

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ



Акилов Хабибулла Атауллаевич<sup>1</sup>, Ибадов Равшан Алиевич<sup>2</sup>, Хамраева Гульчехра Шахобовна<sup>1</sup>, Ибрагимов Сардор Хамдамович<sup>2</sup>

1–Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2–Республиканский специализированный научно–практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

### COVID-19 KORONAVIRUSI INFEKSIYASINING PATOFIZIOLOGIYASI VA TASHXISINING ISTIQBOLLI Y'NALIHLARI

Акилов Хабибулла Атауллаевич<sup>1</sup>, Ибадов Равшан Алиевич<sup>2</sup>, Хамраева Гульчехра Шахобовна<sup>1</sup>, Ибрагимов Сардор Хамдамович<sup>2</sup>

1–Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2–Академик В.Вохидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий – амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

### COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION PATHOPHYSIOLOGY AND PROMISING AREAS OF DIAGNOSIS

Akilov Khabibulla Ataullayevich<sup>1</sup>, Ibadov Ravshan Aliyevich<sup>2</sup>, Khamraeva Gulchekhra Shakhobovna<sup>1</sup>, Ibragimov Sardor Khamdamovich<sup>2</sup>

1– Center for the development of professional qualifications of medical workers, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2–Republican specialized scientific – practical medical center of surgery named after academician V.Vakhidov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: [dr.sardor.ibragimov@gmail.com](mailto:dr.sardor.ibragimov@gmail.com)

**Резюме.** 2019 йилнинг декабр ойида SARS-CoV-2 (COVID-19) номли янги коронавирус инфекцияси Хитойнинг Хубей вилояти Ухан шаҳрида бир қатор ўткир атипик нафас йўллари касалликларига сабаб бўлди. Ушбу вирус одамдан одамга юқади ва дунё бўйлаб пандемияга сабаб бўлди. COVID-19да ўпка тўқимаси шикастланиши патофизиологиясига асосланган даволаш стратегиясини ишлаб чиқиш кўлаб тадқиқотларнинг асосий мақсади бўлиб қолмоқда. Эпидемиологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, катта ёшдаги беморлар касалликнинг оғир кечишига кўпроқ чалинадилар. Ушбу мақолада COVID-19 патофизиологияси ва диагностикаси бўйича жорий билимлар кўриб чиқилади.

**Калит сўзлар:** COVID-19 коронавирус инфекцияси, патофизиология, диагностика, адабиётлар шарҳи.

**Abstract:** In December 2019, a novel coronavirus, now named as SARS-CoV-2 (COVID-19), caused a series of acute atypical respiratory diseases in Wuhan, Hubei Province, China. The virus is transmittable between humans and has caused pandemic worldwide. The development of targeted therapies based on the pathophysiology of lung tissue damage in COVID-19 continues to be the primary goal of many studies. Epidemiological studies showed that elder patients were more susceptible to severe diseases, while children tend to have milder symptoms. Here we reviewed the current knowledge on the pathophysiology and diagnosis of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19 coronavirus infection, pathophysiology, diagnosis, literature review.

Первый случай заболевания COVID-19, вызванного тяжелым острым респираторным синдромом коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), был зарегистрирован в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай) в декабре 2019 года. Считается, что болезнь возникла на оптовом рынке морепродуктов и сопровождается тяжелым острым респиратор-

ным дистресс синдромом (ОРДС) [11]. Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19 11 марта 2020 года, когда было зарегистрировано 118000 подтвержденных случаев заболевания, в 114 странах мира с примерно 4291 смертельным исходом [30].

Передача вируса COVID-19 от человека к человеку (в пределах 1 м) происходит воздушно-капельным путем через кашель и чихание, а также косвенным контактом с загрязненными поверхностями или объектами [24]. Последующие исследования D. Li et al. (2020) также показали, что вирус обнаруживается в слюне, фекалиях, моче и сперме [19].

COVID-19 – новый вирус, принадлежащий к семейству бета-коронавирусов, с одноцепочечной РНК и липидной двухслойной оболочкой [36]. В исследовании G.Lippi et al. (2020) путем полногеномного секвенирования вируса выявилась сходная гомология с другими коронавирусами, которые были причастны к респираторным вспышкам, таким как тяжелый острый респираторный синдром (SARS) в 2002-2003 годах и ближневосточный респираторный синдром (MERS) в 2012-2013 годах [21].

Инфекция SARS-CoV-2 по клиническим проявлениям может протекать в легкой, средней или тяжелой степени. У пациентов с COVID-19 часто отмечаются такие проявления, как лихорадка (наиболее частый симптом), сухой кашель, одышка, выделение мокроты, усталость, миалгия, артралгия, боль в горле, головная боль и желудочно-кишечные симптомы, такие как тошнота, рвота и диарея.

Первоначальные исследования в Китае показали высокую частоту ОРДС (17-29%) и критических состояний (23-32%) среди госпитализированных пациентов [29]. Аналогичные показатели высокой частоты тяжелых и крайне тяжелых случаев COVID-19 (16%) были зарегистрированы также в Италии [10]. Хотя эти показатели заболеваемости трудно интерпретировать и их можно переоценить из-за различий в доступности диагностических тестов, ресурсов наблюдения и амбулаторного ведения пациентов с легкими формами заболевания, похоже, что многие пациенты, у которых действительно развивается критическое состояние вследствие инфицирования COVID-19, не выживают. Сообщенные показатели 28-дневной смертности в ОРИТ тревожно высоки (62%) и превышают показатели смертности при тяжелом ОРДС [33]. Хотя расчетный уровень летальности от COVID-19 (3-4%) ниже по сравнению с ближневосточным респираторным синдромом (MERS) (34%) и тяжелым острым респираторным синдромом (SARS) (11%), смертность от COVID-19 уже намного превышает совокупную смертность от MERS и SARS [23].

Для подтверждения диагноза COVID-19 используются два основных теста; первый представляет собой молекулярный метод, включающий в себя цепную реакцию полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени образцов,

полученных из носоглоточного/ротоглоточного мазка или мокроты, а второй – серологический иммуноанализ (комбинированный IgM/IgG) анализ периферической крови. Вирусная нагрузка часто бывает низкой на ранней стадии заболевания (1-4 сутки), а также у пациентов, которые восстанавливаются после инфекции, но все еще могут быть заразными [6]. Такой низкий выход вируса приводит к ложноотрицательным результатам ПЦР. Другой причиной подобного ложноотрицательного результата является отобранный образец, который хранится слишком долго (длительное хранение) перед обработкой, что приводит к дегенерации вирусной РНК. Серологическое тестирование бесполезно для диагностики новой активной инфекции, но позволяет выявлять пациентов, которые были инфицированы COVID-19 не менее 1-3 недель назад, поскольку оно предназначено для выявления антител, вырабатываемых в ответ на SARS-CoV-2.

На момент написания нашей диссертационной работы нет доступных доказательств, надежных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по какой-либо потенциальной терапии или профилактике, которые могут принести клиническую пользу пациентам с инфекцией COVID-19. По всему миру проводится множество активных клинических испытаний. Протестированные лекарственные средства с большинством клинических данных, которые продемонстрировали активность против SARS-CoV-2 *in vitro*, представляют собой противомалярийные препараты (гидроксихлорохин или хлорохин) и антиретровирусные препараты (лопинавир/ритонавир) [26]. Однако клинические испытания не подтвердили явной эффективности ни одного из этих препаратов. Также интересно отметить, что в настоящее время в клинических испытаниях исследуется эффективность и безопасность в качестве лечения плазмы крови выздоровевших от COVID-19 лиц [26].

Существуют убедительные доказательства того, что во время эволюции инфекции SARS-CoV-2 происходит цитокиновый шторм, что в конечном итоге приводит к некрозу эпителиальных клеток, повышенной проницаемости сосудистых клеток, аномальному клеточному и гуморальному иммунному ответу, и ОРДС [1].

Общими патофизиологическими изменениями при цитокиновом шторме, вызванном COVID-19, являются: секреция макрофагами массивного количества цитокинов (IL6 и IL10), высвобождение тканевого активатора плазминогена, повышение уровня плазмينا, D-димеров (активность фибринолиза), активация Т-клеток и гиперпродукция интерферона гаммы, в результате интерферон гамма способствует повышенной экспрессии тканевого фактора в активированных

макрофагах, а тканевый фактор инициирует гиперкоагуляцию [17].

D.Wang et al. (2020) и N.Chen et al. (2020) одними из первых провели исследования патогенеза COVID-19. По результатам авторы делают вывод, что в качестве основного триггера воспалительной реакции и цитокинового шторма выступает высвобождение IL-6 [5, 29]. В исследовании D. Wang et al. (2020) повышенные уровни IL-6 наблюдались у 76,2% пациентов с тяжелым течением заболевания, в то время как у остальных 30,4% пациентов с легким течением IL-6 был в норме [29]. Аналогичные результаты были получены у пациентов, изученных N.Chen et al. (2020). В обоих исследованиях другие цитокины, включая IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  и hs-CRP, существенно не различались у пациентов с легким и тяжелым течением COVID-19 [5].

Более того, несмотря на то, что механизм, лежащий в основе легочной васкулопатии COVID-19, все еще не ясен, экспрессия COVID-19 на пневмоцитах II типа и ACE2-рецепторах сосудистых эндотелиальных клеток в легких, подтверждает возможность прямого инфицирования, активации и/или повреждения легочных эндотелиальных клеток. Кроме того, последствиями цитокинового шторма, связанного с инфекцией COVID-19, являются образования тромбина и отложения фибрина в легких [14].

Таким образом, активация макрофагов вызывается чрезмерной активацией Т-лимфоцитов и макрофагальных гистиоцитов, которые проявляют гемофагоцитарную активность. В комплексе данный синдром включает цитопению, коагулопатию и дисфункцию печени.

Прогрессирование COVID-19 характеризуется различными гематологическими изменениями, о чем свидетельствуют результаты самых первых исследований, проведенных в Китае и Сингапуре, некоторые из которых представлены в табл. 1.1. Часто наблюдаются лейкопения или нормальное общее количество лейкоцитов, лимфопения (определяемая как абсолютное количество лимфоцитов  $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитопения от легкой до умеренной (количество тромбоцитов  $> 50 \times 10^9/\text{л}$ ) [12]. Лимфопения и тромбоцитопения, по-видимому, позволяют предсказать тяжесть заболевания COVID-19.

Есть несколько механизмов, которые могут объяснить гиперкоагуляцию при COVID-19. Известно, что эндотелиальные клетки играют важную роль в регуляции гемостаза, фибринолиза и целостности сосудистой стенки. Повреждение эндотелиальных клеток активирует множество провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-альфа) [18]. Это увеличение воспалительной активности способствует микроваскулярному тром-

бозу, включая закупорку легочных микрососудов и частоту тромбоэмболии легочной артерии. Повышающая регуляция тканевого фактора (TF), которая сочетается с активностью активированного фактора VII (комплекс TF-Factor VIIa) внешнего пути коагуляции, связана с образованием тромбина и отложением фибрина в различных органах, включая бронхоальвеолярную систему [9]. С другой стороны, гиперактивный фибринолиз приводит к увеличению концентрации плазминогена и плазмина в плазме. Повышенная активность расщепления плазмина может объяснить чрезмерное повышение D-димеров, которое линейно коррелирует с тяжестью заболевания. Эти механизмы могут объяснить патологические находки легочной ткани при вскрытии, которые часто выявляют внутрисосудистую коагулопатию легких и тромбоэмболию легочной артерии.

E. Gavriilaki et al. (2020) в своем исследовании акцентируют внимание на изучении особенностей COVID-19 ассоциированной тромботической микроангиопатии (ТМА) [8]. Как известно, в основе любой ТМА лежит повреждение эндотелия, механизмы которого разнообразны. При COVID-19 данный механизм обусловлен повышением уровня ЛДГ и тромбоцитопенией, что приводит к активации «комплемента» и как следствие микроангиопатической гемолитической анемии и полиорганной органной дисфункции.

M. Levi et al. (2020) в своих публикациях приводят данные по возникновению локальной формы ТМА при COVID-19 и задаются вопросом «имеет ли место ДВС-синдром при COVID-19, когда нет кровотечений?». Авторы отмечают, что при COVID-19 развивается умеренно выраженный ДВС с нарушениями в плазменном звене коагуляции и активацией системы фибринолиза, так называемое «комплемент зависимое микротромбообразование» [18].

Таким образом, согласно данным многочисленных исследований в области патофизиологии и клинических особенностей COVID-19, нарушения коагуляции (коагулопатии) являются основным предиктором тяжести течения данного заболевания и неблагоприятного исхода.

По данным D.McGonagle et al. (2020) патогенетические механизмы прогрессирования инфекции COVID-19 проходят по трем возможным паттернам: цитокиновый шторм и ССВО, COVID-эндотелиит или ТМА-подобный синдром, и ДВС-синдром [22].

По данным морфологического исследования Qi Yang et al. (2020) КТ-картина «матового стекла» на ранней стадии COVID-19 формируется в процессе внутриальвеолярного отека, десквамации альвеолярного эпителия, образования гиалиновых мембран и умеренного альвеологеморрагического синдрома [25]. По мнению ав-

торов, возможными субстратами «матовых стекол» и ретикулярных изменений служат интерстициальное воспаление (прогрессирование в позднюю экссудативную фазу), геморрагическое пропитывание (вероятно, в рамках ДАП), и интерстициальное воспаление в пролиферативную фазу.

При этом изучаются возможные причины консолидации легочной ткани. Согласно данным литературы возможными субстратами в поздние сроки служат организующая пневмония/дистелектаз и бактериальная пневмония, кровоизлияния/инфаркты в ранние сроки. По данным анализа аутопсий частота тромбозов составляет около 50% наблюдений, кровоизлияний – 72%.

Результаты аутопсий, проведенных S.E. Fox et al. (2020) у 10 афроамериканцев в возрасте 44-78 лет, умерших от осложнений COVID-19 показали наличие тромбоза и микроангиопатии в мелких сосудах и капиллярах легких с сопутствующим кровотечением, которые в значительной степени способствовали смерти. Признаки диффузного альвеолярного повреждения, включая гиалиновые мембраны, присутствовали даже у пациентов, которым не проводилась вентиляция. Кардиологические находки включали некроз отдельных клеток без лимфоцитарного миокардита. Признаков вторичной легочной инфекции микроорганизмами не было [7].

Другим аспектом патогенеза COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение, прямыми морфологическими признаками которого являются отек, образование гиалиновых мембран, десквамация альвеолоцитов I и II типов, изменения в бронхиальном эпителии, цитопатический эффект, активация лимфоцитов и макрофагов, кровоизлияния, микротромбозы, что приводит к интерстициальному воспалению и фиброз. Диффузное альвеолярное повреждение проходит две фазы развития: экссудативную и пролиферативную.

Летальные исходы от инфекции COVID-19 наступают вследствие широко распространенной внутрисосудистой коагулопатии легких - легочного микрососудистого тромбоза, артериальной и венозной тромбоземболии, включая церебральные инфаркты, диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН).

Выше указанные данные подтверждаются результатами исследования G. Lippi et al. (2020), в которых авторы отмечают, что тромбоцитопения носит умеренно выраженный характер, ассоциирована с тяжестью течения болезни и неблагоприятным прогнозом, и может служить предиктором ухудшения состояния в динамике [21].

По современным данным лабораторная диагностика COVID-19 основывается на

повышении уровня ферритина, С-реактивного белка (СРБ), снижении содержания железа, повышении IL-1, IL-6 и выраженности ССВО [17]. По мере прогрессирования заболевания уровни фибриногена могут падать, что приводит к гипокоагулируемому фенотипическому состоянию, тем самым повышая риск кровотечения [20]. Также интересно отметить, что четырехкратное увеличение D-димера предсказывает смертность от инфекции COVID-19 из-за повышенного риска венозного тромбоза и цитокинового шторма [28]. Удлинение АЧТВ может быть менее продолжительным при инфекции COVID-19 по сравнению с типичной индуцированной сепсисом ДВС вследствие повышенных уровней фактора VIII [3, 27, 35].

Другие биохимические маркеры, связанные с более тяжелым проявлением, включают повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), прокальцитонина, тропонина-Т, креатинина и ферментов печени. ЛДГ продуцируется почти всеми клетками человека, и его повышенный уровень означает повреждение любого типа клеток, экспрессирующих ЛДГ. С-реактивный белок – это реагент острой фазы, вырабатываемый печенью в ответ на воспаление.

N.Tang et al. (2020) сообщают, что повышение уровня D-димера отмечается в 50% случаях. В результате проведенного факторного анализа авторы делают вывод, что D-димер – независимый предиктор тяжелого течения болезни и плохого прогноза, достоверно высокие показатели отмечены у пациентов ОРПТ, у которых также можно наблюдать умеренное удлинение ПТИ, нормальные или высокие значения фибриногена, умеренную тромбоцитопению. При этом, только в 5% случаях результаты коагулограммы больных COVID-19 соответствуют критериям ДВС-синдрома и шкалы DIC score [27].

На ранней стадии заболевания цитокиновый шторм клинически протекает миалгией, лихорадкой и резким снижением сатурации крови, что характерно для клинического течения COVID-19 в первые 5-10 суток от начала заболевания. Лабораторные данные подтверждают повышение уровней IL-1, IL-6, ферритина, СРБ более 100 и уменьшение количества лимфоцитов менее 1. На КТ в динамике можно обнаружить увеличение «матовых стекол», инфильтратов.

В эти же сроки отмечается эндотелиальная дисфункция, для которой характерна клиника дыхательной недостаточности с одышкой, значимым снижением сатурации, артериальных и венозных тромбозов. Лабораторно в крови пациента наблюдается повышение ЛДГ более 1000, сдвиг D-димеров более 1000, увеличение фибриногена, снижение индекса оксигенации. При этом сохранены нормальные значения объема дыхания. Эн-

дотелиальная дисфункция легких проявляется на КТ свежими инфильтратами и/или на ранее определяемых «матовых стеклах».

Тяжелая лимфопения возникает у пациентов в критическом состоянии, что можно объяснить разрушением лимфатических узлов, подавлением лимфоцитов вовремя лактоацидоза и связыванием SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 на лимфоцитах [34]. Считается, что к лимфопении приводит дефектный иммунный ответ на вирус. По данным Р. Xu et al. (2020) SARS-CoV-2 подавляет гемопоэз костного мозга через определенные рецепторы, что приводит к лимфопении и тромбоцитопении [32]. Другие механизмы тромбоцитопении можно объяснить стимуляцией антитромбоцитарных аутоантител SARS-Cov-2, который запускает иммуноопосредованное разрушение тромбоцитов. Антитела и иммунные комплексы, депонированные на поверхности тромбоцитов, предрасполагают тромбоциты к легкому разрушению ретикулоэндотелиальной системой [32]. Также интересно отметить, что наличие относительного лимфоцитоза часто связано с более легкой болезнью и более быстрым началом спонтанного выздоровления. Эти особенности были продемонстрированы в исследовании 51 пациента с COVID-19 в центре в Индии, у которых средний процент лимфоцитов составил 40,6%, причем всем пациентам требовалось только симптоматическое лечение [13].

Было обнаружено, что уровни ферритина в сыворотке достоверно связаны с тяжестью заболевания и исходом. Эти пациенты демонстрируют активацию функции T-helper-1 (Th1) из-за повышенной концентрации медиаторов воспаления, таких как IL-1B, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, CXCL10, CCL2 и TNF- альфа [34]. Однако IL-6, по-видимому, играет важную роль через два сигнальных пути: цис и транс. IL-6 связывается с мембранно-связанным рецептором IL-6 и gp130, которые находятся ниже киназы Janus, а также с трансдуктором сигнала и активатором белков транскрипции 3 (JAK-STAT3) [4]. При передаче сигналов трансмиссией IL-6 связывается с растворимым IL-6, который усиливает секрецию фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и IL-8, но снижает экспрессию E-кадгерина на эндотелиальных клетках [4]. По сути, ОРДС является конечной точкой цитокинового шторма. Комбинация множества иммуноактивных молекул, включая провоспалительные цитокины, как упомянуто выше, хемокины, интерлейкины, колоние-стимулирующие факторы и интерфероны, активно способствуют цитокиновому шторму и ОРДС.

С начала второй недели заболевания (8-14 сутки) с развитием атипичного ОРДС и интерстициального повреждения отмечается усиление одышки при сохранении хорошего комплайнса

легких (критерии Murray score не валидны). Лабораторные проявления включают повышение рСО<sub>2</sub>, резкое снижение индекса оксигенации и лимфоцитов ниже 1. Для атипичного ОРДС характерны ретикулярные уплотнения на КТ-исследовании.

При дальнейшем прогрессировании инфекции COVID-19 на 14-21 сутки заболевания можно наблюдать признаки типичного ОРДС с возможностью оценки легочных повреждений по критериям Берлинских дефиниций-2011 и по шкале Murray score. Лабораторные проявления включают повышение рСО<sub>2</sub>, дальнейшее снижение индекса оксигенации и увеличения легочного шунтирования. На КТ-снимках обнаруживаются участки инфильтрации с «матовым стеклом» или без, градиент или тотальное снижение плотности легочной ткани («белое легкое»).

Преобладание того или иного патогенетического паттерна в течении процесса, вероятно, имеет отражение на КТ. По мнению HYF Wong et al. (2020) на более раннем этапе клинического течения результаты рентгенологического исследования грудной клетки могут быть нормальными и имеют тенденцию достигать пика через 10-12 дней после появления первых клинических симптомов [31].

Тот факт, что КТ грудной клетки при диагностике COVID-19 имеет большую чувствительность и сопоставим с результатами ПЦР был продемонстрирован в самых ранних исследованиях, проведенных в T.Ai et al. (2020) в Китае [2]. Согласно JES Kenny et al. (2020) фактически, результаты КТ начинают появляться еще до положительного результата лабораторных исследований на COVID-19 [15]. Согласно данным Y.Jin et al. (2020) характерные для диффузного альвеолярного повреждения рентгенологические признаки при COVID-19 развиваются в пять различных фаз: «ультра-ранняя» стадия, ранняя стадия, стадия быстрого прогрессирования, этап консолидации и стадия «распределения» [16].

«Ультра-ранняя» стадия – это период до появления симптомов обычно в течение 1-2 недель после заражения, при котором мазок из горла положительный, лабораторный тест отрицательный. Компьютерная томография выявляет двусторонние, субплевральные, многократно рассеянные помутнения матового стекла. Основными визуальными КТ-проявлениями являются одиночное, двойное или рассеянное очаговое матовое помутнение, узелки, расположенные в центральной доле, окруженные пятнами матового стекла, пятнистая консолидация и признак внутрибронхиальной воздушной бронхограммы, которая доминировала в средней и нижней плевре.

На ранней стадии у пациента появляются симптомы (в течение 1-3 дней появляются такие

симптомы, как лихорадка, сухой кашель). Патологический процесс на этой стадии - расширение и застой капилляров альвеолярной перегородки, экссудация жидкости в альвеолярной полости и межлобулярный интерстициальный отек. При гистопатологическом исследовании обнаруживается закупорка альвеолярных капилляров, приводящая к альвеолярному и междольковому интерстициальному отеку. КТ-данные показывают одиночные или множественные рассеянные пятнистые или агломерированные матовые стеклянные помутнения, разделенные сетчатыми или сотовыми утолщенными межлобулярными перегородками.

Стадия быстрого прогрессирования. Эта стадия относится к периоду примерно 3-7 дней после начала клинических проявлений. Патологическими особенностями на этой стадии являются накопление большого количества богатых клетками экссудатов в альвеолярной полости, расширение сосудов и экссудация в интерстиции, что приводит к дальнейшему обострению альвеолярного и интерстициального отека. Фиброзный экссудат соединяет каждую альвеолу через межальвеолярное пространство, образуя состояние слияния. На КТ выявляется слитное и крупномасштабное светлое уплотнение с воздушной бронхограммой внутри.

Этап консолидации относится к периоду примерно 7-14 дней после появления клинических проявлений. Основными патологическими признаками на этой стадии являются фиброзная экссудация альвеолярной полости и исчезновение застойных капилляров в альвеолярной стенке. КТ демонстрирует множественные очаговые уплотнения с меньшей плотностью и меньшим диапазоном, чем на предыдущем этапе.

Стадия диссипации относится к периоду примерно между 2 и 3 неделями после начала клинических проявлений. Диапазон поражений еще больше уменьшен. На КТ-снимках можно наблюдать пятнистую консолидацию или помутнение в виде полос. Со временем на КТ обнаруживаются сетчатое утолщение межлобулярной перегородки, утолщение и полосообразное скручивание бронхиальной стенки и несколько отдельных пятнистых уплотнений.

Таким образом, анализ литературы показывает, что пандемия COVID-19 создала многочисленные вызовы и сложные задачи в понимании патогенеза различных проявлений COVID-19, решение которых имеет первостепенное значение в разработке диагностических и лечебных алгоритмов. Особое внимание среди ученых уделяется изучению различных механизмов тромбообразования, гематологическим аспектам заболевания и необходимости антикоагулянтной профилактики у пациентов с COVID-19, включая па-

циентов с ранее существовавшими нарушениями свертываемости крови.

#### Литература:

1. Arabi Y.M., Balkhy H.H., Hayden F.G., Bouchama A., Luke T., Baillie J.K., et al. (2017). Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl. J. Med.* 376 (6), 584–594. 10.1056/NEJMSr1408795
2. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. 2020; *Radiology.* 2020
3. Bowles L., Platton S., Yartey N. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMc2013656
4. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections cause and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017;39(5):529–539.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.
6. Corman V.M., Landt O., Kaiser M. Detection of 2019 novel coronavirus by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3).
7. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul;8(7):681–686.
8. Gavriilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol.* 2020 Jun;189(6):e227–e230. doi: 10.1111/bjh.16783. Epub 2020 May 23. PMID: 32369610
9. Glas G.J., Van Der Sluijs K.F., Schultz M.J. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. haemost.* 2013;11:17–25.
10. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>
11. Hui D.S., Azhar E., Madani T.A. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020;91:264–266
12. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
13. Ish P., Malhotra N., Agrawal S. Relative lymphocytosis in COVID-19-a ray of hope. *Adv. Respir. Med.* 2020;86(4).

14. Kasinathan G, Sathar J. Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anticoagulation in COVID-19 disease: A review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020;56:173-177. Published 2020 Jun 30. doi:10.1016/j.amsu.2020.06.035
15. Kenny JES, Canepa CM. An illustrated guide to the chest CT in COVID. 2020; <https://pulmccm.org/uncategorized/an-illustrated-guide-to-the-chest-ct-in-covid-19/> PulmCCM. 2020
16. Jin Y, Cai L, Cheng Z, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7:16.
17. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e46-e47. doi:10.1016/S2213-2600(20)30216-2. Epub 2020 Apr 27. PMID: 32353251; PMCID: PMC7185942
18. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb. Res*. 2017;149:38-44.
19. Li D., Jin M., Bao P.T. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw. Open*. 2020;3(5).
20. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J. Thromb. Haemostasis*. 2020;18(4):786-787
21. Lippi G., Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 and other viral outbreaks. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2020.
22. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul;2(7):e437-e445.
23. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. [cited 15 Mar 2020].
24. Ong S.W., Tan Y.K., Chia P.Y. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *J. Am. Med. Assoc*. 2020 (Epub ahead of print).
25. Qi Yang et al. Corresponding pathological changes are exudation in the alveolar cavity with partial filling of air cavity, mainly from serous and fibrinous exudates, alveolar septal vascular congestion and edema. *Eur J Radiol*. 2020 Jun; 127: 109008.
26. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019. *J. Am. Med. Assoc*. 2020;323(18):1824-1836.
27. Tang N., Bai H., Chen X. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemostasis*. 2020 doi: 10.1111/jth.14817.
28. Velavan T.P., Meyer C.G. Mild versus severe COVID-19: laboratory markers. *Int. J. Infect. Dis*. 2020
29. 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.
30. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020.
31. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and distribution of chest radiographic findings in COVID-19 positive patients. *Radiology*. 2020; 2020
32. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann. Hematol*. 2020 (Epub ahead of print).
33. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, J'an X, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
34. Zhang C., Wu J., Li J.W. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020:105954.
35. Zhang Y., Xiao Y., Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med*. 2020 doi: 10.1056/NEJMc2007575
36. Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med*. 2020;382(8):727-733

#### **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ**

*Акилов Х.А., Ибадов Р.А., Хамраева Г.Ш.,  
Ибрагимов С.Х.*

**Резюме.** В декабре 2019 года новая коронавирусная инфекция, получившая название SARS-CoV-2 (COVID-19), вызвала серию острых атипичных респираторных заболеваний в Ухане, провинция Хубэй, Китай. Вирус передается от человека к человеку и вызвал пандемию во всем мире. Разработка таргетной терапии, основанной на патофизиологии поражения легочной ткани при COVID-19 продолжает оставаться первоочередной задачей многих исследований. Эпидемиологические исследования показали, что пожилые пациенты более восприимчивы к тяжелым заболеваниям, а у детей отмечается более легкие симптомы. В статье рассмотрены текущие знания по патофизиологии и диагностике COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция COVID-19, патофизиология, диагностика, обзор литературы.