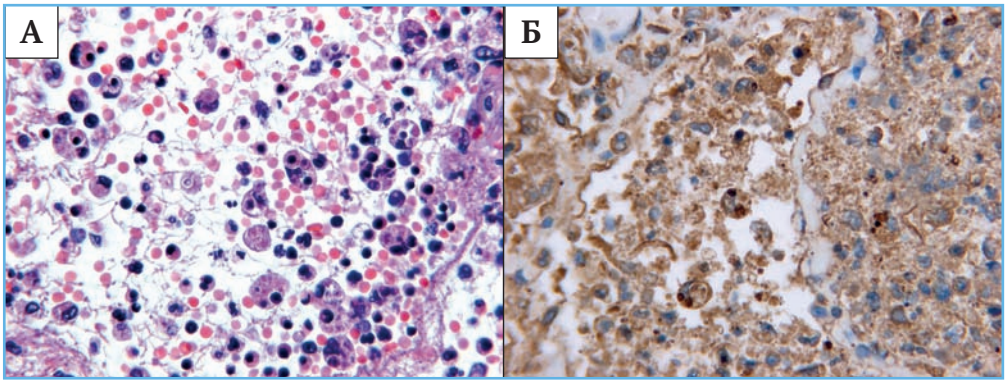


Рисунок 8. Экссудативная фаза ДАП: ***А, Б*** – феномен цитофагии в просвете альвеол при синдроме активации макрофагов. *А* – окраска гематоксилином и эозином, *Б* – иммуногистохимическое исследование с антителами к TNF-α; ×400

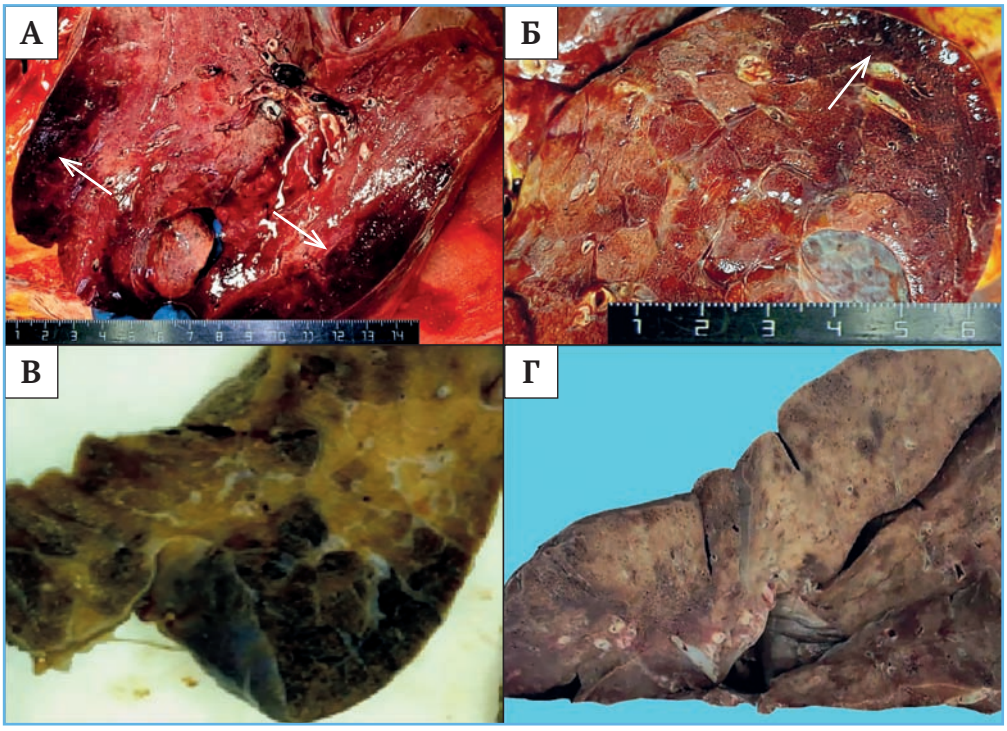


Рисунок 9. Пролиферативная фаза ДАП: **А, Б** – ткань легких уплотнена, безвоздушная, на разрезе красно-коричневого цвета, с сетчатым («войлочным») рисунком серого цвета и субплевральными геморрагическими инфарктами (стрелки), **В** – уплотнение легочной ткани в участках организующейся пневмонии у ребенка 3 лет (легкое после формалиновой фиксации) (препарат Е.Ф. Смердовой), **Г** – участки организующейся пневмонии в верхней и нижней долях (легкое после формалиновой фиксации)

фиброателектазов, состоящие из нежной соединительной ткани с небольшим количеством коллагеновых волокон и пролиферацией фибробластов и гладкомышечных клеток. Однако выраженного фиброза не обнаружено ни у одного умершего. В 13% наблюдений с признаками пролиферативной фазы ДАП в просвете альвеол выявлены очаги остеогенеза с формированием мелких фрагментов костной ткани. Внутриальвеолярное скопление макрофагов и лимфоцитов, чаще обнаруживаемое в экссудативную фазу, отмечено и у некоторых умерших с пролиферативными изменениями в легких. В части наблюдений выражено интерстициальное воспаление с лимфоидной инфильтрацией межальвеолярных перегородок и/или утолщением и отеком межальвеолярных перегородок, отеком и миксоматозом периваскулярной стромы [11, 14, 30, 31, 37, 38]. Активируется ангиогенез с образованием ангиоматозных структур, иногда имитирующих гемангиому, и реканализацией ранее тромбированных сосудов. Воспалительный инфильтрат представлен преимущественно CD3+ Т-лимфоцитами с примесью CD68+ моноцитов и макрофагов и лишь небольшим количеством CD15+ нейтрофильных лейкоцитов [33]. Нередко прогрессирует ТМА (только в отдельных наблюдениях – тромбоваскулит) с тромбозом сосудов микроциркуляторного русла и, даже, крупных ветвей легочных артерий и вен (*рис. 10, А–В; рис. 11, А–Г; рис. 12, А–Г*).

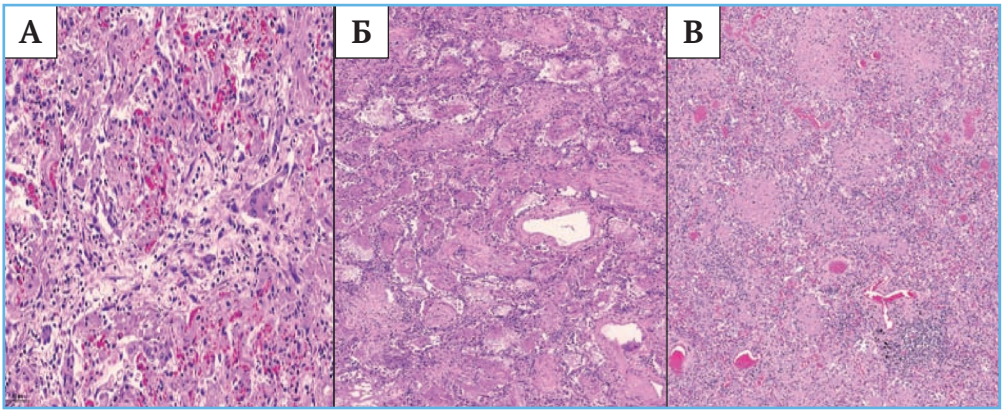


Рисунок 10. Пролиферативная фаза ДАП: ***А*** – внутриальвеолярный фибрин, фибробласты, ***Б*** – фибрин и грануляционная ткань в просвете альвеол, ***В*** – грануляционная ткань в виде «клубочков» в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином.– *А* – ×200, *Б, В* – ×100

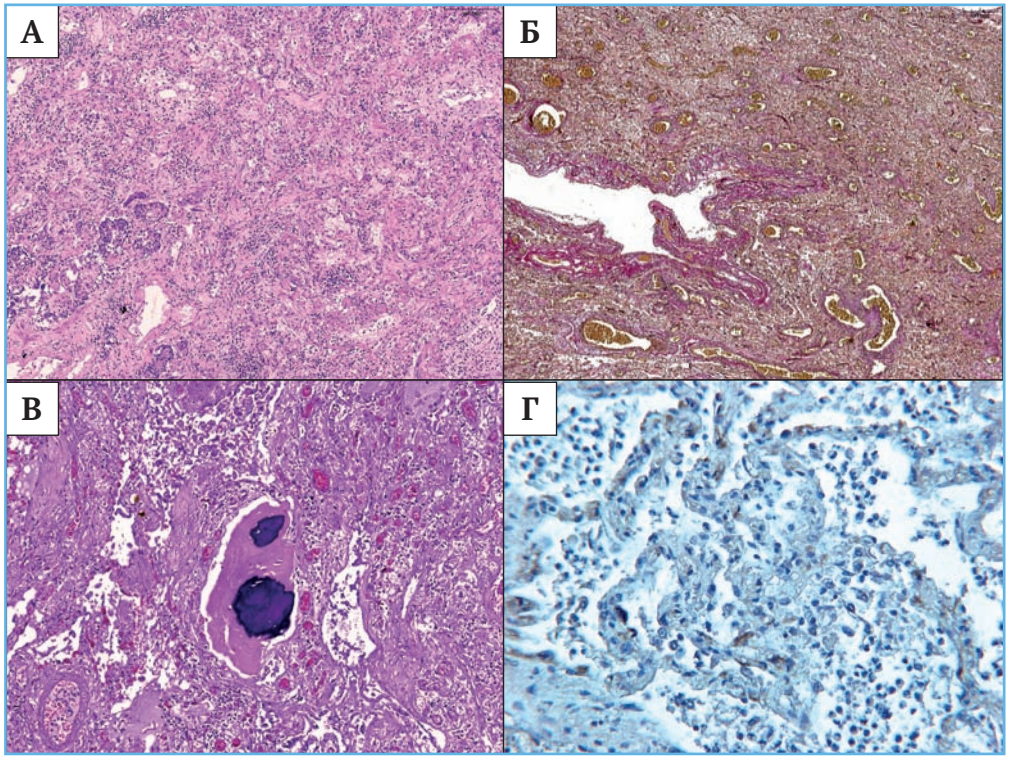


Рисунок 11. Пролиферативная фаза ДАП: ***А*** – безвоздушные участки грануляционной ткани, плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия, ***Б*** – грануляционная ткань, ***В*** – организующаяся пневмония, фрагмент костной ткани в альвеоле, ***Г*** – белок нуклеокапсида SARS-CoV-2 в капиллярах межальвеолярных перегородок. *А, В* – окраска гематоксилином и эозином, *Б* – окраска по ван Гизону, *Г* – иммуногистохимическое исследование с антителами к нуклеокапсиду SARS-CoV-2; *А, Б* – ×100, *В* – ×200, *Г* – ×400

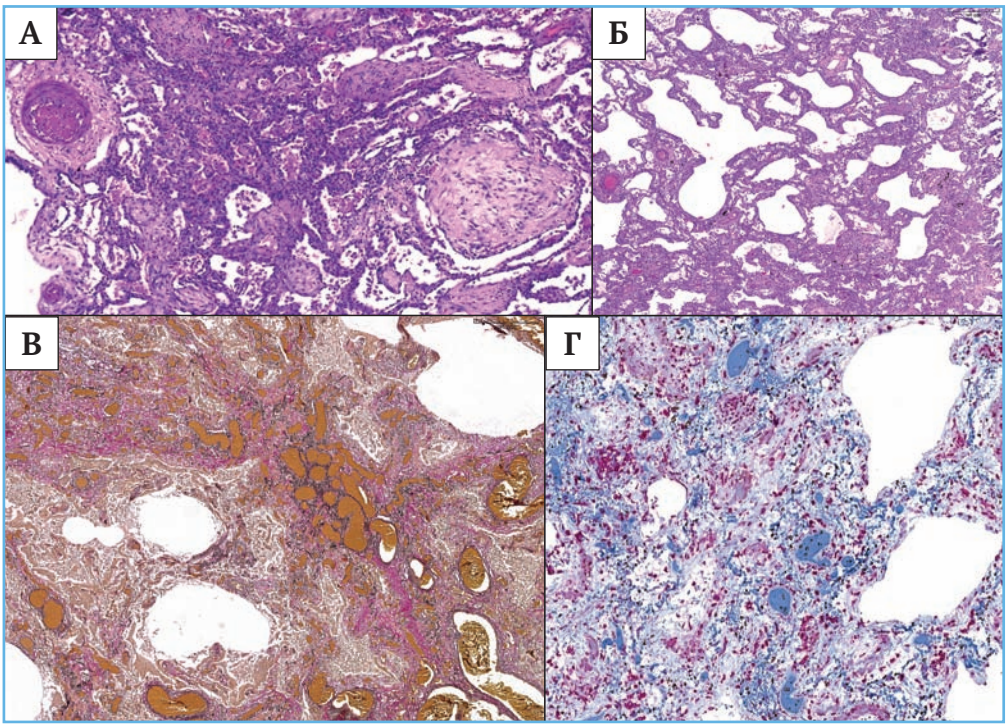


Рисунок 12. Пролиферативная фаза ДАП: ***А*** – грануляционная ткань в просветах альвеол, лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок, фибриновый тромб в ветви легочной артерии, плоскоклеточная интраальвеолярная и интрабронхиолярная метаплазия; ***Б*** – миксоидная соединительная ткань в межальвеолярных перегородках, ***В*** – очаговый фиброз, неоангиогенез; ***Г*** – преобладание в воспалительном инфильтрате CD68+ моноцитов и макрофагов. *А, Б* – окраска гематоксилином и эозином, *В* – окраска по Верхофф – ван Гизону, *Г* – иммуногистохимическое исследование с антителами к CD68+ моноцитам и макрофагам (красный хромоген) и CD15+ нейтрофильным лейкоцитам (коричневый хромоген). *А* – ×200, *Б–Г* – ×100

Хотя у большинства больных, перенесших тяжелую форму COVID-19, эти изменения клинически не проявляются, или симптомы дыхательной недостаточности купируются в сроки от нескольких месяцев до года, в отдельных наблюдениях они, как и при гриппе A/H1N1, приводят к развитию хронической дыхательной недостаточности, вторичной легочной гипертензии и легочному сердцу [37, 38, 42, 43].

Описаны кисты легких разной величины, возникающие в результате резорбции некротических масс, вероятно, в исходе инфарктов легких, которые создают риск развития спонтанного пневмоторакса и у отдельных больных требуют хирургического вмешательства [10, 71].

При COVID-19 обращает на себя внимание не только выраженность сосудистой патологии легких, но и несоответствие классических фаз ДАП длительности заболевания. Так, в части наблюдений изменения легких, характерные для ранней экссудативной фазы, обнаруживаются после 14 суток от начала заболевания при отсутствии или в сочетании с изменениями, свойственными поздней пролиферативной фазе [11, 31, 33, 38]. Сохранялись распространенные интраальвеолярные гиалино-

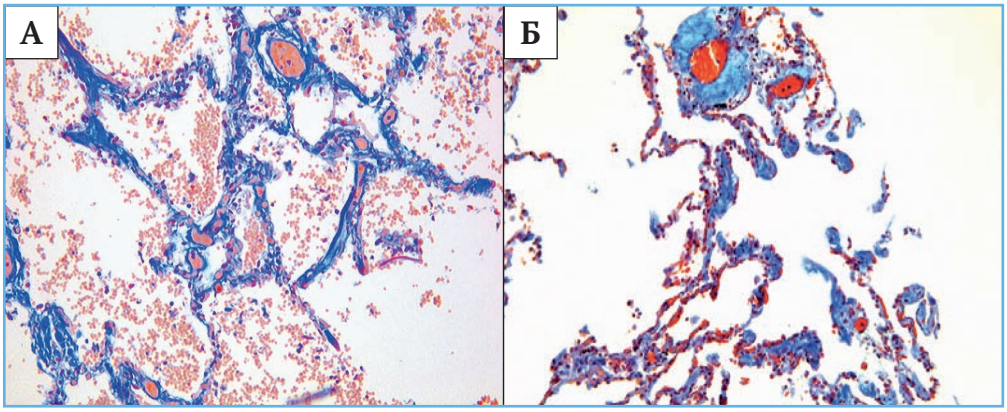


Рисунок 13. Пролиферативная фаза ДАП: ***А*** – «старые» гиалиновые мембраны по контуру альвеол (14 суток от начала заболевания), ***Б*** – булавовидные замыкательные пластинки и фибриноидное набухание стенки артериолы (12 суток от начала заболевания). Окраска MSB по Лендруму, ×200

вые мембраны, которые при гистохимической окраске MSB по Лендруму имели в основном синее окрашивание, которое свидетельствует о достаточно большом сроке образования фибрина (более 48 часов), так как уже образуются стабильные белковые депозиты (*рис. 13, А, Б*) [44].

Особенности поражения легких у детей. У детей, умерших в поздние сроки течения COVID-19, наряду с признаками пролиферативной фазы ДАП выражены интраальвеолярные гиалиновые мембраны, иногда обнаруживаемые даже в бронхиолах. Также в пролиферативную фазу ДАП выявлены признаки облитерирующего бронхиолита, которые не наблюдаются у взрослых пациентов, и чаще диагностирован фибринозный плеврит (*рис. 14, А–Г*).

Вторичная бактериальная и микотическая суперинфекция. Присоединение бактериальной инфекции в виде вирусно-бактериальной пневмонии, а также сепсиса и септического шока (кроме вызванных SARS-CoV-2) характерно преимущественно для больных, более недели находившихся на ИВЛ. В таких наблюдениях нередко выявляют ИВЛ-ассоциированную бактериальную пневмонию. Описана также аспирационная пневмония. Частота бактериальной суперинфекции составляет около 30–40%, что близко к значениям, характерным, например, для гриппа A/H1N1 (около 30%) [11, 12, 31, 42, 43].

В ряде наблюдений, особенно у пациентов, получающих кортикостероидную или биологическую терапию, отмечено присоединение микотической инфекции, в том числе инвазивного мукормикоза (*рис. 15, А, Б*).

Сочетание ВИЧ-инфекции и COVID-19. У пациентов с ВИЧ-инфекцией поражение легких при COVID-19 развивается на фоне других инфекций, включая пневмоцистную, цитомегаловирусную пневмонию и др. (*рис. 16, А, Б*) [29].

Изменения в легких в отдаленные сроки после перенесенного COVID-19. Изменения в легких проанализированы на материале аутопсий пациентов, умерших от различных соматических заболеваний (исключая респираторную патологию и онкологию) и перенесших новую коронавирусную инфекцию не менее чем за 30 суток до наступления

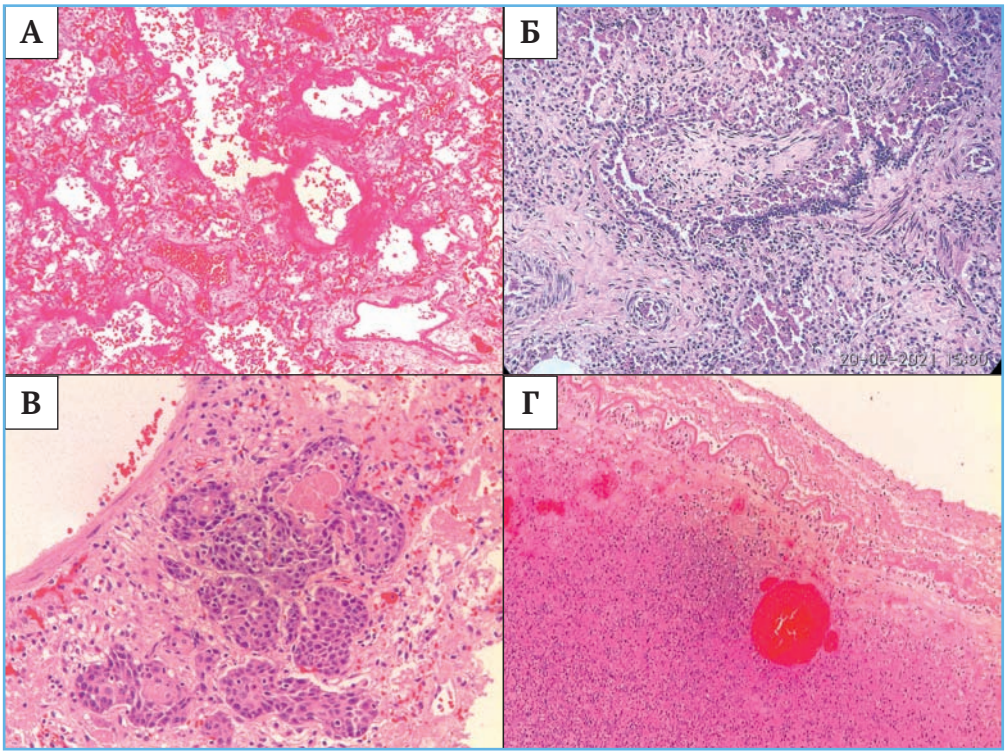


Рисунок 14. Пролиферативная фаза ДАП у детей: ***А*** – гиалиновые мембраны в сочетании с внутриальвеолярной грануляционной тканью (ребенок 17 лет, длительность заболевания 28 сут, препарат С.С. Мухина), ***Б*** – грануляционная ткань в виде полипа в просвете бронхиолы, фибрин в просветах бронхиолы и альвеол (ребенок 3 года, длительность заболевания 24 сут, препарат Е.Ф. Смердовой), ***В*** – плоскоклеточная метаплазия альвеолярного эпителия (ребенок 12 лет, длительность заболевания 25 сут, препарат С.С. Мухина), ***Г*** – фибринозный плеврит (ребенок 3 года, длительность заболевания 24 сут, препарат Е.Ф. Смердовой). Окраска гематоксилином и эозином, ×200

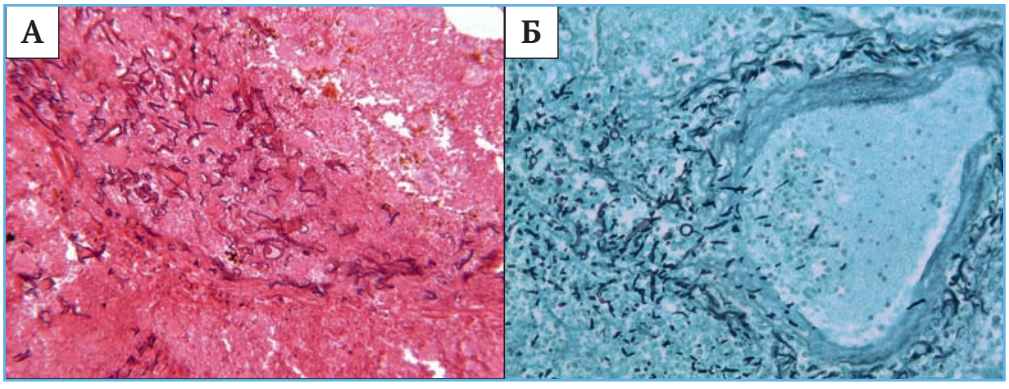


Рисунок 15. Микотическая пневмония. Фрагменты мицелия гриба в стенке полости абсцесса (***А***) и сосуда (***Б***), по морфологии соответствующие зигомицетам. Окраска: *А* – гематоксилином и эозином, *Б* – по Грокотту, ×200

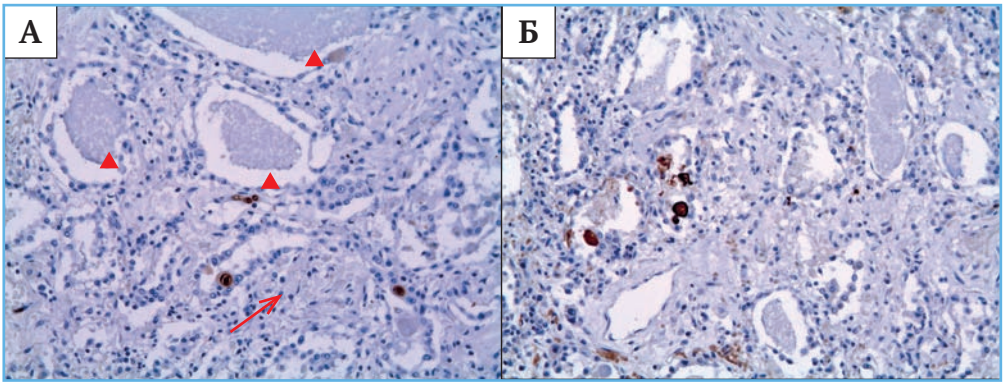


Рисунок 16. Сочетание пролиферативной фазы ДАП при COVID-19 с пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмонией у пациента с ВИЧ-инфекцией: ***А*** – внутриальвеолярные разрастания грануляционной ткани (→), скопления пневмоцист (▶), цитомегаловирусное повреждение альвеолоцитов (коричневый хромоген), ***Б*** – то же наблюдение, белок нуклеокапсида SARS-CoV-2 в альвеолоцитах (препараты Н.В. Мозгалевой). Иммуногистохимическое исследование: *А* – с антителами к CMV, *Б* – с антителами к нуклеокапсиду SARS-CoV-2, ×200

летального исхода. Ни один из умерших не был вакцинирован против новой коронавирусной инфекции. В легких выявлены участки тромбоза сосудов микроциркуляторного русла, плазматического пропитывания и фибриноидного набухания стенок мелких ветвей легочных артерий. Там же отмечены мелкие фокусы внутриальвеолярного отека, иногда с гиалиновыми мембранами, десквамацией альвеолярного эпителия. В просветах альвеол обнаружены фибрин или фибробластическая полиповидная ткань, небольшие внутриальвеолярные кровоизлияния, а также небольшие геморрагические инфаркты (*рис. 17, А, Б*). Как видно, микроциркуляторные нарушения приводят к развитию отека, кровоизлияний с последующей их организацией и могут сохраняться длительное время [36].

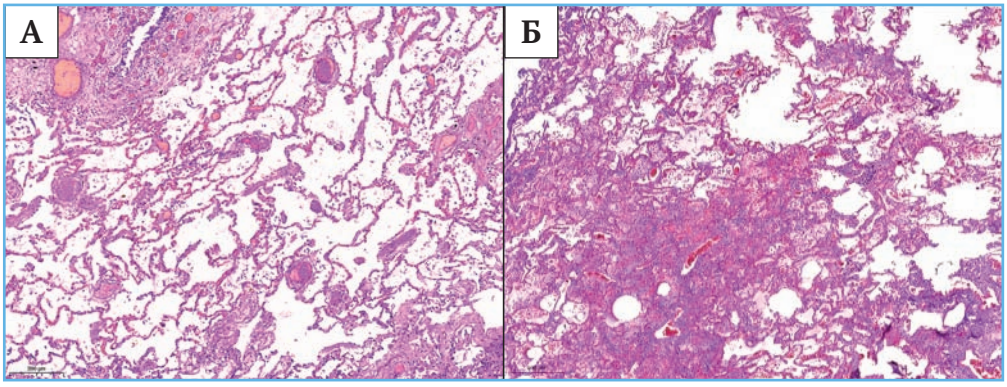


Рисунок 17. Изменения в легких у умерших от различных соматических заболеваний через 30 суток и более после перенесенного COVID-19: ***А*** – свежие тромбы сосудов микроциркуляторного русла, ***Б*** – очаговый внутриальвеолярный отек и кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином, ×60

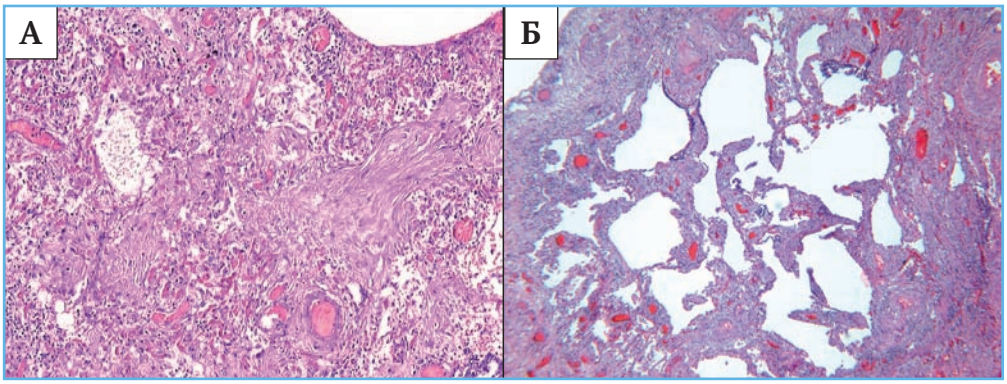


Рисунок 18. Изменения в легких у умерших от различных соматических заболеваний через 30 суток и более после перенесенного COVID-19: ***А*** – очаговая организующаяся пневмония, ***Б*** – очаговая неспецифическая интерстициальная пневмония. Окраска гематоксилином и эозином, А – ×100, Б – ×60

Помимо микроциркуляторных нарушений выявлены также очаговая организующаяся пневмония и неспецифическая интерстициальная пневмония (каждая в 42,1% наблюдений), очаговый фиброз (26,3%), очаговый фиброз висцеральной плевры (10,5%), интраальвеолярные фрагменты костной ткани (15,8%) (*рис. 18, А, Б*) [36].

Внелегочные поражения при COVID-19. Для COVID-19 характерны разнообразные поражения органов, причем вызванные как непосредственно вирусом SARS-CoV-2 и иммунными нарушениями, так и генерализованной ангиопатией и гиперкоагуляционным синдромом, а также вторичными бактериальными или микотическими инфекциями. Генерализованный характер могут часто принимать эндотелиопатия, нарушения микроциркуляции и тромбозы. У части больных выявляются васкулит и Кавасаки-подобный синдром. При вирусном (вызванном SARS-CoV-2), бактериальном или микотическом сепсисе, некоторых других проявлениях и осложнениях COVID-19 развивается также и классический ДВС-синдром. Проявления синдрома гиперкоагуляции часто приводят к тромбозам и тромбоэмболиям и, как следствие, к инфарктам внутренних органов и головного мозга, гангрене кишечника, нижних и верхних (что до COVID-19 было казуистикой) конечностей. Антикоагулянтная терапия усугубляет риск развития кровоизлияний и кровотечений (*рис. 19, А–Г*) [1, 4, 8, 10, 11, 25–28, 31, 47, 61, 69, 79, 81].

Важно помнить, что многие внелегочные патологические изменения представляют собой не прямые проявления COVID-19, а проявления и осложнения, связанные с бактериальной или микотической суперинфекцией (внебольничной и, особенно, нозокомиальной), а также осложнениями терапии. Кроме того, для COVID-19 характерна декомпенсация ранее существовавших хронических заболеваний [11, 25, 31].

Центральная нервная система (ЦНС). Изменения ЦНС получили общее название COVID-19-ассоциированной энцефалопатии. Ее патогенез может быть связан как непосредственно с вирусом, так и с влиянием иммунных нарушений, гипоксии (ее роль, вероятно, достаточно велика), гиперкоагуляционного синдрома, синдрома полиорганной недостаточности и др. Большое значение может иметь ранее существовавшая патология ЦНС. SARS-CoV-2 в острый период болезни успешно реплицируется и может долгое время персистировать в нейронах и глиальных клетках таламуса, мозжечка, гипоталамуса,

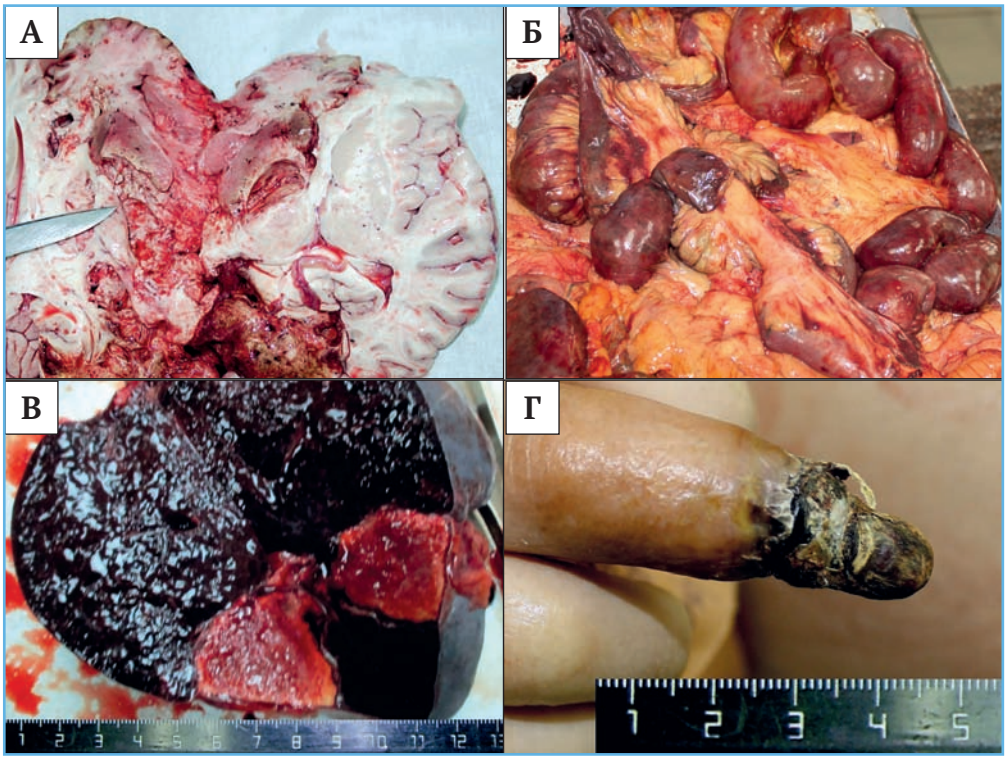


Рисунок 19. Последствия тромбозов и тромбоэмболий при COVID-19: ***А*** – ишемический инфаркт головного мозга, ***Б*** – гангрена тонкой кишки, ***В*** – ишемический инфаркт селезенки, ***Г*** – сухая гангрена дистальной фаланги пальца руки

других отделах головного мозга, клетках спинного мозга, а также эпителии сосудистых сплетений и перицитах (но, вероятно, не эндотелии) сосудов головного и спинного мозга [78]. Поражение ЦНС может быть связано и с «псевдовирионами» (белками nsp2, nsp5, c145a, nsp7 и субъединицы S1 спайк-белка, кодируемыми геномом SARS-CoV-2, и активирующим TLR2- и TLR4-рецепторы), вызывающими нейровоспалительные изменения. Обсуждаются пути проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС: гематогенный трансэндотелиальный (вследствие повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера при вирус- и иммунообусловленных нарушениях плотных контактов эндотелиальных клеток) и нейрональный (ретроградный аксональный транспорт по обонятельным нервам). Не исключена роль миграции периферических иммунных клеток в ЦНС [6, 16, 32].

Морфологически выявляются ишемические и геморрагические инфаркты (вследствие тромбозов и тромбоэмболий артерий головного и спинного мозга, тромбоза синусов твердой мозговой оболочки), эндотелиопатия и микроциркуляторные нарушения, острая геморрагическая энцефалопатия, оболочечные или внутримозговые гематомы (в том числе вызванные антикоагулянтной терапией). В отдельных случаях диагностируются острый диссеминированный энцефаломиелит, синдром Гийена – Барре, менингит или менингоэнцефалит, периваскулярная мононуклеарная инфильтрация или продуктивно-деструктивный тромбоваскулит мягких мозговых оболочек и ткани головного мозга, которые могут быть обусловлены не только SARS-CoV-2, но и бактериальной или микотической суперинфекцией, и иммунными нарушениями (*рис. 20, А–К*) [6, 11, 16, 31].

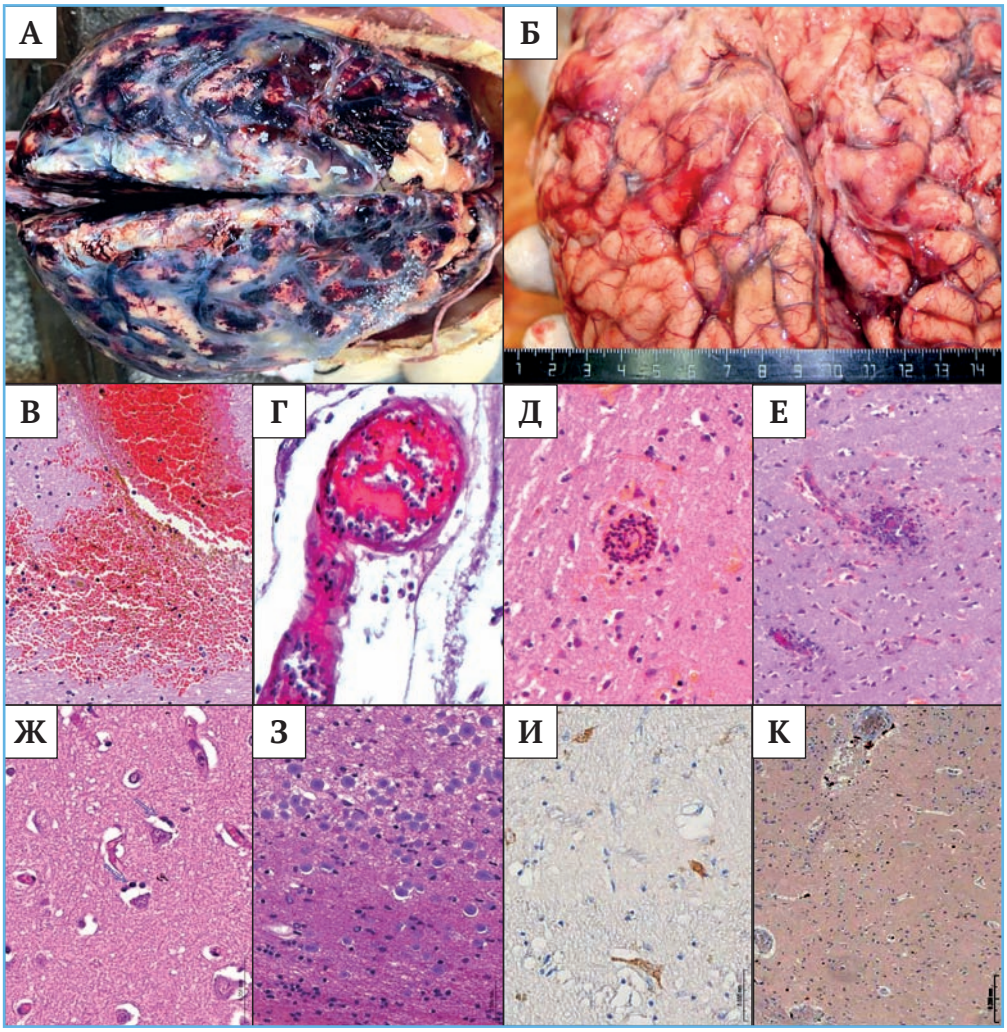


Рисунок 20. Поражение головного мозга при COVID-19: ***А*** – сливные кровоизлияния мягких мозговых оболочек, ***Б*** – серозный менингит, ***В*** – внутримозговая нетравматическая гематома, ***Г*** – продуктивный тромбоваскулит мягких мозговых оболочек, ***Д, Е*** – продуктивно-деструктивный васкулит, ***Ж*** – перинейрональный сателлитоз (стрелки), З – амилоидные (крахмалистые, гематоксилиновые, зернистые) тельца в центральной части обонятельного анализатора, ***И*** – положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к S1-субъединице спайк-белка SARS-CoV-2 в нейронах и астроцитах, ***К*** – положительная иммуногистохимическая реакция с антителами к CD8+ Т-лимфоцитам. *В–З* – окраска гематоксилином и эозином, И – иммуногистохимическая реакция с антителами к S1-субъединице спайк-белка SARS-CoV-2, *К* – иммуногистохимическая реакция с антителами к CD8; *В* – ×100, *Г, Д, Е, К* – ×250, *Ж–И* – ×400

Описана SARS-CoV-2-ассоциированная некротизирующая диссеминированная острая лейкоэнцефалопатия – жизнеугрожающее состояние с прогрессированием церебральной атрофии и формированием кистозной трансформации очагов некроза (*рис. 21, А–Г*) [16, 32, 75].

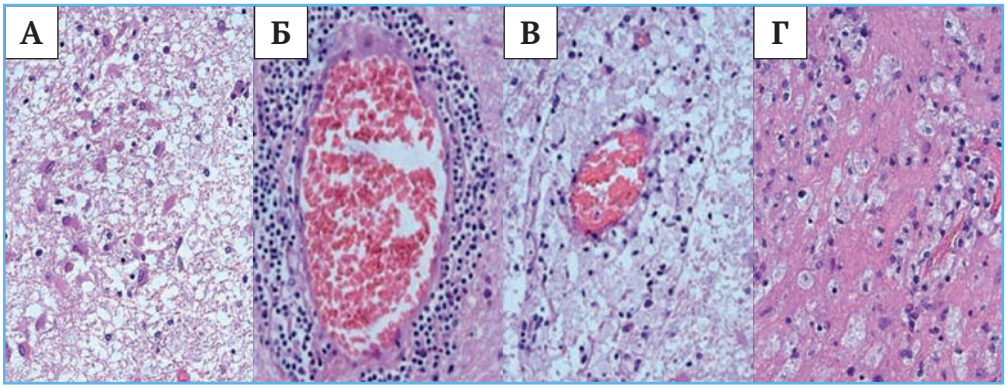


Рисунок 21. Поражение головного мозга при COVID-19: ***А*** – SARS-CoV-2-ассоциированная некротизирующая диссеминированная острая лейкоэнцефалопатия, отек головного мозга, пролиферация астроцитов, ***Б*** – периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация, ***В*** – периваскулярное скопление амилоидных (крахмалистых, гематоксилиновых, зернистых) телец, ***Г*** – скопление макрофагов с пенистой цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, *А* – ×200, *Б* – *Г* – ×400

Сердце. Различные белки и РНК SARS-CoV-2 выявляют в эндотелиальных клетках и перицитах сосудов миокарда, а также в макрофагах. Тропизм вируса и возможность его репликации в кардиомиоцитах не доказаны [51, 54]. Однако у многих умерших от COVID-19 диагностируют диффузные изменения миокарда, которые объединяют под термином «COVID-19-ассоциированная кардиомиопатия». Для нее характерны дистрофические изменения и мелкие фокусы некроза кардиомиоцитов (редко крупные, вплоть до инфарктов миокарда 2 типа), а также проявления эндотелиопатии и микроциркуляторных нарушений. Возможны периваскулярные и более крупные кровоизлияния, редко наблюдают продуктивный васкулит (*рис. 22, А, Б*).

Изменения миокарда, объединенные понятием «COVID-19-ассоциированной кардиомиопатии», трудно клинически и морфологически дифференцировать с миокардитом (вирусным, иммуноопосредованным или другой этиологии, включая лекарственную).

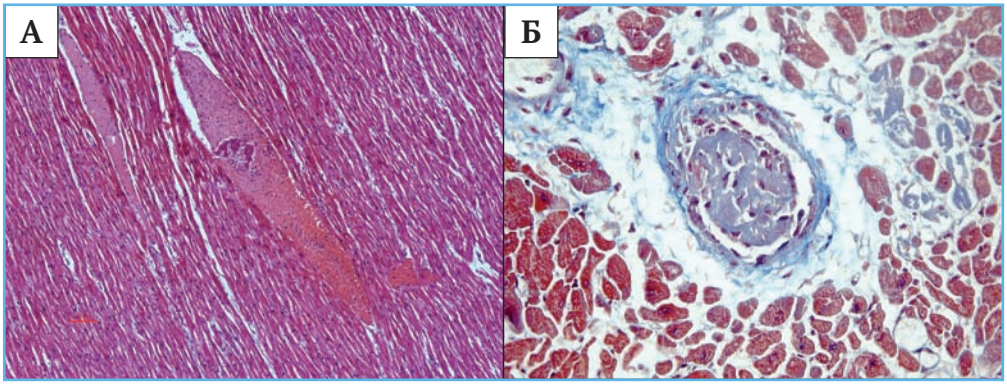


Рисунок 22. Поражение миокарда при COVID-19: ***А*** – полнокровие микроциркуляторного русла, эритроцитарно-фибриновый тромб в просвете вены, ***Б*** – фибриновый тромб мелкой ветви коронарной артерии, давностью более 48 часов. Окраска: *А* – гематоксилином и эозином, *Б* – MSB по Лендруму; *А* – ×120, *Б* – ×400

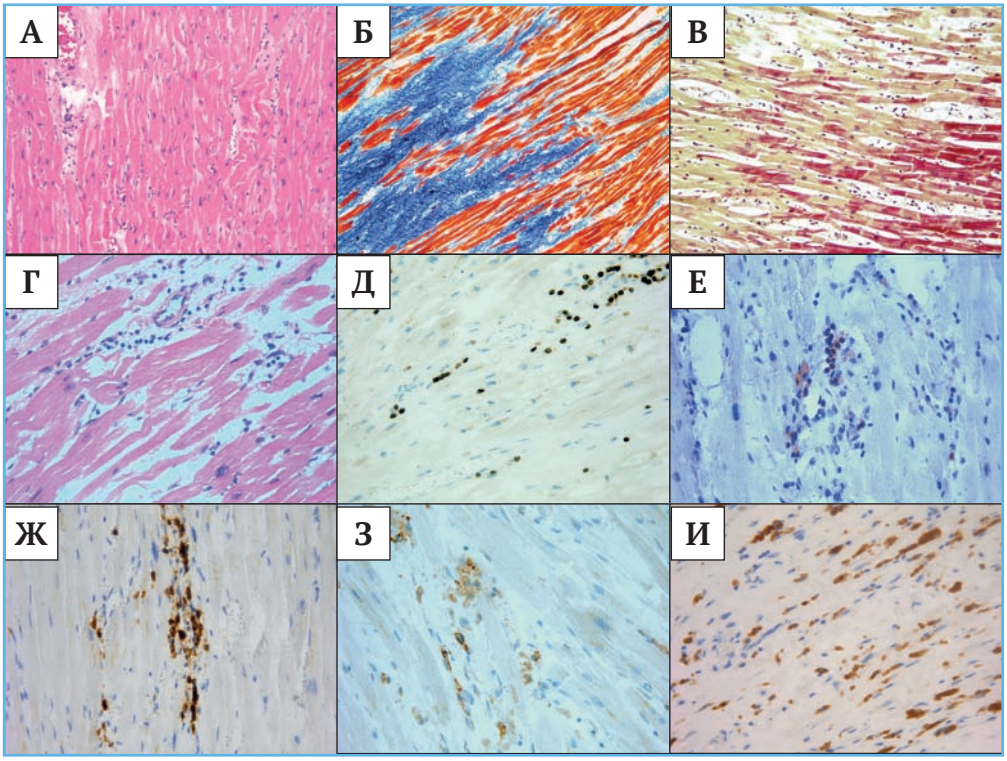


Рисунок 23. Интерстициальный миокардит при COVID-19: ***А*** – гипертрофия кардиомиоцитов с очаговой мононуклеарной инфильтрацией отечной стромы, единичные контрактурные повреждения кардиомиоцитов, ***Б*** – очаги фиброзной ткани в миокарде, ***В*** – контрактурные повреждения кардиомиоцитов, окрашенные в красный цвет, ***Г*** – единичные контрактурные повреждения кардиомиоцитов, отек и очаговая воспалительная инфильтрация стромы, ***Д*** – CD3-положительные лимфоциты в миокарде, ***Е*** – CD4-положительные лимфоциты, ***Ж*** – CD8-положительные лимфоциты, ***З*** – CD45-положительные лейкоциты, ***И*** – CD68-положительные клетки (моноциты и макрофаги) в миокарде. Окраска: *А, Г* – гематоксилином и эозином, *Б* – по Маллори, *В* – по Ли, *Д–И* – иммуногистохимическая реакция с антителами к CD3 (*Д*), CD4 (*Е*), CD8 (*Ж*), CD45 (*З*), CD68 (*И*); *А* – ×20, *Б* – ×100, *В* – ×200, *Г–И* – ×400

Миокардит при COVID-19 описан как поражение миокарда с выраженной в различной степени лимфо-макрофагальной инфильтрацией и прогрессирующим миофиброзом. Его частота, по данным разных авторов, существенно варьирует и составляет от 25 до 80% (что во многом обусловлено отсутствием четких критериев клинической и морфологической диагностики), описаны также перикардит и эндокардит [7, 11, 19, 20, 31, 51, 54–56, 60, 64, 65, 67, 68, 76] (*рис. 23, А–И*). Традиционно миокардит принято морфологически диагностировать на основании международных критериев Далласа, рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества патологов, разработанных, однако, для эндомиокардиальных биопсий, а не аутопсийного материала [13, 18]. Выявление в ткани миокарда при его лимфо-макрофагальной инфильтрации повышенного числа CD8+ и CD45+ лимфоцитов (участвующих в элиминации инфицированных вирусом клеток путем экспрессии гранзима А и лиганда FAS [72]) и миофиброза у умерших, которым при жизни диагностировали миокардит при

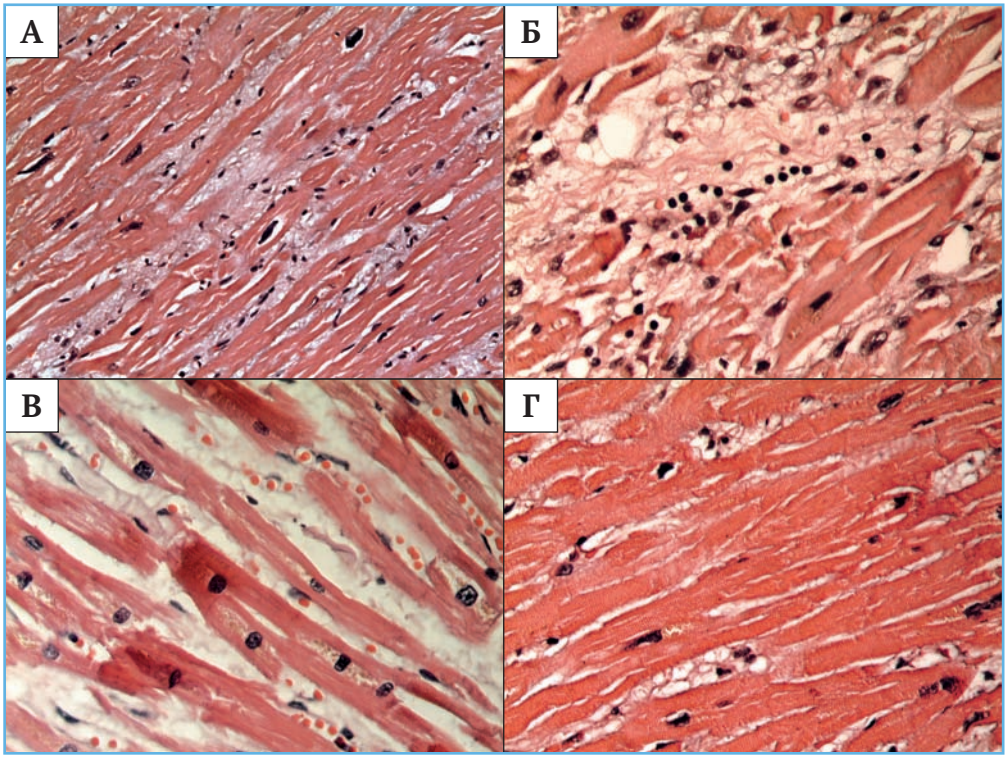


Рисунок 24. Синдром (кардиомиопатия) Такоцубо при COVID-19: ***А*** – мукоидный отек и слабо выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация стромы миокарда, гипертрофия кардиомиоцитов, ***Б*** – базофильный отек и слабо выраженная очаговая лимфо-макрофагальная инфильтрация стромы миокарда, ***В*** – мукоидный отек стромы и контрактурные повреждения с диссоциацией кардиомиоцитов, ***Г*** – отек «криброзного» вида стромы миокарда, подчеркнутый рисунок поперечной исчерченности кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, *А* – ×200, *Б–Г* – ×400

COVID-19, позволяет подтвердить его морфологически. Скопления при этом CD68+ макрофагов в интерстиции миокарда вблизи мелких сосудов может быть ответом на некроз кардиомиоцитов [56]. Этиология миокардита с учетом нередких для COVID-19 коинфекций и иммунных нарушений часто остается нерешенным вопросом.

Тромбоз коронарных артерий, причем, нередко, при отсутствии атеросклероза у лиц молодого возраста, приводит к острому коронарному синдрому – от фатальных желудочковых аритмий до острых инфарктов миокарда.

При COVID-19 высок риск дестабилизации ранее существовавших атеросклеротических бляшек в артериях любой локализации (сердца, головного мозга, кишечника, нижних конечностей). Результатом этого, например, в сердце, является тромбоз коронарных артерий и развитие острого инфаркта миокарда 1 типа. Декомпенсация ранее имевшихся хронических заболеваний сердца, прежде всего ИБС, также типична для COVID-19 [11, 31].

Описаны при COVID-19 случаи стрессовой кардиомиопатии Такоцубо. Полагают, что патогенетическим фактором ее развития является повреждающее действие на кардиомиоциты и микроциркуляторное русло сердца катехоламинов, например, в условиях стресса, хотя в последние годы представления о ее патогенезе расширены. Морфологически син-

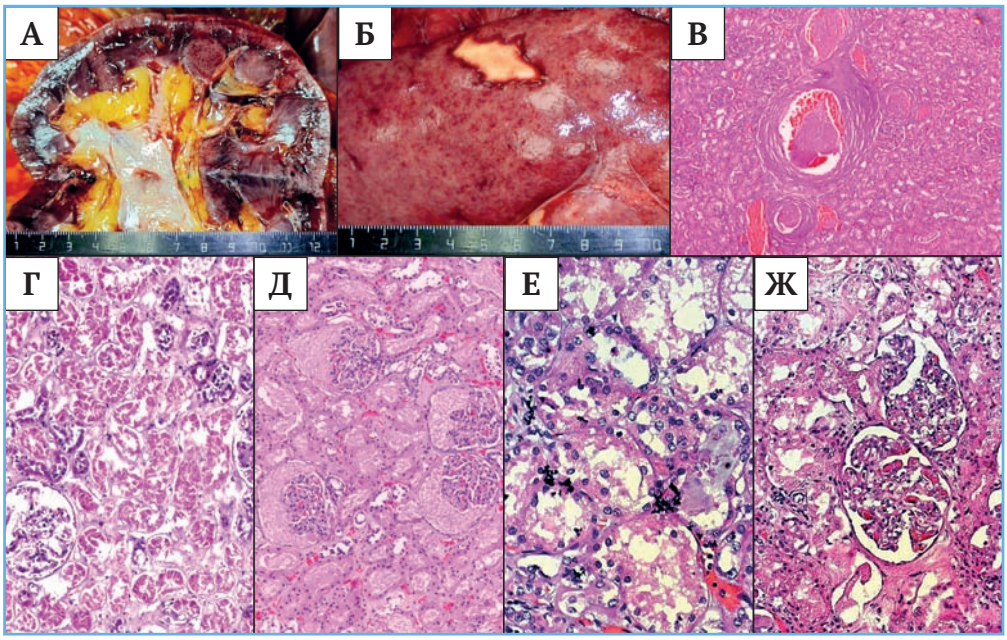


Рисунок 25. Поражение почек при COVID-19: ***А*** – некротический нефроз, ***Б*** – инфаркт почки, ***В*** – тромб в междольковой артерии, ***Г*** – некроз эпителия извитых канальцев, ***Д*** – коллабирующая гломерулопатия с выпотом в полость капсулы клубочков, ***Е*** – специфическое вирусное повреждение эпителия извитых канальцев: белковая дистрофия и некроз эпителиоцитов, образование их симпластов, ***Ж*** – тромбы в расширенных капиллярах клубочков (микроангиопатия); *В–Ж* – окраска гематоксилином и эозином, *В, Д* – ×100, *Г* – ×250, *Е* – ×120, *Ж* – ×400

дром Такоцубо характеризуется мукоидным отеком стромы, нередко со слабо или умеренно выраженной диффузно-очаговой лимфо-макрофагальной инфильтрацией и множественными очаговыми повреждениями кардиомиоцитов (*рис. 24, А–Д*) [15].

Мочевыделительная система. Благодаря аутопсийным и биопсийным исследованиям различные белки и РНК SARS-CoV-2 обнаружены в эпителиальных клетках канальцев и подоцитах клубочков почек. Поврежденные вирусом эпителиальные клетки канальцев могут образовывать многоядерные симпласты. В аутопсийном материале у умерших без признаков шока или сепсиса выявляется белковая, гидропическая дистрофия и некроз эпителия канальцев. Характерны коллабирующий фокальный и сегментарный гломерулосклероз, микроциркуляторные нарушения с тромбозами и инфаркты почек (*рис. 25, А–Ж*). Некротический нефроз также часто развивается при разных проявлениях и осложнениях COVID-19. При COVID-19 могут обостряться или проявляться впервые гломерулонефриты и тубулоинтерстициальный нефрит. У больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом с нефросклерозом характерно снижение функции почек. Возможность поражения слизистой оболочки мочеточников и мочевого пузыря пока обсуждается [11, 31, 73].

Печень. По данным разных авторов, частота поражения печени при COVID-19 составляет от 14 до 53%, а печеночная недостаточность, вплоть до фульминантной, может быть тяжелым осложнением, особенно у больных с ее ранее существовавши-

ми заболеваниями [11, 31, 66, 91]. Репликация SARS-CoV-2 подтверждена в холангиоцитах и эндотелии сосудов портальных трактов, не исключена и в гепатоцитах [59, 63, 80, 82, 85, 88]. Повреждение печени может быть результатом влияния многих факторов – от вирусного или иммунного до гипоксического, циркуляторного, метаболического и лекарственного [5, 62, 80].

По результатам аутопсий практически у всех умерших в разные сроки заболевания диагностируется выраженная жировая (средне- и крупнокапельная) дистрофия печени и различной величины кровоизлияния. У части умерших при тяжелом поражении легких выявляются крупные и субмассивные гипоксические некрозы. Типичны эндотелиопатия и микроангипатия с микротромбами. Тромбоз ветвей печеночной артерии или воротной вены приводит к развитию инфарктов печени. В основном при вирусном, бактериальном или микотическом сепсисе наблюдается реактивный межуточный гепатит слабой или умеренной активности, обычно с внутри- и внеклеточным холестазом. Отдельные авторы описали COVID-ассоциированную холангиопатию, сходную с вторичным склерозирующим холангитом, белковую (гиалиново-капельную) дистрофию гепатоцитов и избыточное отложение в них гранул гликогена. Изучение биоптатов печени позволило подтвердить результаты аутопсий [11, 31, 84, 87, 91] (*рис. 26, А–Е*).

Желудочно-кишечный тракт. Изучение изменений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) привлекало внимание многих исследователей вследствие характерных клинических проявлений COVID-19 и доказательств тропизма SARS-CoV-2 к эпителию слизистой оболочки (как многослойного плоского неороговевающего эпителия пищевода, так и железистого эпителия желудка и кишечника). Изучение патологии ЖКТ на аутопсийном материале затруднено посмертным аутолизом, а количество биопсийных исследований ограничено. Описаны катаральный и геморрагический энтероколит с эндотелиопатией и микроциркуляторными нарушениями. Тромбоз мезентериальных артерий приводит к гангрене кишки (*рис. 27, А–Г*). Имеются отдельные наблюдения очаговых некрозов пищевода, желудка или кишечника, патогенез которых, вероятно, также связан с тромбозами сосудов. Острые язвы ЖКТ, развитие которых обусловлено различными факторами, осложняются перфорацией и кровотечением. Характерно развитие дивертикулита при предшествующем дивертикулезе толстой кишки. Длительное лечение антибактериальными препаратами часто приводит к развитию антибиотик-ассоциированного колита, который может быть причиной летального исхода [11, 31].

Органы иммунной системы. Для органов иммунной системы при COVID-19 характерен чрезвычайно широкий спектр изменений – от выраженного опустошения, сходного с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИД, до гиперплазии преимущественно Т-зависимых зон и угнетения В-зависимых зон (атрофии лимфоидных фолликулов). Морфологические изменения органов иммунной системы зависят от тяжести и распространенности поражения других органов, длительности заболевания и особенностей его лечения, присоединения суперинфекции, особенностей индивидуального иммунного ответа и наличия коморбидных заболеваний. Вероятно прямое поражение SARS-CoV-2 лимфоцитов и моноцитов, вплоть до возможности длительной персистенции в них вируса. Это может быть одной из причин развития иммунных нарушений и генерализации инфекции, а также ее затяжного течения и некоторых проявлений постковидного синдрома [46]. В синусах лимфатических узлов выявлен феномен аутоцитофагии (вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз) (*рис. 28, А, Б*). Селезенка у большинства умерших гиперплазирована, с умеренным или обильным соскобом на разрезе. Встречаются ее ишемические инфаркты при тромбозах селезеночной артерии (*рис. 29, А–Е*) [11, 17, 31, 34].

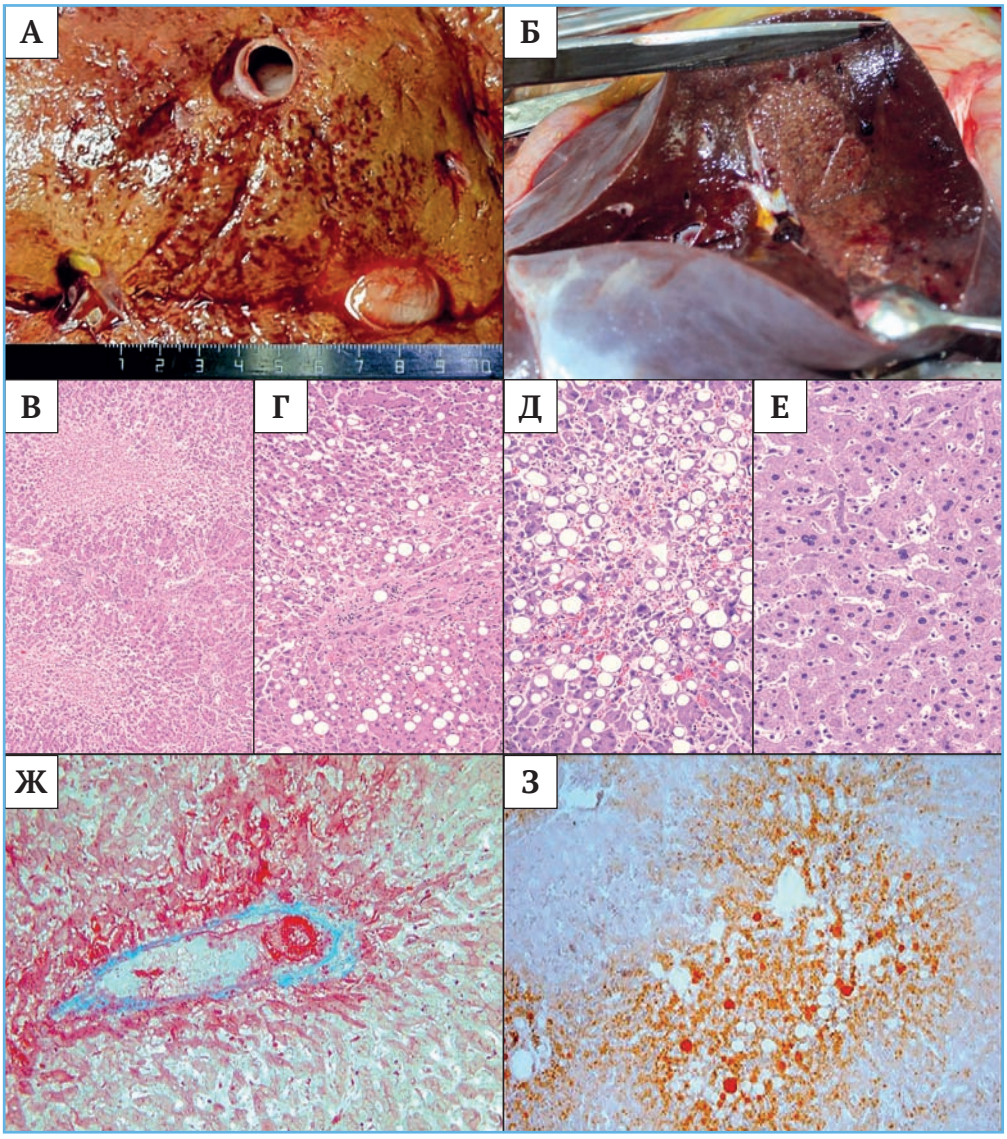


Рисунок 26. Поражение печени при COVID-19: ***А*** – очаговые кровоизлияния и выраженная жировая дистрофия, ***Б*** – жировая дистрофия и гипоксические некрозы, ***В*** – дискомплексация балок гепатоцитов, очаги некроза гепатоцитов центральных отделов долек, ***Г*** – очаговая дискомплексация балок гепатоцитов, крупнокапельная жировая дистрофия и некрозы гепатоцитов, неравномерное полнокровие синусоидов, слабо выраженная лимфо-макрофагальная инфильтрация портального тракта, ***Д*** – дискомплексация балок гепатоцитов, крупнокапельная жировая дистрофия и некрозы гепатоцитов, неравномерное полнокровие синусоидов и расширение пространств Диссе, крупные и двуядерные гепатоциты, характерные для регенераторных изменений или повреждений ДНК при оксидативном стрессе, ***Е*** – внутриклеточное накопление билирубина в гепатоцитах, нити фибрина, активация клеток системы мононуклеарных фагоцитов и расширение пространств Диссе, крупные и двуядерные гепатоциты, ***Ж*** – тромб в центральной вене дольки, ***З*** – средне-, крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов; окраска: *В–Е* – гематоксилином и эозином, *Ж* – MSB по Лендруму, *З* – суданом III; *В* – ×60, *Г, З* – ×120, *Д, Е, Ж* – ×250

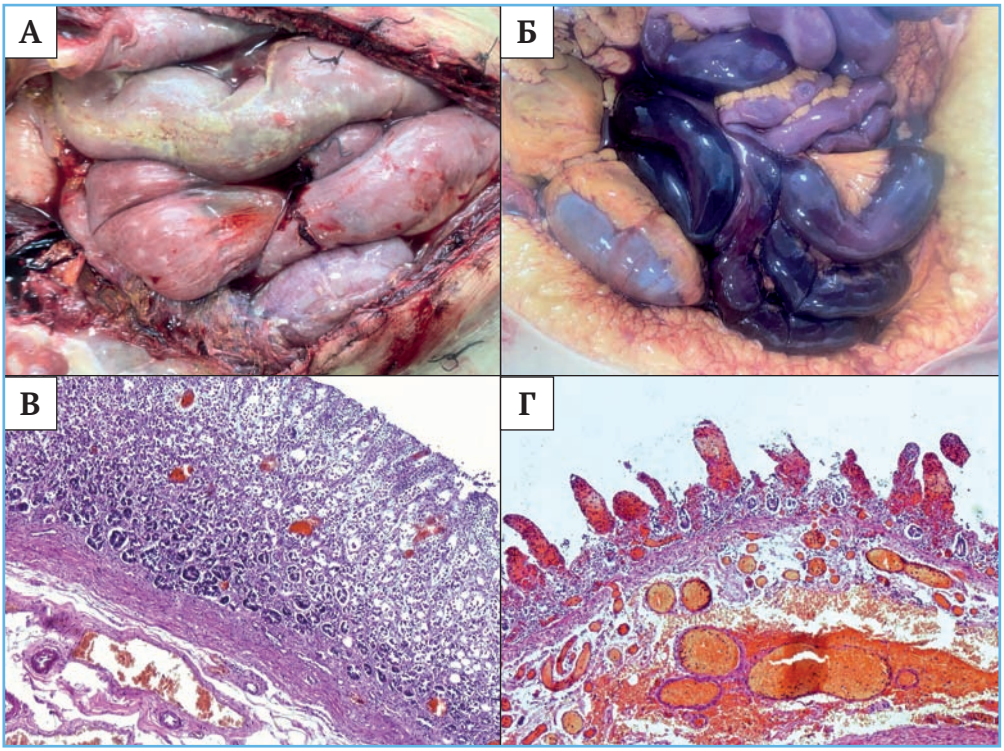


Рисунок 27. Поражение желудка и кишечника при COVID-19: ***А*** – парез кишечника с острыми язвами и перфорациями, фибринозный перитонит, ***Б*** – гангрена тонкой кишки вследствие тромбоза брыжеечных артерий без предшествующего атеросклероза, ***В*** – слизистая оболочка желудка: посмертный аутолиз, диффузная лимфоидная инфильтрация преимущественно поверхностных отделов собственной пластинки, выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, ***Г*** – тонкая кишка: посмертный аутолиз, выраженное полнокровие со сладжами эритроцитов и сливными кровоизлияниями, особенно в единичных сохраненных ворсинах, практически разрушенных, отек слизистого и подслизистого слоев; *В, Г* – окраска гематоксилином и эозином, *А* – ×60, *Б* – ×120

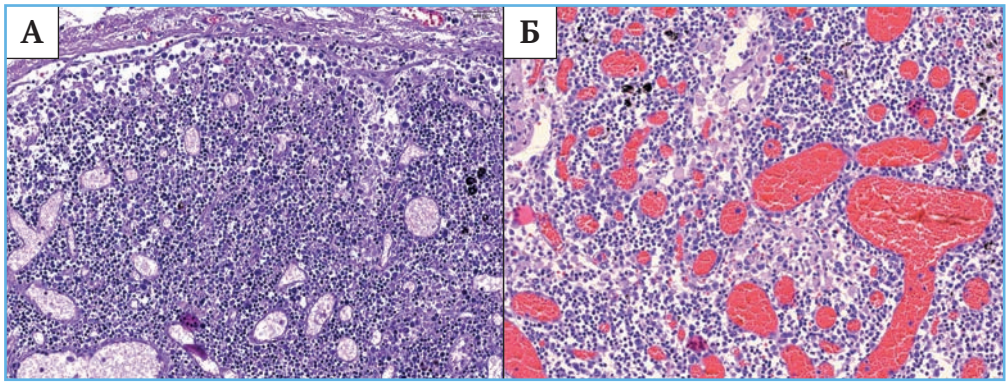


Рисунок 28. Изменения перибронхиального лимфатического узла при COVID-19: ***А*** – редукция фолликулов, скопление лимфоцитов и крупных макрофагов с явлением аутоцитофагии в краевом синусе, полнокровие расширенных сосудов, ***Б*** – опустошение Т-зависимой зоны, выраженное полнокровие микроциркуляторного русла со сладжами эритроцитов и фибрином в просвете сосудов, скопление лимфоцитов и макрофагов в синусах с явлением аутоцитофагии. Окраска гематоксилином и эозином, ×250

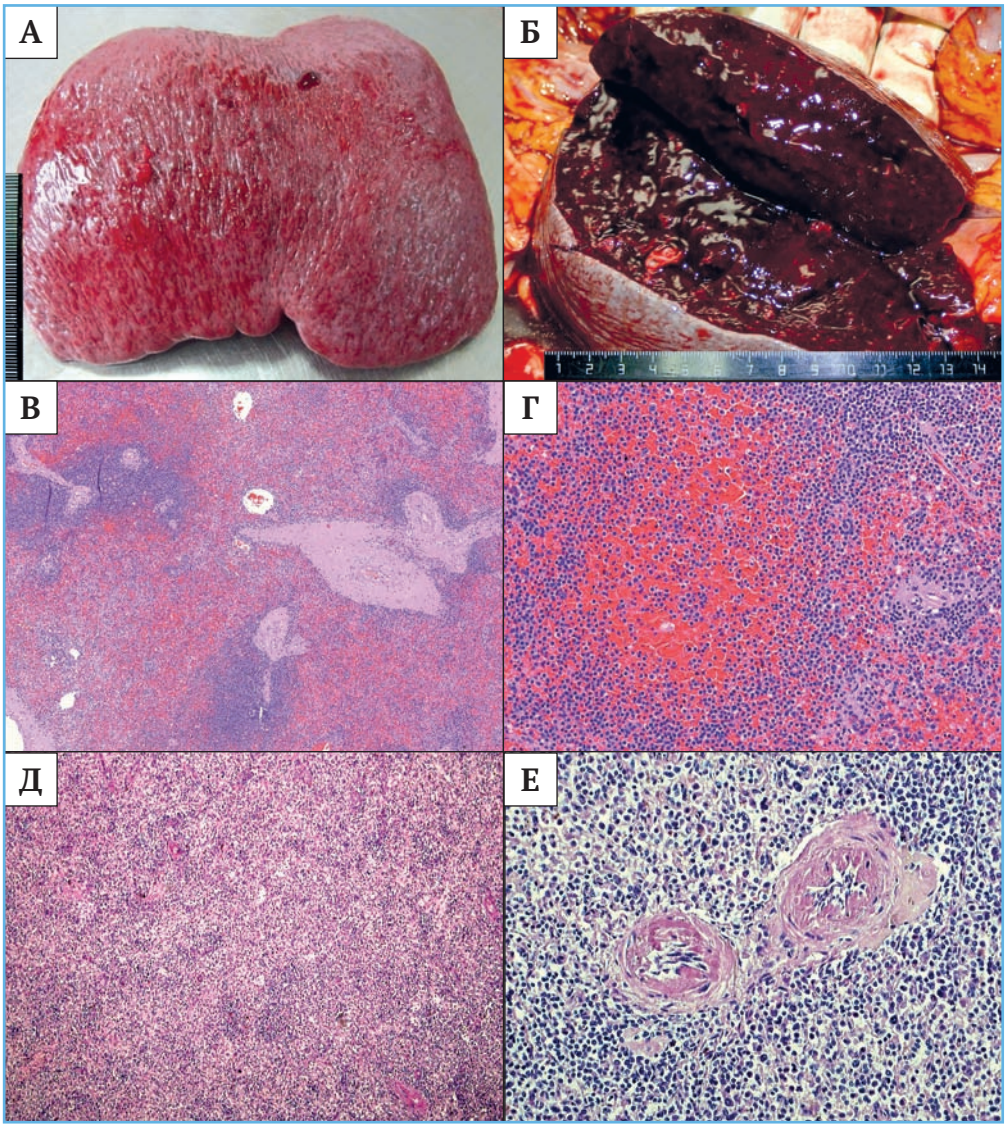


Рисунок 29. Изменения селезенки при COVID-19: ***А, Б*** – гиперплазия селезенки (масса 450 г) с обильным соскобом пульпы при сепсисе, ***В, Г*** – выраженное полнокровие и обширные кровоизлияния красной пульпы, опустошение В-зависимых зон и умеренное развитие Т-зависимых зон лимфоидной ткани; склероз и гиалиноз стенок и сладжи эритроцитов в просвете артерий; окраска гематоксилином и эозином, ***Д*** – выраженное опустошение Т- и В-зависимых зон лимфоидной ткани, слабо выраженный миелоз красной пульпы, ***Е*** – плазматическое пропитывание стенок и повреждение эндотелия центральных артерий; *В–Е* – окраска гематоксилином и эозином, *В* – ×20, *Г, Д* – ×250, *Е* – ×400

Эндокринная система. Возможность репликации SARS-CoV-2 в клетках желез внутренней секреции не доказана, но и не исключена. Для разных органов эндокринной системы характерны эндотелиопатия и микроциркуляторные нарушения. Наблюдаются кровоизлияния и геморрагические некрозы, особенно аденогипофиза и коры надпочечников. Отмечаются повреждения нейронов и клеток глии гипоталамуса, что может нарушать продукцию либеринов. Описан гипофизит с транзиторной гипоталамо-гипофизарной дисфункцией, вторичным гипотиреозом и гипокортицизмом. Возможно развитие или обострение существовавших ранее острого или подострого (де Кервена) тиреоидита, а также аутоиммунных поражений щитовидной железы (аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса). В надпочечниках характерна лимфо-макрофагальная инфильтрация, микроциркуляторные нарушения, кровоизлияния с очагами некроза коры, а в отдельных наблюдениях – васкулит мозгового вещества.

Морфологический субстрат типичной для COVID-19 гипергликемии, впервые выявляемого или более тяжелого течения ранее диагностированного сахарного диабета остается недостаточно изученным. Отсутствуют гистологические изменения островков Лангерганса, хотя показана экспрессия рецепторов АПФ-2 клетками эндо- и экзокринной паренхимы поджелудочной железы. Ее паренхима может повреждаться вследствие микроангиопатии, описаны случаи геморрагического панкреонекроза (*рис. 30, А–Г*) [9, 11, 31, 68].

Репродуктивная система. Продемонстрирована репродукция SARS-CoV-2 в различных клетках яичек. Описаны морфологические признаки орхита, повреждение и снижение количества сперматозоидов. Гранулезные клетки яичников также, вероятно, могут повреждаться, хотя доказательств репликации вируса в ткани яичников и эндометрии не получено [9]. Изучение последов и новорожденных у матерей, во время беременности переболевших COVID-19, показало риск трансплацентарного внутриутробного инфицирования SARS-CoV-2. Изменения, характерные для РНК вирусной инфекции, выявлены в материнской и плодной частях последов. Обнаружены незрелость плаценты, появление клеток с крупными светлыми ядрами, набухание ядер эндотелиальных клеток, а при иммуногистохимическом исследовании в ткани плаценты выявлены нуклеопротеин и белок капсида SARS-CoV-2 [3].

Кожные покровы. Для поражений кожи при COVID-19 характерен широкий полиморфизм изменений (до 27 различных видов) – от геморрагического синдрома до различного вида высыпаний. Гистологически выявляются эндотелиопатия, микроциркуляторные нарушения, а в отдельных наблюдениях – капиллярит [77].

Другие органы и системы. Описаны разнообразные поражения костно-суставной и мышечной систем, которые иногда могут имитировать ревматические болезни. При этом обостряются ранее существовавшие заболевания костно-суставной и мышечной систем. Наблюдаются (как в острый период инфекции, так и в разные сроки после выздоровления) реактивные артрит, асептический некроз головки бедренной кости [57, 74] и миозит, однако специфические аутоантитела не выявляются [49, 89, 90], у отдельных больных диагностируется рабдомиолиз неясного патогенеза [52].

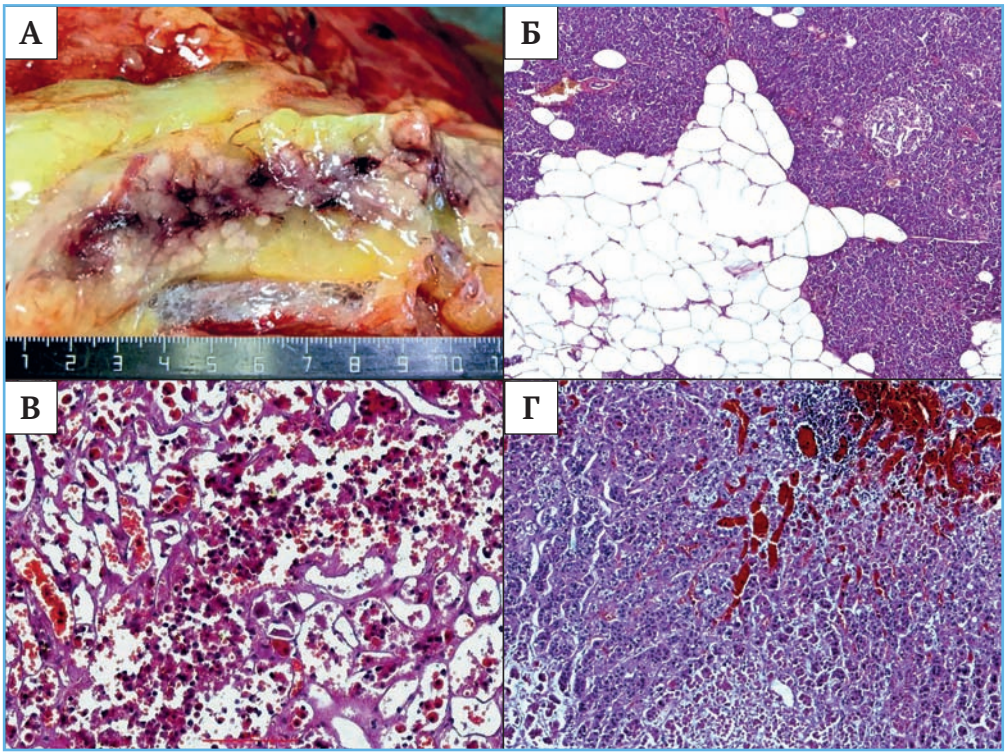


Рисунок 30. Поражения поджелудочной железы (*А, Б*), аденогипофиза (*В*) и надпочечников (*Г*) при COVID-19: ***А*** – атрофия и липоматоз, сливные кровоизлияния с развитием геморрагического некроза, ***Б*** – липоматоз стромы и паренхимы, умеренная атрофия экзокринной паренхимы, полнокровие микроциркуляторного русла со сладжами эритроцитов, гипертрофия островка Лангерганса, ***В*** – выраженное полнокровие сосудов микроциркуляторного русла со сладжами эритроцитов, диапедезными и сливными кровоизлияниями, некроз аденоцитов, отсутствие коллоида, ***Г*** – выраженное полнокровие микроциркуляторного русла с очаговым кровоизлиянием, лимфоидная инфильтрация на границе сетчатой зоны коры и мозгового вещества; *Б–Г* – окраска гематоксилином и эозином, *Б* – ×120, *В, Г* – ×250

Заключение

В главе обобщен уникальный отечественный опыт изучения патологической анатомии COVID-19 на материале нескольких тысяч аутопсий умерших в остром периоде и в отдаленные сроки заболевания, как взрослых, так и детей. При тяжелом течении заболевания основным органом-мишенью являются легкие, хотя нередко не менее выраженные изменения обнаруживаются и в других органах, причем у части умерших именно они становятся причиной летального исхода. Кроме того, для COVID-19 характерна декомпенсация ранее существовавших хронических заболеваний. Патологоанатомические изменения легких характерны, но не специфичны для COVID-19 и характеризуются развитием ДАП и выраженного поражения сосудистого русла. Для уточнения особенностей патологических изменений многих органов важно расширение биопсийных исследований, так как результаты аутопсийных

ограничены наиболее тяжелыми формами этого заболевания, приведшими к летальному исходу, нередко в сочетании с суперинфекцией и коморбидными заболеваниями, последствиями терапевтического патоморфоза, а также посмертным аутолизом. Патологическая анатомия легких форм течения COVID-19, не приводящих к летальному исходу, в частности изолированного поражения верхних дыхательных путей, а также патоморфологические особенности проявлений новой коронавирусной инфекции в зависимости от генотипа SARS-CoV-2 изучены пока недостаточно. Патогенез многих морфологически выявляемых изменений остается не ясным и, вероятно, может быть результатом влияния многих факторов – от вирусного или иммунного до гипоксического, циркуляторного, метаболического и лекарственного, а также быть следствием бактериальной и микотической суперинфекции.

Литература

1. Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС-синдром. 2-е изд., перераб. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 96 с.
2. Вашукова М.А., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю., Барам Д.В., Фадеев А.В., Комиссарова К.С., Комиссаров А.Б., Лиознов Д.А. Клинико-патологический анализ летальных исходов в зависимости от генотипа коронавируса SARS-COV-2. Журнал инфектологии. 2022; 14 (3): 96-104. doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-3-96-104.
3. Вашукова М.А., Цинзерлинг В.А., Семенова Н.Ю., Луговская Н.А., Наркевич Т.А., Суханова Ю.В. Возможна ли перинатальная COVID-19: первые результаты. Журнал инфектологии. 2020; 12 (3): 51-55. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-3-51-55.
4. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf.
5. Вялов С.С., Гилюк А.В. Поражение печени и желчевыводящих путей, индуцированное коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Терапия. 2022; 8 (6):.140-150. DOI: https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.6.140-150.
6. Евдокименко А.Н., Ануфриев П.Л., Каниболоцкий А.А., Келли Е.И. Инвазия и персистенция SARS-CoV-2 в центральной нервной системе: взгляд нейроморфолога. Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022; 2: 49-55. DOI: 10.24412/2226-079X-2022-12434.
7. Ермола Ю.А., Галышевская А.А., Давыдова А.А., Бекетов А.А., Макалиш Т.П., Кривенцов М.А. Поражение миокарда у пациентов с COVID-19: серия аутопсийных случаев. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022; 11(4): 59–69. doi.org/10.31088/CEM2022.11.4.59-69.
8. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. Клиническая практика. 2020; 11 (2): 21–37. doi: 10.17816/clinpract34849.

9. Задумина Д. Н., Скворцов В. В., Штонда Д. А. Влияние новой коронавирусной инфекции на эндокринную систему. Лечащий Врач. 2023; 3(26): 7-13. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.001.
10. Зайратьянц О.В., Малявин А.Г., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалев Л.М., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели. Терапия. 2020; 6 (5): 35-46. doi.org/10.18565/therapy.2020.5.35-46.
11. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Михалёва Л.М., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий. Судебная медицина, 2020; 6(4):10-24. doi.org/10.19048/fm340.
12. Зайратьянц О.В., Черняев.А.Л., Чучалин А.Г., Полянко Н.И., Келли Е.И., Рогов К.А., Михалева Л.М., Трусов А.Е., Самсонова М.В., Поминальная В.М. Патоморфология легких при тяжелой форме гриппа А(H1N1). // Анестезиология и реаниматология. 2010;3: 25-29. https://library.ngmu.ru/search/view?mfn=5005&irbisBase=JORN.
13. Зарубин Е.А., Коган Е.А. Патогенез и морфологические изменения в легких при COVID-19. Архив патологии. 2021; 83(6):54-59. DOI: 10.17116/patol20218306154.
14. Зарубин Е.А., Коган Е.А., Жарков Н.В., Авдалян А.М., Проценко Д.Н. Клинико-морфологический анализ поражения легких с определением клеточной локализации белков вируса SARS-COV-2 в летальных случаях COVID-19. Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского. 2023; 11(1): 54-63. doi.org/10.33029/2308-1198-2023-11-1-54-63.
15. Кактурский Л.В., Михалева Л.М., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В., Курилина Э.В., Комлев А.Е. Синдром Такоцубо (стресс-индуцированная кардиомиопатия). Архив патологии. 2021; 83(1): 5–11. DOI: 10.17116/patol2021830115.
16. Каниболоцкий А.А., Зайратьянц О.В. Морфологические особенности поражения головного мозга при тяжелом течении COVID-19. Клиническая практика. 2023; 14(1): 21–30. DOI:10.17816/clinpract176827.
17. Ковригина А.М., Шаламова Е.А., Березовский Ю.С. и др. Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика изменений лимфатических узлов у умерших от COVID-19 по данным аутопсий. Клиническая и экспериментальная морфология. 2020;9(4):12–23. DOI: https://doi.org/10.31088/CEM2020.9.4.12-2318.
18. Коган Е.А., Демура С.А., Березовский Ю.С., Эргешов А.Э., Голухова Е.З., Рыбка М.М., Шигеев С.В. Формы-фазы патологических изменений в легких при новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Вестник ЦНИИТ. 2020; 4: 49–63. DOI: https://doi.org/10.7868/S2587667820040068.
19. Коган Е.А., Куклева А.Д., Березовский Ю.С., Благова О.В., Жарков Н.В., Айнетдинова Д.Х., Демяшкин Г.А. Клинико-морфологическая характеристика SARS-COV-2-ассоциированного миокардита, подтвержденного наличием РНК и белков вируса в ткани миокарда. Архив патологии. 2021; 83(4): 5-13. DOI: 10.17116/patol2021830415.
20. Конторщиков А.С., Кунижева М.А., Батракова Е.П., Джафарова З.Б., Васюкова О.А., Карпушов С.А., Варясин В.В., Бережная Э.Э., Кактурский Л.В., Михалева Л.М. Клинико-морфологические особенности патологии миокарда и тромботической микроангиопатии у пациентов с COVID-19. Клиническая и экспериментальная морфология. 2024; 13(1): 14-23. DOI: https://doi.org/10.31088/CEM2024.13.1.14-23.
21. Конторщиков А.С., Михалёва Л.М., Шарафетдинова М.А., Васюкова О.А., Козлов И.С., Вандышева Р.А., Кактурский Л.В. Клинико-лабораторные и патоморфологические особенности лёгких у пациентов, перенесших вирусную пневмонию COVID-19. Архив патологии. 2024; 86 (1): 27-35. DOI: 10.17116/patol20248601127.

22. Крюков Е.В., Жданов К.В., Козлов К.В., Кравцов В.Ю., Мальцев О.В., Сукачев В.С., Миклуш П.И., Соколова М.О., Шарабханов В.В. Глушаков Р.И., Дворянчиков В.В., Ачба Р.Р., Тришкин Д.В., Азаров И.И. Электронно-микроскопические изменения слизистой оболочки носоглотки у пациентов с COVID-19 в зависимости от клинической формы и периода заболевания. Журнал инфектологии. 2021; 13(2): 5-13. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-5-13.
23. Медеулова А.Р., Жапар К.А., Кусаинова Д.Г. Механизмы нарушения обоняния при COVID-19: систематический обзор // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022; 11(2): 8–13. DOI: https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-2-8-1324.
24. Миокардиты. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. Доступно по ссылке: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Miokardit.pdf.
25. Mikhaleva L.M., Cherniaev A.L., Samsonova M.V., Zayratyants O.V., Kakturskiy L.V., Vasyukova O.A., Birukov A.E., Kontorshchikov A.S., Sorokina A.V., Sinelnikov M.Y. Pathological Features in 100 Deceased Patients With COVID-19 in Correlation With Clinical and Laboratory Data. Pathol. Oncol. Res. 2021; 27:1609900. DOI: 10.3389/pore.2021.160990026.
26. Mikhaleva L., Gioeva Z., Varyasin V., Berezhnaja E., Vandysheva R., Gutyrchik N., Pechnikova V., Kontorshchikov A., Midiber K., Kakturskij L. Pathomorphological Features of the Novel Coronavirus Disease in Patients with Systemic Amyloidosis. Biomedicines. 2023; 11(10):2811. https://doi.org/10.3390/biomedicines1110281127.
27. Mikhaleva L.M., Zayratyants O.V., Vasyukova O.A., Mednikov G.N. Lung Lesions in 4 Pregnant Women with Severe COVID-19 – Autopsy Case. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203:A2011. Online Abstracts Issue. Internet address: www.atsjournals.org28.
28. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), организация работы патологоанатомической службы: методические рекомендации / составители: О.В. Зайратьянц, Л.М. Михалева, О.Д. Мишнев [и др.]. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2022 – 49 с. https://niioz.ru/upload/iblock/bd9/bd9850e1e07665c 79f21d45ec0fb7804.pdf29.
29. Пархоменко Ю.Г., Черняев А.Л., Ведяпин П.А., Мозгалева Н.В., Омарова Ж.Р., Тишкевич О.А., Гомзикова Е.А., Самсонова М.В., Жиленкова А.С., Лебедин Ю.С. Изменения легких при сочетании ВИЧ-инфекции и COVID-19. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022; 11(2): 71-77. DOI: https://doi.org/ 10.31088/CEM2022.11.2.71-7730.
30. Патологическая анатомия легких при COVID-19. Атлас. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М. Под общей ред. О.В. Зайратьянца. Москва; Рязань; Издательство ГУП РО «Рязанская областная типография», 2020. 52 с., ил. http://www.patolog.ru/news/atlas-patologicheskaya-anatomiya-legkih-pri-covid-1931.
31. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М., Калинин Д.В. Под общей ред. О.В.Зайратьянца. Москва, ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. 140 с., ил. https://niioz.ru/news/v-niiozmm-dzm-izdan-atlas-patologicheskaya-anatomiya-covid-19/.
32. Рамазанов Г.Р., Шарифов Р.А.О., Ахматханова Л.Х.-Б., Коригова Х.В., Магомедов Т.А., Каниболоцкий А.А., Петриков С.С. Вирус-ассоциированная некротизирующая диссеминированная острая лейкоэнцефалопатия. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2022; 21(4): 35–43. DOI: 10.37903/vsgma.2022.4.5 EDN: OORQPG.
33. Родионов В.Э., Авдалян А.М., Коновалов Д.М., Борискин Н.В., Тюрин И.Н., Проценко Д.Н., Зайратьянц О.В., Филипенко М.Л., Оскорбин И.П., Корюков М.А. Особенности

клеточного состава воспалительного инфильтрата в разные фазы диффузного альвеолярного повреждения легких при COVID-19. Архив патологии. 2022; 84 (3): 5-13. DOI: 10.17116/patol202284031534.

34. Сомова Л.М., Коцюрбий Е.А., Дробот Е.И. и др. Патоморфология лимфатических узлов в случаях тяжелой инфекции, вызванной SARS-CoV-2, наблюдавшихся в Приморском крае. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(4):16–24. DOI: 10.31088/CEM2022.11.4.16-24.
35. Самсонова М.В., Белоцерковская М.М., Черняев А.Л., Талалаев А.Г., Омарова Ж.Р., Лебедин Ю.С. Цитокиновый шторм при COVID-19: аутопсийное наблюдение. Практическая пульмонология. 2021; (3): 51-57. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12422.
36. Самсонова М.В., Конторщиков А.С., Черняев А.Л., Михайличенко К.Ю., Михалева Л.М., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. Пульмонология. 2021; 31 (5): 571–579. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-57937.
37. Самсонова М.В., Михалева Л.М., Зайратьянц О.В., Варясин В.В., Быканова А.В., Мишнев О.Д., Березовский Ю.С., Тишкевич О.А., Гомзикова Е.А., Черняев А.Л., Хованская Т.Н. Патология легких при COVID-19 в Москве. Архив патологии. 2020; 82(4): 32–40. DOI: 10.17116/patol2020820413238.
38. Самсонова М.В., Черняев А.Л., Омарова Ж.Р., Першина Е.А., Мишнев О.Д., Зайратьянц О.В., Михалева Л.М., Калини Д.В., Варясин В.В., Тишкевич О.А., Виноградов С.А., Михайличенко К.Ю., Черняк А.В. Особенности патологической анатомии легких при COVID-19. Пульмонология. 2020; 30(5): 519–532. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-519-532.
39. Тодоров С.С., Казьмин А.С., Дерибас В.Ю., Тодоров С.С. (мл.). Патологическая анатомия поражения сосудов легких при COVID-19. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(2):6–12. DOI: https://doi.org/10.31088/CEM2022.11.2.6-1240.
40. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В., Исаков А.Н., Луговская Н.А., Наркевич Т.А., Суханова Ю.В., Семенова Н.Ю., Гусев Д.А. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Журнал инфектологии. 2020; 12(2): 5-11 DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-1141.
41. Zinserling V.A., Semenova N.Y., Bikmurzina A.E., Kruglova N.M., Rybalchenko O.V., Markov A.G. SARS-CoV-2-induced pathology – relevance to COVID-19 pathophysiology. Pathophysiology. 2022; 29(2): 281–297. doi: 10.3390/pathophysiology29020021.
42. Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Полянко Н.И., Келли Е.И., Рогов К.А., Михалева Л.М., Чарторижская Н.Н., Трусов А.Е., Самсонова М.В., Чучалин А.Г. Патологическая анатомия гриппа A/H1N1. Архив патологии. 2010: 72(3): 3-6. http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=22475143.
43. Чучалин А.Г., Черняев А.Л., Зайратьянц О.В., Келли Е.И., Рогов К.А., Михалева Л.М., Трусов А.Е., Самсонова М.В., Чарторижская Н.Н. Патологическая анатомия легких при гриппе A(H1N1), по данным аутопсий. Пульмонология. 2010; 1: 5-11. https://journal.pulmonology.ru/pulm/article/viewFile/1610/1026.
44. Шойхет Я.Н., Лепилов А.В., Мотин Ю.Г., Бочкарев А.П. Морфоструктурные варианты клеточно-стромальных взаимодействий в очаге деструкции при острых абсцессах и гангрене легкого в связи с процессами фибринообразования и фибриностабилизации. Пульмонология. 2008;(1):75-80. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-1-75-8045.
45. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(2):120–128. doi: 10.1056/NEJMoa201543246.

46. Angioni R., Bonfanti M., Caporale N., et al. RAGE engagement by SARS-CoV-2 enables monocyte infection and underlies COVID-19 severity Cell Reports Medicine. 2023;4(11):101266. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101266. Epub 2023 Nov 8.
47. Barton L.M. Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. Am. J. Clin. Pathol. 2020;153(6):725-733. doi: 10.1093/ajcp/aqaa062.
48. Basso C., Calabrese F., Angelini A., Carturan E., Thiene G. Classification and histological, immunohistochemical, and molecular diagnosis of inflammatory myocardial disease. Heart Fail Rev. 2013;18(6):673-81. doi: 10.1007/s10741-012-9355-6.
49. Beydon M., Chevalier K., Al Tabaa O., et al. Myositis as a manifestation of SARS-CoV-2. Ann Rheum Dis. 2021;80(3):e42. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217573. Epub 2020 Apr 23.
50. Bryche B., St Albin A., Murri S., et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. Brain Behav Immun. 2020:89:579-586. doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.032. Epub 2020 Jul 3.
51. Buja L.M., Wolf D.A., 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. Cardiovascular Pathology. 2020:48:107233. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107233. Epub 2020 May 7.
52. Chan K.H., Farouji I., Abu Hanoud A., Slim J. Weakness and elevated creatinine kinase as the initial presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Am J Emerg Med. 2020;38(7):1548.e1-1548.e3. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.015. Epub 2020 May 1153.
53. Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection. COVID-19 Treatment Guidelines. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinicalspectrum/; 2022, September 26 (accessed 14.01.23).
54. Escher F., Pietsch H., Aleshcheva G., et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2440-2447. doi: 10.1002/ehf2.12805. Epub 2020 Jun 1255.
55. Fox S.E., Akmatbekov A., Harbert J.L., Li G., Brown J.Q., Heide P.S.V. Pulmonary and cardical pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orlean. Lancet Respir Med. 2020;8(7):681-686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5. Epub 2020 May 27.
56. Fox S.E., Falgout L., Vander Heide R.S. COVID-19 myocarditis: quantitative analysis of the inflammatory infiltrate and a proposed mechanism. Cardiovasc Pathol. 2021:54:107361. doi: 10.1016/j.carpath.2021.107361. Epub 2021 Jun 24.
57. Gasparotto M., Framba V., Piovella C., Doria A., Iaccarino L. Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. Clin Rheumatol. 2021;40(8):3357-3362. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1. Epub 2021 Feb 15.
58. Ghadri J.R., Wittstein I.S., Prasad A., et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. Eur Heart J. 2018;39(22):2032-2046. doi: 10.1093/eurheartj/ehy076.
59. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
60. Ho J.S., Sia C.H., Chan M.Y., Lin W., Wong R.C. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. Heart Lung. 2020;49(6):681-685. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013. Epub 2020 Aug 20.
61. Hua Su , Ming Yang, Cheng Wan., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. S. Hua. Kidney International. 2020;98(1):219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003. Epub 2020 Apr 9.

62. Ji D., Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. J Hepatol. 2020;73(2):451-453. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044. Epub 2020 Apr 8.
63. Jothimani D., Venugopal R., Abedin M.F. et al. COVID-19 and the liver. J Hepatol. 2020;73(5):1231-1240. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.006. Epub 2020 Jun 15.
64. Kang Y., Chen T., Mui D., et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. Heart . 2020;106(15):1132-1141. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317056. Epub 2020 Apr 30.
65. Kariyanna P.T., Sutarjono B., Grewal E., et al. A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. American Journal of Medical Case Reports. 2020; 8(9): 299-305. DOI: 10.12691/ajmcr-8-9-11.
66. Kukla M., Skonieczna-Zydecka K., Kotfis K. et al. COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury-systematic review of the existing literature. J Clin Med. 2020;9(5):1420. doi: 10.3390/jcm9051420.
67. Lala A., Kipp W., Johnson K.W., et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. J Am Coll Cardiol. 2020;76(5):533-546. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.007. Epub 2020 Jun 8.
68. Liu F., Long X., Zhang B. et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(9):2128-2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040. Epub 2020 Apr 22.
69. Long B., Brady W.J., Koyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. Am J Emerg Med. 2020;38(7):1504-1507. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.048. Epub 2020 Apr 18.
70. Liu Q., Wang R.S., Qu G.Q., et al. Gross examination report of a COVID-19 death autopsy. Fa Yi Xue Za Zhi. 2020;36(1):21-23. doi: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005. Epub 2020 Feb 25.
71. Mariscal A.P., Zamarrón De Lucas E., Álvarez-Sala W.R. Imágenes quísticas pulmonares en paciente con infección por SARS-CoV-2. Med Clin (Barc). 2020;155(7):325. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.015. Epub 2020 Jun 25.
72. Merrill J.T., Erkan D., Winakur J., James J.A. Emerging evidence of a COVID-19 thrombotic syndrome has treatment implications. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(10):581-589. doi: 10.1038/s41584-020-0474-5. Epub 2020 Jul 30.
73. Oliveira P., Cunha K., Neves P., et al. Renal Morphology in Coronavirus Disease: A Literature Review. Medicina (Kaunas). 2021;57(3):258. doi: 10.3390/medicina57030258.
74. Ono K., Kishimoto M., Shimasaki T., et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. RMD Open. 2020;6(2):e001350. doi: 10.1136/rmdopen-2020-00135075.
75. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: Imaging features. Radiology. 2020;296(2):E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187. Epub 2020 Mar 31.
76. Scher F., Pietsch H., Aleshcheva G., et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2440-2447. doi: 10.1002/ehf2.12805. Epub 2020 Jun 12.
77. Schwartzberg L.N., Advani S., Clancy D.C., Lin A., Jorizzo J.L. A systematic review of dermatologic manifestations among adult patients with COVID-19 diagnosis. Skin Health Dis. 2021;1(2):e20. doi: 10.1002/ski2.20. Epub 2021 Mar 19.
78. Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioli A., et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. Nature. 2022;612(7941):758-763. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y. Epub 2022 Dec 14.

79. Varga S. Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in CoVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21.
80. Wang Y., Liu S., Liu H. et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. J Hepatol. 2020;73(4):807-816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002. Epub 2020 May 11.
81. Wichmann D., Sperhake J., Litgehetmann M., et al.. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Ann Intern Med. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%22Ann+Intern+Med%22%5Bjour%5D&sort=date&sort_order=deschttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog?term=%22Ann+Intern+Med%22%5BTitle+Abbreviation%5D2020;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003. Epub 2020 May 6.
82. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. COVID-19 and the digestive system. J Gastroenterol Hepatol. 2020;35(5):744-748. doi: 10.1111/jgh.15047. Epub 2020 Apr 19.
83. World Health Organization. Living guidance for clinical management of COVID-19. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/349321/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.2-eng.pdf; 2021 (accessed 14.01.23)84.
84. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., et al.. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir. Med. 2020;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. Epub 2020 Feb 18.
85. Yang L., Han Y., Nilsson-Payant B.E. et al. A human pluripotent stem cell-based platform to study SARS-CoV-2 tropism and model virus infection in human cells and organoids. Cell Stem Cell. 2020;27(1):125-136.e7. doi: 10.1016/j.stem.2020.06.015. Epub 2020 Jun 1986.
86. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020;49(5):411-417. doi:10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
87. Yu, D., Du, Q., Yan, S. et al. Liver injury in COVID-19: clinical features and treatment management. Virol J. 2021;18(1):121. doi: 10.1186/s12985-021-01593-1.
88. Zanon M., Neri M., Pizzolitto S., Radaelli D., Concato M., Peruch M., D'Errico S. Liver pathology in COVID-19 related death and leading role of autopsy in the pandemic. World J Gastroenterol. 2023; 29(1): 200-220 Published online Jan 7, 2023. doi: 10.3748/wjg.v29.i1.200.
89. Zhang H., Charmchi Z., Seidman R.J., et al COVID-19-associated myositis with severe proximal and bulbar weakness. Muscle Nerve. 2020;62(3):E57-E60. doi: 10.1002/mus.27003. Epub 2020 Jul 3.
90. Zhang Q., Shan K.S., Minalyan A., O'Sullivan C., Nace T. A rare presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) induced viral myositis with subsequent rhabdomyolysis. Cureus. 2020;12(5):e8074. doi: 10.7759/cureus.8074.
91. Zhang Y., Zheng L., Liu L., Zhao M., Xiao J., Zhao Q. Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city. Liver Int. 2020;40(9):2095-2103. doi: 10.1111/liv.14455. Epub 2020 Apr 28.

Вернуться к содержанию

5.3. Морфологические особенности поражения органов и тканей в разные периоды коронавирусной инфекции

Митрофанова Любовь Борисовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИЛ патоморфологии, заведующая кафедрой патологической анатомии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0735-7822

Макаров Игорь Александрович, к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, E ORCID: 0000-0001-6175-8403

Воробьева Ольга Михайловна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с клиникой ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1349-7349

Горшков Андрей Николаевич, к.б.н., заведующий лабораторией внутриклеточного сигналинга и транспорта, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2303-1144

Михайлова Арина Алексеевна, младший научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, аспирант кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6066-3525

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., доцент, руководитель лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, главный научный сотрудник, профессор кафедры внутренних болезней ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1547-0123

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, заведующая НИО артериальной гипертензии, заведующая кафедрой организации управления и экономики здравоохранения ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0001-8169-7812

Шляхто Евгений Владимирович, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России по Северо-Западному, Южному, Северо-Кавказскому, Приволжскому федеральным округам, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заслуженный деятель науки Российской Федерации, ORCID: 0000-0003-2929-0980

Введение

Хотя начальные симптомы COVID-19 часто связаны с поражением дыхательной системы, в настоящее время показано, что вирус может также вызвать нарушения со стороны других систем органов, поэтому в настоящее время COVID-19 считают системным заболеванием [1].

Системный эффект новой коронавирусной инфекции может наблюдаться как в результате прямой вирусной инфекции, так и в результате косвенных поврежде-

ний, связанных с воспалительными процессами, активацией эндотелия и микроваскулярным тромбозом. Степень повреждения органов зависит от многих факторов, включая количество вируса в организме, иммунный ответ хозяина и наличие сопутствующих заболеваний. Взаимодействие вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) или с CD26/dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) рецептором является одним из главных механизмов проникновения вируса в клетку и ее последующего повреждения. Широкая распространенность АПФ2 и CD26 на клетках и тканях человека обусловливает возможность системного поражения органов, включая сердце, печень, мозг, щитовидную железу, поджелудочную железу и почки [2, 3].

По результатам многих исследований, вторая и последующие волны COVID-19 протекают более легко, чем первая, и сопровождаются меньшей летальностью среди госпитализированных пациентов [4, 5]. Однако, несмотря на это, в настоящее время еще нет данных с высокой доказательной базой о морфологических особенностях различных волн COVID-19.

Исследование, проведенное в Центре им. В.И. Алмазова в период пандемии новой коронавирусной инфекции, позволило оценить клинико-морфологические данные миокарда, щитовидной железы и поджелудочной железы умерших пациентов и сравнить полученные результаты в разные волны COVID-19.

В I период исследования был получен материал от 77 пациентов (34 женщины и 43 мужчины с медианой возраста 71 (66; 76) год), причиной смерти которых стала острая дыхательная недостаточность вследствие респираторного дистресс-синдрома взрослых, развившегося на фоне двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии в течение от 1 до 57 суток от момента поступления в стационар, в первую волну COVID-19 в апреле – июле 2020 г. Медианное количество койко-дней – 14 (11; 16). Все секвенированные образцы этого периода были отнесены к линии B.1 и ее подлиниям COVID-19 [6].

Также в исследование были включены данные 119 пациентов (63 женщины и 56 мужчин в возрасте 74 (71, 80) лет), погибших от острой дыхательной недостаточности вследствие респираторного дистресс-синдрома взрослых, развившегося на фоне двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии от COVID-19 в декабре 2020 г. – феврале 2021 г. В среднем умершие от новой коронавирусной инфекции пациенты поступали на 7-й день (4; 9) от возникновения симптомов заболевания и умирали на 19-й день (13; 26) от момента возникновения симптомов, медианное количество койко-дней – 12 (11; 15). В течение указанного периода наблюдения в г. Санкт-Петербурге были выявлены и подтверждены две российских эндемичных линии вируса – линии B.1.397 и B.1.317 COVID-19. Alpha VOC (B.1.1.7) и другая линия – AT.1, с большой вероятностью возникшая в Санкт-Петербурге. Обе линии были обнаружены впервые в феврале 2021 г.

В дальнейшем были проанализированы аналогичные аутопсийные случаи 78 пациентов (48 женщин и 30 мужчин в возрасте 72 (68, 76) лет), умерших в июне – августе 2021 г. В среднем умершие от новой коронавирусной инфекции пациенты поступали на 8-й день (6; 10) от возникновения симптомов заболевания и умирали на 21-й день (14; 26) от момента возникновения симптомов. Медианное количество койко-дней – 13 (9; 15). В этот период в г. Санкт-Петербурге наблюдалась только линия B.1.617.2 (Delta VOC) COVID-19.

В марте 2022 г. были проанализированы 2 аутопсийных случая смерти от острого респираторного дистресс-синдрома на фоне двусторонней полисегментарной

вирусной бронхопневмонии на сроке 7 и 45 дней госпитализации. На 7-е сутки умерла женщина 88 лет, на 45-е сутки – мужчина 79 лет. В этот период в Санкт-Петербурге выявлялся только Omicron вариант COVID-19 (линия B.1.1.529).

Следует отметить тот факт, что никто из пациентов I, II и IV периодов наблюдения не был привит вакциной против COVID-19. Из 78 пациентов III периода 4 пациента были впервые привиты компонентом российской вакцины «GAM-COVID-Vac» (векторная вакцина на основе аденовируса и встроенного гена Spike-белка) и 3 больных – двумя компонентами этой вакцины с интервалом введения вакцины через 3 недели.

При анализе истории болезней всех 276 пациентов установлено, что все случаи инфицирования были подтверждены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) после обратной транскрипции (RT-PCR) в мазке из носа и зева при жизни и в тканях трахеи, бронха и легких посмертно (нативный материал). Также в образцах от пациентов с подтвержденным иммуногистохимическим миокардитом содержание геномной РНК SARS-CoV-2 измерялось с использованием капельной цифровой ПЦР после обратной транскрипции (RT-ddPCR, двухэтапный) в соответствии с рекомендациями Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) (для гена N) и исследовательской лаборатории Charite (для гена E) [7, 8].

В 98% случаев при поступлении проводилась компьютерная томография (на томографе Somatom Defenition, 128 срезов, Siemens) и стандартное лабораторное обследование с оценкой клинического анализа крови, уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, D-димера, ферритина и тропонина I (за исключением особо тяжелых пациентов, которые умерли на 1-е либо 2-е сутки после госпитализации). Также в большинстве случаев были проведены электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое исследования.

В каждом из 276 случаев проводился забор миокарда из стенок всех камер сердца и межжелудочковой перегородки. Выполнялось стандартное гистологическое исследование миокарда с окрашиванием гематоксилином и эозином, а в случаях выявления воспалительной инфильтрации миокарда, не связанной с бактериальной инфекцией, осуществлялся иммуногистохимический анализ с различными антителами. У 157 пациентов, умерших от COVID-19 во II и III волны заболеваемости, проводился забор тканей тела поджелудочной железы с последующим выполнением стандартного гистологического исследования. При отсутствии деструктивных изменений тканей железы, в том числе аутолиза, осуществлялось иммуногистохимическое исследование с различными антителами. У 10 пациентов, умерших от COVID-19 во II и III волны заболеваемости, проводился забор тканей обеих долей щитовидной железы с последующим выполнением стандартного гистологического и иммуногистохимического исследований. Иммуногистохимическое исследование тканей миокарда было выполнено у 15 пациентов I периода, 1 пациента II периода, 5 пациентов III периода с соблюдением стандартного протокола [9], применялись следующие антитела к CD3, CD45, CD8, CD68, Ang1, VEGF, HLA-DR, VP1 энтеровирусов, ACE2, белку Spike SARS-CoV-2. Анализ тканей поджелудочной железы оценен у 20 пациентов с антителами к Spike SARS-CoV-2, ACE2, Insulin и CD26 (DPP IV), а тканей щитовидной железы – у 10 пациентов с антителами к Spike SARS-CoV-2 и ACE2.

Морфометрический анализ проводился с использованием отсканированных гистологических препаратов с применением программы Aperio ImageScope v12.3.3; осуществлялся подсчет среднего количества клеток воспалительного инфильтрата

на 1 мм² и оценка выраженности окрашивания вышеописанных маркеров в баллах (1 – экспрессия на единичных клетках и сосудах, 2 – на 1/3 клеток, 3 – на 1/2–2/3 исследуемых клеток, 4 – на всех исследуемых клетках).

В исследование было включено 3 пациента с иммуногистохимически верифицированным миокардитом, анализ выполнялся на парафиновых срезах тканей миокарда с использованием коктейлей антител VP1/Spike SARS-CoV-2. Двум пациентам выполнялось исследование тканей поджелудочной железы с использованием коктейлей антител CD26/Insulin; ACE2/Insulin и Spike SARS-CoV-2/Insulin. В качестве вторичных антител использовали Alexa Fluor™ 594 goat anti-mouse IgG1 (Thermo Fisher Scientific) и Alexa Fluor™ 488 goat anti-rabbit IgG (H+L) (Thermo Fisher Scientific), для контрастирования использовался DAPI (AppliChem). Анализ полученных препаратов осуществлялся с помощью микроскопа Leica DM6000B.

Исследовались образцы миокарда 2 пациентов, умерших в IV волну коронавирусной инфекции. Материал был забран в первые 6 часов после смерти. Каждый образец фиксировался в 2,5% глутарале в фосфатно-солевом буфере (Phosphate buffered saline, PBS) (pH 7,4) 45 минут при комнатной температуре. Далее фрагменты тканей трижды промывались в буфере и фиксировали в 1% PBS-буферированном растворе осмия (OsO4) в течение 1 часа. После этого выполнялась дегидратация образцов в растворах этанола возрастающих концентраций с последующим погружением в эпоксидную смолу Epon. С помощью ультрамикротома Leica EM UC7 изготавливались ультратонкие срезы (70–90 нм). Срезы переносились на медные сетки, окрашивались урановым ацетатом и цитратом свинца и исследовались с помощью сканирующего электронного микроскопа Hitachi HT7800.

При анализе данных историй болезни больных, умерших в I волну, были выявлены следующие значимые заболевания, утяжелявшие течение инфекции: артериальная гипертензия – у 49 больных (64%), ишемическая болезнь сердца – у 43 (56%), инсулиннезависимый сахарный диабет – у 20 (26%), хроническая цереброваскулярная болезнь с развитием острого нарушения мозгового кровообращения – у 9 (12%), различные онкологические заболевания – у 12 (16%), хроническая обструктивная болезнь легких – у 3 (4%), хроническая ревматическая болезнь сердца у – 1 (2%), ВИЧ-инфекция – у 1 (2%). Во всех случаях определялось повышение значений С-реактивного белка, D-димера, ферритина и прокальцитонина, также в большинстве случаев регистрировалась лимфопения. В 47% случаев была выявлена тромбоэмболия легочной артерии разной степени тяжести поражения.

При гистологическом исследовании в 56% случаев (у 43 умерших пациентов) в околососудистых пространствах отмечались крупные полиморфные клетки в миокарде и перикарде (*рис. 1, А*). В 43% случаев (у 33) определялись множественные кровоизлияния в миокарде, в 17% (у 13) – некоронарогенные некрозы. В 13% (у 10) и 6% (у 5) случаев обнаруживались ишемический и геморрагический инфаркты миокарда соответственно. В числе гистологических изменений обращали на себя внимание: скопления макрофагов в строме в 14% (у 11), тромбы в интрамуральных артериях и очаговое плазматическое пропитывание стенок интрамуральных артерий в 10% (у 8), выраженный отек стромы с отложением фибрина в интерстиции в 9% (у 7), фрагментация мышечных волокон в 9% (у 7), лейкоцитарные стазы в 5% (у 4). С учетом указания на большое число случаев пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией закономерно выявлялись выраженная гипертрофия миокарда в 26% случаев (у 20 умерших пациентов), в 18% случаев – постинфарктные

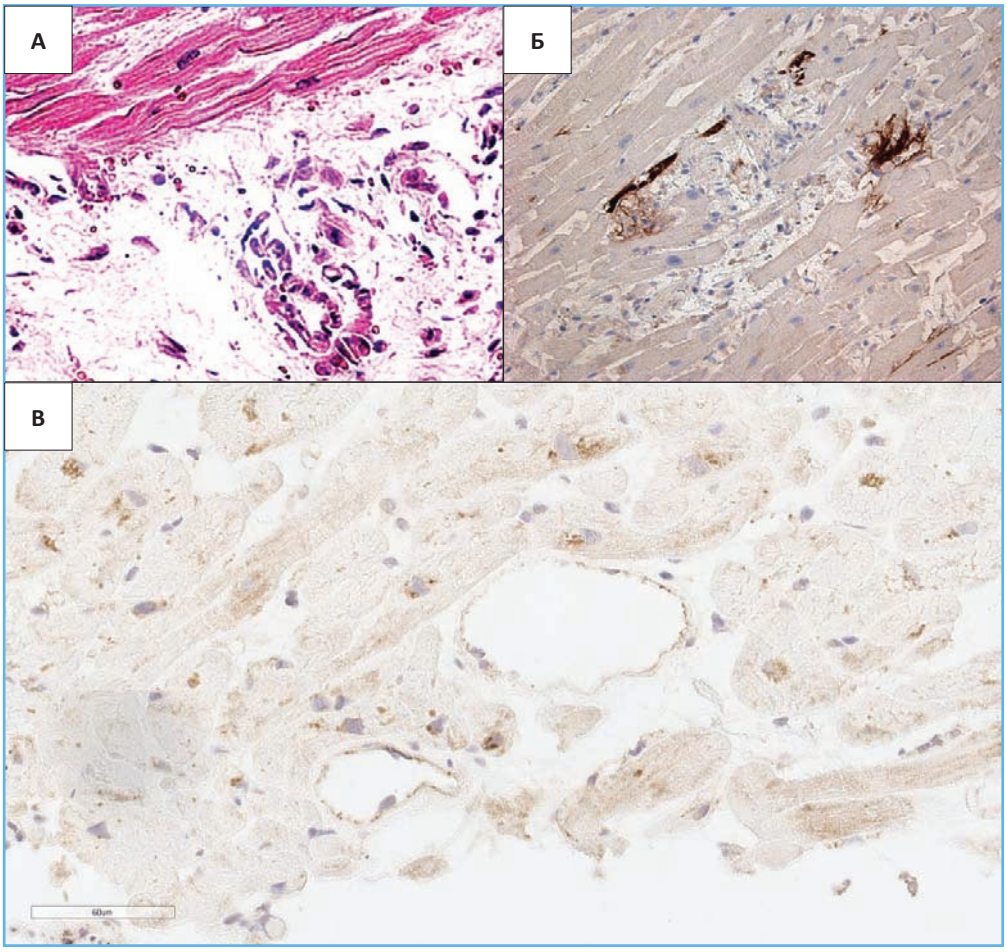


Рисунок 1. А – крупные полиморфные клетки в околососудистом пространстве; гематоксилин-эозин, ×200; ***Б*** – интенсивное окрашивание VEGF на крупных полиморфных клетках и единичных сосудах, ×100; ***В*** – позитивное окрашивание Spike SARS-CoV-2 на эндотелиоцитах, единичных клетках воспалительного инфильтрата и в кардиомиоцитах, ×400

рубцы (у 14). В 19% случаев (у 15) подозревался лимфоцитарный активный миокардит, в 5% (у 4) определялся инфильтративнй васкулит, в 4% (у 3) отмечалась картина гнойничкового миокардита, в 1% (у 1) – лимфоцитарного перикардита.

В 9 из 15 случаев подозрения на лимфоцитарный активный миокардит наблюдались нарушения ритма и проводимости (фибрилляция предсердий – в 27% случаев, предсердная и желудочковая экстрасистолии – в 2% случаев каждая, блокада правой ножки пучка Гиса – в 27%, полная блокада передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса – в 13%). У 1 пациента ЭКГ не была проведена.

При иммуногистохимическом анализе лимфоцитарный активный миокардит был подтвержден в соответствии с международными критериями [10] только в 8 (53%) из 15 случаев, что составило 10% от общего числа умерших пациентов I волны.

У большинства больных с иммуногистохимически подтвержденным миокардитом (75%) выявлялось повышение тропонина I. Эхокардиографическое исследование проводилось только в 25% случаев. Лимфопения наблюдалась в 7 из 8 случаев вирусного миокардита. Степень тяжести поражения легких по КТ у пациентов с миокардитом не отличалась от всей когорты пациентов (при $p<0,05$).

В 5 из 8 случаев было выявлено специфическое иммуногистохимическое окрашивание HLA-DR и капсидного VP1-антигена энтеровирусов, преимущественно в стенках сосудов. На крупных полиморфных клетках в околососудистой области определялась экспрессия CD34 и VEGF (*рис. 1, Б*). Только часть из этих клеток была макрофагами с экспрессией CD68. Повышение их числа ($\geqslant$14/мм^2) определялось в 3 из 8 случаев. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании не обнаруживалась выраженная диффузная лимфоцитарная инфильтрация миокарда. Наибольшие из очаговых инфильтратов содержали 21–37 CD3+Т-лимфоцитов/мм^2. Ни в одном из случаев миокардита не выявлялись CD8+Т-лимфоциты. Экспрессия Spike SARS-CoV-2 определялась лишь в 1 случае в единичных клетках эндотелия, кардиомиоцитах и клетках воспалительного инфильтрата (*рис. 1, В*). Однако в этом случае не была обнаружена РНК коронавируса в ткани миокарда при использовании метода ПЦР (исследование выполнялось с парафинового блока).

Согласно анализу анамнестических данных больных II волны коронавирусной инфекции, 79% пациентов, умерших в этот период, имели III стадию гипертонической болезни, а 10% – II стадию. У 71% умерших пациентов была выявлена ишемическая болезнь сердца, включая 7% случаев острого инфаркта миокарда на фоне коронавирусной инфекции. Инсулиннезависимый сахарный диабет был у 45% умерших, хроническая цереброваскулярная болезнь с развитием острого нарушения мозгового кровообращения – у 44,5%, различные онкологические заболевания – у 12%, хроническая обструктивная болезнь легких – у 4%, ВИЧ-инфекция – у 1 пациента.

Большинство пациентов имело повышенные уровни С-реактивного белка, D-димера, ферритина и прокальцитонина при поступлении. Лимфопения наблюдалась у 69% пациентов. У 10% пациентов был выявлен геморрагический синдром, а у 5% – спонтанный пневмоторакс.

Также в большинстве случаев определялись различные нарушения ритма и проводимости сердца. Фибрилляция предсердий наблюдалась у 43% умерших пациентов, блокада ножек пучка Гиса – у 24%, АВ-блокады – у 6%, синдром слабости синусового узла – 3%, желудочковые экстрасистолы – 2,5%, предсердные экстрасистолы – у 3%.

При гистологическом исследовании миокарда у 27,9% пациентов определялся выраженный отек стромы с отложением фибрина в интерстиции, у 25% были обнаружены множественные кровоизлияния в миокарде, у 8,1% – тромбы в интрамуральных артериях, у 4,2% – некоронарогенные некрозы, у 17,1% – скопления макрофагов в строме, у 4,5% – гнойничковый миокардит, у 0,9% – инфильтративный васкулит, у 1,8% – лимфоцитарный перикардит, у 22,5% – фрагментация мышечных волокон, у 9% – очаговое плазматическое пропитывание стенок интрамуральных артерий, у 21,6% – спазм интрамиокардиальных артерий, у 10,8% – ишемический инфаркт миокарда, у 5,4% – геморрагический инфаркт миокарда. Лейкоцитарные стазы и скопления крупных полиморфных клеток в околососудистых зонах были всего в 1% случаев. Лимфоцитарный активный миокардит был заподозрен и иммуногистохимически подтвержден только в 1 случае (менее 1%). У данного пациента определялась выраженная воспалительная реакция в миокарде, что не наблюдалось в других волнах. При этом специфического окрашивания в тканях Spike SARS-CoV-2 не было.

При гистологическом исследовании образцов поджелудочной железы (n=95) чаще всего определялся выраженный посмертный аутолиз ткани (в 31% случаев, у 29 пациентов). Также к числу частых изменений относились фиброз и липоматоз железы – в 34% наблюдений (у 32 пациентов), кровоизлияния в строму – в 13% случаев (у 12 пациентов), стеатонекрозы и выраженное полнокровие – в 7% случаев (у 7 пациентов).

Иммуногистохимический анализ тканей поджелудочной железы проводился в образцах с наименьшими аутолитическими изменениями (n=10). Экспрессия Spike SARS-CoV-2 обнаруживалась в 90% случаев (у 9 пациентов): у 8 пациентов – в экзокринной части железы, в среднем в 0,3% клеток; у 6 пациентов – в эндокринной части, в среднем в 1,9% клеток (*рис. 2, А*).

При гистологическом исследовании образцов щитовидной железы (n=6) чаще всего обнаруживались гиперпластические узлы (у 4 пациентов из 6). В 2 случаях патологических изменений в щитовидной железе обнаружено не было.

Иммуногистохимический анализ выполнялся во всех случаях. В 83% случаев (у 5 пациентов) определялось специфическое окрашивание Spike SARS-CoV-2 в А-клетках железы и во внутрифолликулярных макрофагах (*рис. 2, Б*).

По данным историй болезни во время III волны коронавирусной инфекции выявлено следующее распределение значимой сопутствующей патологии, утяжеляющей течение инфекции: у 72% пациентов была гипертоническая болезнь III стадии, а у 19% – гипертоническая болезнь II стадии; ишемическая болезнь сердца встречалась у 41% умерших пациентов, в группу был также включен пациент с коронавирусной инфекцией, развившейся на фоне острого инфаркта миокарда. У 49% пациентов был выявлен инсулиннезависимый сахарный диабет, у 31% – хроническая цереброваскулярная болезнь с развитием острого нарушения мозгового кровообращения, у 9% – различные онкологические заболевания, а у 4% – хроническая обструктивная болезнь легких. При госпитализации в большинстве случаев отмечалось повышение показателей С-реактивного белка, D-димера, ферритина и прокальцитонина. В 87% случаев определялась лимфопения, геморрагический синдром – у 8% умерших пациентов.

Нарушения ритма и проводимости сердца также были зафиксированы у большинства пациентов. Так, фибрилляция предсердий наблюдалась в 38% случаев, блокады ножек пучка Гиса – у 31%, АВ-блокады – у 1%, желудочковые экстрасистолы – у 6%, предсердные экстрасистолы – у 1%.

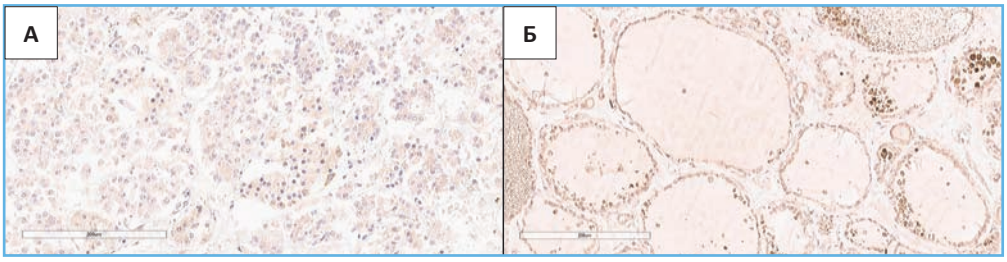


Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование с антителом к Spike SARS-CoV-2. ***А*** – положительное окрашивание в клетках островкового аппарата и в экзокринной части поджелудочной железы. ***Б*** – положительное окрашивание в единичных фолликулярных клетках и во внутрифолликулярных макрофагах щитовидной железы, ×200

При гистологическом исследовании у 8,6% пациентов обнаруживались множественные кровоизлияния в миокарде, а у 4,2% – некоронарогенные некрозы. В 28,6% случаев выявлялись отек стромы с отложением фибрина в интерстиции и фрагментация мышечных волокон. В 20% случаев отмечалось очаговое плазматическое пропитывание стенок интрамуральных артерий, в 30% – спазм интрамуральных артерий. В 1,0% случаев выявлялся гнойничковый миокардит, в 1,4% – инфильтративный васкулит, также в 1,4% – лимфоцитарный перикардит. Геморрагический и ишемический инфаркты миокарда наблюдались в одинаковом числе случаев (2,9%). Всего в 1% случаев обнаруживались лейкоцитарные стазы и скопления крупных полиморфных клеток в зонах сосудов. Лимфоцитарный активный миокардит был иммуногистохимически подтвержден в 5 случаях (6,5%).

Ни у одного пациента с подтвержденным миокардитом не выявлялось повышение тропонина I. Эхокардиографическое исследование проводилось в 4 случаях из 5 (80%). У 1 пациента фракция выброса была снижена (48%), у всех остальных – соответствовала норме (более 50%). Лимфопения наблюдалась в 80% случаев. Степень тяжести поражения легких по КТ у пациентов с миокардитами не отличалась от всей когорты пациентов (при $p<0,05$).

При иммуногистохимическом исследовании во всех случаях миокардита II и III волн выявлялось специфическое окрашивание VEGF; в 5 из 6 случаев – HLA-DR, в 2 из 6 – CD8, в 4 из 6 случаев – C1q-компонента комплемента, в 5 из 6 – наличие капсидного VP1-антигена энтеровирусов, преимущественно в стенках сосудов. Специфическое окрашивание Spike SARS-CoV-2 определялось в единичных клетках эндотелия сосудов, макрофагах и кардиомиоцитах в 2 случаях. Однако при выполнении ПЦР в этих случаях не обнаруживалась РНК коронавируса в миокарде.

Иммунофлюоресцентный анализ с коктейлем антител к энтеровирусам и Spike SARS-CoV-2 1 случая I волны и 2 случаев III волны выявил не только наличие антигенов этих вирусов в эндотелии и кардиомиоцитах, но и колокализацию их в одних и тех же клетках (*рис. 3, А*).

При гистологическом исследовании тканей поджелудочной железы (n=62) наиболее часто определялся выраженный диффузный посмертный аутолиз ткани, наблюдавшийся у 16 (26%) пациентов. Не менее часто встречались фиброз и липоматоз железы – у 18 (29%) пациентов, кровоизлияния в строму – у 8 (13%) пациентов, стеатонекрозы и выраженное полнокровие – у 7 (11%) пациентов.

Иммуногистохимическое исследование поджелудочной железы проводилось на материале 10 умерших пациентов. Специфическое окрашивание Spike SARS-CoV-2 обнаруживалось во всех случаях: в 100% случаев – в экзокринной части, в среднем в 1% клеток; а в эндокринной части – в 11% клеток.

При иммунофлюоресцентном анализе тканей поджелудочной железы определялась колокализация Insulin/ACE2 и Insulin/CD26 на β-клетках (*рис. 3, Б*). Важным результатом являлась флюоресценция ACE2 и CD26 на клетках экзокринной части (*рис. 3, В*). Также была продемонстрирована колокализация Insulin и Spike SARS-CoV-2 в одних и тех же клетках (*рис. 3, Г*).

При гистологическом исследовании тканей щитовидной железы (n=4) во всех случаях определялись гиперпластические узлы.

Во всех случаях выявлялось позитивное иммуногистохимическое окрашивание Spike SARS-CoV-2 в А-клетках и во внутрифолликулярных макрофагах щитовидной железы.

В проведенный анализ дополнительно вошли данные 2 пациентов, умерших в IV волну коронавирусной инфекции: женщины 88 лет (пациент 1) и мужчины 79 лет (пациент 2). У обоих пациентов анамнестически диагностированы ишемическая бо-

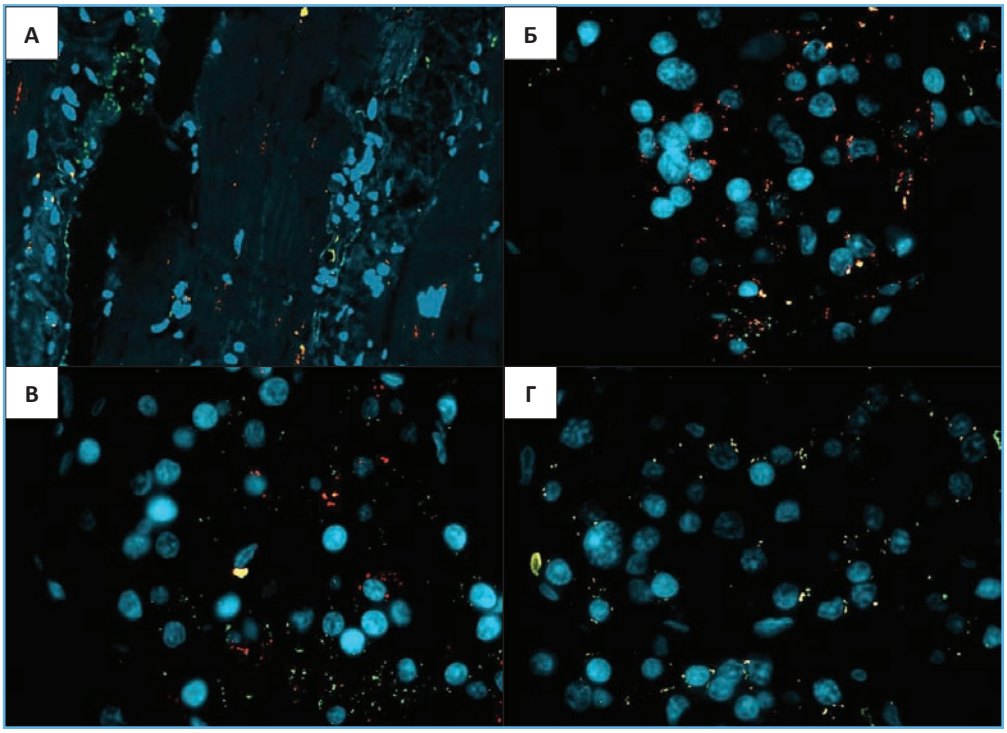


Рисунок 3. Иммунофлюоресценция с коктейлями антител. ***А*** – иммунофлюоресценция ткани миокарда с коктейлем VP1 энтеровирусов/Spike SARS-CoV-2: красная флюоресценция демонстрирует расположение энтеровируса в ткани, зеленая – расположение коронавируса, оранжевая/желтая – колокализацию коронавируса и энтеровируса в ткани миокарда. ***Б–Г*** – иммунофлюоресценция ткани поджелудочной железы с коктейлями антител; красная флюоресценция демонстрирует экспрессию Insulin, оранжевая/желтая – колокализацию обоих маркеров: *Б* – Insulin/CD26, зеленая флюоресценция – CD26; *В* – Insulin/ACE 2, зеленая флюоресценция – ACE 2; *Г* – Insulin/ Spike SARS-CoV-2, зеленая флюоресценция – Spike SARS-CoV-2, ×400

лезнь сердца и гипертоническая болезнь. При гистологическом исследовании в обоих случаях не выявлялось острых патологических изменений в миокарде, щитовидной и поджелудочной железах. При иммуногистохимическом исследовании у пациентки 1 в эндотелиоцитах сосудов миокарда обнаруживалось позитивное окрашивание Spike SARS-CoV-2, в то время как в поджелудочной и щитовидной железах антиген вируса не выявлялся. У пациента 2 Spike SARS-CoV-2 в парафиновых срезах этих органов также не демонстрировала специфического окрашивания. Методом ПЦР у пациентки 1 выявлялись субпороговые значения копий РНК коронавируса в миокарде.

При электронной сканирующей микроскопии ткани миокарда обнаруживалось небольшое количество округлых мембранных частиц диаметром 75–120 нм, сходных по морфологии с вирионами SARS-CoV-2, на апикальной поверхности некоторых клеток эндотелия у обоих пациентов (*рис. 4*).

Электронная микроскопия образцов поджелудочной и щитовидной желез была недостоверна для этих пациентов вследствие обширных аутолитических из-

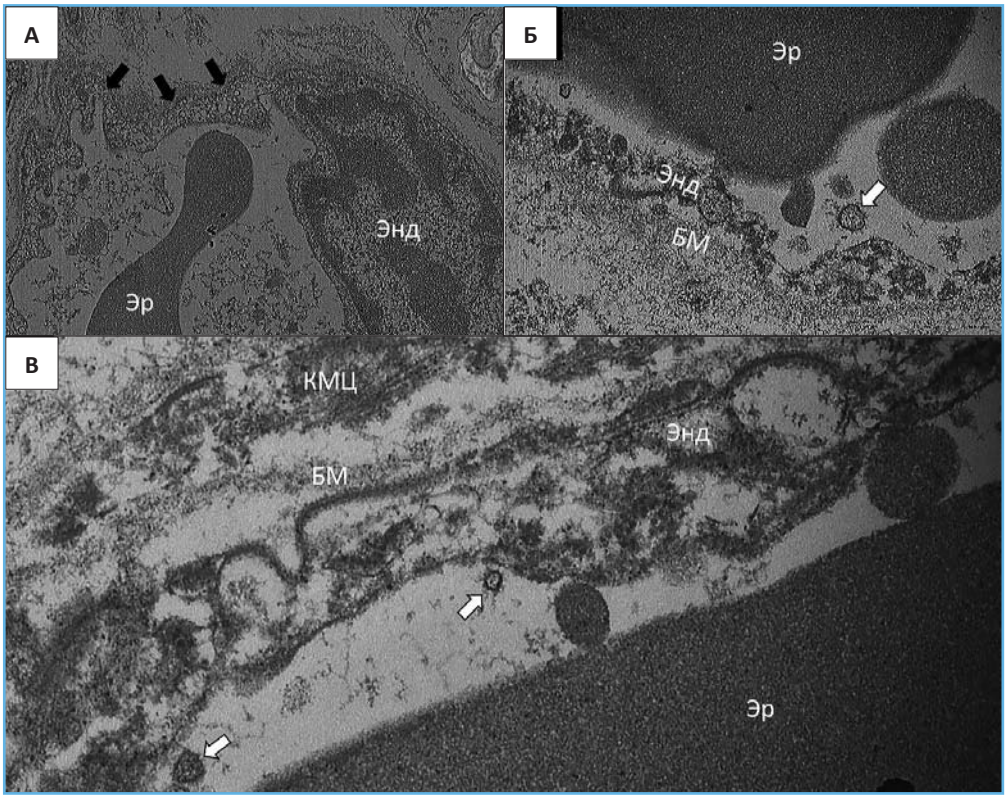


Рисунок 4. Электронная микроскопия миокарда пациентки IV волны коронавирусной инфекции. ***А*** – капилляр: стрелками указаны множественные кавеолы в эндотелиоцитах, ***Б*** – эндотелий с отпочковывающейся в просвет сосуда вирусоподобной частицей (указана стрелкой), ***В*** – эндотелиоциты со множественными вирусоподобными частицами на апикальной поверхности (указаны стрелками). *А–В* – ×160 000.
Обозначения: **Эр** – эритроцит, **Энд** – эндотелиоцит, **БМ** – базальная мембрана, **КМЦ** – кардиомиоцит

менений и выраженной деструкции всех ультраструктур клеток, что не позволяло с определенной уверенностью отличать разрушающиеся компоненты клеток от вирусных частиц.

Наиболее частыми симптомами у поступавших в стационар пациентов всех четырех волн были проявления интоксикационного синдрома в виде головных болей, слабости, мышечных болей, снижения аппетита и общего недомогания. Эти симптомы встречались практически у всех пациентов, за исключением пациентов со сверхтяжелым течением коронавирусной инфекции, у которых собрать анамнез было невозможно. Вторым по распространенности симптомом был сухой или влажный кашель – более чем у 90% пациентов. На третьем месте по распространенности среди симптомов были одышка и ощущение заложенности в грудной клетке, встречавшиеся более чем у 75% пациентов. Также частыми симптомами были тошнота, рвота, диарея, аносмия. Более редкими симптомами были ощущение горечи во рту, отек лица, онемение конечностей и мигренозные головные боли. Значимых корре-

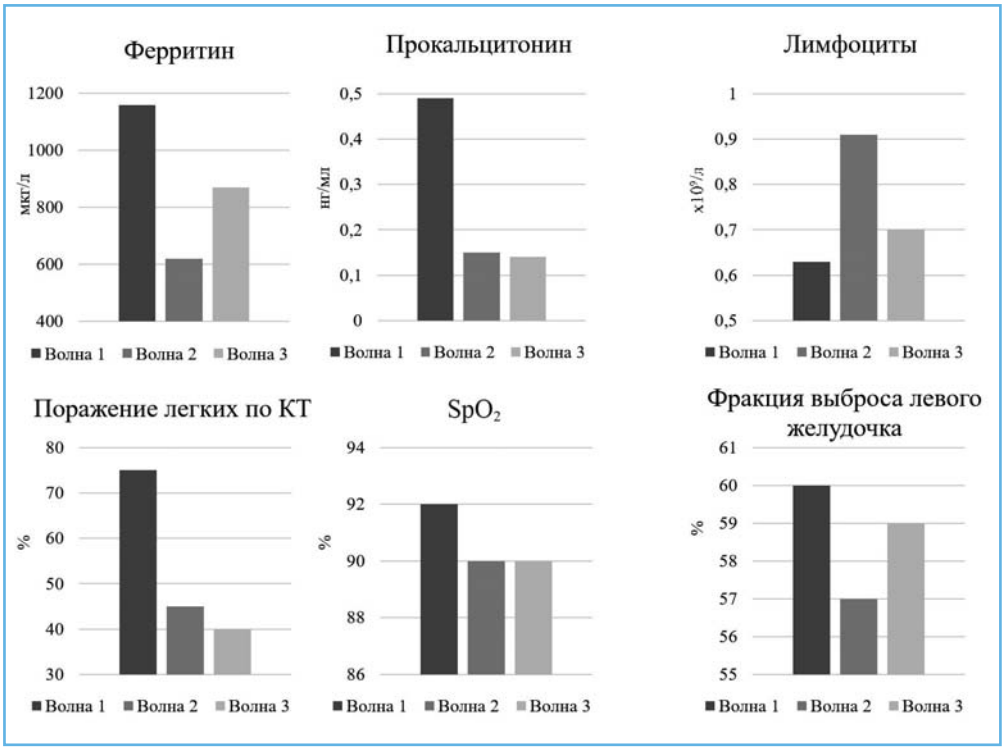


Рисунок 5. Медианные значения основных клинико-лабораторных показателей у пациентов различных волн коронавирусной инфекции

ляций между наличием тех или иных симптомов и наличием миокардита не выявлено (при $p<0,05$).

Статистически достоверно (при $p<0,05$) у пациентов I волны были более выраженные изменения в некоторых клинико-лабораторных показателях, таких как уровень С-реактивного белка, ферритина, прокальцитонина, D-димера и процента поражения легочной ткани по данным КТ при поступлении в стационар (*рис. 5*). Полученные данные подтверждают более тяжелое течение I волны коронавируса по сравнению с последующими. Между II и III волнами статистически значимых изменений в клинико-лабораторных показателях пациентов обнаружено не было. Также нами не обнаружено корреляций исследуемых клинико-лабораторных параметров между группой пациентов с миокардитами и остальными пациентами.

У 14 пациентов (5%), инфицированных коронавирусом, был обнаружен активный миокардит. В 72% случаев специфическое окрашивание VP1-капсида энтеровирусов наблюдалось в миокарде, в то время как иммуногистохимическое окрашивание Spike SARS-CoV-2 было выявлено только на нескольких клетках в 3 из 14 случаев. При проведении количественной ПЦР ни в одном парафиновом блоке миокарда не обнаруживалось РНК SARS-CoV-2 в случаях миокардита. Однако в одном из 2 случаев IV волны обнаружились подпороговые значения SARS-CoV-2, но миокардит у данной пациентки не был подтвержден морфологически. При электронной микроскопии миокарда у пациентки были выявлены отдельные структуры, напоминающие вирусные частицы.

Во всех случаях трех волн инфекции у пациентов наблюдались сходные изменения в сосудах миокарда, проявлявшиеся разрушением стенок с кровоизлияниями в 28% случаев и тромбозом с некрозами миокарда в 6,5% случаев. В 14,5% случаев наблюдалось очаговое плазматическое пропитывание интимы интрамуральных артерий, а в 2,5% – инфильтративный васкулит. У пациентов I волны наибольшее внимание привлекали гипертрофированные, полиморфные, диспластичные эндотелиоциты (в 56% случаев) (*рис. 6*).

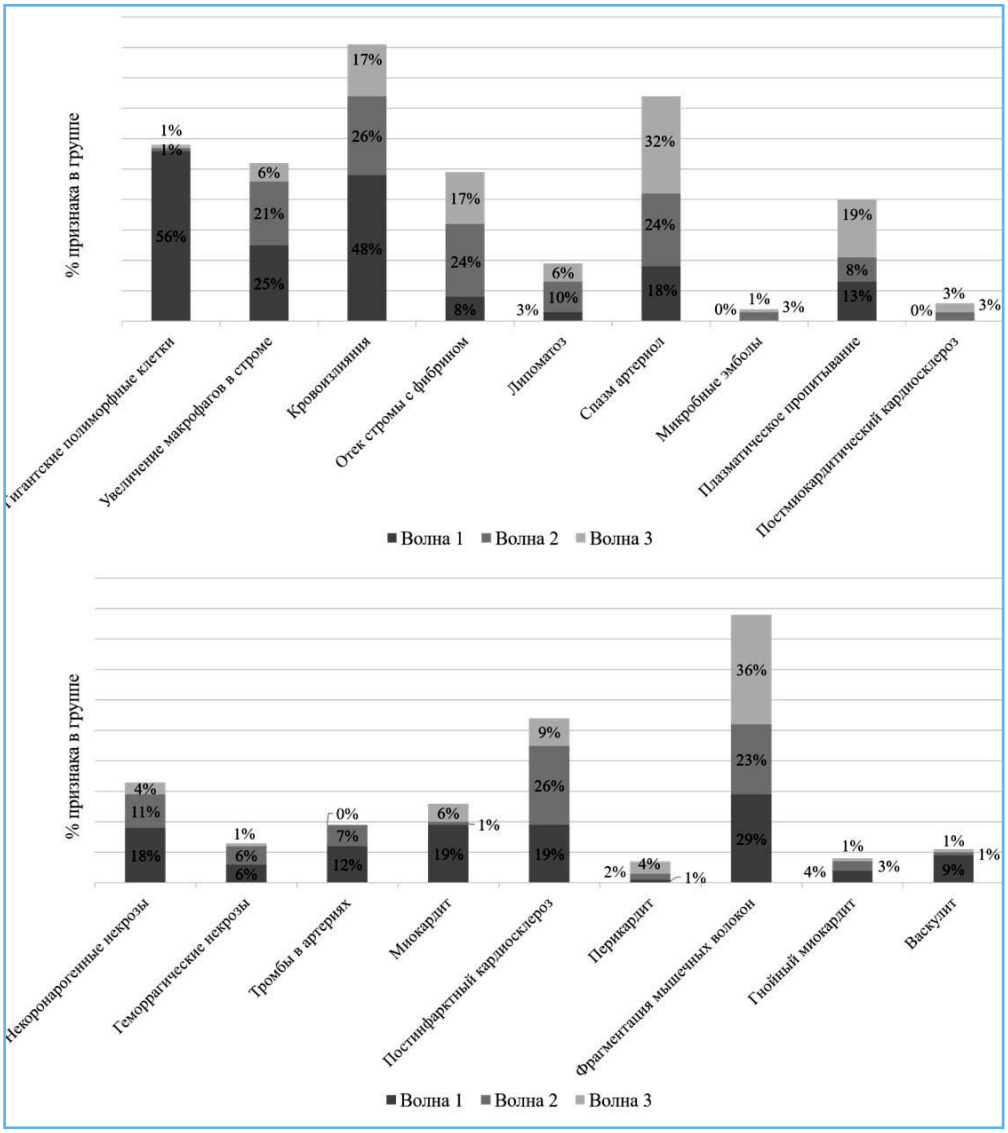


Рисунок 6. Медианные значения выраженности основных морфологических изменений в миокарде у пациентов различных волн коронавирусной инфекции

Сравнительный анализ пациентов с коронавирусной инфекцией I и III волн продемонстрировал (при $p<0,05$), что с каждой волной доля пациентов с активным миокардитом уменьшалась. При этом среднее число CD3-активированных лимфоцитов и CD68+-макрофагов на 1 мм² достоверно увеличилось, появились CD8-Т-киллеры. В миокарде пациентов, умерших во время II и III волн, резко уменьшилось количество гипертрофированных клеток эндотелия с дисплазией, но увеличилось количество случаев с очаговым плазматическим пропитыванием интимы интрамуральных артерий. К III волне снизилось количество кровоизлияний, ишемических и геморрагических инфарктов миокарда, некоронарогенных ишемических некрозов, уменьшилось количество макрофагов в строме (при отсутствии миокардита) и не наблюдались тромбы в интрамуральных артериях. При этом у пациентов с миокардитами иммуногистохимические признаки активности эндотелия сохранялись (*рис. 7*).

Из 10 исследованных образцов ткани щитовидной железы в 9 определялось специфическое окрашивание Spike SARS-CoV-2 в А-клетках и внутрифолликулярных макрофагах. Во всех случаях не обнаруживались гистологические признаки повреждения фолликулов щитовидной железы. Более того, статистически значимых различий в экспрессии Spike SARS-CoV-2 в щитовидной железе между пациентами II и III волн не были выявлено. Таким образом, полученные данные указывают на высокую распространенность экспрессии Spike SARS-CoV-2 в ткани щитовидной железы у пациентов с COVID-19.

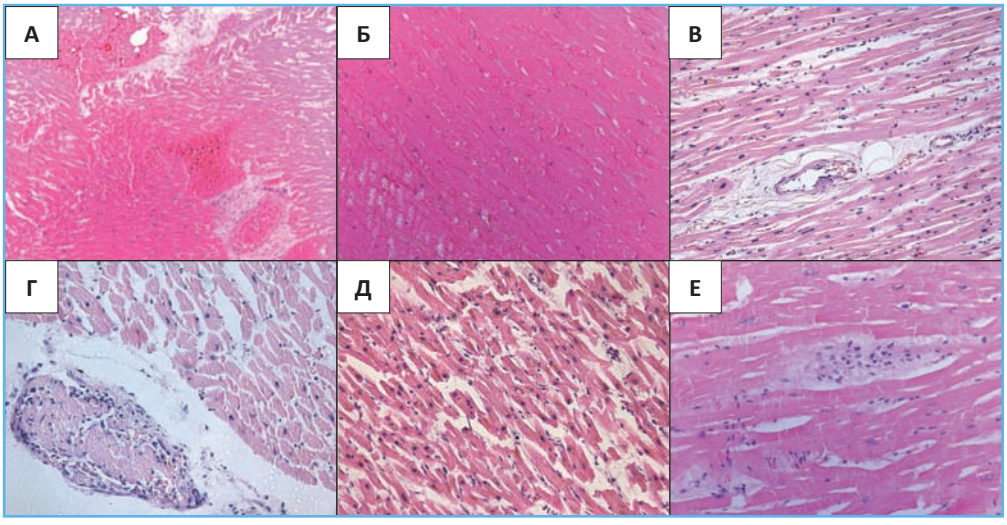


Рисунок 7. Морфологические признаки поражения миокарда при разных волнах коронавирусной инфекции. ***А*** – кровоизлияния и геморрагические некрозы миокарда, гигантские клетки в околососудистом пространстве, ×100. ***Б*** – ареактивные некрозы миокарда. ***В*** – очаговое плазматическое пропитывание стенки интрамуральной артерии, увеличение количества макрофагов в строме миокарда. ***Г*** – тромб в интрамиокардиальной артерии и инфильтративный васкулит. ***Д*** – фрагментация мышечных волокон, увеличение числа макрофагов в строме миокарда. ***Е*** – спазм интрамиокардиальных артерий, отек и фибрин в интерстиции. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Экспрессия Spike SARS-CoV-2 в поджелудочной железе была выявлена в 19 из 20 случаев. При этом в III волне было выявлено статистически достоверное увеличение количества инфицированных клеток островкового аппарата ($p<0,05$). Тем не менее в силу малого объема выборки и возможности неравномерных аутолитических изменений в ткани поджелудочной железы необходимо трактовать результаты с осторожностью. Таким образом, полученные данные указывают на широкую распространенность COVID-19 с инфицированием поджелудочной железы.

Обсуждение

Основным повреждающим фактором, обусловливающим поражение миокарда, по нашему представлению, является дисэндотелиоз или так называемый эндотелиит (понятие включает в себя комплекс гистологических изменений: повреждение, гипертрофия, гиперплазия и дисплазия эндотелия), осложняющийся кровоизлияниями, тромбозом и некрозами. По данным Varga Z. et al. [11], эндотелиит может наблюдаться в легких, сердце, почках и кишечнике, и, вероятно, вызывается вирусным поражением и воспалительной реакцией в организме хозяина. Авторы полагают, что COVID-19-эндотелиит может объяснить системные микроциркуляторные нарушения, которые происходят в различных органах.

Результаты нашего исследования показали, что морфологические проявления так называемого эндотелиита/дисэндотелиоза и его последствий в виде некрозов и кровоизлияний к III волне достоверно уменьшились, но на первое место вышел признак «очаговое плазматическое пропитывание интимы интрамуральных артерий». Наиболее вероятно, что это является последствием длительного спазма артерий, что представляет собой отражение как сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, так и лечения.

Морфологические признаки миокардита нами были выявлены всего в 5% случаев, что согласуется с прижизненными исследованиями других авторов [12]. При этом нами не было получено доказательств, что этиология миокардита связана с коронавирусной инфекцией, так как ни в одном случае количественная ПЦР не выявила РНК SARS-CoV-2 в миокарде, а иммуногистохимическое исследование выявило Spike SARS-CoV-2 только на единичных клетках в 3 из 14 случаев. Наше мнение о том, что на сегодняшний день нет четких доказательств коронавирусного миокардита, совпадает с мнением других исследователей [13]. Наиболее вероятно, что COVID-19 является триггером активации других вирусов, например, энтеровирусов. На наш взгляд, в 72% случаев мы ожидаемо видели в миокарде экспрессию VP1-капсида энтеровирусов, преобладающую в сосудистых стенках, а иммунофлюоресцентная микроскопия показала колокализацию антигенов энтеровирусов и SARS-CoV-2 в одних и тех же клетках. Возможна активация латентной энтеровирусной инфекции, описанной у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, с ишемической болезнью сердца [14], как вследствие SARS-CoV-2-инфекции, так и опосредованно за счет нарушения иммунного ответа. Кроме того, доказано, что эндогенные протеазы коронавирусов и энтеровирусов имеют сходство по своей структуре и функциям. Эти протеазы обрабатывают свои вирусные полипротеины, и, таким образом, лекарственные средства, которые связываются с активным сайтом, потенциально могут воздействовать на обе вирусные группы [15]. Несмотря

на то, что в целом миокардит мы обнаруживали редко, во II и III волнах количество таких больных снизилось.

При анализе электронной микроскопии миокарда у двух пациентов IV волны COVID-19 в эндотелии были обнаружены отдельные структуры, сходные с вирусными частицами. Один из этих пациентов также имел слабоположительную реакцию на SARS-CoV-2 при ПЦР. На основании всех наших результатов мы предполагаем, что COVID-19-инфекция в миокарде скорее является транзиторной, чем непосредственной причиной повреждения кардиомиоцитов. К тому же данные других авторов подтверждают прямое повреждение эндотелия SARS-CoV-2 вирусом [16, 17].

У большинства пациентов с доказанным миокардитом мы наблюдали нарушения сердечного ритма и проводимости в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса, полной блокады передне-верхнего разветвления левой ножки пучка Гиса, фибрилляции или экстрасистолии предсердий, у одного – желудочковую экстрасистолию (в ассоциации с острым инфарктом миокарда). На наш взгляд, эти нарушения ритма нельзя объяснить только наличием миокардита. Описано несколько причин: 1) гипокалиемия или гипомагниемия в результате самого заболевания (например, диареи), особенно у тяжелобольных, либо при определенных видах лечения, таких как прием диуретиков; 2) фармакотерапевтические препараты, перепрофилированные для лечения COVID-19, с риском удлинения интервала QT и torsades de pointes; 3) за счет прямого электрофизиологического воздействия цитокинов на миокард; 4) быстрое ухудшение функции почек и электролитные нарушения [18]. Наконец, не стоит забывать о последствиях эндотелиита: кровоизлияниях (у 43% пациентов в I волну), некоронарогенных некрозах миокарда (у 17% пациентов в I волну), геморрагических и ишемических инфарктах миокарда (соответственно в 6 и 13% случаев). Все эти изменения также могут приводить к нарушениям ритма. А у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, будут формироваться очаги фиброза, которые также станут причиной нарушений ритма сердца в дальнейшем.

Мы обнаружили Spike SARS-CoV-2 в 19 из 20 поджелудочных желез, и это является ярким примером широкого распространения инфекции SARS-CoV-2 в организме. Вероятно, это объясняется высоким уровнем экспрессии ACE2 и CD26 в нормальной ткани железы, что делает ее особенно уязвимой. Однако морфологические признаки острого панкреатита определялись нечасто (в 9%).

АПФ2 (ACE2) – фермент, который вырабатывается практически всеми клетками в организме человека [19]. Он регулирует гомеостаз, в том числе артериальное давление и водно-электролитный баланс через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. ACE2 также стимулирует выработку инсулина и повышает выживаемость β-клеток поджелудочной железы. Он является наиболее изученной мишенью для гликопротеина SARS-CoV-2 S, который способствует инфицированию клеток-хозяев. SARS-CoV-2 проявляет в 10–20 раз большую активность в отношении ACE2, чем SARS-CoV. Также известно, что SARS-CoV может подавлять экспрессию ACE2 в клетках, вызывая дисбаланс в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и приводя к изменению артериального давления и системному воспалению [20, 21].

Широкий спектр провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, интерферон-γ и фактор некроза опухоли α, высвобождается во время инфекции COVID-19, особенно в тяжелых случаях. Основываясь на текущих исследованиях, можно предположить, что эти цитокины высвобождаются в ответ на связывание вируса с рецепторами ACE2, которые также располагаются в поджелудочной железе [22, 23].

Ее повреждение во время COVID-19 может быть обусловлено не прямым цитопатическим эффектом вируса, а «цитокиновым штормом», который играет ключевую роль в ряде случаев. Особое внимание следует уделить IL-6, поскольку предполагается, что он участвует в патогенезе острого панкреатита, а также острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, который является наиболее распространенным и наиболее тяжелым клиническим проявлением COVID-19 [24]. Также существует гипотеза, что острый панкреатит может возникать из-за централизации кровообращения во время неконтролируемого «цитокинового шторма» [25, 26].

Молекулярная мимикрия также может привести к повреждению клеток поджелудочной железы, так как есть сходства в белковой структуре вируса и ее клеток, что вызывает перекрестную реактивность и развитие аутоиммунного воспаления [27].

Мы обнаружили Spike SARS-CoV-2 в 9 из 10 образцов щитовидных желез. Вероятно, это также объясняется высоким уровнем экспрессии ACE2 и CD26 в нормальной ткани железы, что делает ее потенциальной мишенью для проникновения вируса. Однако морфологических признаков деструкции фолликулов, лимфоцитарной инфильтрации железы мы не видели ни в одном из исследуемых случаев.

Интересно, что у значительного числа людей с COVID-19 наблюдаются изменения уровня гормонов щитовидной железы, которые напоминают подострый тиреоидит, что указывает на возможность вирусного поражения [28]. Однако до сих пор неясно, какова клиническая значимость связи тиреотоксикоза с COVID-19. В частности, неизвестно, может ли щитовидная железа участвовать в постостром COVID-19, как это показано для других тканей и органов [29].

Также важно, что и другие авторы при изучении щитовидной железы инфицированных SARS-CoV-2 пациентов не нашли никаких аномалий в ее морфологии или значительных повреждений фолликулов, за исключением лимфоцитарной инфильтрации в интерстиции, упомянутой лишь в одном исследовании [30]. Еще в одном исследовании сообщается об обнаружении связи дисфункции щитовидной железы с высоким уровнем IL-6 [31].

Таким образом, исследование миокарда у пациентов в различные периоды COVID-19 показало, что хотя вирус по-прежнему в подпороговых значениях обнаруживается в миокарде у пациентов IV волны, количество осложнений эндотелиита, таких как тромбозы, кровоизлияния, некрозы миокарда, стало значимо меньше. При этом связь миокардита и коронавирусной инфекции остается недоказанной. Несмотря на улучшение ситуации в целом, следует ожидать увеличения количества пациентов с нарушениями ритма в результате формирований очагов фиброза после перенесенной коронавирусной инфекции, особенно в I волну.

Исследование продемонстрировало, что в поджелудочной и щитовидной железах у большинства пациентов был обнаружен антиген Spike SARS-CoV-2. Однако явных структурных изменений, связанных с наличием вируса, не выявлено. Несмотря на это, стоит ожидать возможное увеличение количества заболеваний щитовидной железы и сахарного диабета у пациентов, перенесших COVID-19, что может быть связано как с аутоиммунными процессами, так и с формированием очагов фиброза после прямого и/или опосредованного воздействия вируса. Полученная информация может быть полезной для дальнейших исследований и понимания патогенетического воздействия коронавируса на организм человека.

Литература

1. Mahajan RK, Paul G, Mahajan R, et al. Systemic manifestations of COVID-19. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2020;36(4):435–442. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_359_20.
2. Giustino G, Pinney SP, Lala A, et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2020;76(17):2011–2023. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.059.
3. Zhao S, Lin Q, Ran J, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. Int J Infect Dis. 2020;92:214–217. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.050.
4. Saito S, Asai Y, Matsunaga N, et al. First and second COVID-19 waves in Japan: a comparison of disease severity and characteristics. J Infect. 2021;82(4):84–123. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.10.033.
5. Iftimie S, López-Azcona AF, Vallverdú I, et al. First and second waves of coronavirus disease-19: a comparative study in hospitalized patients in Reus, Spain. PLoS ONE 2021;16(3):e0248029. DOI: 10.1371/journal.pone.0248029.
6. Barchuk A, Skougarevskiy D, Kouprianov A. et al. COVID-19 pandemic in Saint Petersburg, Russia: Combining population-based serological study and surveillance data. PLoS ONE. 2022;17(6):e0266945. DOI: 10.1371/journal.pone.0266945.
7. Suo T, Liu X, Feng J, et al. ddPCR: a more accurate tool for SARS-CoV-2 detection in low viral load specimens. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):1259–1268. DOI: 10.1080/22221751.2020.1772678.
8. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3):2000045. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045.
9. Mitrofanova LB, Konovalov PV, Krylova JS, et al. Plurihormonal Cells of Normal Anterior Pituitary: Facts and Conclusions. Oncotarget 2017;8(17):29282–29299. DOI: 10.18632/oncotarget.16502.
10. Fabián O, Štěchovský C. Histopathological diagnosis of myocarditis. Cesk Patol. 2019;55(4):218–223. PMID: 31842552.
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
12. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. ESC Heart Failure. 2020;7(5):2440–2447. DOI: 10.1002/ehf2.12805.
13. Fraser M, Clare A, Maharaj VR. et al. Review COVID-19-Associated Myocarditis: An Evolving Concern in Cardiology and Beyond. Biology (Basel). 2022;11(4):520. DOI: 10.3390/biology11040520.
14. Andréoletti L, Bourlet T, Moukassa D, et al. Enteroviruses can persist with or without active viral replication in cardiac tissue of patients with end-stage ischemic or dilated cardiomyopathy. J Infect Dis. 2000;182(4):1222–1227. DOI: 10.1086/315818.
15. Marjomäki V, Kalander K, Hellman M, et al. Enteroviruses and coronaviruses: similarities and therapeutic targets. Expert Opin Ther Targets 2021; 25(6): 479-489. DOI: 10.1080/14728222.2021.1952985.
16. Deng H, Tang TX, Chen D, et al. Endothelial Dysfunction and SARS-CoV-2 Infection: Association and Therapeutic Strategies. Pathogens 2021; 10(5): 582. DOI: 10.3390/pathogens10050582.

17. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med. 2004;351(25):2611–2618. DOI: 10.1056/NEJMoa041747.
18. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 Jun 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32150360.
19. Zou X., Chen K., Zou J., et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020;14:185–192. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
20. Ni W, Yang X, Yang D, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. Crit. Care. 2020;24:422. DOI: 10.1186/s13054-020-03120-0.
21. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. Eur J Clin Investig. 2009;39:618–625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
22. Zippi M, Fiorino S, Occhigrossi G, Hong W. Hypertransaminasemia in the course of infection with SARS-CoV-2: Incidence and pathogenetic hypothesis. World J. Clin. Cases. 2020;8:1385–1390. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i8.1385.
23. Leung WK, To K, Chan PK, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. Gastroenterology. 2003;125:1011–1017. DOI: 10.1016/j.gastro.2003.08.001.
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395:1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
25. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. Inflamm Regen. 2020;40:37. DOI: 10.1186/s41232-020-00146-3.
26. Hu B, Huang S, Lianghong Y. Lianghong The cytokine storm and COVID-19. J Med Virol. 2021;93:250–256. DOI: 10.1002/jmv.26232.
27. Caruso P., Longo M., Esposito K., Maiorino M.I. Type 1 diabetes triggered by COVID19 pandemic: A potential outbreak? Diabetes Res Clin Pract. 2020;164:108219. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108219.
28. Campos-Barrera E, Alvarez-Cisneros T, Davalos-Fuentes M. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. Case Rep Endocrinol. 2020:8891539. DOI: 10.1155/2020/8891539.
29. Pizzocaro A, Colombo P, Vena W, et al. Outcome of Sars-COV-2-related thyrotoxicosis in survivors of Covid-19: a prospective study. Endocrine. 2021;73(2):255–260. DOI: 10.1007/s12020-021-02758-2.
30. Chen W, Tian Y, Li Z, et al. Potential Interaction Between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. Endocrinology. 2021;162(3):bqab004. DOI: 10.1210/endocr/bqab004.
31. Lania A, Sandri MT, Cellini M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. Eur J Endocrinol. 2020;183(4):381–387. DOI: 10.1530/EJE-20-0335.

Вернуться к содержанию

5.4. Молекулярно-генетические аспекты COVID-19

Колесникова Любовь Ильинична, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ORCID: 0000-0003-3354-2992

Степанов Вадим Анатольевич, академик РАН, директор ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ORCID: 0000-0002-5166-331X

Рычкова Любовь Владимировна, член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ORCID: 0000-0002-0117-2563

Семёнова Наталья Викторовна, заместитель директора ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ORCID: 0000-0002-6512-1335

Даренская Марина Александровна, профессор РАН, руководитель лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ORCID: 0000-0003-3255-2013

Петрова Алла Германовна, д.м.н., руководитель лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ORCID: 0000-0002-7965-8061

Огарков Олег Борисович, д.м.н., директор Института эпидемиологии и микробиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ORCID: 0000-0002-3168-1983

Андриевская Ирина Анатольевна, профессор РАН, д.б.н., заведующая лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», ORCID: 0000-0003-0212-0201

Тоневицкий Александр Григорьевич, академик РАН, д.б.н., декан факультета биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»

Шкурников Максим Юрьевич, д.м.н., заместитель декана факультета биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», ORCID: 0000-0002-6668-5028

Курашова Надежда Александровна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ORCID: 0000-0001-8591-8619

Довжикова Инна Викторовна, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях легких ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», ORCID: 0000-0001-8938-3594

Вырупаева Екатерина Викторовна, к.м.н., врач-кардиолог ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ORCID: 0000-0001-7954-9570

Москалева Екатерина Владимировна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ORCID: 0000-0003-4196-0713

Дашиев Баир Гомбоевич, к.м.н., врач-уролог Центра инновационной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», ORCID: 0000-0003-2698-0687

Колесников Сергей Иванович, академик РАН, советник РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, профессор ФГАОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», профессор ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», ORCID: 0000-0003-2124-6328

Геном человека и COVID-19

Реакция организма на воздействие инфекционного агента (и, как следствие, особенности течения и исход инфекционного заболевания) зависит в значительной степени от индивидуальных особенностей генома хозяина, предопределяющих способность его иммунной системы подавлять развитие инфекции. Генетическая предрасположенность к инфекционным заболеваниям является многофакторным полигенным признаком, проявляющимся как разная степень восприимчивости к болезни и/или разная тяжесть течения заболевания у носителей различных генетических вариантов. Выявление генетических факторов организма-хозяина, играющих роль в подверженности или тяжести течения вирусной инфекции, является важной задачей, поскольку приводит к лучшему пониманию механизма развития болезни, природы патогенетических изменений, происходящих в ходе ее развития, и может послужить основой для обнаружения новых мишеней для терапии и профилактики заболевания. Наиболее яркие примеры генетических факторов в геноме человека, существенно влияющих на инфекционные болезни, – вариант *CCR5Δ32* в гене хемокинового рецептора, обеспечивающий защиту против ВИЧ, а также протективная роль мутаций в гене бета-цепи гемоглобина (*HBB*), приводящих к серповидно-клеточной анемии при малярии.

Индивидуальные клинические симптомы COVID-19 широко варьируют: от бессимптомного течения и легкой простуды до таких осложнений, как бронхит, пневмония, тяжелый острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность. Многочисленные эпидемиологические исследования выделили ряд факторов, ассоциированных с развитием тяжелой формы COVID-19: возраст старше 65 лет, наличие хронических заболеваний (в первую очередь сердечно-сосудистых, бронхолегочных и диабета) и иммунодефицитных состояний, количество попавшего в организм возбудителя и способ инфицирования, мужской пол, курение, геномные особенности пациентов и ряд других причин.

Наряду с этим обнаружено, что не все пациенты с тяжелой формой заболевания имеют эти факторы риска. Не у всех индивидов из группы риска наблюдаются одинаковые симптомы, прогноз или исход. Индивидуальная и популяционная подверженность коронавирусной инфекции и клиническая картина заболевания зависят от многих причин, среди которых определенная роль принадлежит генетическим особенностям как вирусов, так и человека. У человека описано более 100 генов, продукты которых вовлечены в основные этапы инфицирования: взаимодействие рецептора клетки человека с вирусом и проникновение вируса в клетку организма-хозяина; слияние вирусной оболочки с плазматической мембраной клеток организма-хозяина; клатрин-зависимый эндоцитоз вируса клеткой-хозяином и рецептор-опосредованный эндоцитоз вируса клеткой.

Ассоциативные исследования

Основным подходом к выявлению генетических маркеров человека, связанных с подверженностью коронавирусной инфекции или тяжестью ее течения, является полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) – общий методический подход к поиску генетической компоненты полигенных признаков. Подход

заключается в сравнении частот встречаемости аллелей и генотипов по всему геному в альтернативных группах (случай – контроль) – например, у больных и здоровых или сравнение групп, дифференцированных по тяжести течения заболевания. GWAS проводится путем генотипирования однонуклеотидных полиморфных маркеров (SNP), распределенных по всему геному, на высокоплотных матрицах (биочипах), либо путем полногеномного или полноэкзомного секвенирования.

Согласно данным каталога полногеномного анализа ассоциаций [71], к настоящему моменту опубликовано 46 GWAS-исследований в отношении COVID-19, включая интегративные исследования, сочетающие геномные данные с данными других «омик»; работы, основанные на геномном секвенировании; публикации по метаанализу; полногеномные исследования по коморбидности коронавирусной инфекции с другими заболеваниями.

Первым исследованием, обнаружившим значимую на полногеномном уровне ассоциацию генетических маркеров с COVID-19, была работа на 1980 пациентах с COVID-19 и дыхательной недостаточностью. Авторы обнаружили связь с COVID-19 варианта в локусе 3p21.31, включающем ген *SLC6A20*, а также нескольких вариантов хемокиновых рецепторов и локуса *ABO* на хромосоме 9 [64].

Крупнейшим GWAS-исследованием COVID-19 на сегодняшний день является работа международного консорциума COVID-19 Host Genetic Initiative [113]. Проведя полногеномный метаанализ 46 исследований из 19 стран на суммарной выборке 49,5 тыс. пациентов и более 2 млн членов контрольной группы, консорциум обнаружил 13 локусов генома человека, высокодостоверно ассоциированных с восприимчивостью к SARS-CoV-2 и тяжелым течением заболевания.

Нужно отметить, что «классический» полногеномный анализ ассоциаций, выполняемых на высокоплотных матрицах SNP, ориентирован на поиск относительно частых генетических вариантов. Секвенирование полных геномов (WGS), полных экзомов (WES) или панелей кандидатных генов в тщательно отобранных выборках (например, с наиболее тяжелыми фенотипами) способно дать информацию о редких вариантах, связанных с заболеванием. В отношении COVID-19 такой подход позволил, в частности, выявить и подтвердить связанные с тяжестью течения заболевания редкие варианты в гене толл-подобного рецептора 7 (*TLR7*), вовлеченного в пути распознавания вируса SARS-CoV-2 и в пути врожденного и адаптивного иммунного ответа [47, 65, 154]. Роль редких вариантов в подверженности и тяжести течения COVID-19 также подчеркивается в ряде работ российских исследователей [86, 137].

Если говорить о восприимчивости к инфицированию вирусом SARS-CoV-2, то наиболее значимым локусом, связанным с различной подверженностью инфекции у носителей разных генетических вариантов, является локус *ABO*, определяющий антигены группы крови *ABO* путем ферментативного катализа продукции антигенов A и B. Данные, полученные в нескольких независимых GWAS-исследованиях, свидетельствуют о том, что индивиды с группой крови O (не имеющие антигенов A и B) имеют примерно на 10% меньший риск инфицирования (соотношение шансов OR = 0,9). Механизм протективной роли группы крови O до конца не ясен. Среди возможных причин может быть более высокий у носителей группы этого варианта уровень белка CD209, который взаимодействует со спайковыми белками вируса [46, 98].

Вторым важным генетическим фактором является белок ACE2 (ангиотензинпревращающий фермент-2), распознающий вирус через связывание со спайковыми гликопротеинами SARS-CoV-2 [77]. Ассоциированным вариантом в данном случае служит редкий аллель rs190509934, который присутствует лишь у 0,2% европейцев, но гораздо более распространен в Южной Азии (2,7%) по данным базы gnomAD (Genome Aggregation Database).

Для другого белка, который является рецептором спайковых белков оболочки коронавируса, трансмембранной протеазы *TMPRSS2* (трансмембранная сериновая протеаза 2), также выявлены ассоциации вариантов гена с дифференциальной восприимчивостью и тяжестью течения болезни [59, 118, 160]. В частности, в публикации ученых Томского национального исследовательского медицинского центра на основании анализа структурной вариабельности и профилей регуляции экспрессии гена *TMPRSS2* выявлены потенциальные мишени для терапии COVID-19 [160].

Еще один значимый участок в геноме человека, влияющий на восприимчивость к инфицированию SARS-CoV-2, находится в локусе 3p21.31, где локализован ген *SLC6A20* [113, 123]. Ген кодирует белок-транспортер аминокислот, который взаимодействует с рецептором ACE2.

С гораздо большим числом генетических локусов человека, чем восприимчивость к инфекции, ассоциирована тяжесть течения коронавирусной инфекции. Наиболее яркий сигнал выявлен для локуса на 3 хромосоме человека, показывающий двукратное увеличение риска дыхательной недостаточности при COVID-19. В этом локусе расположены ген *LZTFL1*, экспрессирующийся в эпителиальных клетках легких и осуществляющий белок-белковые взаимодействия, уже упоминавшийся ген *SLC6A20*, а также гены хемокиновых рецепторов *CCR9*, *CXCR6* и *XCR1*. Интегративный мультиомиксный анализ, включавший исследование транскриптома эпителия легких и анализ конформации хроматина, показал, что ассоциированный полиморфный маркер находится в энхансере гена *LZTFL1*, и связанный с более тяжелым течением COVID-19 аллель приводит к активации регулируемого *LZTFL1* сигнального пути, запускающего подавление эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) [62]. EMT является процессом, позволяющим терминально дифференцированным эпителиальным клеткам дедифференцироваться и приобретать мезенхимальные свойства, и служит одним из путей снижения эффективности инфекции путем подавления активности рецепторов вирусных белков. Соответственно, даун-регуляция EMT может являться одним из механизмов ослабления антивирусного ответа организма-хозяина.

Другие генетические варианты, ассоциированные со степенью тяжести течения COVID-19, вовлечены в сигнальные пути цитокинов и регуляцию из продукции (*TYK2*, *IFNAR2*, *TLR7*), в иные пути передачи сигналов в клетку (*MUC1*, *NXPE3*, *MUC5B*), в связывание и расщепление вирусной РНК (*OAS1*, *FBRLS1*), в активацию экспрессии генов в эпителиальной ткани (*FOXP4*, *SFTP*, *ELF5*).

Что касается локуса главного комплекса гистосовместимости (HLA), в рамках GWAS-подхода роль HLA показана для множества наиболее частых инфекционных заболеваний [149]. Однако для COVID-19 HLA не является наиболее значимым сигналом, выявленным в полногеномных ассоциативных исследованиях, хотя вариабельность HLA ассоциирована с восприимчивостью к инфекции и тяжестью течения заболевания. Сложный паттерн неравновесия по сцеплению в этом регионе и высокая межпопуляционная дифференциация вариантов HLA затрудняют выявление его эффектов и требуют высокоразрешающего анализа в различных популяцион-

ных группах больных. В целом можно полагать, что биологические эффекты HLA при COVID-19 остаются недооцененными в силу ограничений в дизайне ассоциативных исследований, а не отсутствия его роли [113].

Еще одно российское исследование генетики организма-хозяина – пример использования технологии экзомного секвенирования в поиске генетических детерминант болезни. Коллектив авторов из Санкт-Петербургского государственного университета и Института акушерства, гинекологии и перинатологии имени Д.О. Отта на основе анализа экзомов в когорте из 840 пациентов обнаружили 11 генетических локусов, ассоциированных с эндофенотипами COVID-19 и разработали шкалу оценки тяжести и исхода заболевания [136].

В относительно небольших ассоциативных исследованиях эффекты HLA в отношении COVID-19 фиксируются в отдельных популяциях. Например, группа исследователей из МГУ, РНИМУ им. Н.И. Пирогова и Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова разработала шкалу риска развития острого респираторного синдрома при COVID-19 на основе анализа генотипов HLA класса I у российских пациентов [138].

Популяционная и эволюционная генетика COVID-19

Различные страны и регионы мира характеризуются разной распространенностью коронавирусной инфекции, разным уровнем заболеваемости и смертности. Эти различия в значительной степени могут быть связаны с генетическими особенностями популяций того или иного региона, с межиндивидуальными различиями по генам, участвующим в молекулярных механизмах патогенеза COVID-19. В литературе имеются данные о значительных межпопуляционных различиях в частотах встречаемости патогенных мутаций и функционально значимых вариантов в генах, продукты которых участвуют в процессах активации коронавируса и проникновения его в клетку.

Может ли генетика происхождения или популяционная принадлежность, наряду с возрастом, полом, социально-экономическими факторами, вносить вклад в связанные с COVID-19 различия в распространенности эпидемии и состоянии здоровья населения различных стран и регионов? С одной стороны, два самых сильных сигнала в геноме по локусам *ABO* и 3p21.31 не объясняют различий в риске развития COVID-19 между основными расово-этническими группами населения США [135]. С другой стороны, то же исследование показало, что неевропейское происхождение является значительным фактором более тяжелого течения заболевания, требующего госпитализации, после учета социально-демографических факторов и предыдущей истории состояния здоровья. В исследовании, проведенном в Великобритании, также было показано, что представители некоренной популяции (выходцы из Африки, Индии, Пакистана, Юго-Восточной Азии, стран Карибского бассейна) имеют более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 и неблагоприятных последствий COVID-19 [103].

Интересно, что ряд связанных с ответом на COVID-19 регионов генома современного человека были унаследованы нами от неандертальцев. Так, один из таких регионов включает генетические варианты локуса chr12q24.13, которые в основном отсутствуют у африканцев, но присутствовали у неандертальцев. Эти варианты определяют гаплотип длиной примерно 75 т.п.н. у лиц европейского происхождения, который связан со

снижением на 22% риска госпитализации по поводу COVID-19 [113]. Другая связанная с COVID-19 геномная область неандертальского происхождения – локус на хромосоме 3, 3p21.31 – напротив, связана с большей восприимчивостью к развитию тяжелых форм COVID-19. Локус охватывает гаплотип размером 50 т.п.н., содержащий шесть генов (*SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* и *XCR1*). Данные GWAS показывают, что риск госпитализации по поводу COVID-19 на 60% выше у носителей неандертальского гаплотипа, который как минимум в три раза чаще встречается у лиц южноазиатского происхождения (>50%), чем у лиц европейского происхождения (16%) [161].

Существенная доля межпопуляционных различий в восприимчивости и тяжести течения COVID-19 может быть связана с различиями частот аллелей между популяциями как для ассоциированных с COVID-19 локусов генома, так и для генов, задействованных в иммунном ответе, обеспечивающих общий иммунный статус организма, но не достигших уровней статистической значимости в ассоциативных исследованиях COVID-19. С эволюционной точки зрения эти различия могут быть вызваны как ненаправленными случайными процессами в ходе расселения человека, так и действием адаптивной эволюции вследствие долговременного давления отбора в ответ на контакт с коронавирус-подобными вирусами в предковых популяциях. Первое подтверждается многочисленными данными о генетической дифференциации населения мира в отношении как генома вообще, так и генов иммунного ответа [85]. Второе находит подтверждение в работах по поиску сигналов естественного отбора в геномах различных популяций человека. Так, Souilmi Y. et al. , изучая 420 белков человека, взаимодействующих с коронавирусом (CoV-VIP) в различных популяциях, показали, что в популяциях Юго-Восточной Азии имеется кластер из 42 локусов CoV-VIP, демонстрирующих сигналы адаптивной эволюции в ответ на древние эпидемии, начиная с периода 20 тыс. лет назад [143]. Возможная географически ограниченная положительная селекция иммунных локусов обнаружена в японской популяции на примере аллеля *HLA DPB1*04:01*, частота которого в последнее время существенно увеличилась [83].

Что касается российских популяций, то в силу высокого генетического разнообразия населения в популяциях страны наблюдается довольно широкий разброс частот аллелей, ассоциированных с подверженностью или тяжестью течения COVID-19. Так, Zarubin A. et al. на массиве данных по 76 популяциям России и ближнего зарубежья обнаружили существенные межпопуляционные различия в частотах вариантов гена *TMPRSS22*, связанных с COVID-19. Например, частота минорного аллеля варианта rs12329760 варьировала от 10% у хваршин в Дагестане до 63% у хакасов [160]. Согласно нашим данным, более высокие, чем в других регионах страны, частоты рисковых в отношении COVID-19 аллелей локусов *ABO* и *INFAR* наблюдаются у ряда азиатских популяций, тогда как у народов европейской части России зафиксированы более высокие частоты неблагоприятных вариантов HLA *DQB1* и *DRB1*.

В целом можно заключить, что основные генетические детерминанты COVID-19 в геноме человека, обнаруженные на сегодняшний день, сходно влияют на индивидуальный риск, но на популяционном уровне неевропейское происхождение повышает риск развития тяжелых форм COVID-19. Эти исследования еще раз подчеркивают важность включения разнообразных и недостаточно представленных популяций в геномные исследования COVID-19, в том числе для популяций Российской Федерации, с целью выявления генетических вариантов, которые в условиях сложной генетической архитектуры могут лежать в основе популяционных различий в исходе заболевания.

Транскриптомика и эпигенетика COVID-19

Наряду с исследованиями генома в отношении COVID-19, перспективным направлением является изучение транскриптомики (полногеномной экспрессии генов) и эпигенетики ответа на инфицирование SARS-CoV-2, тяжести и исхода заболевания. Эти подходы потенциально могут быть продуктивнее для поиска мишеней лекарственной терапии и разработки подходов к профилактике заболевания, чем ассоциативные исследования, основанные на сравнении частот генетических вариантов. Так, в одной из первых работ по РНК-секвенированию транскриптома клеток крови у пациентов с COVID-19 было обнаружено 770 генов, значимо меняющих свой профиль экспрессии при развитии заболевания. Группы генов, связанные с противовирусной защитой, активацией митотического клеточного цикла, сигнальными путями интерферонов, экспрессией нейтрофилов, работой секреторных гранул, значимо увеличивали свою транскрипционную активность на фоне инфекции SARS-CoV-2. В то же время гены, экспрессируемые в лимфоцитах и регулирующие клональную экспансию в ходе приобретенного иммунного ответа, характеризовались значимым снижением экспрессии [120].

В более позднем наиболее крупном исследовании транскриптома крови у пациентов с коронавирусной инфекцией [79] большая часть этих находок была подтверждена. При сравнении групп пациентов с мягкой, умеренной и тяжелой формами течения заболевания по мере усиления тяжести проявлений COVID-19 была продемонстрирована активация генов, входящих в пути воспалительного иммунного ответа, включая множество генов, экспрессируемых в макрофагах и нейтрофилах, на фоне снижения активности иммуноглобулиновых генов.

Наряду с генетическими механизмами ответа организма-хозяина на вирусную инфекцию, регуляция и дисрегуляция экспрессии генов при COVID-19 могут поддерживаться эпигенетическими процессами, в частности дифференциальным метилированием ДНК и взаимодействием с микроРНК.

В работах по исследованию метилома клеток крови при COVID-19 [50] было показано, что общий уровень метилирования генома у инфицированных SARS-CoV-2 и у не зараженных вирусом индивидов не отличается (58,5% метилированных сайтов у пациентов по сравнению с 58,4% в контроле). В то же время при сайт-специфическом анализе более 770 тыс. сайтов было обнаружено 254 дифференциально метилированных участка, распределенных по всему геному и принадлежащих 230 генам. Анализ генных онтологий показал, что эти гены вовлечены в процессы антивирусной защиты, сигнальные пути интерферонов, регуляцию репликации вирусного генома. Примечательно, что дифференциально метилированные гены вовлечены в те же пути, что и дифференциально экспрессируемые локусы, обнаруженные в независимых исследованиях паттернов экспрессии при COVID-19. Более того, в числе дифференциально метилированных оказались многие генетические локусы (*IRF7, BCL6, MX1, TNF*), ассоциированные с подверженностью инфекционным болезням и иммунному ответу на них. В то же время общий паттерн дифференциально метилированных сайтов при COVID-19 отличается от такового при других респираторных инфекционных заболеваниях.

Например, в работе Samaddar A. et al. показано, что микроРНК человека hsa-let-7a, hsa-miR-129, hsa-miR-125a-5p, hsa-miR-101, hsa-miR378, hsa-miR23b, hsa -miR, hsa-miR380-5 и hsa-miR взаимодействуют с вирусом SARS-CoV-2 [126]. В другом ис-

следовании установлено, что 22 потенциальные микроРНК вируса могут связываться с микроРНК человека, влияя тем самым на регулируемые ими гены и пути, задействованные в антивирусном ответе [128]. В литературе, в том числе российской, рассматривается возможная роль микроРНК как регуляторов и возможных модификаторов клинических проявлений COVID-19 [88], а также возможность использования микроРНК и малых интерферирующих РНК (siRNA) для терапии заболевания на основе феномена РНК-интерференции [114].

Роль микроРНК в регулировании метаболических процессов и противовирусном иммунитете

Постепенно накапливаются и данные о роли микроРНК при COVID-19. При вирусной инфекции в организме человека создается своеобразный «регуляторный треугольник» между вирусными микроРНК, микроРНК хозяина и мишенями для них на мРНК человека и микроРНК, который может играть существенную роль в контроле тяжести течения заболевания.

МикроРНК являются консервативными эндогенными короткими некодирующими РНК, которые в комплексе с белками-аргонавтами образуют микроРНК-индуцируемый сайленсинг-комплекс (miRISC), осуществляющий посттранскрипционную регуляцию экспрессии генов [19]. У человека микроРНК могут оказывать противовирусный или провирусный эффект как за счет регуляции собственных генов клетки-хозяина [24], так и за счет связывания с вирусным геномом [2]. Семейства микроРНК miR-34, miR-15 и miR-517 регулируют сигнальный путь Wnt и интерфероновый ответ, противодействуя флавивирусной инфекции [141]. МикроРНК miR-494-3p стимулирует репликацию энтеровируса 71 за счет подавления экспрессии гена PTEN [163]. МикроРНК miR-296-5p может связываться с вирусным геномом энтеровируса 71, подавляя его репликацию [164]. МикроРНК miR-142-3p связывается с 3'-нетранслируемой областью РНК генома вируса восточного энцефалита лошадей и также подавляет его репликацию [152]. МикроРНК miR-323, miR-491 и miR-654 ингибируют вирус гриппа A H1N1 через связывание с вирусным геном PB1 [142]. МикроРНК miR-127-3p, miR-486-5p и miR-593-5p также ингибируют репликацию вируса гриппа за счет связывания с его геномом [115].

Роль микроРНК в противовирусном ответе была показана и при коронавирусных инфекциях. При инфицировании кишечных клеток свиньи вирусом трансмиссивного гастроэнтерита свиней происходит изменение экспрессии 65 микроРНК, которые могут быть опосредованно связаны с процессами противовирусного ответа клетки [99]. В дендритных клетках птиц при заражении коронавирусом инфекционного бронхита птиц происходило изменение экспрессии 19 микроРНК, которые регулируют экспрессию генов цитоскелета и сигнального пути MAPK [97]. У куриных эмбрионов, зараженных вирусом инфекционного бронхита птиц, повышалась экспрессия 13 микроРНК в селезенке и 6 микроРНК в легких, причем для всех микроРНК была предсказана возможность регуляции транскрипции вируса, продукции цитокинов и функционирования лимфоцитов [84]. При инфицировании мышей коронавирусом SARS-CoV в ткани легких происходило изменение экспрессии 30 микроРНК, которые потенциально могут быть связаны с патогенезом вирусной

инфекции [116]. Белок нуклеокапсида человеческого коронавируса OC43 может связываться с miR-9, способствуя активации NF-κB (ядерный транскрипционный фактор каппа-B) [92].

Биоинформатический подход позволил сделать предположение, что уровень микроРНК miR-335-5p и miR-26b-5p может меняться под воздействием S-белка SARS-CoV-2 через воздействие на сигнальный путь ACE/ACE2-ATR1-холестерин-гистоновая деацетилаза (HDAC) [147].

Семейства микроРНК hsa-let-7e/hsa-mir-125a и hsa-mir-141/hsa-miR-200 могут участвовать в регуляции экспрессии генов ACE2 и *TMPRSS2*, потенциально регулируя чувствительность клеток к вирусу SARS-CoV-2 [110]. МикроРНК hsa-miR-214, hsa-miR-98 и hsa-miR-32 потенциально могут подавлять экспрессию гена *TMPRSS2*, при этом для hsa-miR-32 этот эффект был подтвержден экспериментально в человеческих клетках [82].

Была показана роль микроРНК miR-146a-5p, miR-21-5p, miR-142-3p и miR-15b-5p как потенциальных участников патогенеза тяжелой формы COVID-19, что может быть связано с регуляцией иммунитета [42,146]. В крови пациентов с COVID-19 происходило изменение уровня 73 микроРНК, которые также могут быть связаны с регуляцией иммунного ответа [94].

Однако все перечисленные примеры роли микроРНК в противовирусном иммунитете связаны с регуляцией собственных генов клеток-хозяев в ответ на вирусную инфекцию или для борьбы с ней. В то же время существуют примеры прямого взаимодействия микроРНК с геномом коронавирусов.

Биоинформатический анализ указывает, что 288 микроРНК человека потенциально могут связываться с геномом вируса SARS-CoV-2 [117]. В другом исследовании среди 160 микроРНК, seed-регионы которых идеально соответствуют вирусной РНК SARS-CoV-2, для 15 микроРНК наблюдалось более 3 сайтов связывания, а для 12 микроРНК свободная энергия связывания составляла −29 ккал/моль, что указывает на сильную связь. Наибольшее число сайтов связывания наблюдалось для семейства miR-29 [80].

Анализ профилей связывания человеческих микроРНК с 67 различными геномами SARS-CoV-2 из 24 разных стран с нормализацией на число смертей в этих странах выявил несколько кластеров микроРНК, связанных с повышенной частотой смертей. Всего в этой работе биоинформатически была предсказана возможность связывания 122 и 106 микроРНК человека с генами референсных штаммов вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2 соответственно, из которых 27 микроРНК потенциально могут связываться с обоими вирусами [87]. В другом исследовании было выявлено 34 микроРНК, которые могут связываться с плюс-цепью SARS-CoV-2, и 45 микроРНК для минус-цепи [70]. После биоинформатического предсказания и экспериментальной валидации выяснилось, что микроРНК miR-219a-2-3p, miR-30c-5p, miR-378d, miR-29a-3p и miR-15b-5p могут связываться с РНК SARS-CoV-2 и регулировать экспрессию генов вируса [140].

Кроме того, продемонстрировано, что у пациентов, выздоровевших после крайне тяжелой формы COVID-19, в плазме крови значимо повышен уровень miR-19b-3p. Данная микроРНК составляет около 1,5% от всех циркулирующих микроРНК, способна связываться с регионами SARS-CoV-2, кодирующими белки, подавляющие внутриклеточные механизмы иммунитета (NSP3, NSP9). Кроме того, данная микроРНК способна стимулировать функциональную активность и пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов – одного из ключевых компонентов приобретенного клеточного иммунитета против SARS-CoV-2 [45].

Мутации в новых штаммах коронавируса SARS-CoV-2 потенциально могут приводить к исчезновению сайтов связывания микроРНК человека, позволяя избежать иммунного ответа. При анализе 24 различных штаммов SARS-CoV-2 было выявлено, что большинство противовирусных микроРНК могут связываться со всеми из изученных в исследовании штаммами, однако для 24 микроРНК были выявлены различные паттерны связывания в зависимости от мутаций в штаммах [87]. Было показано, что индуцируемая вирусом SARS-CoV-2 экспрессия микроРНК человека может иметь как нейтрализующий, так и провирусный эффект. В свою очередь, микроРНК вируса ингибирует антивирусные белки хозяина, меняя, в частности, активность JAK-STAT сигнального пути и супрессируя передачу сигналов цитокинами. Мутации в ряде штаммов приводили к потере 3 из 10 сайтов связывания микроРНК в геноме SARS-CoV-2, в частности, для микроРНК miR-197-5p [78]. Напротив, одна из мутаций SARS-CoV-2 может улучшать связывание с микроРНК hsa-miR-3620-3p, что может объяснять снижение трансмиссивности вируса [72]. Также ряд мутаций в геноме SARS-CoV-2 приводил к появлению сайтов связывания микроРНК hsa-miR-143-5p и hsa-miR-570-5p с повышенной аффинностью, причем в данном случае микроРНК могли не регулировать репликацию вируса, но при этом связывание этих микроРНК с РНК SARS-CoV-2 приводило к изменению экспрессии генов клетки-хозяина и развитию более тяжелого воспалительного ответа [162].

Такое явление, как отвлечение собственных микроРНК клетки от генов-мишеней за счет связывания с РНК вируса, в ряде статей было названо «эффектом губки», что может служить одним из механизмов избегания иммунного ответа вирусом SARC-CoV-2 [51, 95].

Более того, показано, что (+)РНК вирусы способны эволюционировать под влиянием микроРНК клеток-хозяина [129]. Необходимо отметить, что SARS-CoV-2, прежде всего, размножается в альвеоцитах второго типа ткани легких, что сужает разнообразие микроРНК, взаимодействующих с ним, с 2000–3000 до 200–300 видов, характерных именно для этого типа ткани [111]. Для проверки гипотезы об эволюционном давлении микроРНК, характерных для ткани легких человека, на геном вируса SARS-CoV-2 было оценено изменение числа регионов связывания между группами сравнения. В группе «Ранние штаммы» (все штаммы до Омикрона) взвешенное среднее было статистически значимо меньше по сравнению с группой «Штаммы Omicron». Таким образом, более поздние мутации в РНК SARS-CoV-2 приводят к возможной потере регуляторной активности микроРНК [11].

Анализ вклада отдельных микроРНК в данное снижение показал, что оно, прежде всего, связано с miR-21-5p, miR-30a/e-3p, miR-451a. Необходимо отметить, что в группе «Штаммы Omicron» возросло влияние miR-24-3p. В 5p- и 3p-нетранслируемых областях вируса практически полностью отсутствуют места связывания с микроРНК ткани легких. При этом можно выделить четыре белок-кодирующие области вируса, на которые приходится подавляющее число мест связывания с микроРНК: NSP3, NSP4, NSP12 и NSP14. Все они принадлежат к ORF1ab. Ген ORF1ab кодирует ряд неструктурных белков, ответственных за дальнейшую экспрессию структурных и вспомогательных белков, а также репликацию вируса [49]. Его трансляция осуществляется вирусом в первую очередь. В результате синтезируется полипептид, который после аутопротеолиза разрезается на 16 отдельных белков (NSP1 – NSP16). Аутопротеолическая активность обусловлена наличием папаин-подобных протеолитических доменов в мультидоменном белке NSP3 [74], на который, по нашим данным, приходится наибольшее

число регионов связывания с микроРНК клетки-хозяина. Возможно, это обусловлено эволюционным приспособлением вируса к микроРНК-окружению и использованию его для эпигенетической регуляции своего генома. Более того, в области, кодирующей NSP15, NSP2 и NSP6, значимо снижается количество регионов связывания с микроРНК в «Штаммах Omicron». Ранее было показано, что снижение числа таких регионов приводит к снижению вирулентности вируса восточного конского энцефалита [152].

Таким образом, потенциальные противовирусные свойства микроРНК были показаны для различных эукариотических организмов – от растений до животных и человека. При вирусном заражении микроРНК могут регулировать экспрессию собственных генов клетки, увеличивая или уменьшая восприимчивость к инфекции. В то же время отдельного внимания заслуживает непосредственное связывание микроРНК человека с вирусной РНК. Для коронавируса SARS-CoV-2 была предсказана и экспериментально подтверждена возможность регуляции экспрессии генов вируса за счет связывания с микроРНК клетки-хозяина. При этом мутации, возникающие в различных штаммах вируса, могут приводить как к исчезновению сайтов связывания микроРНК, так и к появлению новых сайтов связывания. Благодаря этому вирус может избегать регуляции с помощью микроРНК или, наоборот, связывать микроРНК клетки хозяина, отвлекая их от регуляции внутриклеточных процессов.

В целом исследования транскриптома, метилома и пула микроРНК показывают, что эпигенетические сигнатуры COVID-19 при разных фазах течения инфекции могут быть полезным инструментом для своевременной диагностики и разработки методов лечения и профилактики COVID-19.

Таким образом, исследования в области роли генетики человека в ответе на вирус SARS-CoV-2 и в прогрессии течения COVID-19 позволили быстро получить большие объемы данных в отношении генетической архитектуры подверженности заболеванию, изменчивости характера экспрессии генов в ответ на инфекцию и в ходе развития патологического процесса; генетической и эпигенетической регуляции процессов, вовлеченных в реакции организма человека на SARS-CoV-2 и определяющих тяжесть течения заболевания.

Полногеномные ассоциативные исследования, работы по полногеномному и полноэкзомному анализу выявили целый ряд участков генома, достоверно ассоциированных с восприимчивостью к инфекции и тяжестью течения заболевания, модифицирующих риск развития COVID-19 на индивидуальном уровне. Эти данные не могут являться основанием для определения групп риска или прогноза тяжести течения болезни, однако полезны для понимания патогенетики болезни и разработки подходов к ее диагностике и терапии.

Популяционные и эволюционно-генетические работы обнаружили высокую вариабельность генетических детерминант COVID-19 у населения как мира, так и нашей страны; показали вклад генетических факторов (небольшой, но заметный) в дифференциальную заболеваемость и смертность в различных по происхождению группах населения; продемонстрировали примеры адаптивной эволюции генетического разнообразия в ответ на вирусную нагрузку в древних популяциях.

Исследования на уровне постгеномных механизмов регуляции реализации генетической информации выявили специфические паттерны экспрессии и метилирования генома в ответе на вирус и в ходе прогрессии заболевания и показали потенциал для разработки таргетных подходов для терапии и профилактики COVID-19.

Но остается много вопросов, на которые предстоит найти ответы: генетика долговременных последствий COVID-19; молекулярная эпидемиология геномных детерминант заболевания в разнообразных популяциях; вопросы генетической детерминации ответа на вакцинацию разными типами вакцин; проблемы генетики коморбидности COVID-19 с частыми хроническими заболеваниями; механизмы взаимодействия вирусного генома с геномом человека. Эти и многие другие вопросы требуют дальнейших исследований.

Вызовы для генетики как науки, возникшие с развитием пандемии COVID-19, ответы на них, опыт и накопленные данные, несомненно, найдут отражение в дальнейших обоснованных подходах к диагностике, профилактике и лечению как COVID-19, так и других быстро распространяющихся инфекционных заболеваний.

Молекулярно-метаболические аспекты COVID-19

Большинство вирусов значительно изменяют метаболизм инфицированных клеток, а некоторые в конечном итоге останавливают весь клеточный метаболизм, вызывая гибель клетки. Это типичный исход и для инфицированных вирусом SARS-CoV-2 клеток.

В ответе на вирусные инфекции взаимосвязаны и участвуют несколько основных метаболических процессов, в частности: гликолиз, окисление жирных кислот, цикл трикарбоновых кислот, пентозофосфатный путь, синтез жирных кислот и аминокислот [106]. Вирус также служит мощным активатором коморбидной патологии, основным патогенетическим фактором которой могут выступать нарушения продукции активных форм кислорода (АФК) и защиты от них. АФК обеспечивают антимикробный иммунитет, стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов, обеспечивают противовирусный иммунный ответ и т. д. В условиях же их резкого роста происходит окислительный стресс (ОС), приводящий к повреждению первичных клеточных компонентов, включающих липиды, белки, ДНК и стимулирование воспалительных реакций [9, 127].

Ряд исследований показывают, что ОС играет важную роль в вирусных инфекциях, в том числе SARS-CoV-2 [58]. Инфекция прогрессирует, поражая альвеоциты I, II типа и эндотелиоциты, ряд других клеток, где происходит секреция провоспалительных цитокинов с активацией альвеолярных макрофагов и клеток иммунитета, что увеличивает потребление кислорода и обостряет процесс гипоксии. Провоспалительные цитокины затем попадают в большой круг кровообращения. Интенсивное воспаление приводит к дополнительной избыточной продукции АФК, активации индуцируемыми гипоксией факторов (HIF-1α (HIF – фактор, индуцируемый гипоксией), NF-κB) и т.д. [21]. В ряде работ также идентифицирована низкая активность системы антиокислительной защиты (АОЗ) как компонента, определяющего тяжесть вирусных инфекций [6, 58].

В зависимости от состояния клетки, условий стимуляции и окружающей среды иммунная система для своей работы может использовать один или несколько метаболических процессов. Например, Т-клетки и макрофаги М1 зависят от гликолиза. В то же время макрофаги М2 (противовоспалительные макрофаги) и Т-лимфоциты в состоянии покоя зависят от окислительного фосфорилирования. Вирусы в своем жизненном цикле воздействуют на метаболические пути, могут модулировать активность иммунных клеток. Так, вирусы иммунодефицита человека, респира-

торно-синцитиальный, гриппа (грипп А, H1N1), Хантаан, денге, цитомегаловирус и другие способны перепрограммировать обмен веществ клетки-хозяина в своих интересах [101].

Исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 также нарушает метаболические процессы не только в инфицированных клетках дыхательных путей. Накапливаются данные о влиянии COVID-19 на различные клетки человека. Значительное число исследований было посвящено изучению метаболических профилей пациентов с COVID-19 и неинфицированных людей; однако актуальность этих исследований ограничена, поскольку в них часто не уточняется, для какой фазы или тяжести заболевания проводилось исследование [68].

Согласно опубликованным результатам исследований у пациентов с COVID-19 наблюдаются более высокие концентрации глюкозы и жирных кислот в крови, а также нарушения в метаболизме аминокислот. Что касается последнего, отмечена повышенная экспрессия генов, кодирующих ферменты метаболизма триптофана, включая кинуренин и индолеамин-2,3-диоксигеназу (IDO). У инфицированных лиц могут быть изменены другие промежуточные продукты, участвующие в метаболизме аргинина, аспартата, тирозина и лизина [52, 148]. Эти исследования показывают, что многочисленные этапы нормального метаболизма могут быть нарушены в процессе болезни, что создает проблему восстановления метаболического баланса.

Для оценки воздействия COVID-19 на метаболизм человека широко использовались различные методы (одноклеточный RNA-seq, метаболомика и транскриптомика) в экспериментах *ex vivo* на клетках бронхиального лаважа и моноцитах крови пациентов с COVID-19 в сравнении с контрольными субъектами. При применении одноклеточного RNA-seq на бронхиальных альвеолярных клетках было обнаружено значительное увеличение метаболитов гликолиза, а также активности генов HIF-1a и участвующих в возникновении окислительного стресса [54, 56]. Это означает, что инфицированным клеткам требуется повышенное количество АТФ, обеспечивающееся гликолизом. Выявлены также изменения в липидном обмене и метаболизме триптофана [148].

Исследовано влияние SARS-CoV-2 непосредственно на метаболизм клеток-мишеней с использованием пермиссивных и полупермиссивных клеточных культур, инфицированных *in vitro*, причем были обнаружены значительные метаболические изменения у моноцитов периферической крови. Они включали повышенные уровни белка HIF-1a и повышенную транскрипционную активность генов, кодирующих транспортер глюкозы 1 (GLUT1), 6-фосфофрукто-2-киназу/фруктозу-2, 6-бифосфатазу 3 (PFKFB3), пируваткиназу M2 (PKM2) и лактатдегидрогеназу A (LDHA) [56]. Однако критическим ограничением данного исследования является то, что не все клетки были инфицированы вирусом. Проспективные исследования по оценке метаболических изменений в различные промежутки времени после синхронизированного заражения модельных клеток могли бы предоставить больше достоверных данных о влиянии вируса на клетку-хозяин. В настоящее же время неизвестно, какое непосредственное влияние оказывает SARS-CoV-2 на клеточный метаболизм и возможно ли использовать эти особенности для лечения COVID-19.

Проведено несколько исследований для оценки влияния 2-дезокси-D-глюкозы на скорость репликации SARS-CoV-2 [53]. Данное воздействие приводило к значительному снижению скорости репликации вируса и выживанию инфицированных клеток. Сопоставимый результат был достигнут с препаратами, которые как до мо-

мента заражения, так и после него воздействуют либо на метаболизм холестерина (фенофибрат), либо на окислительное фосфорилирование в митохондриях (митохинол) [56, 63].

Исследования аспектов метаболического патогенеза COVID-19 и постковидного синдрома проводятся в разных направлениях, но мы сосредоточимся на исследованиях, которые проводятся в нескольких научных центрах России, не претендуя на исчерпывающую информацию.

1. Использование новых молекулярных и вирусных маркеров для диагностики и мониторирования COVID-19.
2. Оценка компонентов ОС при COVID-19 и постковидном синдроме.
3. Оценка молекулярных аспектов нейроэндокринных нарушений и эндотелиальной дисфункции при данных состояниях.
4. Выявление молекулярных маркеров развития и тяжести COVID-19 и постковидного синдрома в различные периоды онтогенеза, в том числе при беременности и в периоде новорожденности.

В исследованиях Е.А. Орловой, О.Б. Огаркова, П.А. Хромовой, В.В. Синькова, М.А. Хаснатинова, С.Н. Ждановой и других из Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (Иркутск) доказывается, что вирусная нагрузка при COVID-19 является недооцененным клиническим и эпидемиологическим маркером, связанным с тяжестью заболевания и вероятностью передачи вируса SARS-CoV-2. Они показали, что средняя вирусная нагрузка у детей в 10 раз ниже, чем у пациентов от 18 до 64 лет, и более чем в 10 раз ниже по сравнению с пожилыми пациентами от 65 до 88 лет. Высокие титры вируса у взрослых и пожилых пациентов отражают бóльшую уязвимость этих групп, что является характерной чертой эпидемического процесса COVID-19.

Интересный факт обнаружен группой исследователей из того же центра, доказавших, что белок E SARS-CoV-2 может быть индуктором противовирусного иммунитета и потенциальной мишенью для диагностики COVID-19 и постковидных состояний [29].

Белки вируса SARS-CoV-2 вызывают иммунный ответ разной интенсивности, а среди постковидных осложнений аутоиммунные реакции играют важную роль [28]. Белок Е оболочки SARS-CoV-2 способствует сборке и высвобождению вирионов, а также модулирует патогенез вирусной инфекции. Высказана гипотеза о способности его компонентов вызывать кросс-реактивный иммунитет за счет структурного сходства с белками других патогенов или в качестве аутоантигена.

В ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ получен растворимый рекомбинантный белок Е путем клонирования последовательности гена Е в векторе pTYB12 для экспрессии гибридного белка в системе интеин-опосредованного аутосплайсинга. Белок-прекурсор очищали с помощью аффинной хроматографии за счет хитин-связывающего домена и подвергали двухэтапной ультрафильтрации для очистки от интеина и концентрирования.

Для обнаружения IgG к белку Е (anti-E IgG) в образцах крови проводили ИФА с использованием полученного рекомбинантного белка в качестве антигена. Проанализировано 118 образцов крови (плазма, сыворотка) пациентов, разделенных на две равные группы: здоровые доноры и реконвалесценты COVID-19. В группе реконвалесцентов COVID-19 были выявлены 5% (3/59) носителей IgG к белку Е, 19% (11/59) попали в «серую зону», разброс значений коэффициента позитивности (КП) составил от 0,1 до 2. В группе серонегативных здоровых доноров КП не превышал 0,3 (*рис. 1*).

Разброс абсолютных значений anti-S IgG в группе реконвалесцентов также оказался весьма значительным: от 16 до 891 BAU/мл, при среднем значении 322 BAU/мл. Анализ корреляции абсолютного уровня anti-S IgG с уровнем anti-E IgG показал слабую положительную связь (R=0,29, p=0,03).

Проведенное исследование позволило выявить серопозитивных реконвалесцентов, имеющих достоверные различия в уровне anti-E IgG по сравнению со здоровыми донорами [29]. Вероятно, белок E может выступать в качестве альтернативного индуктора гуморального иммунитета.

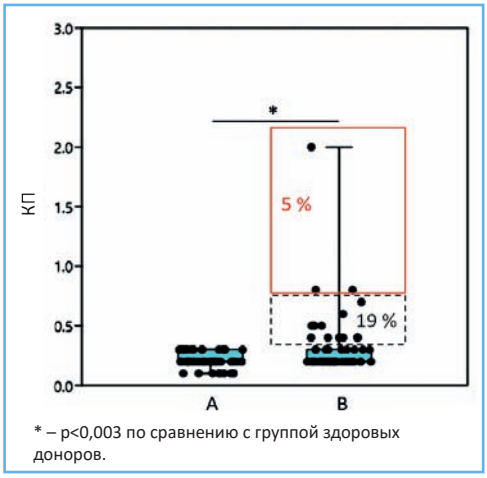


Рисунок 1. Относительный уровень IgG (коэффициент позитивности, КП) к белку E вируса SARS-CoV-2 в группах здоровых доноров (A) и реконвалесцентов COVID-19 (B)

Отечественными учеными изучено действие пептидного препарата тимуса тималина, оказывающего действие на разные звенья иммунитета. Установлено, что комбинирование стандартного лечения и тималина привело к существенной стабилизации уровня антител у пациентов. Сделан вывод, что тималин способствует формированию более устойчивого иммунного ответа у пациентов с COVID-19 [41].

Коллектив под руководством академика РАН О.И. Кита изучил содержание биогенных аминов – серотонина и его метаболита 5-ОИУК, дофамина, норадреналина и гистамина в тканях легкого у больных раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Во всех исследованных образцах имела место недостаточность катехоламинов без нарушения их соотношения. Сделан вывод о том, что изменения уровня дофамина, норадреналина и серотонина в тканях легкого могут быть связаны с тяжестью перенесенной инфекции SARS-CoV-2 [14].

Под руководством академика РАН А.Г. Чучалина было изучено влияние ингаляционной терапии активной формой водорода (АФВ) на белковый состав конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) у пациентов с постковидным синдромом. С помощью масс-спектрометрии в КВВ было суммарно идентифицировано 478 белков и 1350 пептидов. Число белков в пробах после терапии АФВ в среднем на 12% больше, чем до лечения. Кроме качественной разницы в белковых составах КВВ у различных групп пациентов выявлены количественные изменения концентраций 36 белков (в основном структурных и защитных), которые позволили различить подгруппы до и после прохождения терапии. Важно, что среди этих белков есть участники процессов свертывания крови (α-1-антитрипсин), опосредованного хемокинами и цитокинами воспаления, ряда сигнальных путей (цитоплазматический актин 2), ответа на окислительный стресс (тиоредоксин), гликолиза (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа) и пр. Это указывает на активацию терапией аэробного синтеза аденозинтрифосфата в митохондриях, что хорошо соотносится с выявленным снижением уровня лактата в крови пациентов. Данная терапия может тормозить провоспалительную активность, сдерживая процессы свертывания и сигнальные пути интегринов и апоптоза, и, кроме того, активировать защитные пути, цикл трикарбоновых

кислот, FAS-сигналинг и метаболизм пурина, что может быть существенно для восстановления после перенесенного COVID-19 [36].

Группа клиницистов под руководством члена-корреспондента РАН В.И. Вечорко выявила у пациентов с COVID-19 и пневмонией гипергликемию натощак в 34–51% случаев, глюкозурию – в 1,9–6,1%, кетонурию – в 20,4–46,2%. В 63,3–74,3% случаев у больных COVID-19 после проведенного лечения и регресса изменений в легких наблюдалась нормализация уровня глюкозы, а у 9–13% пациентов был впервые диагностирован сахарный диабет (СД). Гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия достоверно чаще диагностировались в группе больных COVID-19 в возрасте 41–60 лет, чем в группе пациентов с острой и хронической патологией легких без доказанного инфицирования SARS-CoV-2. Результаты свидетельствуют, что COVID-19, осложненный пневмонией, протекает у больных в возрасте 41–80 лет с высокой частотой случаев гипергликемии и кетонурии [4].

Иммунный статус и окислительный стресс у новорожденных, детей и подростков с COVID-19

На протяжении всего периода пандемии удельный вес детей в общей выборке заболевших оставался низким, также отмечалось более легкое течение и крайне редкое развитие осложнений и неблагоприятных исходов. Наряду с этим было отмечено, что беременные женщины и новорожденные особенно уязвимы к инфекции COVID-19 по сравнению с детьми более старшего возраста и здоровыми молодыми людьми, а их лечение сопряжено с уникальными проблемами [5, 20, 30].

В ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ обследованы 2 группы новорожденных детей (средний возраст – 4±3,1 дня): с положительным (COVID-19) и отрицательным (контрольная группа) тестом полимеразной цепной реакции (ПЦР) из назофарингеального мазка. Дети с подтвержденным диагнозом COVID-19 госпитализированы в ОГАУЗ «Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница» в период 2020–2021 гг. Контрольная группа (n=80) была сопоставима по гестационному возрасту, антропометрическим данным и половым признакам с группой больных детей и набрана в Иркутском городском перинатальном центре. Кровь для исследования брали из периферической вены (тыл кисти) в начальный период заболевания или на 3-е сутки жизни (контрольная группа) в утренние часы перед кормлением.

Особое внимание было уделено изменениям в иммунной системе и их взаимосвязи с параметрами системы липопероксидации. У новорожденных с COVID-19 отмечалось снижение значений С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов – TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 и противовоспалительного фактора (IL-4) в сравнении со здоровыми новорожденными. В системе липопероксидации у детей с COVID-19 выявлены более высокие значения диеновых конъюгатов (ДК), кетодиенов и сопряженных триенов (КД и СТ), конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-АП), повышенной активности супероксиддисмутазы (СОД) и сниженной активности глутатионпероксидазы (ГПО). У новорожденных с COVID-19 изменения в системе иммунитета носят неспецифический характер и сопровождаются повышенной интенсивностью реакций липопероксидации на фоне сниженных значений про- и противовоспалительных цитокинов (*табл. 1*) [35, 124].

Таблица 1. **Анализ цитокинового статуса и системы ПОЛ-АОЗ у новорожденных с COVID-19 (Me [Q25; Q75])**

Параметры	Контрольная группа (n=80)	Группа с COVID-19 (n=44)
СРБ, мг/л	8,6 [3,4; 15,6]	0,75 [0,3; 3,15] *
TNF-α, пг/мл	6,79 [3,55; 26,4]	3,2 [2,21; 4,00] *
IL-1β, пг/мл	4,85 [2,55; 7,87]	1,15 [0,025; 2,87] *
IL-6, пг/мл	30,8 [17; 118,8]	5,00 [0,5; 11,79] *
IL-8, пг/мл	44,55 [17,62; 303,4]	15,07 [7,68; 23,21] *
IL-4, пг/мл	3,8 [3,15; 4,7]	2,35 [1,06; 3,30] *
γ-интерферон, пг/мл	10,85 [2,65; 26,4]	0,25 [0,00; 1,55] *
ДК, мкмоль/л	1,08 [0,66; 1,38]	1,45 [0,95; 2,58] *
КД и СТ, усл. ед.	0,47 [0,36; 0,58]	0,65 [0,34; 1,46] *
ТБК-АП, мкмоль/л	1,07 [0,71; 1,52]	1,89 [0,92; 2,75] *
Общая антиокислительная активность, усл.ед.	1,52 [1,29; 1,75]	1,53 [0,97; 2,19]
Активность СОД, усл.ед.	1,47 [1,39; 1,52]	1,84 [1,72; 1,9] *
Активность ГПО, усл.ед.	1865 [1691; 1995]	1343 [1231; 1602,5] *
GSH, ммоль/л	2,22 [1,94; 2,41]	2,29 [2,08; 2,52]
GSSG, ммоль/л	1,95 [1,62; 2,19]	1,96 [1,73; 2,35]

Примечание. * – статистически значимые различия между группами.

Корреляционный анализ исследуемых параметров показал наличие многочисленных межсистемных зависимостей в группе новорожденных с COVID-19: СРБ – общая АОА (r=0,26; p=0,027), IL-4 – КД и СТ (r=0,42; p=0,005), IL-4 – ТБК-АП (r=0,37; p=0,014), IL-4 – общая АОА (r=0,40; p=0,007), IL-4 – СОД (r=-0,41; p=0,005), IL-8 – СОД (r=0,39; p=0,009), IFN-γ – GSH (r=-0,35; p=0,018). В группе контроля для сравнения была зарегистрирована единственная межсистемная взаимосвязь между TNF-α и GSH (r=–0,26; p=0,027) [34].

Согласно полученным данным, изменения в специфическом звене иммунитета у новорожденных с COVID-19 в сравнении с контрольными значениями сопровождались общим снижением всех показателей, как провоспалительного, так и противовоспалительного характера. Первая неделя жизни новорожденного является периодом радикальной функциональной перестройки всех систем органов, результатом чего является адаптация организма к внеутробным условиям жизни [1]. Система иммунитета в ходе данной адаптации претерпевает значительные изменения,

когда имеет место формирование адекватного ответного механизма, обеспечивающего нормальное развитие ребенка в дальнейшем [33]. Активно вовлеченными в процесс адаптации новорожденного являются цитокины, синтезируемые лейкоцитами, мононуклеарными фагоцитами и другими тканевыми клетками в пикомолярных и наномолярных концентрациях. Было показано, что у здорового ребенка к 3–7 дням жизни в плазме крови значительно повышаются уровни провоспалительных цитокинов, в частности IL-1b и TNF-α, что можно объяснить активацией клеток моноцитарно-макрофагальной природы в ответ на воздействие большого количества экзогенных антигенов в раннем периоде адаптации. При этом системная воспалительная реакция у новорожденных не регистрируется, что, вероятно, связано с ростом IL-4 и TGF-b1 и запускаемыми ими механизмами обратной связи [1].

Таким образом, ранний неонатальный период у здоровых доношенных детей характеризуется развитием так называемых лабораторных признаков системной воспалительной реакции. Однако дети с COVID-19 в нашем исследовании имели довольно низкие значения исследуемых параметров в сравнении с группой здоровых детей.

Работ на настоящий момент в данном направлении крайне мало, и они носят противоречивый характер. Так, некоторые исследователи отмечают повышенный уровень СРБ у половины новорожденных (52%) и провоспалительного цитокина IL-6 в 22% случаев [30]. Имеются данные об отсутствии роста СРБ у детей в неонатальном периоде [43]. Вероятно, основной причиной снижения как про-, так и противовоспалительных цитокинов может быть незрелость некоторых звеньев врожденного иммунитета новорожденного.

На фоне несформированного адаптивного иммунитета первостепенное значение для защиты будет принадлежать фагоцитам, способным быстро мигрировать к месту внедрения патогена, распознавать его и обезвреживать, а также нейтрофильным гранулоцитам и моноцитам, оказывающим иммунорегуляторное воздействие [13, 25]. Конституционально высокий уровень лимфоцитов, сдвиг их популяционного состава в сторону Th-2 и смещение иммунологического ответа в сторону противовоспалительного обеспечивают активную противовирусную защиту без развития чрезмерно интенсивного каскада иммунологических реакций [25].

Нами также было зарегистрировано, что вирусная нагрузка (ВН) у новорожденных с COVID-19 ($3{,}2\times10^6$ ($5{,}7\times10^4$; $7{,}8\times10^7$) копий/мл была выше среднего показателя детской популяции в целом [27, 31]. При этом корреляционных взаимосвязей назофарингеальной ВН с показателями иммунитета обнаружено не было, что может быть объяснено наличием вирусных частиц на слизистой оболочке верхних дыхательных путей и отсутствием их во внутренних средах организма. Данный факт также может обосновывать более низкие показатели системы иммунитета у детей с COVID-19. На основании этого можно сделать предположение об элиминации вируса со слизистых оболочек до развития полноценного иммунного ответа.

Значения параметров системы ПОЛ-АОЗ в группе детей с COVID-19 показали картину, отличную от реактивности специфического звена системы иммунитета, – отмечен рост значений липоперекисных продуктов. Полученные результаты согласуются с данными по другим респираторным вирусным инфекциям у детей неонатального периода [32]. Усиление генерации кислородных метаболитов, избыточное их выделение во внеклеточное пространство могут обусловливать разрушение тканей и эндотелия сосудов как в очаге воспаления, так и дистантно. При этом высокая активность окислительных процессов наблюдается в условиях выраженной

недостаточности внутриклеточных антиоксидантных систем (АОС), когда свободные радикалы не элиминируются. Согласно нашим данным, у детей с COVID-19 отмечалась повышенная активность фермента первичного звена защиты – СОД на фоне сниженных значений ГПО. У новорожденных низка активность антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, супероксидисмутазы и особенно каталазы) [139], а коронавирусная инфекция может еще больше снижать ферментативную активность тиол-дисульфидной системы.

Интересным представляется анализ функциональных взаимосвязей уровня цитокинов про- и противовоспалительного характера и системы ЛПО у пациентов с COVID-19. Примечательными являются взаимосвязи провоспалительного медиатора – IL-4 с липоперекисными продуктами, а также компонентами АОЗ, что свидетельствует о взаимодействии указанных факторов при действии вируса.

В целом накопленный за время борьбы с новой коронавирусной инфекцией клинический опыт позволяет говорить о более легком течении COVID-19 у новорожденных детей. Есть разные предположения относительно данного факта, среди них – наличие у детей более активного врожденного иммунного ответа, более здоровых дыхательных путей и т. д. [44]. Одновременное присутствие других вирусов в слизистой оболочке легких и дыхательных путей, которые часто встречаются у детей раннего возраста, может ограничить рост SARS-CoV-2 путем прямого вирусно-вирусного взаимодействия и конкуренции [158]. Известно также, что дети менее подвержены воздействию новой коронавирусной инфекции по причине незрелости системы иммунитета [58]. Есть гипотеза о более высоком содержании sCD26 у новорожденных и маленьких детей, что может также служить защитой от COVID-19 [26]. Возможным объяснением может быть также нахождение большинства новорожденных на грудном вскармливании с периода рождения, что обеспечивает выраженный провоспалительный и антиоксидантный эффект [122].

Еще одной группой обследованных явились дети и подростки (с диагностированной инфекцией COVID-19 (легкое и среднетяжелое течение), отобранные из числа поступающих на госпитализацию в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» в период с мая 2020 по март 2021 г. В качестве контроля использовались данные практически здоровых детей и подростков, подобранных по типу «копия – пара».

В результате исследования у детей и подростков с COVID-19 было отмечено снижение значений провоспалительного цитокина – TNF-α при отсутствии различий в содержании остальных компонентов цитокинового статуса в сравнении с группой контроля. В системе ПОЛ-АОЗ в группе больных отмечались более высокие уровни продуктов ПОЛ: ДК, КД и СТ и ТБК-АП относительно контроля. В системе АОЗ значимые различия в сторону снижения значений были получены по показателям: СОД, ретинола и восстановленного глутатиона в сравнении с контролем (*табл. 2*).

Результаты корреляционного анализа исследуемых параметров показали наличие многочисленных межсистемных зависимостей в группе подростков с COVID-19: IL-4 – GSSG (r=0,90), IL-4 – СОД (r=0,69), IL-6 – ТБК-АП (r=0,68), γ-интерферон – ТБК-АП (r=0,68). В группе контроля была отмечена единственная межсистемная взаимосвязь: IL-6 – ТБК-АП (r=0,59). Взаимосвязи провоспалительного медиатора IL-4 с факторами АОЗ свидетельствуют об активности последних в отношении инфекционных агентов. Противовоспалительный IL-6, а также γ-интерферон обнаруживали положительные взаимосвязи с ТБК-АП, что указывало на рост активности противовоспалительных факторов наряду с активацией системы липопероксидации.

Таблица 2. **Анализ активности цитокинового статуса и системы ПОЛ-АОЗ у детей и подростков с COVID-19 (Me [Q25; Q75])**

Параметры	Контрольная группа (n=17)	Группа с COVID-19 (n=17)
СРБ, мг/л	1,5 [0,5; 2,31]	5,45 [1,1; 9,0]
TNF-α, пг/мл	2,31 [1,9; 3,17]	1,22 [0,7; 1,56] *
IL-1β, пг/мл	0,38 [0,1; 1,6]	0,1 [0,1; 0,1]
IL-6, пг/мл	0,01 [0,01; 0,38]	0,01 [0,01; 0,34]
IL-8, пг/мл	9,33 [7,98; 11,35]	5,67 [4,69; 12,03]
IL-4, пг/мл	0,13 [0,01; 0,79]	0,1 [0,01; 0,1]
γ-интерферон, пг/мл	0,01 [0,01; 0,01]	0,01 [0,01; 0,02]
ДК, мкмоль/л	1,18 [0,84; 1,82]	7,03 [5,51; 7,58]*
КД и СТ, усл.ед.	0,22 [0,14; 0,32]	0,9 [0,43; 1,2]*
ТБК-АП, мкмоль/л	0,86 [0,67; 1,36]	1,33 [1,14; 1,91]*
Активность СОД, усл.ед.	1,66 [1,6; 1,74]	1,01 [0,94; 1,14]*
α-токоферол, мкмоль/л	7,71 [5,95; 11,7]	7,85 [5,17; 8,79]
Ретинол, мкмоль/л	1,25 [0,59; 2,21]	0,85 [0,63; 0,99]*
GSH, ммоль/л	2,32 [2,08; 2,85]	1,79 [1,67; 2,45]*

Примечание. * – статистически значимые различия между группами.

В настоящее время нет однозначных результатов относительно уровня цитокинов у детей и подростков с COVID-19. Так, ряд исследований показали рост значений провоспалительных цитокинов раннего ответа (IL-1β, IL-6 и TNF-α) у подростков, что было описано как «цитокиновый шторм» и ассоциировалось с более тяжелым заболеванием COVID-19 и худшим исходом [133, 144]. Также имеются сообщения о преимущественном повышении уровня циркулирующего IL-1β в начальной фазе заболевания, вызванного SARS-CoV, в то время как другие ключевые провоспалительные цитокины, такие как TNF-α и IL-6, показали лишь слегка повышенные уровни [112]. Причем отсутствие повышенных уровней TNF-α и IL-6 могло предсказать благоприятный исход заболевания. Имеются данные о том, что уровни в сыворотке провоспалительных цитокинов, включая TNF-α, IL-2, IL-4 и IL-6, не различались между подгруппами детей с пневмонией, вызванной COVID-19, средней и тяжелой степени тяжести, CD4+Т-клетки, CD8+Т-клетки и естественные клетки-киллеры не уменьшались даже в тяжелых случаях COVID-19 [121]. Это позволило сделать вывод об отсутствии «цитокинового шторма у детей при заражении SARS-CoV-2, что частично объясняет лучшие исходы заболевания, даже при наличии пневмонии, в сравнении со взрослыми пациентами.

Вирусная инфекция вызывает усиленный синтез АФК и отсутствие необходимой активности компонентов системы АОЗ по нейтрализации токсичных метаболитов. Так, отмечалась недостаточная активность СОД, GSH и ретинола. Даже незначительное снижение активности СОД вызывает сдвиг метаболических реакций в сторону превалирования прооксидантных процессов [15]. Более низкий уровень глутатиона приводит к иммунной дисфункции и более высокой восприимчивости к вирусным инфекциям, в частности, инфекции SARS-CoV-2. Витамин А и родственные ретинолы участвуют в модификации иммунной системы за счет экспрессии основных противовирусных антител [57]. Следовательно, недостаточность ретинола в крови детей с COVID-19 может негативно сказываться на течении заболевания.

Таким образом, результаты оценки параметров цитокинового статуса и окислительного стресса у детей и подростков с COVID-19 свидетельствовали о снижении провоспалительного ответа и сдвиге редокс-баланса в сторону прооксидантных факторов, что может иметь крайне негативные последствия при развитии заболевания. С учетом этого рекомендуется проведение коррекционных мероприятий по стабилизации данных показателей путем включения препаратов с антиоксидантными свойствами в комплекс лечения.

Было проведено также исследование ряда указанных выше параметров через 1, 3 и 12 месяцев после перенесенного COVID-19 у 60 детей, наблюдающихся и получивших амбулаторное лечение в ОГАУЗ «Иркутская городская детская поликлиника № 1» в октябре-ноябре 2020 г. Медианный возраст в группе – 12 лет.

Через 1 месяц после выздоровления проводился ретроспективный анализ амбулаторной карты, клинический осмотр, исследование иммунного статуса и определение наличия специфических антител A, M, G и титра иммуноглобулинов G к коронавирусу SARS-CoV-2.

При оценке системы фагоцитоза активность нейтрофилов соответствовала референсным значениям у 61,6% детей, при этом увеличение фагоцитарной активности наблюдалось у 20%, а снижение – у 18,3% (*рис. 2*). Фагоцитарный индекс и фагоцитарное число определялись в референсном интервале соответственно у 21,7% и 45% детей, но отмечалось снижение этих показателей у 53,3% и 41,6% детей соответственно. Резервные возможности кислородозависимого фагоцитоза нейтрофилов были снижены в спонтанной люминол-зависимой хемилюминисценции у 60%, а в индуцированной – у 58,3%, при этом выраженность снижения в некоторых случаях достигала свыше 92% от показателей нормы.

Через 3 месяца отклонения показателей фагоцитоза у детей были прежними, а через 1 год после перенесенной новой коронавирусной инфекции в исследуемой группе у 40% определялось снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, а фагоцитарный индекс и фагоцитарное число были снижены практически у 80% детей. Усиление отклонений показателей фагоцитоза настораживает, поскольку при длительных и стойких нарушениях в системе фагоцитоза возможен риск формирования хронический патологии.

При оценке клеточного иммунитета через 1 месяц после перенесенной инфекции наиболее частые отклонения от референсных значений выявлены при определении относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов $CD19^+$ $CD3^-$, NK-клеток $CD56^+CD16^+CD3^-$ и активированных Т-лимфоцитов $CD3^+$. Значительное увеличение абсолютного количества В-лимфоцитов $CD19^+$ $CD3^-$ выявлено у 58,3% детей, NK-клеток $CD56^+CD16^+CD3$ – у 46,6%, активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+$) – у 61,6% детей [22].

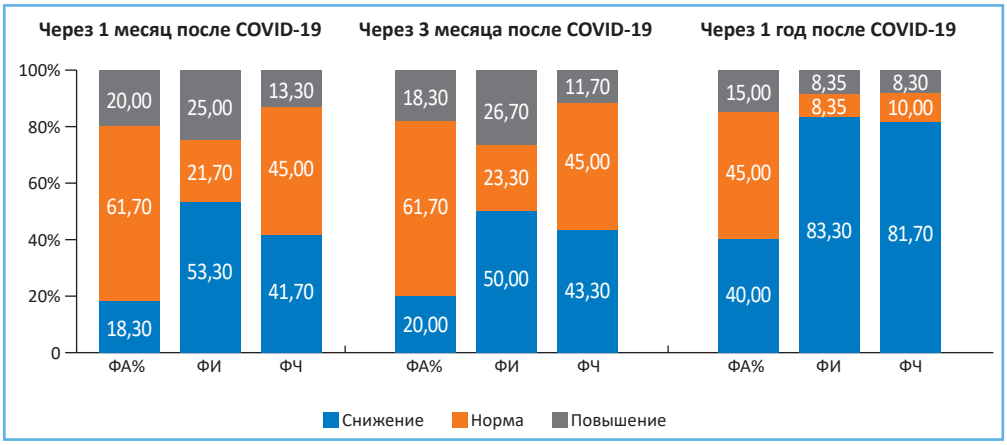


Рисунок 2. Отклонения от референсного интервала показателей фагоцитоза через 1, 3 и 12 месяцев у детей, перенесших COVID-19 (n=60)

Отклонения абсолютных показателей клеточного иммунитета обнаруживались как через 1 месяц после перенесенной инфекции, так и через 3 и 12 месяцев, с незначительной тенденцией к нормализации. Наиболее частые отклонения в сторону повышения от верхней границы референсных значений выявлены при определении относительного и абсолютного количества В-лимфоцитов $CD19^+$ $CD3^-$, NK-клеток $CD56^+CD16^+CD3^-$ и активированных Т-лимфоцитов $CD3^+$.

Концентрации общих IgA, IgM, IgG не выходили за пределы референсного интервала у 96,7%, 93,3% и 96,7% детей соответственно. Специфические антитела IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 через 1 месяц после выздоровления определялись у 81,6%, IgA у 40%, суммарные IgA+M+G у 86,6% детей, IgM к SARS-CoV-2 отсутствовали у всех.

Уровень IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 в низких титрах (1:10-1:80) определялся у 78,8%, среднее содержание антител (1:81 – 1:640) – у 21,3%, высокое содержание (1:641–1:1280 и выше) только у 4,2%. Несмотря на то, что специфические IgG определялись у детей через 1 месяц после перенесенной новой коронавирусной инфекции у 82%, концентрации этих антител в крови у 76% детей были низкими.

Через 12 месяцев после COVID-19 IgG к коронавирусу SARS-CoV выявлены у 100% детей, при этом у 96% детей титр был высоким.

Состояние иммунитета детей через 1 месяц после перенесенной новой коронавирусной инфекции по результатам проведения иммунологического исследования имеет тенденцию к активации клеточного звена за счет увеличения относительного и абсолютного количества клеток, принимающих участие в формировании противовирусного иммунного ответа, – активированных Т-лимфоцитов, NK-клеток, и антителообразовании – В-лимфоцитов. Способность В-лимфоцитов к выработке общих иммуноглобулинов сохраняется, при этом предварительно можно отметить, что признаки поликлональной активации не определяются. После перенесенного COVID-19 мы не обнаружили у детей иммуноглобулины класса М к коронавирусу SARS-CoV-2, наличие специфических иммуноглобулинов классов А и G к вирусу выявлено у 96,7% реконвалесцентов. Вместе с тем уровни титров IgG к SARS-CoV-2 у большинства детей (78,8%) через 1 месяц после выздоровления были низкими, что может расцениваться как не-

достаточный протективный уровень гуморального постинфекционного иммунитета. Отклонения показателей клеточного, гуморального звеньев иммунитета и системы фагоцитоза сохраняются у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции через 1, 3 месяца и через 1 год после острого периода COVID-19.

Программа индивидуальной иммунореабилитации с персонализированным подбором иммунотропных препаратов для назначения детям в постинфекционном периоде COVID-19 может явиться важным инструментом для эффективной комплексной реабилитации детей вне зависимости от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции.

Изменения сперматогенеза, окислительный стресс и его коррекция в постковидном периоде

Вирус SARS-CoV-2 является агентом, поражающим не только легкие, сосудистую стенку, систему гемостаза, но и репродуктивную систему, приводя к снижению фертильности у мужчин. Мужчины, перенесшие COVID-19, часто предъявляют жалобы на снижение полового влечения, ослабление эрекции и нарушения семяизвержения, которые могут быть следствием эндотелиальной дисфункции, а также снижения выработки тестостерона [3, 107]. При анализе качества спермы отмечается содержание лимфоцитов и снижение уровня мужских половых клеток до значимой олигоспермии, а также повышение частоты фрагментации ДНК [100].

В многочисленных работах сообщается о триггерной роли SARS-CoV-2 в реализации молекулярно-патогенетических механизмов окислительного стресса и воспаления, а также о возможности применения антиоксидантов в комплексной терапии пациентов с COVID-19, в том числе и для сохранения их репродуктивной функции [90]. Одним из перспективных для применения антиоксидантов является астаксантин – каротиноид морского происхождения, обладающий антиоксидантными свойствами, многократно превышающими активность таких гидрофобных антиоксидантов, как витамин Е и бета-каротин [66].

В ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ проведен анализ результатов обследования мужчин репродуктивного возраста с патозооспермией после перенесенной коронавирусной инфекции из бесплодных семейных пар (группа 1). Сформирована контрольная группа из мужчин с патозооспермией, не болевших инфекцией COVID-19 (группа 2). Важно, что оценка влияния антиоксидантного комплекса проводилась на одних и тех же мужчинах до и после болезни.

В исследовании применялся антиоксидантный комплекс «Омега-3+астаксантин. Усиленная формула» (ООО «Корякморепродукт ДВ»). Комплекс применяли в дозировке, обеспечивающей поступление 46,5% от суточной потребности организма в омега-3 ПНЖК и 300% от адекватной суточной дозы астаксантина. Результаты, полученные после приема комплекса, сравнивались с исходными данными. Первый забор эякулята и крови у переболевших COVID-19 пациентов проводили через 2 месяца после получения пациентом отрицательного результата ПЦР назофарингеального мазка на РНК вируса SARS-CoV-2. Забор крови проводился в утренние часы, эякулят пациенты сдавали согласно общепринятым требованиям, повторно забор эякулята и крови проводили сразу после месячного приема антиоксидантного комплекса.

Анализ спермограмм у мужчин, перенесших инфекцию COVID-19, выявил значимое снижение концентрации сперматозоидов – на 54%, подвижности – на 33% и жизнеспособности – на 23% по сравнению с теми же мужчинами до болезни, также выявлено увеличение на 47% количества лейкоцитов в эякуляте в сравнении с контрольной группой.

Показатели спермограмм у мужчин после проведенной терапии улучшились и стали близки к референсным значениям, значимо уменьшилось количество лейкоцитов – на 50,8%, увеличился показатель подвижности сперматозоидов на 22,6%.

У мужчин с патозооспермией, перенесших инфекцию COVID-19, установлено повышение интенсивности свободнорадикальных процессов – повышение на 14% показателя амплитуды вспышки хемилюминисценции (Max), характеризующего резистентность тканей к ПОЛ. По всей вероятности, это обусловлено реакцией организма на вирус и является следствием изменения концентрации биологически активных веществ, влияющих на скорость и интенсивность реакций ПОЛ. Усиление хемилюминесценции является интегральным показателем активации свободнорадикального окисления, снижения уровня антиоксидантов, накопления кислородных радикалов и гидроперекисей липидов. При этом в семенной плазме мужчин с патозооспермией, перенесших инфекцию COVID-19, установлено статистически значимое снижение на 37% светосуммы хемилюминисценции (Sm), отражающей скорость расходования свободных радикалов липидной природы вследствие их взаимодействия с антиоксидантами. Кроме того, у мужчин, перенесших COVID-19, выявлено увеличение концентрации ТБК-АП в крови на 49% в сравнении с контролем. После приема антиоксидантного комплекса у мужчин отмечено статистически значимое снижение концентрации ТБК-АП – на 33%, что свидетельствует об уменьшении токсического влияния продуктов липопероксидации на организм.

У мужчин, перенесших инфекцию COVID-19, установлено снижение общей АОА крови на 15% по сравнению с контрольной группой. После приема антиоксидантного комплекса уровень общей АОА крови увеличивается на 20%. Снижение содержания ТБК-АП и стабилизация уровня общей АОА крови свидетельствуют о наступлении сбалансированности в системе ПОЛ-АОЗ (*табл. 3*) [91].

Взаимосвязь между присутствием лейкоцитов в сперме и окислительным стрессом у мужчин с бесплодием до сих пор обсуждается. Некоторые исследователи сообщают о положительной корреляции между количеством лейкоцитов в сперме и продукцией АФК [89]. С эволюционной точки зрения, АФК являются универсальными ограничителями количества и регуляторами качества спермы, но в избыточном количестве инициируют нарушения в сперматозоидах путем индукции оксидативного повреждения клеточных липидов, протеинов и ДНК, что является одним из механизмов патогенеза мужского бесплодия. Так как продукция АФК является одним из основных механизмов, посредством которого нейтрофилы осуществляют разрушение патогенов, неудивительно, что лейкоциты спермы обладают потенциалом вызова окислительного стресса. Сперматозоиды особо чувствительны к окислительному повреждению из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в их клеточной мембране. Семенная плазма фертильных мужчин в норме богата антиоксидантами, которые защищают сперматозоиды от повреждающего действия АФК [90]. Избыточная выработка АФК усиливает ПОЛ, потерю подвижности сперматозоидов и их повреждение.

Последние исследования показывают, что астаксантин восстанавливает стероидогенез в клетках Лейдига за счет снижения образования АФК и влияет на повы-

Таблица 3. **Показатели свободнорадикальных и антиоксидантных процессов в исследованных группах**

Показатель	Пациенты, не болевшие COVID-19 (n=20)	Пациенты, перенесшие COVID-19 (n=25)	Пациенты после приема антиоксидантного препарата (n=25)
ДК, мкмоль/л	1,09±0,84	1,08±0,62	1,14±0,42
ТБК-АП, мкмоль/л	1,27±0,64	2,49±0,32*	1,67±0,13**
АОА, у.е.	20,06±5,79	17,03±3,18*	21,25±4,22**

Примечание: * – различия в группах 1 и 2, ** – различия в группах 2 и 3, p⩽0,05.

шение уровня прогестерона и тестостерона при длительном приеме [156]. В нашем исследовании положительное влияние примененного комплекса может быть обусловлено не только астаксантином, но и потенцирующим действием комплекса непредельных жирных кислот, также обладающих свойствами гашения АФК.

Представленные нами результаты подтверждают, что SARS-CoV-2 влияет на мужскую половую систему, оказывая негативное воздействие на мужское репродуктивное здоровье, вызывая сперматогенную недостаточность. Выявление и понимание механизма влияния вируса SARS-CoV-2 на репродуктивную систему мужчин способствуют совершенствованию методов профилактики бесплодия и репродуктивных потерь при COVID-19 и в постковидном периоде. Оценка состояния процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты имеет важное прогностическое значение и способствует обоснованию использования антиоксидантов и мембраностабилизирующих препаратов с целью защиты сперматозоидов от токсического воздействия АФК. Показанная нами эффективность антиоксидантной коррекции доказывает целесообразность применения исследованного антиоксидантного комплекса на основе астаксантина у мужчин с нарушениями сперматогенеза в периоде реабилитации после перенесенного COVID-19.

Влияние COVID-19 и постковидного синдрома на нейроэндокринный статус, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс и качество жизни женщин в климактерическом периоде

Климактерий является одним из критических периодов в жизни женщины. Именно в данном периоде у женщин имеет место начало возрастных нейроэндокринных изменений, сопровождающееся дефицитом эстрогенов, что рассматривается в качестве причины более высокой уязвимости к среднетяжелому и тяжелому течению COVID-19 и последующим осложнениям.

В ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск) проведено краткосрочное продольное исследование, в котором участвовали 92 женщины 45–69 лет. В основную группу отобраны 63 женщины (средний возраст – 58±6,4 года), госпитализированные в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» в период с июня 2020 г. по март 2021 г. с лабораторно подтвержденным ПЦР-тестом на наличие вируса SARS-CoV-2 и среднетяжелым течением COVID-19, сопровождающимся пневмонией. На обследование через 12 месяцев из переболевших COVID-19 согласились 15 женщин, которые были вызваны для прохождения клинико-анамнестического обследования.

При формировании контрольной группы были обследованы 29 женщин, отрицающих какие-либо симптомы COVID-19 и непривитые за последние 12 месяцев. У всех женщин определяли наличие в крови антител к COVID-19 IgG, после чего были сформированы две группы: с IgG (n=13) и без IgG (n=16). Последняя группа была взята в качестве контрольной (средний возраст – 57±6,24 года). Все женщины отмечали аменорею или нарушения менструального цикла, заключающиеся в стабильных колебаниях (от 7 дней и выше) по продолжительности последовательных циклов. Для исключения на момент исследования наличия COVID-19 проводили соответствующий экспресс-тест. Критериями невключения женщин в исследование были: регулярный менструальный цикл, применение заместительной гормональной терапии, уровень антимюллерова гормона >1 нг/мл (для всех участниц); отсутствие пневмонии (для основной группы); обострение хронических заболеваний, наличие IgG, положительный результат на наличие вируса SARS-CoV-2 (для контрольной группы).

В группе женщин с COVID-19 по сравнению с контрольной группой был повышен уровень пролактина, но значимо снижены уровни эстрадиола, тестостерона, кортизола, 17-ОН-прогестерона и ДГЭА-С [37].

На следующем этапе в группе женщин в острой фазе COVID-19 и этих же женщин через 12 месяцев после выздоровления мы провели сравнительный анализ тех показателей нейроэндокринной системы, по которым были выявлены значимые различия между контрольной группой и группой женщин с COVID-19. Внутригрупповое сравнение гормонов показало снижение уровня пролактина и повышение уровня 17-ОН-прогестерона и ДГЭА-С через 12 месяцев после заболевания.

При персонализированном рассмотрении данной группы у 73,3% пациенток через 1 год отмечали снижение уровня пролактина, однако у 1 пациентки выявлено повышение уровня гормона, выходящее за пределы верхнего референсного значения (референсные значения 67–726 мЕД/л). Уровень тестостерона был повышен у 46,7% женщин, однако у 26,7% пациенток отмечено его снижение, соответствующее или ниже референса (референсные значения <0,5–4,3). Кортизол через 1 год был снижен в 26,7% случаев (у 1 женщины ниже референса – 150–660 нмоль/л), а у 73,3% женщин отмечали его повышение (у 2 пациенток отмечено выше верхнего референсного значения). У 80% женщин через 1 год после заболевания повышен уровень 17-ОН-прогестерона и в 100% случаев – уровень ДГЭА-С. В 66,7% случаев отмечено снижение уровня эстрадиола, однако у 33,3% пациенток выявлено его повышение.

Выявленное повышение уровня пролактина в острой фазе заболевания в нашем исследовании согласуется с результатами N. Hadisi et al., которые обследовали пациентов репродуктивного возраста, заболевших в период ноября-декабря 2020 г. [73], и свидетельствует о поражении вирусом гипофиза. Это подтверждают данные Wei L. et al. , исследовавших аденогипофиз пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-1, выявивших повышение интенсивности окрашивания на про-

лактин, ФСГ и ЛГ в этих клетках и корреляцию с сывороточным уровнем данных гормонов [157]. В нашем исследовании мы не обнаружили достоверной разницы в уровнях ЛГ и ФСГ между контролем и острой фазой заболевания, что, вероятно, связано с возрастом участниц, поскольку все они имели возраст-ассоциированные нарушения менструального цикла или его полное отсутствие. Однако стоит отметить более низкий уровень эстрогена в группе женщин с COVID-19, что свидетельствует о его влиянии на проникновение вируса SARS-CoV-2. Так, было показано, что у женщин 60 лет и старше, получающих заместительную гормональную терапию, вероятность положительного теста на SARS-CoV-2 ниже на 46% [119].

Наряду с повышенным уровнем пролактина, мы наблюдали снижение уровня тестостерона, кортизола, 17-ОН-прогестерона и ДГЭА-С в острой фазе заболевания. Полученные данные можно объяснить инволюцией эндокринной системы, учитывая возраст и гормональный статус исследуемых пациенток. Результаты исследования T. Tan et al. с участием пациентов (средний возраст – 66,3 года), госпитализированных в период с марта по май 2020 г., без разделения по полу, имеющих тяжелую степень заболевания с последующей высокой смертностью, показали высокий уровень кортизола в течение 48 ч после госпитализации у больных COVID-19, отражая реакцию организма на стресс [145]. Недавнее исследование Tomo S. et al. с участием пациентов, заболевших в период с апреля по декабрь 2020 г., показало значимое снижение соотношения ДГЭА-С/кортизол, а также повышение уровня кортизола в острой фазе заболевания независимо от пола, однако снижение уровня ДГЭА-С отмечали только у мужчин. Однако качество исследования снижается вследствие того, что возраст пациентов с COVID-19 варьировал от 31 до 61,5 года, а в контрольной группе – от 34 до 46 лет, что не может быть сопоставимо. Кроме того, не учитывали, что секреция кортизола имеет циркадные ритмы, и не унифицировали время отбора проб [151]. А исследователями Yavropoulou M.P. et al. выявлен более высокий уровень кортизола в дневное, вечернее и ночное время у пациентов по сравнению с контролем без каких-либо различий по уровням ДГЭА [159].

Отдельного внимания заслуживает выявленный факт более низкого уровня кортизола, что не согласуется с результатами других исследователей [145, 151, 159]. На наш взгляд, это может быть связано с тем, что участницами нашего исследования была группа женщин климактерического периода, который является критическим для женского организма вследствие возрастных гормональных изменений. В данном периоде женщина находится в состоянии физиологического стресса, сопровождающемся повышением уровня кортизола по сравнению с репродуктивным периодом, поскольку данный гормон выступает в роли регулятора энергетического обеспечения нервной системы [104].

Согласно теории Г. Селье, организм в этот период проходит от реакции тревоги к стадии резистентности, когда расходование адаптационных резервов организма сбалансировано. Однако при комбинации двух стрессорных факторов – инволюции эндокринной системы и вирусной инфекции, обладающей высокой тропностью к железистым тканям и сопровождающейся развитием пневмонии, организм находится в состоянии патологического стресса и может переходить в стадию истощения с последующими структурными изменениями. Именно в этой стадии адаптивные возможности организма уже исчерпаны, а действие стрессорного фактора не закончено, у пациента наблюдается снижение уровня кортизола. В нашем исследовании у 45,3% женщин в острой фазе COVID-19 уровень кортизола был ниже референса.

Помимо этого, гистологическими исследованиями к настоящему времени показано, что у некоторых пациентов отмечается наличие очагового некроза, васкулита мелких вен, микроинфаркта и других поражений надпочечников при COVID-19 [75, 134], что может быть следствием эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, регистрируемых при инфицировании вирусом SARS-CoV-2. С учетом данных фактов равнонаправленные изменения представленных гормонов в нашем исследовании могут быть следствием поражения надпочечников в данной когорте пациенток. С другой стороны, снижение уровня 17-ОН-прогестерона может быть обусловлено проникновением вируса SARS-CoV-2 в яичники, обусловливая значимые нарушения их функционирования, поскольку показана экспрессия в них мРНК ACE2 и *TMPRSS2* [93]. Кроме того, некоторыми исследованиями показана обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем ДГЭА-С и IL-6 [48], значение которого при COVID-19 повышено [23].

Щитовидная железа также может быть органом-мишенью для SARS-CoV-2 с развитием ее дисфункции во время и после COVID-19 [39, 109]. Мы проанализировали распределение пациенток с COVID-19 в зависимости от нормативных интервалов Т4 св. и ТТГ. В большинстве случаев у пациенток был отмечен эутиреоз, а в 12,3% случаев зарегистрирован субклинический гипертиреоз (*табл. 4*) [38].

Далее мы провели межгрупповой сравнительный анализ уровней исследуемых гормонов, результаты которого свидетельствуют о повышении уровня Т4 св. в группе женщин с COVID-19 по сравнению с контролем и группой переболевших COVID-19 бессимптомно. Не выявлено статистически значимой разницы по уровню ТТГ между исследуемыми группами. Выявлен более низкий уровень ФНО-α в группе переболевших без клинических признаков по сравнению с контролем и группой с COVID-19. При анализе корреляционных взаимосвязей выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем Т4 св. и ФНО-α.

Таблица 4. **Распределение пациенток с COVID-19 в зависимости от тиреоидного статуса**

Т4 св.	**ТТГ**	**Пациенты с COVID-19**
10,0–23,2 пМ/л	**0,23–3,4 мМ/л**	
↔	↔	43 (75,4%)
↔	↑	3 (5,3%)
↔	↓	7 (12,3%)
↑	↔	2 (3,5%)
↓	↔	1 (1,75%)
↓	↑	1 (1,75%)

Примечание: ↔ – в пределах референсных значений; ↓ – ниже референсных значений; ↑ – выше референсных значений.

Через 12 месяцев после выздоровления у тех же пациенток мы не обнаружили каких-либо различий как по уровню тиреоидных гормонов, так и по содержанию ФНО-α.

Известно, что основной функцией Т4 св. является активация процессов метаболизма, что сопровождается повышением потребления клетками кислорода [16]. Это может быть взаимосвязано с изменением свободно-радикального гомеостаза в острой фазе COVID-19 [67, 125], показанного в ряде работ, и связанного, в том числе, с изменениями в работе щитовидной железы. Более того, в нашем исследовании была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь Т4 св. с одним из основных медиаторов иммунного ответа, воспаления и апоптоза – ФНО-α, уровень которого повышается при аутоиммунных тиреопатиях [18]. При оценке уровня ФНО-α в условиях гипо- и гипертиреоза было показано повышение его уровня [60].

В настоящем исследовании не выявлено более высокого уровня ФНО-α у пациенток в острой фазе заболевания по сравнению с контролем, что может быть связано с пострепродуктивным возрастом женщин сравниваемых групп, поскольку известно о повышении уровня и важной роли данного цитокина в процессах старения [40]. Кроме того, участницами данного исследования были пациентки со среднетяжелой степенью COVID-19, а значимое повышение ФНО-α отмечено при тяжелой и критической степени заболевания [81]. Следует отметить, что уровень ФНО-α ниже у женщин, переболевших бессимптомно, что, возможно, свидетельствует о более благоприятном течении [8].

Причиной развития осложнений при COVID-19 может являться формирование у таких пациентов эндотелиальной дисфункции, одним из механизмов развития которой является окислительный стресс, развивающийся при инфицировании вирусом SARS-CoV-2. Мы провели сравнительную оценку изменений уровней трех изоформ эндотелина и параметров окислительного стресса у женщин климактерического периода со среднетяжелым течением COVID-19 в острую фазу при артериальной гипертензии (АГ) и сахарном диабете 2 типа (СД2), поскольку данные заболевания являются возраст-зависимыми.

Результаты межгруппового сравнительного анализа уровней изоформ эндотелина представлены на *рисунке 3*. Согласно полученным результатам уровни эндотелина-1 и эндотелина-2 в группах женщин со среднетяжелым течением COVID-19 независимо от наличия АГ и СД2 выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Не выявлено статистически значимых различий по уровням эндотелина-3 между контролем и группами женщин с COVID-19. При сравнении между собой разных подгрупп пациенток с COVID-19 не обнаружено различий по исследуемым параметрам эндотелиальной дисфункции. Для подтверждения полученных результатов был проведен многофакторный регрессионный анализ, результаты которого показали, что при включении в модель таких показателей, как COVID-19, СД2, АГ, возраст и ИМТ только наличие COVID-19 является статистически значимым детерминантом уровней эндотелина-1 ($\beta=0,26$; $p=0,042$) и эндотелина-2 ($\beta=0,44$; $p=0,0005$).

Полученные результаты свидетельствуют о развитии эндотелиальной дисфункции у пациенток со среднетяжелым течением COVID-19 независимо от коморбидности с АГ и СД2. Вирус SARS-CoV-2 представляется экстремальным фактором для организма. При инфицировании происходит «обнажение» скрытых регуляторных и повреждающих механизмов, которые определяют устойчивость организма к действию чрезвычайного фактора. Гипоксия в результате пневмонии приводит

к интенсификации процессов липопероксидации и развитию окислительного стресса и повреждению эндотелия, в результате чего происходит выброс эндотелинов, обладающих вазоконстрикторной функцией. С другой стороны, эндотелиальные клетки являются прямой мишенью вируса SARS-CoV-2, и их повреждение является одним из механизмов, лежащих в основе поражения разных органов [155], что в том числе объясняет повышение уровней не только эндотелина-1, но и эндотелина-2.

Действительно, мы отмечаем повышение уровня ТБК-АП во всех подгруппах пациенток с COVID-19 по сравнению с контролем ($p<0,05$). При оценке активности тиол-дисульфидной системы не было выявлено каких-либо различий между исследуемыми группами по уровню восстановленной и окисленной форм глутатиона, а также их соотношения. Однако при рассмотрении ферментативного звена глутатионовой системы было обнаружено снижение в подгруппах пациенток активности глутатионпероксидазы ($p<0,05$) – фермента, восстанавливающего свободную перекись водорода до воды, а гидроперекиси – до соответствующих им спиртов, что прерывает цепочку пероксидации липидов, тем самым не позволяя образовываться ТБК-АП, способным атаковать молекулы белков и нуклеиновых кислот. Так как мы отмечаем снижение активности данного фермента, то и закономерно выявлено повышение уровня конечных продуктов липопероксидации, о чем было сказано выше. Во всех подгруппах пациенток отмечено повышение концентрации глутатион S-трансферазы ($p<0,05$) и активности глутатионредуктазы ($p<0,05$). Глутатион S-трансфераза является катализатором реакций конъюгации восстановленного глутатиона с неполярными субстратами, электрофилами. Образованная в результате этих реакций окисленная форма глутатиона восстанавливается под действием глутатионредуктазы. Таким образом, мы видим, что при инфицировании вирусом (независимо от коморбидности патологических состояний) в ответ на повышение уровня высокотоксичных продуктов липопероксидации происходит активация части фер-

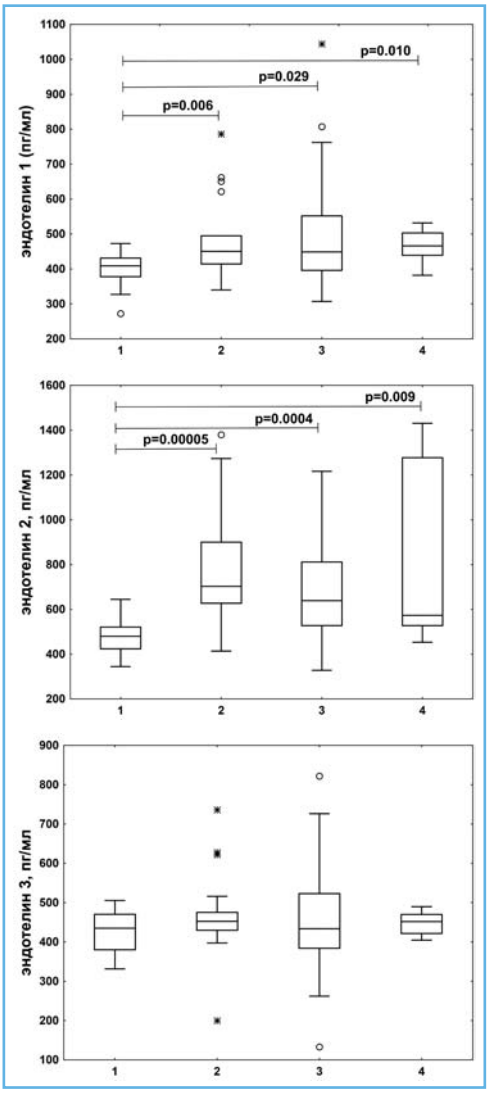


Рисунок 3. Уровни эндотелинов у женщин при коморбидности среднетяжелого течения COVID-19 с АГ и СД2 в сравнении с контролем (1 – контроль; 2 – COVID-19 без АГ и СД2; 3 – COVID-19 с АГ и без СД2; 4 – COVID-19 с АГ и с СД2)

ментативного звена глутатионовой системы, что позволяет поддерживать уровень глутатиона на уровне контрольной группы.

Обращает на себя факт отсутствия различий по уровням изоформ эндотелина, ТБК-АП и параметров тиол-дисульфидной системы между подгруппами пациенток. Известно, что у пациентов с АГ и СД2 наблюдается хроническая дисфункция эндотелия, и наслаивание прямого действия экстремального фактора может усугублять состояние, однако мы не отмечаем какой-либо разницы по сравнению с группой пациенток без сопутствующих заболеваний. Полученные результаты свидетельствуют о доминировании действия такого стрессора, как вирус SARS-CoV-2 в формировании клеточных нарушений. При оценке исследуемых параметров через 1 год после перенесенного COVID-19 отмечается снижение уровней эндотелина-1 ($p=0,0003$), эндотелина-2 ($p=0,01$), ТБК-АП ($p=0,009$), глутатион S-трансферазы ($p=0,008$) и активности глутатионредуктазы ($p=0,043$).

Известно, что биохимические маркеры могут опережать морфологические изменения в тканях, что позволяет рассматривать их в качестве ранних критериев развития заболевания и разрешения патологического процесса. Таким образом, пациентки без АГ и СД2 должны быть под пристальным наблюдением врачей во избежание развития у них патологических состояний, обусловленных эндотелиальной дисфункцией.

Активность супероксиддисмутазы у пациентов разного пола и разных возрастных групп при среднетяжелом течении COVID-19

Среди важнейших вопросов на текущий момент является нивелирование у пациентов с COVID-19 «цитокинового шторма», обусловленного в том числе развитием реакций окислительного стресса. Используемые в настоящее время препараты антицитокиновой терапии могут проявлять повышенную гепатотоксичность. В качестве альтернативных средств могут быть использованы препараты с антиоксидантными свойствами, обладающие доказанной биодоступностью и эффективностью [10].

Одним из важнейших антиоксидантов является супероксиддисмутаза (СОД) – металлосодержащий антиоксидантный фермент, действующий на первой линии защиты против АФК, генерация которых возрастает при COVID-19. Ряд исследований выявил снижение активности СОД у пациентов с тяжелым и критическим течением COVID-19 по сравнению с легким [96], однако имеются и противоположные данные о повышении активности фермента [102]. Следует отметить, что в исследованиях не учитывается пол и возраст, хотя, по некоторым результатам, эти факторы могут играть значимую роль в ферментативной активности [17].

В ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ было проведено исследование по оценке активности СОД у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в разных возрастных группах и в зависимости от пола для получения более стандартизованных по полу и возрасту показателей [131]. В исследовании участвовали 132 мужчины и 139 женщин в возрасте от 18 до 90 лет с верифицированным диагнозом COVID-19, среднетяжелое течение, сопровождающееся пневмонией. Участники исследования были разделены на 4 группы (18–35, 36–45, 46–60 и 61–90 лет) в зависимости от возраста, затем по половому признаку внутри каждой группы.

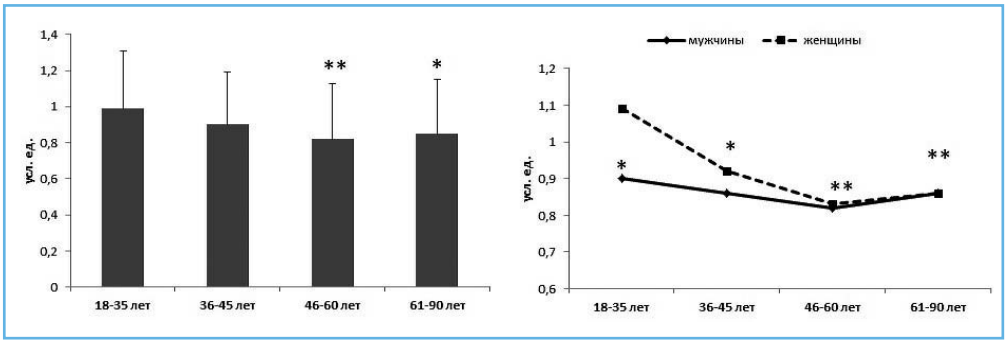


Рисунок 4. Активность СОД у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести в разных возрастных группах (*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с группой 18–35 лет) и в зависимости от пола (*p<0,05, **p<0,01 по сравнению с женщинами из возрастной группы 18–35 лет)

Результаты сравнительного анализа активности СОД в общих группах пациентов представлены на *рисунке 4*. Выявлена более высокая активность СОД в возрастной группе 18–35 лет по сравнению с группами 46–60 лет (p<0,01) и 61–90 лет (p<0,05).

Разделение групп по полу показало, что у женщин в возрастной группе 18–35 лет более высокая активность СОД по сравнению с группами 36–45 лет (p<0,05), 46–60 лет (p<0,01) и 61–90 лет (p<0,01). Это может быть связано с более высоким уровнем эстрогенов в раннем репродуктивном периоде, так как известно, что эстрогены обладают антиоксидантными свойствами и могут оказывать влияние на активность антиоксидантных ферментов, в том числе СОД. При сравнении возрастных групп пациентов в зависимости от пола выявлена более высокая активность ферментов у женщин только в группе 18–35 лет (p<0,05), что также может быть определено различием в уровне эстрогенов в женском и мужском организме. Отсутствие половых различий в других возрастных группах, скорее всего, связано с постепенным снижением уровня половых гормонов у женщин, начиная с позднего репродуктивного периода (36–45 лет). Сходные показатели активности фермента в возрастных группах у пациентов-мужчин с COVID-19 также могут объясняться отсутствием у них регуляторного влияния эстрогенов.

Результаты, полученные нами на стандартизованных группах пациентов, показали зависимость активности одного из основных антиоксидантных ферментов от пола, а также от возраста (у женщин). Данный факт следует учитывать при рассмотрении вопроса об антиоксидантной терапии при COVID-19, который в настоящее время активно обсуждается. Безусловно, необходимы комплексные клинические исследования в данном направлении, что позволит повысить эффективность борьбы с COVID-19.

Патогенез гипоксии и роль HIF фактора при среднетяжелом течении COVID-19 у беременных

Беременность в силу присущей ей функциональной перестройки, связанной с физиологической иммуносупрессией, а также эндокринными и метаболическими изменениями, повышает риск повреждений респираторного тракта SARS-CoV-2 [69]. По данным мировой литературы, у беременных наиболее часто диагностируемым клиническим симптомом инфекции COVID-19 является пневмония с распространенностью от 71 до 89%, при этом среднетяжелое и тяжелое течение заболевания отмечается у 20% женщин [61]. В результате исследований, проведенных в Амурской области, легкое течение COVID-19 было диагностировано у 15,7%, среднетяжелое течение – у 73,9% беременных, тяжелое – у 7,8% и крайне тяжелое – у 2,6% [12]. Исследователи отмечают, что пневмония, вызываемая COVID-19, наиболее часто развивается в третьем триместре беременности, значительно реже – в первом и во втором триместрах [105]. Также установлена возможность внезапного развития критического состояния на фоне относительно стабильного состояния у беременных [153]. Сопутствующими осложнениями беременности при COVID-19 являются хроническая плацентарная недостаточность и преждевременные роды [7]. Преждевременные роды могут повышать риск передачи SARS-CoV-2 между матерью и новорожденным, включая интранатальное и послеродовое инфицирование [130].

У беременных отягчающим фактором пневмонии, вызванной COVID-19, является нарушение обмена кислорода и углекислого газа на уровне альвеол, что может стать одной из причин гипоксических повреждений плаценты и нарушений гемодинамики фетоплацентарного комплекса, и развитие хронической плацентарной недостаточности [76]. Возможно, индукторами гипоксически-ишемического поражения плаценты могут выступать процессы, инициируемые индуцируемым гипоксией фактором (HIF). Он служит регулятором клеточного метаболизма, однако при респираторных инфекциях может выступать индуктором вирусной инвазии [108]. Показана его роль в активации широкого спектра генов-мишеней в ответ на низкий уровень кислорода [55], что позволяет клеткам адаптироваться и выживать в условиях гипоксии.

HIF-1α экспрессируется почти во всех типах клеток и является главным регулятором клеточных и системных ответов на гипоксию. Гены, активируемые HIF-1α, модифицируют широкий спектр процессов, включая гликолиз, ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход и регуляцию иммунного ответа. HIF-2α имеет более ограниченное распространение и преимущественно экспрессируется в таких органах, как почки, печень и легкие.

Согласно исследованиям Z.O. Serebrovska et al. активация HIF-1α снижает экспрессию ACE2 вместе с *TMPRSS2*, увеличивая тем самым экспрессию домена металлопептидазы ADAM17 (домен дезинтегрина и металлопротеиназы 17) на поверхности альвеолоцитов в условиях гипоксии, что снижает риск проникновения SARS-CoV-2 в клетку. Авторы пришли к выводу, что передача сигналов HIF-1α участвует в активации экспрессии провоспалительных цитокинов и развитии воспаления при COVID-19 [132]. M. Tian et al. изучали свойства вспомогательного белка, участвующего в перемещении коронавируса внутрь клетки, – ORF3a. Согласно их выводам, вызванное ORF3a повреждение митохондрий усиливает выработку АФК и экспрессию HIF-1α, что приводит к распространению SARS-CoV-2 и поражению легких [150]. Вполне вероятно, что изменение содержания HIF-1α может препятство-

вать восстановлению ткани легких и вызывать тяжелое течение COVID-19. Таким образом, HIF может служить важным фактором патогенеза гипоксии и развития тяжелого течения COVID-19.

Нами обследованы женщины в третьем триместре беременности (с 28-й по 34-ю неделю беременности) с легким (ОРВИ) и среднетяжелым течением COVID-19 (пневмония, КТ-1, объем поражения легких 5–25%). Контрольную группу составили женщины, не инфицированные SARS-CoV-2, сопоставимые по возрасту и сроку беременности. Мы выявили, что при легком течении заболевания уровень HIF-1α в плазме крови увеличивался в 1,39 раза, а при среднетяжелом – в 2,28 раза относительно контроля (*табл. 5*), что может свидетельствовать о выраженности нарушений метаболических процессов, связанных с обменом кислорода.

В плазме крови беременных выявлено увеличение уровня 8-изопростана – одного из показателей ПОЛ: при легком течении заболевания – в 1,25 раза, а при среднетяжелом – в 2,15 раза относительно контроля. Выявлено также снижение уровня антиокислительной системы при среднетяжелом течении пневмонии, что может быть свидетельством накопления продуктов липопероксидации, индуцирующих экспрессию HIF-1α и воспалительные процессы в ткани легких при COVID-19.

Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязей между параметрами HIF-1α и 8-изопростана (r=0,77, p<0,01), а также АОС (r=0,69, p<0,01) при среднетяжелом течении пневмонии. Дополнительно выявлены ассоциации между степенью тяжести заболевания, показателями HIF-1α (χ^2 = 31,25, p<0,01) и 8-изопростана (χ^2 = 29,17, p<0,01).

Таблица 5. **Показатели HIF-1α и системы ПОЛ/АОС в плазме крови у беременных с COVID-19 в третьем триместре беременности, M±SD**

Показатели	Контроль	COVID-19		p
		Легкое течение	Среднетяжелое течение	
	Размер выборки			
	40	67	73	
HIF-1α, нг/мл	3,18±0,15	4,42±0,19	7,24±0,39	p_1, p_{1-2}<0,05; p_2<0,001
8-изопростан, пг/мл	1,78±0,11	2,53±0,15	3,82±0,21	p_1<0,001; p_2, p_{1-2}<0,05
АОС, ммоль/л	2,48±0,13	2,17±0,12	1,46±0,11	p_1>0,05; p_2<0,001; p_{1-2}<0,05

Примечание: p_1 – значимость различий между показателями беременных с легким течением COVID-19 и контролем; p_2 – значимость различий между показателями беременных со среднетяжелым течением COVID-19 и контролем; p_{1-2} – значимость различий между показателями у беременных с легким и среднетяжелым течением COVID-19.

Выявленные нарушения отразятся на состоянии кислородного статуса и эритроцитарной системы у беременных с COVID-19 (*табл. 6*). Среднетяжелое течение пневмонии характеризовалось уменьшением показателей насыщения венозной крови кислородом и парциального напряжения кислорода в 1,23 и 1,15 раза соответственно относительно контроля. При легком течении заболевания показатели кислородного статуса крови также были снижены, что могло указывать на нарушение гомеостаза эритроцитарной системы и ее гемического компонента, определяющего обеспеченность кислородом тканей и эффективность микроциркуляции.

При среднетяжелом течении пневмонии в эритроцитах крови значительно уменьшалось содержание оксигемоглобина и увеличивался уровень патологических дисгемоглобинов – метгемоглобина, карбоксигемоглобина и особенно дезоксигемоглобина. При легком течении сдвиги были сходные, но менее выраженные. Полученные результаты свидетельствуют о нарушении кислородтранспортных свойств крови, определяющих развитие гипоксии.

Таблица 6. **Комплекс показателей кислородтранспортной функции крови у беременных с COVID-19 в третьем триместре беременности, M±SD**

Показатели	COVID-19		Контроль	p
	Легкое течение	Среднетяжелое течение		
	Размер выборки			
	67	73	40	
SvO_2, %	84,54±3,7	79,36±1,09	97,40±0,22	p_1, $p_{1\text{-}2}$<0,05; p_2<0,01
PvO_2, мм рт. ст.	42,17±1,2	40,04±1,03	46,03±0,72	
RBC, 10^{12}/л	3,80±0,25	3,11±0,29	4,20±0,18	
HGB, г/л	110,07±3,05	100,42±4,30	122,53±2,22	
O_2Hb, %	87,90±3,56	77,36±2,76	96,71±0,51	p_1<0,01; p_2<0,001; $p_{1\text{-}2}$<0,05
metHb, %	1,07±0,08	1,52±0,11	0,89±0,04	
COHb, %	0,73±0,11	0,95±0,17	0,58±0,13	
HHb, %	10,30±3,10	20,17±2,49	1,82±0,37	p_1, p_2 <0,001; $p_{1\text{-}2}$<0,01

Примечание: p_1 – значимость различий между показателями беременных с легким течением COVID-19 и контролем; p_2 – значимость различий между показателями беременных со среднетяжелым течением COVID-19 и контролем; $p_{1\text{-}2}$ – значимость различий между показателями у беременных с легким и среднетяжелым течением COVID-19. Сокращения: SvO_2 – насыщение венозной крови кислородом, PvO_2 – парциальное напряжение кислородом венозной крови, RBC – общее количество эритроцитов, HGB – общий гемоглобин, O_2Hb – оксигемоглобин, metHb – метгемоглобин, COHb – карбоксигемоглобин, HHb – дезоксигемоглобин.

***Таблица 7*. Частота и тяжесть хронической плацентарной недостаточности у беременных с COVID-19**

Характеристики		COVID-19				p
		Легкое течение		Среднетяжелое течение		
		Размер выборки				
		67		73		
		абс	%	абс	%	
Хроническая плацентарная недостаточность	IA	45	67,16	38	52,05	p>0,05
	IБ	11	16,42	25	34,24	p<0,05
	II	0	0	10	13,69	
	Всего	56	83,58	73	100	p<0,05

Примечание: p – значимость различий между показателями у беременных с легким и среднетяжелым течением COVID-19.

Корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи между изопростаном-8 и количеством эритроцитов (r=-0,69, p<0,01), гемоглобином (r=-0,64, p<0,01), оксигемоглобином (r=-0,63, p<0,01) и метгемоглобином (r=-0,74, p<0,01) при среднетяжелом течении пневмонии, что указывало на патогенетическое значение процессов ПОЛ в окислительной деградации мембран эритроцитов и гемоглобина.

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что у женщин в третьем триместре беременности развиваются зависимые от степени тяжести COVID-19 нарушения механизмов HIF-зависимой регуляции фетоплацентарного комплекса. Формирующаяся при этом недостаточность кислородного обмена между матерью и плодом и дисбаланс в системе ПОЛ/АОС при COVID-19 могут усиливать воспалительные процессы в плаценте, способствуя утяжелению осложнений беременности. По данным проведенного скринингового обследования хроническая плацентарная недостаточность была выявлена у всех женщин со среднетяжелым течением пневмонии и у 83,58% – при легком течении заболевания (*табл. 7*).

Следует отметить и нарушения в эритроцитарной системе у беременных с COVID-19, которые при среднетяжелом течении пневмонии были связаны с уменьшением пула циркулирующих эритроцитов и увеличением фракции дисгемоглобинов, что может являться свидетельством формируемой гипоксемии и хронической гипоксии. Длительная гипоксия плаценты и повышенный уровень HIF-1α в крови у беременных со среднетяжелым течением COVID-19 играют важную роль в дисфункции фетоплацентарного комплекса и развитии тяжести хронической плацентарной недостаточности с последствиями для плода.

Литература

1. Аманова Н., Исмаилова А. Значение про- и противовоспалительных цитокинов в физиологической адаптации новорождённых детей // Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. 2022. Т. 2, № 3, С. 37-40.
2. Байчурина И. А., Маркелова М. И., Шах Махмуд Р. Сравнительный анализ экспрессии микроРНК в эпителиальных клетках легких человека при заражении вирусом гриппа и обработке РНКазой // Инфекция и Иммунитет. 2022. Т. 12. № 2. С. 263-270. DOI: 10.15789/2220-7619-ACA-1454 EDN: HAWQVA.
3. Брагина Е.Е. Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 2. Герпесвирусы человека, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус Зика, SARS-CoV-2 (обзор литературы) // Андрология и генитальная хирургия. 2020; 21(4): 20-30. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-20-30 EDN: OTYRII.
4. Вечорко В. И., Евсиков Е.М., Байкова О.А., Дорошенко Д.А. Частота гипергликемии у пациентов с COVID-19 и пневмонией // Профилактическая Медицина. 2021. Т. 24. № 6. С. 58-65. DOI: 10.17116/profmed20212406158 EDN: ZOTUWQ.
5. Водовозова Э.В., Леденева Л.Н., Пустабаева М.С., Товкань Е.А., Захарова Е.Ю., Бутова В.В. Особенности течения идентифицированного COVID-19 у новорожденных детей // Российский педиатрический журнал. 2022. Т. 3, № 1. С. 73. EDN: LTERDJ.
6. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. Инфекционные болезни. 2020;18(2):97-102. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102 EDN: ATHZGS.
7. Вуколова В.А., Енькова Е.В., Рыжиков Ю.С., Сокол Е.Б., Ипполитева Л.И., Киселева Е.В., Корж Е.В. Оценка течения беременности, родов и состояния плода у женщин с COVID-19 // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. Т.14, №6. С. 56-62. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16778 EDN: ORNCES.
8. Вырупаева Е.В., Семёнова Н.В., Рычкова Л.В., Петрова А.Г., Даренская М.А., Колесников С.И. и др. Оценка общего состояния и качества жизни женщин пострепродуктивного возраста, перенесших COVID-19 бессимптомно и через 12 месяцев после среднетяжелой формы заболевания // Acta Biomed. Scientifica. 2022. Т. 7. № 5-1. С. 77-85. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.9 EDN: XBDFEZ
9. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Свободнорадикальные реакции при социально значимых инфекционных заболеваниях: ВИЧ-инфекции, гепатитах, туберкулезе // Вестник Российской академии медицинских наук. 2020. Т. 75, № 3. С. 196-203. DOI: 10.15690/vramn1328 EDN: CIHQNX.
10. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2020;75(4):318-325. DOI: 10.15690/vramn1360 EDN: QLCOTC.
11. Жиянов А. П., Шкурников М. Ю. Мутации SARS-CoV-2 приводят к снижению числа регионов связывания с микроРНК ткани лёгких // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2022. № 4. С. 216-221. DOI: 10.47056/1814-3490-2022-4-216-221 EDN: NOUKVA.
12. Жуковец И.В., Андриевская И.А., Кривощекова Н.А., Смирнова Н.А., Петрова К.К., Харченко М.В. и др. Первые последствия пандемии COVID-19: осложнения беременности, здоровье новорожденных и ожидаемые репродуктивные потери // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. № 84. С. 77-85. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-77-85 EDN: HGZCIJ.

13. Иванова И.Е., Родионов В.А. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей // Здравоохранение Чувашии. 2020. № 2. С. 50-59. DOI: 10.25589/GIDUV.2020.32.81.011 EDN: EJZIUU.
14. Кит О. И., Франциянц Е.М., Харагезов Д.А., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д. и др. Уровень биогенных аминов в ткани легкого больных немелкоклеточным раком легкого, перенесших COVID-19 различной степени тяжести // Южно-Российский Онкологический Журнал. 2023. Т. 4. № 2. С. 16-27. DOI: 10.37748/2686-9039-2023-4-2-2 EDN: XVFMLT.
15. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В., Долгих М.И., Натяганова Л.В. Состояние антиоксидантного статуса у детей разного возраста. Вопросы питания. 2013;82(4):27-33. EDN: RFXAVD.
16. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Шолохов Л.Ф., Рашидова М.А., Долгих М.И. и др. Тиреоидный статус и витамины-антиоксиданты у девушек различных этносов. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015; 101(2): 214-221. EDN: THWQKP.
17. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семёнова Н.В., Осипова Е.В., Даренская М.А. Гендерные особенности процессов свободно-радикального окисления липидов при возрастных гормонально-дефицитных состояниях // Вестник РАМН. 2016. Т. 71, № 3. С. 248-254. DOI: 10.15690/vramn629 EDN: WCZIEN.
18. Кравец Е.Б., Уразова О.И., Недосекова Ю.В., Рогалева А.В. Об апоптозе лимфоцитов крови при аутоиммунных тиреопатиях. Проблемы эндокринологии. 2010; 56(3):16-20. EDN: NYHHDP.
19. Макарова Ю. А., Шкурников М.Ю., Турчинович А.А., Тоневицкий А.Г., Григорьев А.И. Внеклеточные микроРНК // Биохимия. 2015. Т. 80. № 9. С. 1344-1355. EDN: UKXAOR.
20. Мезенцева О.Ю. Инфекция COVID-19 у детей: клинико-эпидемиологические аспекты. Российский педиатрический журнал. 2021; 2(4): 12. EDN: FQPKTD.
21. Мелехина Е.В., Музыка А.Д., Солдатова Е.Ю., Есакова Н.В., Воронко О.П., Евсюков Р.В. и др. Новые возможности противовоспалительной терапии в комплексном лечении пациентов с COVID-19. Инфекционные болезни. 2021;19(2):27-36. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-27-36 EDN: LWBBYO.
22. Москалева Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Новикова Е.А., Ваняркина А.С. Состояние показателей иммунного статуса у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Acta Biomed. Sci. 2021; 6 (2): 58-62. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.2.6 EDN: SAQYNT.
23. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6 // Науч.-практ. ревматол. 2020. Т. 58. № 3. С. 245-261. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-245-261 EDN: FFIJMY.
24. Низяева Н. В., Куликова В.Г., Щеголев А.И., Земсков В.М. Роль микроРНК в регуляции иммунных реакций организма // Успехи современной биологии. 2016. Т. 136. № 2. С. 115-125. EDN: VWRXXD.
25. Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А., Ленюшкина А.А., Дегтярева Н.Д., Дегтярева А.В. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации COVID-19 у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65, № 4. С. 16-26. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26 EDN: SSMLCD.
26. Новиков В.В., Караулов А.В. «Шторм» растворимых дифференцировочных молекул при COVID-19 // Иммунология. 2022. Т. 43, № 4. С. 458-467. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-4-458-467 EDN: NYNBRF.

27. Орлова Е.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Хромова П.А., Синьков В.В., Хаснатинов М.А. и др. Вирусная нагрузка при COVID-19: недооценённый клинический и эпидемиологический маркер. Acta Biomed. Sci. 2021; 6 (1): 33-39. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.1.5 EDN: MLCCOS.
28. Орлова Е.А., Кондратов И.Г., Огарков О.Б., Колесникова Л.И. Механизмы аутоиммунной патологии постковидного синдрома // Acta Biomedica Scientifica. 2022. Т.7. №5-1. С.62-76. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-1.8 EDN: WTEKGG.
29. Орлова Е.А., Кондратов И.Г., Огарков О.Б. Реконвалесценты COVID-19 имеют гуморальный иммунитет к белку Е оболочки вируса SARS-CoV-2. Биомедицина. 2022; 18 (3): 32-36. DOI: 10.33647/2074-5982-18-3-32-36 EDN: QSRLXB.
30. Павленко Ю.А. Течение COVID-19 у новорожденных // Журнал инфектологии. 2022. Т. 14, №. 3. С. 61-65. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-3-61-65 EDN: PUVAJX.
31. Паршина А.А., Москалёва Е.В., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Огарков О.Б., Орлова Е.А. и др. Вирусная нагрузка SARS-CoV-2 у новорожденных с COVID-19 // Якутский медицинский журнал. 2023. №1(81). С. 63-66. DOI: 10.25789/YMJ.2023.81.16 EDN: TUTLEI.
32. Попова И.Г., Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Кузьменко Г.Н., Абрамова И.В., Чаша Т.В. и др. Оценка окислительного стресса в пуповинной крови и лизате эндотелиальных клеток сосудов пупочного канатика новорожденных // Клиническая лабораторная диагностика. 2017. Т. 62, № 5. С. 274-277. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-5-274-277 EDN: YOYKAR.
33. Румянцев А.Г. Роль взаимоотношений матери и плода в формировании иммунной системы новорожденного. Pediatriya named after GN Speransky. 2019. Т. 98, № 3. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-180-187 EDN: ZZVKDZ.
34. Рычкова Л.В., Даренская М.А., Петрова А.Г., Семёнова Н.В., Москалева Е.В., Колесников С.И. и др. Взаимосвязь отдельных показателей иммунного статуса с активностью системы «липопероксидация – антиоксидантная защита» у новорожденных с COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2023. Т.13., №3. С. 497-505. DOI: 10.15789/2220-7619-ARB-8057 EDN: SABKFK.
35. Рычкова Л.В., Даренская М.А., Семёнова Н.В., Колесников С.И., Петрова А.Г., Никитина О.А. и др. Состояние антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19 // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2021. Т. 6, № 6-2. С. 29-36. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.4 EDN: CXKVZF.
36. Рябоконь А. М., Захарова Н.В., Индейкина М.И., Кононихин А.С., Шогенова Л.В., Медведев О.С. и др. Изменение протеома конденсата выдыхаемого воздуха под влиянием ингаляционного водорода у пациентов с постковидным синдромом // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. 2023. Т. 22. № 3. С. 50-59. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3517 EDN: RKFRJK.
37. Семёнова Н.В., Вырупаева Е.В., Колесников С.И., Шолохов Л.Ф., Рычкова Л.В., Петрова А.Г. и др. Нейроэндокринные изменения у женщин 45-69 лет с COVID-19 и через 12 месяцев после заболевания. Успехи геронтологии. 2023. 36(4).
38. Семёнова Н.В., Колесников С.И., Вырупаева Е.В., Шолохов Л.Ф., Рычкова Л.В., Петрова А.Г. и др. Тиреоидный статус и ФНО-альфа у женщин в пострепродуктивном периоде с COVID-19 и через 12 месяцев после заболевания // Acta Biomed. Sci. 2023; 8 (2): 33-42. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.2.4 EDN: CLSVJE.
39. Тимофеева Л.А., Александров Ю.К., Алешина Т.Н., Юсова М.А. Подострый тиреоидит, ассоциированный с COVID-19. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2021. 11(3):15-24. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-15-24 EDN: RPZLKX.

40. Тополянская С.В. Фактор некроза опухоли-альфа и возраст-ассоциированная патология. Архивъ внутренней медицины. 2020; 10(6):414-421. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-6-414-421 EDN: XUZRDF.
41. Хавинсон В. Х., Кузник Б.И., Волчков В.А., Рукавишникова С.А., Титова О.Н., Ахмедов Т.А. и др. Влияние тималина на адаптивный иммунитет при проведении комплексной терапии пациентов с Covid-19 // Клиническая Медицина. 2020. Т. 98. № 8. С. 593-599. DOI: 10.30629/0023-2149-2020-98-8-593-599 EDN: EQFRUJ.
42. Шабанов П.Д., Ващенко В.И.Биологическая роль микроРНК-146а при вирусных инфекциях. Современная стратегия поиска новых безопасных фармакологических средств лечения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 2. С. 145-174. DOI: 10.17816/RCF192145-174 EDN: UQXNUP.
43. Шакмаева М.А. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста // Детские инфекции. 2021. Т. 20, № 2, С. 5-9. DOI: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9 EDN: WIHTEM.
44. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 421-445. DOI: 10.15789/2220-7619-CEC-1473 EDN: IMAADB.
45. Шкурников М. Ю., Колесников С. И. Роль циркулирующей микроРНК miR-19b в прогнозе исхода COVID-19 // Acta Biomedica Scientifica. 2023. Т. 8. № 2. С. 26-32. DOI: 10.29413/ABS.2023-8.2.3 EDN: SLMOMN.
46. Anisul M., Shilts J., Schwartzentruber J., Hayhurst J., Buniello A., Shaikho Elhaj Mohammed E. et al. A proteome-wide genetic investigation identifies several SARS-CoV-2-exploited host targets of clinical relevance. 2021. eLife 10, e69719.
47. Asano T., Boisson B., Onodi F., Matuozzo D., Moncada-Velez M. et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. 2021. Sci. Immunol. 6, eabl4348. DOI: 10.1126/sciimmunol.abl4348 EDN: EYQWXH.
48. Auci D., Kaler L., Subramanian S., Huang Y., Frincke J., Reading C. et al. A new orally bioavailable synthetic androstene inhibits collagen-induced arthritis in the mouse: androstene hormones as regulators of regulatory T cells // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2007. Vol. 1110. P. 630-640. DOI: 10.1196/annals.1423.066.
49. Badua C.L.D.C., Baldo K.A. T., Medina P.M.B. Genomic and proteomic mutation landscapes of SARS-CoV-2 // Journal of Medical Virology. 2021. Т. 93. № 3. С. 1702-1721. DOI: 10.1002/jmv.26548 EDN: OXHKDA.
50. Balnis J., Madrid A., Hogan K.J., Drake L.A., Chieng H.C., Tiwari A. et al. Blood DNA methylation and COVID 19 outcomes // Clin. Epigenet. 2021. 13:118. DOI: 10.1186/s13148-021-01102-9 EDN: EIVVQN.
51. Bartoszewski R., Dabrowski M., Jakiela B., Matalon S., Harrod K.S., Sanak M., Collawn J.F. SARS-CoV-2 may regulate cellular responses through depletion of specific host miRNAs // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020; 319(3): L444-L455. DOI: 10.1152/ajplung.00252.2020 EDN: WXFOTY.
52. Blasco H., Bessy C., Plantier L., Lefevre A., Piver E., Bernard L. et al. The specific metabolome profiling of patients infected by SARS-COV-2 supports the key role of tryptophan-nicotinamide pathway and cytosine metabolism // Sci Rep. 2020; 10(1): 16824. DOI: 10.1038/s41598-020-73966-5 EDN: JBOIKE.
53. Bojkova D., Klann K., Koch B., Widera M., Krause D., Ciesek S. et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets // Nature. 2020; 583(7816): 469-472. DOI: 10.1038/s41586-020-2332-7 EDN: TNRSIM.

54. Bost P., Giladi A., Liu Y., Bendjelal Y., Xu G., David E. et al. Host-Viral Infection Maps Reveal Signatures of Severe COVID-19 Patients // Cell. 2020; 181(7): 1475- 1488.e12. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.006 EDN: WKAQAB.
55. Brahimi-Horn M.C. Pouysségur J. HIF at a glance // Journal of cell science. 2009. 122:1055-1057.
56. Codo A. C., Davanzo G.G., Monteiro L.B., de Souza G.F., Muraro S.P., Virgilio-da-Silva J.V. et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1α/Glycolysis-Dependent Axis // Cell Metab. 2020; 32(3): 437- 446.e5.
57. Dao DQ, Ngo TC, Thong NM, Nam PC. Is Vitamin A an Antioxidant or a Pro-oxidant?. The journal of physical chemistry B. 2017;121(40):9348-9357. DOI: 10.1021/acs.jpcb.7b07065.
58. Darenskaya M, Kolesnikova L, Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. Implications for the COVID-19 pandemic // Current Pharmaceutical Design. 2021;7(13):1618-1627.
59. Dieter C., Brondani Ld.A., Leitão C.B., Gerchman F., Lemos N.E., Crispim D. Genetic polymorphisms associated with susceptibility to COVID-19 disease and severity: A systematic review and meta-analysis // PLoS ONE. 2022. 17(7):e0270627. DOI: 10.1371/journal.pone.0270627 EDN: RSYNOR.
60. Díez J.J., Hernanz A., Medina S., Bayón C., Iglesias P. Serum concentrations of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and soluble TNF-alpha receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2002; 57(4):515-521.
61. Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis // Eur J Med Res. 2020;25(1):39. DOI: 10.1186/s40001-020-00439-w EDN: YTSNXI.
62. Downes D. J., Cross A.R., Hua P., Roberts N., Schwessinger R., Cutler A.J. et al. Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus // Nat. Genet. 2021; 53, 1606-1615. DOI: 10.1038/s41588-021-00955-3 EDN: ACVIYX.
63. Ehrlich A., Uh S., Ioannidis K., Hofree M., tenOever B.R., Nahmias Y. The SARS-CoV-2 Transcriptional Metabolic Signature in Lung Epithelium // SSRN Journal. 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3650499.
64. Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L., Buti M., Albillos A., Invernizzi P. et al. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure // N. Engl. J. Med. 2020; 383:1522-1534. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283 EDN: PFFUQP.
65. Fallerini C., Daga S., Mantovani S., Benetti E., Picchiotti N., Francisci D. et al. Association of Toll-like receptor 7 variants with life-threatening COVID-19 disease in males: findings from a nested case-control study // eLife. 2021; 10, e67569. DOI: 10.7554/eLife.67569 EDN: EYDYSJ.
66. Flaifel A., Guzzetta M., Occidental M. Testicular Changes Associated With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) //Arch. Pathol. Lab. Med. 2021. Vol 145, №1. P. 8-9. DOI: 10.5858/arpa.2020-0487-le EDN: JFIFKF.
67. Gadotti A.C., Lipinski A.L., Vasconcellos F.T., Marqueze L.F., Cunha E.B., Campos A.C. et al. Susceptibility of the patients infected with Sars-Cov2 to oxidative stress and possible interplay with severity of the disease // Free Radic. Biol. Med. 2021; 165:184-190. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.044 EDN: PAPENQ.
68. Gardinassi L.G., Souza C.O.S., Sales-Campos H., Fonseca S.G. Immune and Metabolic Signatures of COVID-19 Revealed by Transcriptomics Data Reuse // Front Immunol. 2020; 11: 1636. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01636 EDN: EVCHIA.

69. Groth S.W., Fernandez I.D., Block R.C., Thurston S.W., Wong E., Brunner J. et al. Biological changes in the pregnancy-postpartum period and subsequent cardiometabolic risk-UPSIDE MOMS: A research protocol // Res Nurs Health. 2021;44(4):608-619. DOI: 10.1002/nur.22141 EDN: WCPHCZ.
70. Guterres A., de Azeredo Lima C.H., Miranda R.L., Gadelha M.R. What is the potential function of microRNAs as biomarkers and therapeutic targets in COVID-19? // Infect Genet Evol. 2020; 85: 104417. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104417 EDN: ATWQYO.
71. GWAS Catalog. The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies (https://www.ebi.ac.uk/gwas/home). Дата обращения: 15 сентября 2023 г.
72. Haddad H., Walid Al-Zyoud. miRNA target prediction might explain the reduced transmission of SARS-CoV-2 in Jordan, Middle East // Non-coding RNA Research. 2020; 5(3):135-143. DOI: 10.1016/j.ncrna.2020.08.002 EDN: BCAJQP.
73. Hadisi N., Abedi H., Shokoohi M., Tasdemir S., Mamikhani S.H., Meshgi S.H., et al. COVID-19 and endocrine system: a cross-sectional study on 60 patients with endocrine abnormality // Cell J. 2022. Vol. 24. № 4. P. 182-187.
74. Hartenian E., Nandakumar D., Lari A., Ly M., Tucker J.M., Glaunsinger B.A. The molecular virology of coronaviruses // Journal of Biological Chemistry. 2020; 295(37):12910-12934. DOI: 10.1074/jbc.REV120.013930 EDN: VLSEDQ.
75. Hashim M., Athar S., Gaba W.H. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19 // Brit. Med. J. Case Rep. 2021. Vol. 14. № 1. P. e237690. DOI: 10.1136/bcr-2020-237690 EDN: OGWUVH.
76. Holland C., Hammond C., Richmond M.M. COVID-19 and pregnancy: risks and outcomes // Nurs Womens Health. 2023; 27(1):31-41. DOI: 10.1016/j.nwh.2022.11.004 EDN: KJKKYP.
77. Horowitz J.E., Kosmicki J.A., Damask A., Sharma D., Roberts G.H.L., Justice A.E. et al. Genome-wide analysis provides genetic evidence that ACE2 influences COVID-19 risk and yields risk scores associated with severe disease // Nat. Genet. 2022; 54(4):382-392. DOI: 10.1038/s41588-021-01006-7 EDN: DDRLKQ.
78. Hosseini Rad SM A., McLellan A. D. Implications of SARS-CoV-2 Mutations for Genomic RNA Structure and Host microRNA Targeting // IJMS. 2020; 21(13):4807. DOI: 10.3390/ijms21134807 EDN: SSQGRN.
79. Jackson H., Rivero Calle I., Broderick C., Habgood-Coote D., D'Souza G., Nichols S. et al. Characterisation of the blood RNA host response underpinning severity in COVID-19 patients // Sci Rep. 2022; 12: 12216. DOI: 10.1038/s41598-022-15547-2 EDN: CAVIYP.
80. Jafarinejad-Farsangi S., Jazi M.M., Rostamzadeh F., Hadizadeh M. High affinity of host human microRNAs to SARS-CoV-2 genome: An in silico analysis // Noncoding RNA Res. 2020; 5(4):222-231. DOI: 10.1016/j.ncrna.2020.11.005 EDN: IUCSGC.
81. Jia F., Wang G., Xu J., Long J., Deng F., Jiang W. Role of tumor necrosis factor-α in the mortality of hospitalized patients with severe and critical COVID-19 pneumonia. Aging (Albany NY). 2021; 13(21): 23895-23912. DOI: 10.18632/aging.203663 EDN: VROXEM.
82. Kaur T., Kapila S., Kapila R., Kumar S., Upadhyay D., Kaur M. et al. Tmprss2 specific miRNAs as promising regulators for SARS-CoV-2 entry checkpoint // Virus Res. 2021;294: 198275. DOI: 10.1016/j.virusres.2020.198275 EDN: OZFMFO.
83. Kawashima M., Ohashi J., Nishida N., Tokunaga K. Evolutionary analysis of classical HLA class I and II genes suggests that recent positive selection acted on DPB1*04:01 in Japanese population // PLoS ONE. 2012;7:e46806. DOI: 10.1371/journal.pone.0046806.
84. Kemp V., Laconi A., Cocciolo G., Berends A.J., Breit T.M., Verheije M.H. miRNA repertoire and host immune factor regulation upon avian coronavirus infection in eggs // Arch Virol. 2020; 165(4):835-843. DOI: 10.1007/s00705-020-04527-4 EDN: LMHKIZ.

85. Kerner G., Quintana-Murci L. The genetic and evolutionary determinants of COVID-19 susceptibility // Eur J Hum Genet. 2022; 30(8): 915-921. DOI: 10.1038/s41431-022-01141-7 EDN: SCHIQZ.
86. Khadzhieva M.B., Gracheva A.S., Belopolskaya O.B., Kolobkov D.S., Kashatnikova D.A., Redkin I.V. et al. COVID-19 severity: does the genetic landscape of rare variants matter? // Front Genet. 2023;14:1152768. DOI: 10.3389/fgene.2023.1152768 EDN: FAYWHK.
87. Khan M. A.-A.-K., Sany M.R.U., Islam M.S., Islam A.B.M.M.K. Epigenetic Regulator miRNA Pattern Differences Among SARS-CoV, SARS-CoV-2, and SARS-CoV-2 World-Wide Isolates Delineated the Mystery Behind the Epic Pathogenicity and Distinct Clinical Characteristics of Pandemic COVID-19 // Front Genet. 2020; 11: 765. DOI: 10.3389/fgene.2020.00765.
88. Kucher A.N., Koroleva I.A., Zarubin A.A., Nazarenko M.S. MicroRNAs as the Potential Regulators of SARS-CoV-2 Infection and Modifiers of the COVID-19 Clinical Features // Mol Biol (Mosk). 2022;56(1):35-54. DOI: 10.31857/S0026898422010049 EDN: IIFEDF.
89. Kulchenko N., Pashina N. Association of leukocyte activity and dna fragmentation in men with non-obstructive azoospermia // Georgian Med News. 2020; (299): 26-29. EDN: NCQLLR.
90. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikova L.I. Glutathione-dependent mechanisms of antioxidant defense in men with pathozoospermia after COVID-19 infection // International Journal of Biomedicine. 2021. Vol. 11, № 4. P. 543-545. DOI: 10.21103/Article11(4)_OA23 EDN: TWRGUC.
91. Kurashova N.A., Dashiev B.G., Kolesnikov S.I., Dmitrenok P.S., Kozlovskaya E.P., Kasyanov S.P. et al. Changes in spermatogenesis, lipoperoxidation processes and antioxidant protection in men with pathozoospermia after COVID-19 infection. The effectiveness of correction with a promising antioxidant complex. Bull. Exp. Biol. Med. 2022. 173(5): 606-610. DOI: 10.1007/s10517-022-05596-y EDN: CZUPVG.
92. Lai F.W., Stephenson K.B., Mahony J., Lichty B.D. Human coronavirus OC43 nucleocapsid protein binds microRNA 9 and potentiates NF-κB activation // J Virol. 2014; 88(1):54-65.
93. Lazartigues E., Qadir M.M.F., Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2 // Endocrinology. 2020. Vol. 161. P. 1-7. DOI: 10.1210/endocr/bqaa108 EDN: XDWCNL.
94. Li C., Hu X., Li L., Li J.H. Differential microRNA expression in the peripheral blood from human patients with COVID-19 // J Clin Lab Anal. 2020; 34(10): e23590. DOI: 10.1002/jcla.23590 EDN: WCWODD.
95. Li C., Wang R., Wu A., Yuan T., Song K., Bai Y., Liu X. SARS-COV-2 as potential microRNA sponge in COVID-19 patients // BMC Med Genomics. 2022; 15(S2): 94. DOI: 10.1186/s12920-022-01243-7 EDN: KTXYVC.
96. Liao F.L., Peng D.H., Chen W., Hu H.N., Tang P., Liu Y.Y. et al. Evaluation of serum hepatic enzyme activities in different COVID-19 phenotypes // J. Med. Virol. 2021. Vol. 93, N 4. P. 2365-2373. DOI: 10.1002/jmv.26729 EDN: DSLJCK.
97. Lin J., Wang Z., Wang J., Yang Q. Microarray analysis of infectious bronchitis virus infection of chicken primary dendritic cells // BMC Genomics. 2019; 20(1): 557. DOI: 10.1186/s12864-019-5940-6 EDN: RPXZNZ.
98. Liu N., Zhang T., Ma L., Zhang H., Wang H., Wei W. et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: a systematic review and meta-analysis // Blood Rev. 2021; 48: 100785. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100785 EDN: AQZFSI.
99. Ma X., Zhao X., Zhang Z., Guo J., Guan L., Li J. et al. Differentially expressed non-coding RNAs induced by transmissible gastroenteritis virus potentially regulate inflammation and NF-κB pathway in porcine intestinal epithelial cell line // BMC Genomics. 2018; 19(1):747. DOI: 10.1186/s12864-018-5128-5 EDN: PEFBTV.

100. Machado B., Barra G.B., Scherzer N., Massey J., Dos Santos Luz H., Henrique Jacomo R. et al. Presence of SARS-CoV-2 RNA in Semen- Cohort Study in the United States COVID-19 Positive Patients // Infect. Dis. Rep. 2021; 13(1): 96-101. DOI: 10.3390/idr13010012 EDN: XTSZVE.
101. Mah A.Y., Rashidi A., Keppel M.P., Saucier N., Moore E.K., Alinger J.B. et al. Glycolytic requirement for NK cell cytotoxicity and cytomegalovirus control // JCI Insight. 2017; 2(23): e95128, 95128. DOI: 10.1172/jci.insight.95128 EDN: WBDETX.
102. Martín-Fernández M., Aller R., Heredia-Rodríguez M., Gómez-Sánchez E., Martínez-Paz P., Gonzalo-Benito H. et al. Lipid peroxi dation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. Redox Biol. 2021; 48: ID 102181.
103. Mathur R., Rentsch C.T., Morton C.E., Hulme W.J., Schultze A., MacKenna B. et al. Ethnic differences in SARS-CoV-2 infection and COVID-19-related hospitalisation, intensive care unit admission, and death in 17 million adults in England: an observational cohort study using the OpenSAFELY platform // Lancet. 2021;397:1711-24. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00634-6 EDN: JTWKFQ.
104. Mezzulo M., Gambineri A., Dalmazi G.D., Gambineri A., Di Dalmazi G., Fazzini A. et al. Steroid reference intervals in women: influence of menopause, age and metabolism // Europ. J. Endocrinol. 2021. Vol. 184. № 3. P. 395-407. DOI: 10.1530/eje-20-1147 EDN: BZFYCL.
105. Mirbeyk M., Saghazadeh A., Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates // Arch Gynecol Obstet. 2021;304(1):5-38. DOI: 10.1007/s00404-021-06049-z EDN: VDRWCZ.
106. Mirzaei R., Zamani F., Hajibaba M., Rasouli-Saravani A., Noroozbeygi M., Gorgani M. et al. The pathogenic, therapeutic and diagnostic role of exosomal microRNA in the autoimmune diseases // J Neuroimmunol. 2021; 358:577640. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2021.577640 EDN: DWGBZV.
107. Mohammadi Roushandeh A., Salehi I., Mortazavi M. Protective effects of restricted diet and antioxidants on testis tissue in rats fed with high-fat diet // Iran Biomed J. 2015. Vol. 19, №2. P. 96-101.
108. Morris D.R., Qu Y., Jones-Hall Y.L., Ivanciuc T., Liu T., Garofalo R.P., Casola A. Hypoxia-inducible-factors differentially contribute to clinical disease and the control of viral replication during RSV infection. bioRxiv [Preprint]. 2023;17:2023.08.15.553422. DOI: 10.1101/2023.08.15.553422.
109. Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. J. Int. Med. Res. 2022; 50(2): 3000605221082898. DOI: 10.1177/03000605221082898.
110. Nersisyan S., Shkurnikov M., Turchinovich A., Knyazev E., Tonevitsky A. Integrative analysis of miRNA and mRNA sequencing data reveals potential regulatory mechanisms of ACE2 and TMPRSS2 // PLoS One. 2020; 15(7): e0235987. DOI: 10.1371/journal.pone.0235987 EDN: FQIWFC.
111. Nersisyan S., Gorbonos A., Makhonin A., Zhiyanov A., Shkurnikov M., Tonevitsky A. isomiRTar: a comprehensive portal of pan-cancer 5′-isomiR targeting // PeerJ. 2022; 10: e14205. DOI: 10.7717/peerj.14205 EDN: ZBMOXC.
112. Ng P.C., Lam C.W., Li A.M., Wong C.K., Cheng F.W., Leung T.F. et al. Inflammatory cytokine profile in children with severe acute respiratory syndrome. Pediatrics. 2004; 113(1 Pt 1): e7-e14. DOI: 10.1542/peds.113.1.e7.
113. Niemi M.E.K., Karjalainen J., Liao R.G. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. Nature. 2021; 600(7889):472-477. DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x EDN: XZFCSJ.
114. Pashkov E.A., Korchevaya E.R., Faizuloev E.B., Svitich O.A., Pashkov E.P., Nechaev D.N., Zverev V.V. Potential of application of the RNA interference phenomenon in the treatment of new coronavirus infection COVID-19 // Vopr Virusol. 2021;66(4):241-251. DOI: 10.36233/0507-4088-61 EDN: BISVAE.

115. Peng S., Wang J., Wei S., Li C., Zhou K., Hu J. et al. Endogenous Cellular MicroRNAs Mediate Antiviral Defense against Influenza A Virus // Mol Ther Nucleic Acids. 2018; 10: 361-375.
116. Peng X., Gralinski L., Ferris M.T., Frieman M.B., Thomas M.J., Proll S. et al. Integrative deep sequencing of the mouse lung transcriptome reveals differential expression of diverse classes of small RNAs in response to respiratory virus infection // mBio. 2011; 2(6): e00198-11. DOI: 10.1128/mBio.00198-11 EDN: PLYMZR.
117. Pierce J.B., Simion V., Icli B., Pérez-Cremades D., Cheng H.S., Feinberg M.W. Computational Analysis of Targeting SARS-CoV-2, Viral Entry Proteins ACE2 and TMPRSS2, and Interferon Genes by Host MicroRNAs // Genes (Basel). 2020; 11(11):1354. DOI: 10.3390/genes11111354 EDN: DMNVNL.
118. Posadas-Sánchez R., Fragoso J.M., Sánchez-Muñoz F., Rojas-Velasco G., Ramírez-Bello J., López-Reyes A. et al. Association of the Transmembrane Serine Protease-2 (TMPRSS2) Polymorphisms with COVID-19 // Viruses. 2022; 14: 1976. DOI: 10.3390/v14091976 EDN: MDOZZL.
119. Prinelli F., Trevisan C., Noale M., Franchini M., Giacomelli A., Cori L. et al. EPICOVID19 Working Group. Sex- and gender-related differences linked to SARS-CoV-2 infection among the participants in the web-based EPICOVID19 survey: the hormonal hypothesis // Maturitas. 2022. Vol. 158. P. 61-69. DOI: 10.1016/j.maturitas.2021.11.015 EDN: PVGOWQ.
120. Prokop J.W., Hartog N.L., Chesla D., Faber W., Love C.P., Karam R. et al. High-density blood transcriptomics reveals precision immune signatures of SARS-CoV-2 infection in hospitalized individuals // Front. Immunol. 2021;12:694243. DOI: 10.3389/fimmu.2021.694243 EDN: JGHBRG.
121. Qian G., Zhang Y., Xu Y., Hu W., Hall I.P., Yue J. et al. Reduced inflammatory responses to SARS-CoV-2 infection in children presenting to hospital with COVID-19 in China. EClinicalMedicine. 2021; 34:100831. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.100831 EDN: JOQTNZ.
122. Quitadamo P.A., Comegna L., Cristalli P. Anti-infective, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties of breast milk factors for the protection of infants in the pandemic from COVID-19. Frontiers in Public Health, 2021, no. 8, P. 589736. DOI: 10.3389/fpubh.2020.589736 EDN: DZKJSH.
123. Roberts G.H.L., Park D.S., Coignet M.V., McCurdy S.R., Knight S.C., Partha R., Rhead B. et al. AncestryDNA COVID-19 host genetic study identifies three novel loci // Preprint at medRxiv. 2020; 20205864. DOI: 10.1101/2020.10.06.20205864.
124. Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Petrova A.G., Semenova N.V., Moskaleva E.V., Kolesnikov S.I. et al. Pro-and antioxidant status in newborn with COVID-19. Bull. Exp. Biol. Med. 2023. 174(4): 464-467. DOI: 10.1007/s10517-023-05730-4 EDN: AHKTKE.
125. Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Semenova N.V., Kolesnikov S.I., Petrova A.G., Nikitina O.A. et al. Oxidative stress intensity in children and adolescents with a new coronavirus infection. Int. J. Biomed. 2022; 12(2): 242-246. DOI: 10.21103/Article12(2)_OA7 EDN: XJZCDP.
126. Samaddar A., Gadepalli R., Nag V.L., Misra S. The enigma of low COVID-19 fatality rate in India // Front Genet Frontiers Media SA. 2020;11:854. DOI: 10.3389/fgene.2020.00854 EDN: WEGKRH.
127. Sandhir R., Halder A., Sunkaria A. Mitochondria as a centrally positioned hub in the innate immune response. Biochim. Biophys. Acta, 2017, no. 1863, pp. 1090-1097. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.10.020.
128. Sarma A., Phukan H., Halder N., Madanan M.G. An in-silico approach to study the possible interactions of miRNA between human and SARS-CoV2 // Comput Biol Chem. 2020. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2020.107352 EDN: NHLARZ.

129. Scheel T.K.H., Luna J.M., Liniger M., Nishiuchi E., Rozen-Gagnon K., Shlomai A. et al. A Broad RNA Virus Survey Reveals Both miRNA Dependence and Functional Sequestration // Cell Host & Microbe. 2016; 19(3): 409-423. DOI: 10.1016/j.chom.2016.02.007.
130. Schwartz D.A. An analysis of 38 pregnant women with covid-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy // Outcomes Arch Pathol Lab Med. 2020;144(7):799-805. DOI: 10.5858/arpa.2020-0901-sa EDN: BAAQEK.
131. Semenova N.V., Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Kolesnikov S.I., Nikitina O.A., Petrova A.G. et al. Supreoxide dismutase activity in male and female patients of different age with moderate COVID-19. Bull. Exp. Biol. Med. 2022. 173(1):51-53. DOI: 10.1007/s10517-022-05491-6 EDN: SNFJRG.
132. Serebrovska Z.O., Chong E.Y., Serebrovska T.V., Tumanovska L.V., Xi L. Hypoxia, HIF-1α, and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets // Acta Pharmacol Sin. 2020;41(12):1539-1546. DOI: 10.1038/s41401-020-00554-8 EDN: ZOWZPC.
133. Shafiek H.K., El Lateef H.M.A., Boraey N.F., Nashat, M., Abd-Elrehim G.A., Abouzeid H. Arafa M.A. Cytokine profile in Egyptian children and adolescents with COVID-19 pneumonia: A multicenter study. Pediatric Pulmonology. 2021. 56(12), 3924-3933. DOI: 10.1002/ppul.25679 EDN: JHDQBV.
134. Sharrack N., Baxter C.T., Paddock M., Uchegbu E. Adrenal haemorrhage as a complication of COVID-19 infection // Brit. Med. J. Case Rep. 2020. Vol. 13. № 11. P. e239643. DOI: 10.1136/bcr-2020-239643 EDN: EYQUYA.
135. Shelton JF, Shastri AJ, Ye C, Weldon CH, Filshtein-Sonmez T, Coker D, et al. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity // Nat Genet. 2021;53:801-808. DOI: 10.1038/s41588-021-00854-7 EDN: NDAXSG.
136. Shcherbak S.G., Changalidi A.I., Barbitoff Y.A., Anisenkova A.Y., Mosenko S.V., Asaulenko Z.P. et al. Identification of Genetic Risk Factors of Severe COVID-19 Using Extensive Phenotypic Data: A Proof-of-Concept Study in a Cohort of Russian Patients // Genes. 2022; 13: 534. DOI: 10.3390/genes13030534 EDN: WJDIBB.
137. Shikov A.E., Barbitoff Y.A., Glotov A.S., Danilova M.M., Tonyan Z.N., Nasykhova Y.A. et al. Analysis of the Spectrum of ACE2 Variation Suggests a Possible Influence of Rare and Common Variants on Susceptibility to COVID-19 and Severity of Outcome // Front Genet. 2020;11:551220. DOI: 10.3389/fgene.2020.551220 EDN: DVOOHY.
138. Shkurnikov M., Nersisyan S., Jankevic T., Galatenko A., Gordeev I., Vechorko V. et al. Association of HLA class I genotypes with severity of coronavirus disease-19 // Front. Immunol. 2021; 12: 641900. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641900 EDN: DHCUQT.
139. Shoji H., Koletzko B. Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2007, no. 10, pp. 324-328. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3280a94f6d.
140. Siniscalchi C., Di Palo A., Russo A., Potenza N. Human MicroRNAs Interacting With SARS-CoV-2 RNA Sequences: Computational Analysis and Experimental Target Validation // Front. Genet. 2021; 12: 678994. DOI: 10.3389/fgene.2021.678994 EDN: AVSBQM.
141. Smith J.L., Jeng S., McWeeney S.K., Hirsch A.J. A MicroRNA Screen Identifies the Wnt Signaling Pathway as a Regulator of the Interferon Response during Flavivirus Infection // J Virol. 2017; 91(8):e02388-16. DOI: 10.1128/JVI.02388-16.
142. Song L., Liu H., Gao S., Jiang W., Huang W. Cellular microRNAs inhibit replication of the H1N1 influenza A virus in infected cells // J Virol. 2010; 84(17): 8849-8860. DOI: 10.1128/JVI.00456-10.

143. Souilmi Y, Lauterbur ME, Tobler R, Huber CD, Johar AS, Moradi SV, et al. An ancient viral epidemic involving host coronavirus interacting genes more than 20,000 years ago in East Asia // Curr Biol. 2021;31:3504-14.e9. DOI: 10.1016/j.cub.2021.05.067 EDN: VDPZDE.
144. Sun D., Li H., Lu X.X., Xiao H., Ren J., Zhang F.R. et al. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center's observational study. World J Pediatr. 2020; 16(3): 251-259. DOI: 10.1007/s12519-020-00354-4 EDN: FSEODE.
145. Tan T., Khoo B., Mills E.G., Phylactou M., Patel B., Eng P.C. et al. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19 // Lancet Diabet. Endocrinol. 2020. Vol. 8. P. 659-660. DOI: 10.1016/s2213-8587(20)30216-3 EDN: MJQADD.
146. Tang H., Gao Y., Li Z., Miao Y., Huang Z., Liu X. et al. The noncoding and coding transcriptional landscape of the peripheral immune response in patients with COVID-19 // Clinical and Translational Medicine. 2020; 10(6). DOI: 10.1002/ctm2.200 EDN: IHSKCG.
147. Teodori L., Sestili P., Madiai V., Coppari S., Fraternale D., Rocchi M.B.L. et al. MicroRNAs Bioinformatics Analyses Identifying HDAC Pathway as a Putative Target for Existing Anti-COVID-19 Therapeutics // Front Pharmacol. 2020. T. 11. C. 582003. DOI: 10.3389/fphar.2020.582003 EDN: DERBVD.
148. Thomas T., Stefanoni D., Reisz J.A., Nemkov T., Bertolone L., Francis R.O. et al. COVID-19 infection alters kynurenine and fatty acid metabolism, correlating with IL-6 levels and renal status // JCI Insight. 2020; 5(14): e140327. DOI: 10.1172/jci.insight.140327 EDN: NOACLR.
149. Tian C., Hromatka B.S., Kiefer A.K., Eriksson N., Noble S.M., Tung J.Y. et al. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections // Nat. Commun. 2017; 8: 599. DOI: 10.1038/s41467-017-00257-5 EDN: YHCPNZ.
150. Tian M., Liu W., Li X., Zhao P., Shereen M.A., Zhu C. et al. HIF-1α promotes SARS-CoV-2 infection and aggravates inflammatory responses to COVID-19 // Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):308. DOI: 10.1038/s41392-021-00726-w EDN: MIEILD.
151. Tomo S., Banerjee M., Karli S., Purohit P., Mitra P., Sharma P. et al. Assessment of DHEAS, cortisol, and DHEAS/cortisol ratio in patients with COVID-19: a pilot study // Hormones (Athens). 2022. Vol. 8. P. 1-4. DOI: 10.1007/s42000-022-00382-x EDN: OBNOVX.
152. Trobaugh D.W., Gardner C.L., Sun C., Haddow A.D., Wang E., Chapnik E. et al. RNA viruses can hijack vertebrate microRNAs to suppress innate immunity // Nature. 2014; 506(7487): 245-248. DOI: 10.1038/nature12869.
153. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States // Obstet Gynecol. 2020;136(1):52-55. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003950 EDN: ZVDCLP.
154. van der Made C.I., Simons A., Schuurs-Hoeijmakers J., van den Heuvel G., Mantere T., Kersten S. et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19 // JAMA. 2020; 324: 663-673. DOI: 10.1001/jama.2020.13719 EDN: ZRIIQM.
155. Varga Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // Lancet. 2020. Vol.395(10234). P.1417-1418. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30937-5 EDN: KFTXSK.
156. Wang J.Y., Lee Y.J., Chou M.C., Chang R., Chiu C.H., Liang Y.J., et al. Astaxanthin protects steroidogenesis from hydrogen peroxide-induced oxidative stress in mouse Leydig cells // Mar Drugs.2015. Vol. 13, №3. P.1375-88. DOI: 10.3390/md13031375.
157. Wei L., Sun S., Zhang J. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS) // Biochem. Cell Biol. 2010. Vol. 88. P. 723-730. DOI: 10.1139/O10-022 EDN: NZQYHT.

158. Wetzke M., Funken D., Bejo L.M.L., Haid S., Monteiro J.G.T., Schütz K. et al. IRIS: Infection with RespIratory Syncytial Virus in infants – a prospective observational cohort study. BMC Pulm Med, 2022, no. 22, P. 88. DOI: 10.1186/s12890-022-01842-1 EDN: AKTDVT.
159. Yavropoulou M.P., Filippa M.G., Mantzou A., Ntziora F., Mylona M., Tektonidou M.G. et al. Alterations in cortisol and interleukin-6 secretion in patients with COVID-19suggestive of neuroendocrine immune adaptations // Endocrine. 2022. Vol. 75. P. 317-327. DOI: 10.1007/s12020-021-02968-8 EDN: KWRTSV.
160. Zarubin A., Stepanov V., Markov A., Kolesnikov N., Marusin A., Khitrinskaya I. et al. Structural Variability, Expression Profile, and Pharmacogenetic Properties of TMPRSS2 Gene as a Potential Target for COVID-19 Therapy // Genes. 2020; 12, 19. DOI: 10.3390/genes12010019 EDN: MTJGQX.
161. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals // Nature. 2020;587:610-612. DOI: 10.1038/s41586-020-2818-3 EDN: UOUGRK.
162. Zhang S., Amahong K., Zhang C., Li F., Gao J., Qiu Y. et al. RNA-RNA interactions between SARS-CoV-2 and host benefit viral development and evolution during COVID-19 infection // Briefings in Bioinformatics. 2022; 23(1): bbab397. DOI: 10.1093/bib/bbab397 EDN: QWNFMN.
163. Zhao Q., Xiong Y., Xu J., Chen S., Li P., Huang Y. et al. Host MicroRNA hsa-miR-494-3p Promotes EV71 Replication by Directly Targeting PTEN // Front Cell Infect Microbiol. 2018; 8: 278. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00278.
164. Zheng Z., Ke X., Wang M., He S., Li Q., Zheng C. et al. Human microRNA hsa-miR-296-5p suppresses enterovirus 71 replication by targeting the viral genome // J Virol. 2013; 87(10): 5645-5656. DOI: 10.1128/JVI.02655-12.

Вернуться к содержанию