

© Малий В.П., Асоян І.М., Сай І.В., Андрусович І.В.
 УДК 616.921.5616.921.5(5075.8)
 DOI 10.11603/1681-2727.2020.3.11555

В.П. Малий¹, І.М. Асоян¹, І.В. Сай², І.В. Андрусович¹

ПАТОГЕНЕЗ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ COVID-19

¹Харківська медична академія післядипломної освіти, ²Комунальне некомерційне підприємство «Криворізька міська лікарня №7» Криворізької міської ради

Коронавірус SARS-CoV-2 проникає через слизові оболонки дихальних шляхів (ДШ) і ентероцити тонкої кишки за допомогою рецепторів ангіотензин перетворюючого фактора 2 (АПФ2). У найбільшій кількості АПФ2 експресується на поверхні клітин дихального тракту, особливо на альвеолоцитах I і II типу, що пояснює ураження легень у інфікованих. Порушення процесу газообміну, пов'язане з ураженням альвеол і капілярів, призводить до гіпоксемії і вторинних (опосередкованих) уражень внутрішніх органів і систем. Збуднику SARS-CoV-2 сприяють протеази, які знаходяться всередині цих клітин. Активність АПФ2 обумовлена інтерфероном (ІФН), роль і дольова участь яких в інфекційному процесі вивчається. Розвиток системного васкуліту у зв'язку з тропністю глікопротеїну коронавірусів (КВ) до ендотеліоцитів, які мають рецептор АПФ2, також опосередковано призводить до патологічних змін у легенях, серці, мозку, нирках, травному каналі (ТК). У результаті ендотеліальної дисфункції та запрограмованої некротичної загибелі клітин (апоптоз і піроптоз) при COVID-19 виникає системне порушення мікроциркуляції в судинному руслі різних органів і систем, що характеризує клінічні прояви та наслідки в інфікованих. Не виключається і аутоімунний механізм ураження внутрішніх органів. Зв'язування SARS-CoV-2 з рецепторами на поверхні клітин призводить до запального процесу з продукцією прозапальних цитокінів, концентрація яких може бути надзвичайно високою у вигляді так званого «цитокінового шторму», який лежить в основі гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і синдрому поліорганної недостатності (СПОН). Ризик летального вислідку асоційований безпосередньо з високим рівнем інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у сироватці крові.

Через 5-7 діб від початку хвороби виникає інтерстиційна пневмонія, спочатку вогнищева, яка швидко перетворюється на зливу. Уражається система мононуклеарних фагоцитів; розвивається лімфопенія, пригнічується синтез ІФН. КВ пневмонія може ускладнитися приєднанням бактерійної флори, про що свід-

чить підвищення рівня прокальцитоніну в сироватці крові. Також це відбувається і при погіршенні стану хворого. Крім того, на тяжкість хвороби вказує високий рівень С-реактивного білка (СРБ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), D-димеру, феритину тощо. Паралельно відбуваються зміни і в системі згортання крові. Знижується рівень гемоглобіну, що обтяжує гіпоксичний синдром.

Патоморфологічні зміни ГРДС включають гостру ексудативну та продуктивну фази. У першій фазі переважають ознаки дифузного альвеолярного пошкодження, гострого бронхіоліту, набряку і геморагій інтерстиційної тканини. Для продуктивної фази властиві розвиток фіброзуючого альвеоліту з організацією ексудату в просвіті альвеол і бронхіол. Також КВ інфекція може спричинити серйозні ураження в інших внутрішніх органах і системах.

Таким чином, патоморфологічні зміни в інфікованих SARS-CoV-2 обумовлені безпосередньою дією nCoV, гіперактивністю імунної системи, високим рівнем цитотоксичності CD8⁺ Т-клітин, аутоімунними процесами тощо.

Ключові слова: патогенез, патоморфологія, коронавірусна інфекція, SARS-CoV-2, COVID-19.

Коронавіруси (лат. *Coronaviridae*) – родина вірусів, що натеper нараховує декілька десятків РНК-вмісних видів, об'єднаних в 2 підродини, якими інфікуються люди та тварини. Це зоонозно-антропонозна інфекція, природним резервуаром якої є тварини і пальмові цвітеві, кажани. Вона виникла внаслідок передачі збудника від тварини до людини.

У зв'язку з приналежністю коронавірусів до РНК вірусів, для них властива висока частота мутацій, висока контагіозність і патогенність. Зазначений вірус вперше був ідентифікований ще в середині 1965 р. D. Tyrrell і M. Віноє від хворих на гострий риніт, як збудник гострої респіраторної інфекції [1]. К. Мінтош виділив штаб КВ із культури клітин трахеї в 1967 р. Ще пізніше, в 1975 р., КВ виділили із випорожнень при гастроентериті в дітей.

Існують 4 підродини КВ: α , β , γ , Δ -коронавіруси. Вірус SARS-CoV-2 належить до β -коронавірусів. Прикладом КВ, що стали уражати людей, є SARS-CoV, який викликав спалах тяжкого гострого респіраторного синдрому (Severe Acute Respiratory Syndrome) та MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), який спричинив спалах Близькосхідного респіраторного синдрому.

SARS-CoV вперше був ідентифікований в Китаї у листопаді 2002 р. Хвороба поширилася у багатьох країнах Північної і Південної Америки, Європи та Азії, спричинивши у 2002-2003 рр. глобальний спалах. Природним резервуаром цього виду збудника слугували кажани, проміжні хазяї – верблюди, гімалайські цивети.

Про перший випадок MERS-CoV було повідомлено в 2012 р. в Саудівській Аравії. Випадки зараження людей були зафіксовані в 25 країнах. Він не так легко передавався від людини до людини, зате летальність досягала близько 25 %. Більшість хворих мала симптоми гострого респіраторного захворювання. Основним природним резервуаром цього виду збудника були верблюди. І тепер MERS-CoV продовжує циркулювати та викликати спорадичні випадки хвороби.

Штам SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) – це новий штам КВ, виявлений наприкінці 2019 р., скоріше штучного, ніж еволюційного походження. Вірус зарахований до II групи патогенності. Його геном високогомологічний з геномом SARS-CoV. Але, на відміну від SARS-CoV, SARS-CoV-2 викликає менш тяжкі випадки хвороби і нижчу летальність. Вірус зумовлює небезпечне інфекційне захворювання, яке отримало назву COVID-19 (Corona Virus Disease 2019). Коронавірусом SARS-CoV-2 обумовлена пандемія COVID-19, яка офіційно оголошена 11 березня 2020 р, яка почалася в провінції Хубей КНР в грудні 2019 року. У січні 2020 р. надзвичайний комітет ВООЗ оголосив про глобальну надзвичайну ситуацію в галузі охорони здоров'я [2].

Не виключено, що SARS-CoV-2 може адаптуватися до організму людини, як і збудники ГРВІ, і швидко перемогти його, можливо, і не вдасться, принаймні в ті короткі строки, на які ми розраховуємо. І ще невідомо, чи можливо досягти цієї мети за допомогою ковідної вакцини, адже, судячи про попередні дані стосовно нестійкості імунітету у перехворілих, набути довготривалий імунітет, мабуть, буде неможливо. Принаймні до тих пір, поки не будуть розроблені нові, більш якісні вакцини.

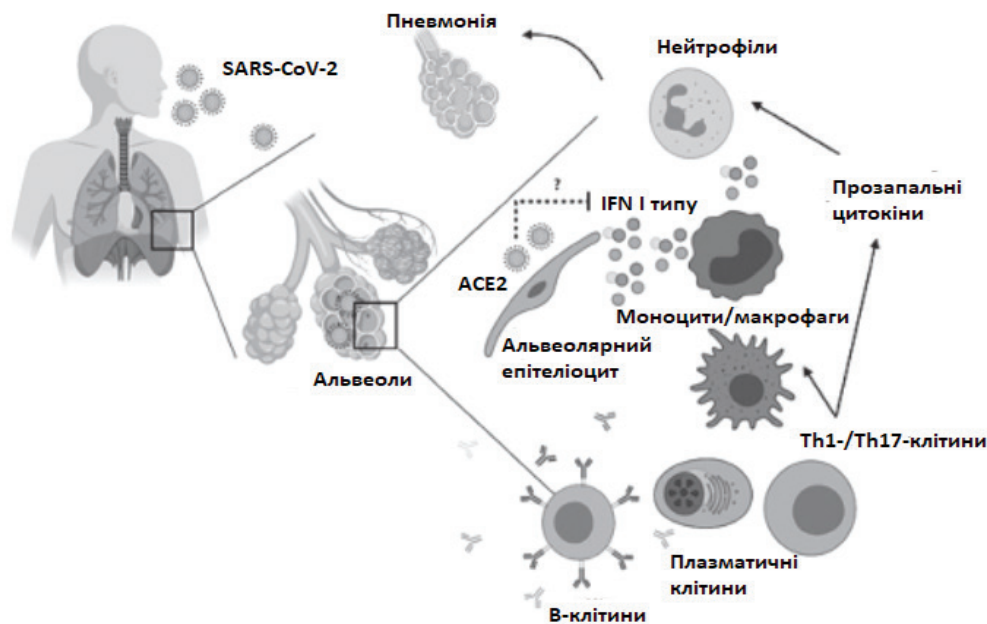
Низький рівень популяційного імунітету, незважаючи на те, що пандемія продовжується уже відносно довгий час, у вірусу залишається великий простір для розповсюдження, що накладає відбиток на ситуацію, яка продовжує не тільки зберігатися, а й ускладнюватися. Тому для найскорішої ліквідації пандемії нової корона-

вірусної інфекції (nCoV) важливим є глибоке вивчення особливостей епідеміології, патогенезу, клініки, лікування та профілактики.

Коронавірусна інфекція COVID-19 – це емерджентне потенційно тяжке гостре респіраторне захворювання, що викликається новітнім штамом коронавірусу (SARS-CoV-2), характеризується високою контагіозністю, швидким розповсюдженням збудника, що зумовив пандемію, клінічно – відносно повільним розвитком хвороби – респіраторного грипоподібного синдрому, а в тяжких випадках – інтерстиційною пневмонією, ГРДС та/або дихальною недостатністю з різким порушенням газообміну з небезпекою для життя, переважно у групах ризику.

Патогенез нової nCoV-інфекції перебуває на етапі вивчення. Загальна схема патогенезу COVID-19 представлена на малюнку 1 [3]. В ініціації її розвитку величезне значення має механізм зараження. Вважається, що воротами збудника є клітини епітелію верхніх і нижніх ДШ, а також ентероцити тонкої кишки.

Важливим фактором патогенезу nCoV, як і кожної іншої інфекції, є ліганд-рецепторна взаємодія – зв'язування збудника з рецептором клітини-хазяїна. Спочатку КВ проникає через слизові оболонки носа, гортані, бронхіального дерева і ентероцити тонкої кишки, а потім попадає в периферичну кров, уражаючи цільові органи – легені, серце, нирки, травний канал, клітини яких експресують АПФ2 або ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2) [4], який, зокрема, використовується в організмі для підтримки тону кровеносних судин, а при розвитку COVID-19 бере участь у локальній запальній реакції. Дослідження показали, що КВ SARS-CoV-2 використовує білок – «шип» (*spike*, S-білок) для проникнення в клітини-мішені – цей самий рецептор, що і вірус SARS-CoV, який знаходиться на поверхні клітини-хазяїна. Встановлено, що глобулярна частина S-білка, яка містить єднаний рецептор, з'єднана гнучкою ніжкою, необхідною для злиття з клітиною. Ця ніжка складається з 3 частин і тому надає гнучкість та дозволяє їй переміщатися в пошуках матеріалу, за який можна зачепитися на здоровій клітині. Ніжка при цьому вкрита гліканами, які не дозволяють атакувати її нейтралізуючими антитілами (Ат). Це відкриття дає можливість підібрати лікарські засоби проти цих гліканів. При цьому слід відзначити, що протеїн АПФ2 переважно експресується на клітинах дихального тракту, особливо на альвеолах I типу (*alveolar epithelial type I cells – AEC I*), а ще більше АЕС II типу (експресія відзначається у 83 %), а також на кардіоміоцитах, судинах центральної нервової системи (ЦНС), холангіоцитах, печінці, епітеліальних клітинах стравоходу, шлунка, клубової і прямої кишки, проксимальних каналцях нирок, сечового міху-



Мал. 1. Загальна схема патогенезу COVID-19.

ра [5-7]. При тяжкому перебігу COVID-19 розвивається недостатність сурфактанту, що спричиняє ГРДС. Альвеоли і капіляри, що знаходяться у зоні ураження, перестають забезпечувати повноцінно киснем. Починаються проблеми в інших органах (серці, нирках, мозку).

При ураженні ДШ інюкація SARS-CoV-2 пригнічує активність мукоциліарного кліренсу за рахунок інгібування рухливості війок епітелію і супроводжується руйнуванням епітеліоцитів. Але основною мішенню SARS-CoV-2 є епітеліоцити легень. Спочатку збудник зв'язується поверхневими шипами, створеними S-білком, із протеїном АПФ2, що розташований на клітинній мембрані макроорганізму, потім відбувається проникнення, реплікація вірусу з вивільненням нових віріонів, які вражають цільові органи з формуванням місцевої і системної запальної відповіді.

Незважаючи на те, що експресія рецепторів вірусу АПФ2 значно сконцентрована в популяції альвеолярних клітин типу II (AT2), що визначає розвиток пневмонії [8], ця популяція AT2 також сильно експресує багато інших генів, які регулюють розмноження та передачу вірусів. Такий механізм прикріплення SARS-CoV-2 до клітин людини значно досконаліший, ніж у багатьох інших збудників інфекційних хвороб.

Збуднику SARS-CoV-2, що використовує рецептор АПФ2 для проникання в клітини, сприяють протеази, що знаходяться всередині цих клітин – трансмембранна серинова протеаза TM PPSS2, серинова протеаза TMPRSS2, серинова протеаза фурин і рН-чутлива ен-

досомна протеаза CTSL. Протеази процесують (розрізають) S-білок, який зв'язується з геном АПФ2. Вірус, як повідомлялося, використовує його як мішень. При цьому активність АПФ2 обумовлена підтримуючою дією ІФН I і меншою мірою II типу.

Встановлено, що АПФ2 має вирішальне значення для захисту від ураження легень. Існує гіпотеза, згідно з якою, чим його більше, тим вища його продуктивна відповідь. Порівняння окремих зразків показало, що у чоловіків азійської етнопорути в легенях міститься надзвичайно велика кількість зазначених клітин, що експресують АПФ2. Не було виявлено взаємозв'язку між рівнем експресії рецептора і віком донорів. Отриманий результат корелює з даними епідеміологічного дослідження, згідно з яким більшість пацієнтів з підтвердженими випадками інфікування SARS-CoV-2 є чоловіки. Також привертає увагу те, що в осіб монголоїдної раси співвідношення клітин, які експресують рецептор АПФ2, значно вище, ніж в осіб європеоїдної раси і афроамериканців. Це може пояснити велику кількість тяжких форм хвороби саме серед китайських громадян Центрального та Північного Китаю, які належать до однієї з груп цієї раси. Разом з тим, серед захворілих у Китаї, згідно з даними їхнього центру з контролю та запобіганню хворобам (дослідження проводились на понад 70 тис. інфікованих), у більше 80 % випадків хвороба перебігала без ускладнень, у 13,8 % спостерігався тяжкий перебіг і у 4,7 % – критичний, загалом рівень летальності від COVID-19 у цьому регіоні становив 2,3 %. Найвищий

рівень смертей серед пацієнтів з підтвердженим діагнозом відзначається в людей, яким понад 80 років.

При ураженні клітин епітелію верхніх і нижніх ДШ, а також ентероцитів тонкої кишки, у дебюті хвороби можуть розвинутися явища гострого ринофарингіту або ентериту. Водночас у значній кількості випадків цей період залишається без маніфестації, а значна частина інфікованих переносять цей етап хвороби у стерій формі, створюючи основний пул прихованої інфекції. Але в осіб з ослабленим місцевим імунітетом КВ попадає в кров і розноситься по організму – розвивається вірусемія. При цьому вірусне навантаження у хворих з тяжким перебігом COVID-19 підвищується до 60 разів, ніж у хворих з легким перебігом [9].

У зв'язку з тим, що глікопротеїн КВ специфічно тропний і до ендотеліоцитів, які також мають рецептор АПФ2, відбувається пряме (?) системне ураження ендотелію і дифузне ендотеліальне запалення судин (васкуліт). При цьому КВ атакує одношаровий ряд плоских клітин, що вистилають внутрішню поверхню кровоносних і лімфатичних судин, а також порожнин серця. Тому не дивно, що відбуваються ураження серця, легень, мозку, нирок, ТК [10].

Однак присутність АПФ2 не є обов'язковим або достатнім для того, щоби відбулась інтерналізація нового КВ. Добре відомо, що віруси зазвичай використовують декілька шляхів для проникнення в клітину. Зокрема, деякі ендотеліальні клітини і клітинні лінії кишечника, що експресують АПФ2, не інфікуються SARS-CoV, водночас як клітини без визначеного рівня експресії АПФ2 (гепатоцити) можуть бути інфікованими SARS-CoV-2 [11]. Зазначене дає можливість припустити, що адгезія вірусу SARS-CoV-2 з клітиною можлива з використанням інших, ще не ідентифікованих рецепторів [12]. Нові експерименти показали наявність іншого учасника механізму розвитку інфекційного процесу – рецептор нейропілін-1, який присутній у багатьох тканинах людини. Нейропілін-1 знаходиться у значній кількості в носовій порожнині, на відміну від АПФ2 і це стратегічно важлива локалізація стосовно розповсюдження збудника. При цьому нейропілін-1 забезпечує транспортування вірусу із слизових оболонок носа в ЦНС. Подальшими дослідженнями було встановлено, що блокада нейропіліну-1 не дає коронавірусу SARS-CoV-2 потрапити у клітину. Цей білок може бути фактором, який цілеспрямовано направляє вірус у потрібне місце входу в клітину, тобто є «поводирем» [13].

Відомо, що ендотелій судин є паракринним, ендокринним і автокринним органом, який необхідний для підтримки гомеостазу. Ендотеліальна дисфункція є основною детермінантою мікросудинної дисфункції

шляхом зміщення судинної рівноваги в напрямку вазоконстрикції з наступною ішемією органу, а також прокоагулянтним станом крові. Крім того, важливу роль у пошкодженні ендотеліальних судин у пацієнтів з COVID-19 може відігравати індукція апоптозу і піроптозу (вид запрограмованої некротичної загибелі клітин). Зазначене може пояснити системне порушення мікроциркуляції в судинному руслі різних органів, систем і клінічні прояви та наслідки у пацієнтів з COVID-19. Ця гіпотеза дає теоретичні обґрунтування для терапії, спрямованої на стабілізацію ендотеліальних клітин і їх функції при боротьбі з реплікацією вірусу, особливо при допомозі протизапальних антицитокинових лікарських засобів, інгібіторів АПФ і статинів. Ця стратегія може стати актуальною для особливо вразливої категорії хворих з раніше існуючою ендотеліальною дисфункцією, чоловіча стать, куріння, артеріальна гіпертензія, діабет, ожиріння, захворювання серцево-судинної системи.

Все вищенаведене приводить до пантропізму – ураження всіх паренхіматозних органів, а також слизових оболонок, у тому числі ДШ. В останньому випадку захворілі виділяють вірус при кашлі, чиханні, розмові і просто диханні.

Паралельно відбуваються зміни в системі згортання крові: це неконтрольована надмірна продукція факторів згортання зі створенням тромбів, що проявляється тромбоцитопенією, тромбозом тощо [14]. Порівняно з грипом, при COVID-19 такі ускладнення трапляються частіше. Це ланцюговий ферментативний процес, у якому послідовно відбувається активація факторів згортання і утворення їх компонентів. Сутність згортання крові полягає у переході розчинного білка крові фібриногену в нерозчинний фібрин, у результаті чого утворюється фібриновий тромб, стійкий до фібринолізу.

При зв'язуванні SARS-CoV-2 з рецепторами на поверхні клітин, що вистилають внутрішню оболонку бронхів та альвеол, відбувається їх ураження – сильний запальний процес з продукцією прозапальних цитокінів, концентрація яких у крові стає досить високою. У зв'язку з цим у таких хворих розвивається так званий «цитокіновий шторм» («цитокінова буря»), що нерідко призводить до летального висліду. Вони рекрутують ефекторні імуніцити, обумовлюючи розвиток місцевої (регіональної) запальної відповіді, зі зниженням продукції ІЛ-10. «Цитокіновий шторм» лежить в основі розвитку ГРДС і СПОН. Тяжкий перебіг COVID-19 супроводжується значно вищим рівнем у сироватці крові таких цитокінів, як ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α , а також хемокіну CXCL8. Ризик летального висліду асоційований безпосередньо з високим рівнем ІЛ-6 у сироватці крові [15]. При цьому ІФН підвищують експресію рецептора АПФ2, з яким

зв'язується вірус. Вони не здатні обмежити розповсюдження і активність КВ у плані ураження легень. При дослідженні механізму інфікування клітин nCoV було виявлено, що ІФН, який організм використовує для стимулювання імунітету, може сприяти інфікуванню вірусом SARS-CoV-2 [16].

Вже через 5-7 діб від початку захворювання виникає інтерстиційна пневмонія, спочатку вогнищева, яка швидко перетворюється на зливну. Уражається система мононуклеарних фагоцитів; розвивається лімфопенія [14], пригнічується синтез ІФН. У таких умовах КВ пневмонія може ускладнитися приєднанням бактерійної флори. Тому підвищується рівень прокальцитоніну у сироватці крові [17], хоча це уможливується і при погіршенні стану хворого. Крім того, тяжкість хвороби супроводжується і високим рівнем СРБ, ЛДГ, D-димеру, феритину тощо.

Паралельно з вищезазначеними змінами, відбуваються зміни і в системі згортання крові: це неконтрольована надмірна продукція факторів згортання зі створенням тромбів, що проявляється тромбоцитопенією, тромбозом тощо [14].

При тяжкому перебігу КВ сприяє зниженню рівня гемоглобіну в еритроцитах з формуванням гіпоксичного синдрому. Це свідчить про можливість зв'язування SARS-CoV-2 з ними. Прогресуюче зниження концентрації гемоглобіну відображає прогресування хвороби [18]. Тому функція транспорту кисню до клітин тією чи іншою мірою падає. А це значить, що штучна вентиляція легень (ШВЛ) у частини таких хворих може бути недостатньою. Різниця рівня гемоглобіну порівняно з такою при легших формах становить більше 7 г/л.

Новий КВ викликає чіткий імуносупресивний ефект, що обумовлює часте приєднання бактерійної та грибкової інфекції (суперінфекція). При легкому перебігу ці прояви непомітні або стається лише просте запалення в епітелії ДШ, як і при багатьох інших ГРВІ.

У перші дні хвороби (протягом тижня) вміст вірусної РНК (метод ПЛР) найвищий у мазках із носоглотки, мокротиння і випорожнень, особливо в матеріалі з глотки або коли проявів хвороби ще немає. В одного і того ж хворого на COVID-19 у верхніх ДШ і легенях можна знайти різні штами нового КВ, що вказує на їх незалежне один від одного існування і розвиток. Присутність збудника у верхніх ДШ призводить до прихованої його передачі від хворих з легкою формою здоровим. У подальшому число збудників в мазках із верхніх ДШ знижується. Наведені дані вивчення механізму розвитку хвороби показали, що пацієнти безпечні вже через 10 діб після початку хвороби, якщо в їхньому мокротинні нараховується <100 тис. копій вірусної РНК. Приблизно до 21-го дня збудники вже практично не визначаються.

Патоморфологічні зміни гострого респіраторного синдрому

Основними проявами зазначеного синдрому є КВ-пневмонія і ГРДС, від яких значна кількість хворих помирає. Тут важливо відзначити, що альвеолярні клітини (як і епітеліальні клітини тонкого кишечника) відрізняються високим рівнем експресії АПФ2, що пояснює основну причину переважного ураження нижніх ДШ при COVID-19. Епітеліальні клітини слизової оболонки носової, ротової порожнини і особливо язика також високо експресують АПФ2, тому і необхідне носіння захисної маски з профілактичною метою.

Виявлені зміни в нижніх ДШ залежать від стадії хвороби. Патогенетично і гістологічно виділяють наступні фази розвитку цих змін: гостра ексудативна та продуктивна фази.

Гостра ексудативна фаза

Вона отримала назву некардіальний набряк легень і пов'язана з пошкодженням дрібних ДШ, альвеолярної вистилки і міжальвеолярних перетинок. У цій (ранній) фазі переважають ознаки дифузного альвеолярного пошкодження, гострого бронхіоліту, набряку і геморагій інтерстиційної тканини.

Ураження міжальвеолярних перетинок та альвеоцитів приводить до пропотівання рідини із розширених капілярів міжальвеолярних перетинок у просвіт альвеол і накопичення в них рідини, що порушує процес газообміну.

Руйнування альвеолярних вистилань (альвеоцитів 1-го типу – респіраторних, 2-го типу – секреторних, продукуючих поверхнево-активну рідину – сурфактант), що знаходяться на базальній мембрані, призводить до порушення утворення сурфактанту, до зниження еластичності самих альвеол і це поглиблює порушення газообміну.

Утворення гіалінових мембран

Паралельно з набряком відбувається пропотівання білків плазми із просвіту капілярів міжальвеолярних перетинок. Білки накопичуються в альвеолах і під мікроскопом виглядають як смужки і отримали назву гіалінових мембран. Останні вистилають контури розширених альвеолярних ходів і бронхіол, що ще більшою мірою порушує в них процес газообміну. Гіалінові мембрани складаються з фібрину набрякової рідини з наявністю фрагментів некротизованих епітеліальних клітин, зруйнованих КВ.

Десквамація альвеолярного і бронхіального епітелію. Цитопатичний ефект КВ

У зв'язку з реплікацією КВ в альвеолярному і бронхіальному епітелії відбувається їх пошкодження. Відомо, що альвеоцити I типу покривають 95 % поверхні альвеол, які безпосередньо беруть участь у газообміні. При

їх руйнуванні відбувається заміщення альвеоцитами II типу. При цьому молоді альвеоцити також зазнають цитопатичного ефекту і вони набувають різноманітну форму з потворними ядрами, нерідко багатоядерні, проглядається їх мітоз (подібно тому, що відбувається в пухлинній тканині).

Інтерстиційне запалення. Активація лімфоцитів і макрофагів

Поряд з вищезазначеними процесами, відбувається значне потовщення альвеолярних перетинок за рахунок інфільтрації клітинами запалення і повнокров'ям міжальвеолярних капілярів. Це запалення при COVID-пневмонії розцінюється як інтерстиційне і воно нагадує гістологічну картину інтерстиційної пневмонії. Внутрішньоальвеолярно визначається значна кількість макрофагів і лімфоцитів (Т- і В-клітин). Лімфоцити гинуть і фагоцитуються макрофагами. Це при тому, що на лімфоцитах немає рецепторів до АПФ2. При SARS-CoV у Т-лімфоцитах виявляються вірусні послідовності. Не виключено, що зазначене відбувається і при SARS-CoV-2. Вони, можливо, гинуть за рахунок явищ апоптозу і піроптозу (запрограмованої некротичної загибелі клітин унаслідок активації каспази 1). Властивою рисою піроптозу є залежне від каспази I активне виділення клітиною IL-1 β і IL-18, що призводить до запалення. Це захисний механізм вродженого імунітету, що обмежує реплікацію внутрішньоклітинного збудника.

Продуктивна фаза

Ця фаза характеризується розвитком фіброзуючого альвеоліту з організацією ексудату в просвіті альвеол і бронхіол. Спочатку виявляються залишки гіалінових мембран і фібрину. Поряд з фібрином у просвіті альвеол визначаються еритроцити і сидерофаги. Можуть виявлятися вогнища фіброателектазу. За рахунок проліферації альвеолоцитів II типу відбувається репарація альвеолярної вистилки. У просвіті альвеол і бронхіол розростається грануляційна тканина. Властива організація фібринозного ексудату, внаслідок чого формується фіброз. Міжальвеолярні перетинки потовщуються у зв'язку з проліферацією інтерстиційних клітин і накопиченням колагену. Виявляються вогнища пласкоклітинної метаплазії альвеолярного, бронхіального і бронхіолярного епітелію.

Тромбоз у дрібних гілках легеневих артерій і вен

У тих хворих, в яких хвороба набуває тяжкого перебігу, відбувається аномальне згортання крові, як це відбувалося при грипі A/H1N1 pdm09, що призводило до виникнення мікротромбів, переважно в артеріях легень. Зазначене свідчить про те, що COVID-19 пов'язаний з унікальним типом порушень згортання крові, який в основному зосереджується в легенях і яке, насамперед, впливає на смертність. Натепер про-

водяться заходи з метою зниження ризику утворення тромбів.

Ураження органів і систем

При неефективності імунної відповіді в першій фазі SARS-CoV-2-інфекції, розвивається друга, або пізня фаза, в основі якої лежить масштабна реплікація вірусу і «цитокіновий шторм». Це супроводжується генерацією великої кількості віріонів, що призводить до масованого ураження таргетних тканин, у тому числі і в легеневій тканині. Уражені АПФ2-експресуючі клітини продукують прозапальні цитокіни, які рекрутують ефекторні клітини (макрофаги, нейтрофіли) і вивільняють аларміни, що індують активність інфламасом (*inflammasome* від англ. *inflammation* – запалення) – багатобілковий олігомерний комплекс, відповідальний за активацію запальної відповіді. Функціонування останніх супроводжується вивільненням значної кількості прозапальних цитокінів і розвитком «цитокінового шторму», які підсилюють участь зазначених вище макрофагів і нейтрофілів, створюючи надзвичайно високий рівень запальної реакції.

Ураження легень

Проникнення nCoV в організм людини призводить до пригнічення продукції АПФ2 зі зменшенням рівня протеїну АПФ2 більшою мірою в легенях. Дисбаланс АПФ2 і АЕС значно експресує рецептори AT1 у легенях, що впливає на проникність капілярів з розвитком набряку легень, активації апоптозу АЕС і запалення. Зниження концентрації самої АПФ2 підсилює запалення і сприяє ушкодженню легень [12].

Після розпізнавання альвеолярними макрофагами збудника розпочинається продукція прозапальних цитокінів і хемокінів, які рекрутують ефекторні Т-лімфоцити. Останні в пізніший період хвороби продукують надзвичайно високий рівень прозапальних цитокінів, які забезпечують значну кількість моноцитів/нейтрофілів у легенях. Це у свою чергу підсилює запалення і сприяє набряку легень. IL-1 β і ФНП- α індують активність HAS2 в ендотеліальних CD31⁺-клітинах, альвеолярних клітинах легень і фібробластах, які відповідальні за надлишок гіалуронової кислоти і накопичення рідини в альвеолах [19]. Надмірна експресія гіалуронану відіграє ключову роль у розвитку запалення і набряку [20].

Ураження серцево-судинної системи

Припускають, що перебіг цієї інфекції на фоні серцево-судинних захворювань обумовлений станом ренін-ангіотензинової системи. Інфікування вірусом SARS-CoV-2 може пригнічувати активність експресії АПФ2, що призводить до токсичного надлишку ангіотензину II, який викликає розвиток блискавичного міокардиту, а також ГРДС [21]. Міокардит у хворих на COVID-19 в місті Ухань (КНР) був зареєстрований у 12,2 %, який супроводжувався різким підвищенням концентрації тропоніну I.

Можливі механізми ушкодження міокарда:

- супутня патологія серцево-судинної системи (гіпертензія, аритмія), метаболічний синдром (гіперліпідемія та ін.);
- взаємодія вірусу через ACE2 рецептори з клітинами міокарда;
- ушкодження міокарда внаслідок «цитокінового шторму» [22];
- кардіотоксичність протівірусних препаратів, що призначаються;
- гіпоксемія і респіраторна дисфункція;
- поєднання декількох чинників.

Ураження нервової системи

Вірус у значного числа пацієнтів уражає і нервову систему. Проведені дослідження показали, що неврологічні симптоми у тій чи іншій формі мали місце у більше 1/3 інфікованих. Вони можуть залишатися і в період реконвалесценції.

Ураження нервової системи може відбуватися як безпосередньо, так і опосередковано, шляхом надмірної активації імунної системи («цитокінового шторму», аутоімунних процесів). КВ із носоглотки здатні безпосередньо проникати в головний мозок і викликати енцефаліт. Припускають, що вірус SARS-CoV-2, як і інші КВ, спочатку індукує периферичні нервові закінчення, а потім за допомогою механізму трансинаптичного переносу проникають у тканини ЦНС, переважно уражаючи клітини таламусу і стовбура [11].

мРНК для АПФ2 виявляється в клітинах кори головного мозку, смугастого тіла, гіпоталамусу і в стовбурі головного мозку. Наявність АПФ2 на нейронах головного мозку і глії робить ці клітини чутливими до інфікування вірусом SARS-CoV-2, що призводить до ураження ЦНС у вигляді порушення свідомості й цереброваскулярних розладів (запаморочення, головного болю), зниження смакової (авгезії) і нюхової (аносмії) чутливості. Втрата свідомості буває переважно в тих хворих, у яких перебіг COVID-19 супроводжується розвитком ішемічного або геморагічного інсульту. Американськими лікарями повідомлялося про випадки обширних інсультів, спровокованих тромбами в судинах головного мозку у відносно молодих людей (до 50 років) без інших яскраво виражених симптомів COVID-19. Це спостерігається у багатьох хворих і розглядається як особливість симптоматики хвороби.

Неврологи з університетського коледжу Лондона діагностували в більш ніж 40 пацієнтів з КВ-інфекцією гострий демієлінізуючий енцефаломієліт. При цьому відбуваються дегенеративні руйнування ЦНС, вражаючи мієлінові оболонки нервів головного і спинного мозку.

Ураження нирок

Серед інфікованих різко підвищується число людей з ураженням нирок аж до гострої ниркової недостатності, що при масовій госпіталізації хворих спричиняє нестачу апаратів гемодіалізу («штучної нирки»), а також медичного персоналу, здатного лікувати таких хворих. З упевненістю сказати ще не можна, чи ураження нирок відбувається безпосередньою дією збудника, або це результат побічної дії інфікування (тромбоутворення в судинах нирки, аутоімунні процеси тощо). Згідно з останніми даними, від серйозного порушення роботи нирок страждають від 1/5 і більше пацієнтів, які лікуються у ВРІТ і потребують «штучної нирки». У зв'язку з такою великою кількістю хворих лікарі змушені вдаватися до перитонеального гемодіалізу.

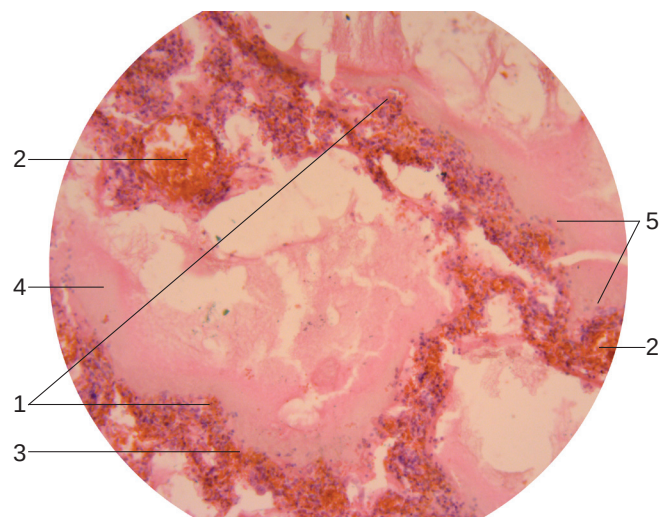
Патоморфологічні зміни у внутрішніх органах померлої 72-річної пацієнтки від COVID-19 представлені на мал. 2-5 (випадок із практики).

Діагноз (клінічний і патоморфологічний): коронавірусна хвороба (COVID-19, SARS-CoV-2, ПЛР+, IgM+ і IgG+), двобічна часткова геморагічна пневмонія, тяжкий перебіг.

Клінічний варіант: двобічна часткова геморагічна пневмонія.

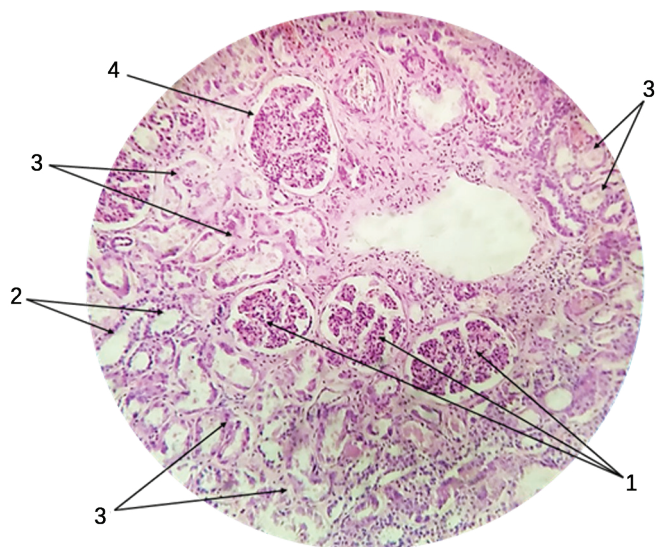
Ускладнення: геморагічний набряк легень. Гострий респіраторний дистрес-синдром. Гостра дихальна недостатність. ДВЗ-синдром.

Супутній: системний атеросклероз. Хронічна ішемічна хвороба серця. Фіброзна мастопатія.



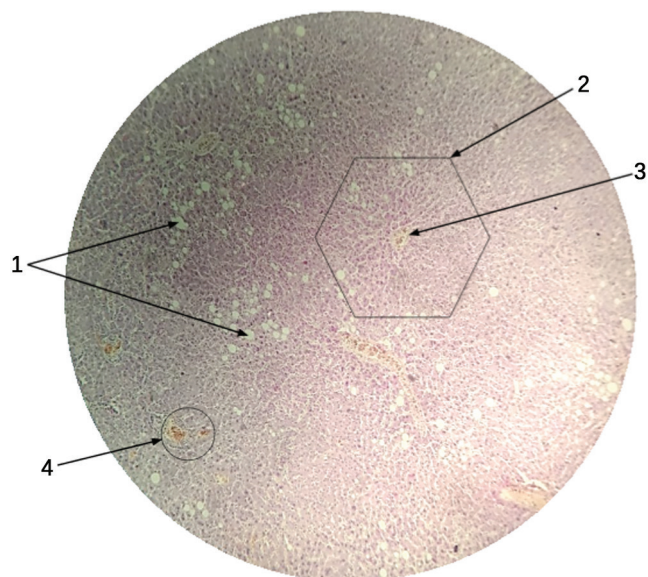
Мал. 2. Легені.

1 – дистелектази; 2 – червоні тромбози, стази в судинах; 3 – венозне повнокрів'я стінок альвеол; 4 – набрякова рідина у просвітах альвеол; 5 – епітелій бронхів у стані ураженої дистрофії та відторгнення у просвіт легень.



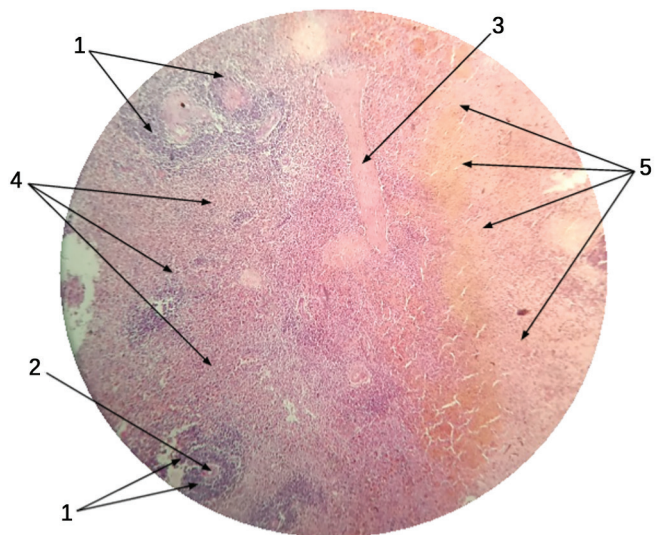
Мал. 3. Нирка.

1 – капілярні клубочки нефронів; 2 – звивисті ниркові каналці; 3 – виражені дистрофічні і некробіотичні (і некрози) зміни епітелію звивистих ниркових каналців; 4 – капсула нефрона.



Мал. 5. Печінка.

1 – жирова і вакуольна дистрофія гепатоцитів; 2 – печінкова долька (набряк просторів Діссе); 3 – центральна вена; 4 – печінкова триада (венула, артеріола, жовчна протока).



Мал. 4. Селезінка.

1 – біла пульпа (лімфатичні вузли); 2 – центральна артеріола лімфатичного вузлика; 3 – трабекула селезінки; 4 – червона пульпа; 5 – ішемічний інфаркт селезінки.

Результати гістологічного дослідження:

Легені: ателектази, у нижніх частках альвеоли розтягнуті, їх стінки рясно інфільтровані еритроцитами, у просвітах місцями набрякова рідина, темно-сині базофільні маси, у мікроциркуляторному руслі множинні червоні тромби, стази.

Печінка: жирова та вакуольна дистрофія гепатоцитів, повнокров'я центральних відділів печінкових дольок, набряк просторів Діссе.

Нирки: виражена дистрофія епітелію звивистих каналців аж до некрозів і некробіозів, у просвітах капсул скупчення еритроцитів.

Селезінка: множинні дрібні інфаркти.

На підставі патоморфологічних досліджень встановлено, що КВ може викликати не тільки незворотні зміни в легенях, а й серйозні ураження в інших внутрішніх органах і системах, викликаючи тромбози, ниркову недостатність та інші смертельно небезпечні стани. При тяжких формах КВ-інфекції у процес залучаються і стінки судин, кров'яні тільця, а також гемоглобін в еритроцитах. У венах і артеріях відбувається скупчення еритроцитів, вони компактно заповнюють і альвеоли. Еритроцитами можуть заповнюватися і бронхіоли, що клінічно проявляється принаймні кровохарканням.

Список літератури

1. Tyrrell D. A. J. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds / D. A. J. Tyrrell, M. L. Bynoe // *Lancet*. – 1966. – P. 76-77. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92364-6.
2. Velavan T. P. The COVID-19 epidemic / T. P. Velavan, C. G. Meyer // *Tropical medicine & international health*. – 2020. – Vol. 25, N 3. – P. 278. DOI: 10.1111/tmi.13383.
3. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic / E. Prompetchara, C. Ketloy, T. Palaga [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 38, N 1. – P. 1-9. DOI 10.12932/AP-200220-077.
4. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
5. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses / F. Qi, S. Qian, S. Zhang, Z. Zhang // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2020. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
6. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
7. Zhang H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, N 4. – P. 586-590. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.
8. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.] // *Frontiers of Medicine*. – 2020. – P. 1-8. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
9. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2): facts and myths / C. C. Lai, Y. H. Liu, C. Y. Wang [et al.] // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2020. pii:S1684-1182(20)30040-2. DOI:10.1016/j.jmii.2020.02.012.
10. Li Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Li, Y. Huang, X. Guo // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, N 10234. – P. 1417-1418. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
11. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Sci. China Life Sci.* – 2020. – Vol. 63, N 5. – P. 771-773. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1690-y>.
12. SARS-CoV-2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? / G. M. Kuster, O. Pfister, T. Burkard [et al.] // *European Heart Journal*. – 2020. – N 41(19). – P. 1801-1803. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>.
13. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China / W. Zhang, Y. Zhao, F. Zhang [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2020. – P. 108393. DOI:10.1016/j.clim.2020.108393.
14. Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19 / J. Davies, H. S. Randeve, K. Chatha [et al.] // *Molecular Medicine Reports*. – 2020. – Vol. 22, N 5. – P. 4221-4226. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11510>
15. Song J. Mechanism of ligustrazini against thrombosis / J. Song, Q. Ruan // *Chinese medical journal*. – 2000. – Vol. 113, N 2. – P. 136. [https://doi.org/10.1002/1097-0320\(20000801\)40:4<271::AID-CYTO3>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0320(20000801)40:4<271::AID-CYTO3>3.0.CO;2-C).
16. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues / C. G. Ziegler, S. J. Allon, S. K. Nyquist [et al.] // *Cell*. – 2020. – N 181(5). – P. 1016-1035. e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>.
17. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *The lancet*. – 2020. – Vol. 395, N 10223. – P. 497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Lippi G. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019 / G. Lippi, C. Mattiuzzi // *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. – 2020. pii:S2531-1379(20)30029-8. DOI:10.1016/j.htct.2020.03.001.
19. Mass loss from the exoplanet WASP-12b inferred from Spitzer phase curves / T. J. Bell, M. Zhang, P. E. Cubillos [et al.] // *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*. – 2019. – Vol. 489, N 2. – P. 1995-2013. <https://doi.org/10.1093/mnras/stz2018>.
20. Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production / P. Heldin, C. Y. Lin, C. Kolliopoulos [et al.] // *Matrix Biology*. – 2019. – Vol. 78. – P. 100-117. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.017>.
21. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system – a call for epidemiologic investigations / T. C. Hanff, M. O. Harhay, T. S. Brown [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – N 71(15). – P. 870-874. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>.
22. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target / H. Zhang, J. M. Penninger, Y. Li [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2020. – Vol. 46, N 4. – P. 586-590. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.

References

1. Tyrrell, D.A.J., & Bynoe, M.L. (1966). Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*, 76-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(66)92364-6.
2. Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine & International Health*, 25 (3), 278. DOI: 10.1111/tmi.13383. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
3. Prompetchara, E., Ketloy, C., & Palaga, T. (2020). Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 38 (1), 1-9. DOI: 10.12932/AP-200220-077.
4. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., ... & Müller, M. A. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
5. Qi, F., Qian, S., Zhang, S., & Zhang, Z. (2020). Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044. DOI 10.12932/AP-200220-0772.
6. Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., ... & Tian, D. S. (2020). Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
7. Zhang H. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46 (4). 586-590. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.
8. Zou, X., Chen, K., Zou, J., Han, P., Hao, J., & Han, Z. (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, 1-8. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
9. Lai, C. C., Liu, Y. H., Wang, C. Y., Wang, Y. H., Hsueh, S. C., Yen, M. Y., ... & Hsueh, P. R. (2020). Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARSCoV-2): facts and myths. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. pii:S1684-1182(20)30040-2. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.012.
10. Li, Z., Huang, Y., & Guo, X. (2020). The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Sci. China Life Sci.*, 63 (5), 771-773. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1690-y>.
11. Varga, Z., Flammer, A.J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A.S., ... & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395 (10234), 1417-1418. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
12. Kuster, G.M., Pfister, O., Burkard, T., Zhou, Q., Twerenbold, R., Haaf, P., ... & Osswald, S. (2020). SARS-CoV-2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *European Heart Journal*, 41 (19), 1801-1803. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>.
13. Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z., ... & Zeng, X. (2020). The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*, 108393. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108393.
14. Davies, J., Randevara, H.S., Chatha, K., Hall, M., Spandidos, D.A., Karteris, E., & Kyrou, I. (2020). Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Molecular Medicine Reports*, 22 (5), 4221-4226. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11510>
15. Song, J., & Ruan, Q. (2000). Mechanism of ligustrazini against thrombosis. *Chinese Medical Journal*, 113 (2), 136. [https://doi.org/10.1002/1097-0320\(20000801\)40:4<271::AID-CYTO3>3.0.CO;2-C](https://doi.org/10.1002/1097-0320(20000801)40:4<271::AID-CYTO3>3.0.CO;2-C).
16. Ziegler, C.G., Allon, S.J., Nyquist, S.K., Mbanjo, I.M., Miao, V.N., Tzouanas, C.N., ... & Feldman, J. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 181 (5), 1016-1035. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>.
17. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395 (10223), 497-506. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
18. Lippi, G., & Mattiuzzi, C. (2020). Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. pii:S2531-1379(20)30029-8. DOI: 10.1016/j.htct.2020.03.001.
19. Bell, T.J., Zhang, M., Cubillos, P.E., Dang, L., Fossati, L., Todorov, K.O., ... & Crossfield, I.J. (2019). Mass loss from the exoplanet WASP-12b inferred from Spitzer phase curves. *Monthly Notices of the Royal Astronomical Society*, 489 (2), 1995-2013. <https://doi.org/10.1093/mnras/stz2018>.
20. Heldin, P., Lin, C.Y., Koliopoulos, C., Chen, Y.H., & Skandalis, S.S. (2019). Regulation of hyaluronan biosynthesis and clinical impact of excessive hyaluronan production. *Matrix Biology*, 78, 100-117. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.01.017>.
21. Hanff, T.C., Harhay, M.O., Brown, T.S., Cohen, J.B., & Mohareb, A.M. (2020). Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system – a call for epidemiologic investigations. *Clinical Infectious Diseases*, 71 (15), 870-874. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>.
22. Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A.S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46 (4), 586-590. DOI:10.1007/s00134-020-05985-9.

PATHOGENESIS OF CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

V.P. Maly¹, I.M. Asoyan¹, I.V. Sai², I.V. Andrusovych¹

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

²Municipal Non-profit Enterprise "Kryvy Rih City Hospital No. 7" of Kryvy Rih City Council

SUMMARY. *Coronavirus SARS-CoV-2, penetrates through the mucous membranes of the respiratory tract and enterocytes of the small intestine through ACE2 receptors. Most ACE2 is expressed on the surface of cells of the respiratory tract, especially on type I and II alveolocytes, which explains the lung damage in infected people. Disruption of the gas exchange process associated with damage to the alveoli and capillaries leads to hypoxemia and secondary (indirect) damage to internal organs and systems. The pathogen SARS-CoV-2, which uses the ACE2 receptor to penetrate cells, is promoted by proteases that are inside these cells. ACE2 activity is due, in particular, IFN, the role and participation of which in the infectious process is being studied. The development of systemic vasculitis due to the tropism of the glycoprotein of coronavirus to endothelial cells that have the ACE receptor also indirectly leads to pathological changes in the lungs, heart, brain, kidneys, gastrointestinal tract. As a result of endothelial dysfunction and programmed necrotic cell death (apoptosis and pyroptosis) in COVID-19, there is a systemic violation of microcirculation in the vascular bed of various organs and systems, which characterizes the clinical manifestations and consequences in infected. The autoimmune mechanism of defeat of internals is not excluded also. Binding of SARS-CoV-2 to receptors on the cell surface leads to an inflammatory process with the production of pro-inflammatory cytokines, the concentration of which can be extremely high in the form of the so-called "cytokine storm" that underlies ARDS and MODS. The risk of death is directly associated with high serum IL-6 levels.*

After 5-7 days from the onset of the disease there is interstitial pneumonia, initially focal, which quickly turns into drainage. The system of mononuclear phagocytes is affected; lymphopenia develops, IFN synthesis is suppressed. Coronavirus pneumonia can be complicated by the accession of bacterial flora, as evidenced by increased levels of procalcitonin in the serum, it also occurs when the patient's condition worsens. In addition, the patient's severity is accompanied by high levels of CRP, LDH, D-dimer, ferritin and the like. At the same time there are changes in the blood coagulation system. The level of hemoglobin decreases, which aggravates the hypoxic syndrome.

Pathomorphological changes of ARDS include acute exudative and productive phases. In the first phase, signs of diffuse alveolar damage, acute bronchiolitis, edema and hemorrhage of interstitial tissue predominate. The productive phase is characterized by the development of fibrosing alveolitis with the organization of exudate in the lumen of the alveoli and bronchioles. coronavirus infection can also cause serious damage to other internal organs and systems.

Thus, pathomorphological changes in infected SARS-CoV-2 are due to the direct action of nCoV, hyperactivity of the immune system, high levels of cytotoxicity of CD8 + T cells, autoimmune processes and the like.

Key words: *pathogenesis; pathomorphology; coronavirus infection; SARS-CoV-2; COVID-19.*

Відомості про авторів:

Малий Василь Пантелейович – професор, д. мед. н., Харківська медична академія післядипломної освіти, завідувач кафедри інфекційних хвороб; e-mail: infection@med.edu.ua

Асоян Ірина Миколаївна – к. мед. н., Харківська медична академія післядипломної освіти, доцент кафедри інфекційних хвороб; e-mail: asoyanirina1@gmail.com

Сай Ігор Васильович – Комунальне некомерційне підприємство «Криворізька міська лікарня №7» Криворізької міської ради, лікар-патологоанатом; e-mail: sai1959igor@gmail.com

Андрусович Інна Володимирівна – Харківська медична академія післядипломної освіти, аспірант кафедри інфекційних хвороб; e-mail: andrysovich@ukr.net

Information about the authors:

Maly V.P. – Professor, MD, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Head of the Department of Infectious Diseases; e-mail: infection@med.edu.ua

Asoyan I.M. – PhD (Medicine), Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases; e-mail: asoyanirina1@gmail.com

Sai I.V. – Municipal Non-Commercial Enterprise "Kryvy Rih City Hospital No. 7" of the Kryvy Rih City Council, pathologist; e-mail: sai1959igor@gmail.com

Andrusovych I.V. – Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, postgraduate of the Department of Infectious Diseases; e-mail: andrysovich@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 9.09.2020 р.