

В.С. Копча

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЗАЛЕЖНИХ ПРОЯВІВ ПРИ COVID-19

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського



Сьогодні імунні прояви у пацієнтів з COVID-19 загально визнані. У літературі є повідомлення про близько 3 000 випадків, що стосувались понад 70 різних системних та органоспецифічних SARS-CoV-2-асоційованих розладів. Хоча запалення, спричинене SARS-CoV-2, переважно зосереджене на дихальній системі, у деяких пацієнтів може розвинутися аномальна запальна реакція із залученням позалегенових тканин.

Симптоми, пов'язані з цією надмірною імунною реакцією, дуже різноманітні й можуть нагадувати деякі автоімунні або запальні захворювання. Причому клінічні фенотипні ознаки, ймовірно, зумовлені передусім віком, статтю та етнічною належністю хворого. Ступінь зазначених змін також дуже різноманітний – від доброякісних і самообмежувальних до небезпечних для життя системних синдромів.

Досі патогенез цих проявів вивчений украй недовістатньо. Однак відомо, що деякі з них з'являються протягом перших 2 тиж від зараження SARS-CoV-2, тоді як інші виникають на пізній постінфекційній стадії або, навіть, у безсимптомних пацієнтів.

Оскільки сукупність доказів складається переважно із серій випадків і неконтрольованих досліджень, ухвалення діагностичних й терапевтичних рішень

часто базується на незначному досвіді та думці експертів. Потрібні додаткові дослідження, аби дізнатися про механізми розвитку цих проявів і застосувати отримані знання для уможливлення ранньої діагностики та оптимальної терапії.

Ключові слова: COVID-19, імунні порушення, системні та органоспецифічні прояви.

11 березня 2020 р. ВООЗ оголосила про пандемію тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS), спричиненого коронавірусом типу 2 (SARS-CoV-2), ввівши термін «коронавірусна хвороба 2019» (COVID-19). COVID-19 має дуже широкий клінічний спектр, починаючи від безсимптомних випадків (що, мабуть, становить більшу частку інфекцій), і закінчуючи розвитком двобічної пневмонії, яка може прогресувати до дихальної недостатності, а в деяких випадках – до поліорганної недостатності та смерті [1].

У деяких пацієнтів може розвинутися гіперзапальна реакція, спричинена надмірною реакцією на вірус, що характеризується украй нетиповою реакцією інтерферону I типу, пов'язаною зі стійким вірусним навантаженням у крові. При цьому запалення частково зумовлене фактором транскрипції NF-κB зі збільшенням продукції фактора некрозу пухлин (ФНП) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Ця гостра чи й блискавична імунна запальна реакція може сприяти розвитку позалегенових симптомів, включаючи імунозалежні прояви: численні системні та органоспецифічні запальні й автоімунні захворювання [2].

Мета роботи – зібрати сучасні відомості про імунні прояви, пов'язані з COVID-19 (як системні, так і органоспецифічні), та зосередити увагу на конкретних епідеміологічних, клінічних і вірусологічних аспектах, які можуть допомогти фахівцям виявити пацієнтів з відповідними імунозалежними розладами.

ІМУННІ СИСТЕМНІ ПРОЯВИ

У деяких пацієнтів з COVID-19 може розвинути тяжка гостра вірус-індукована травма легень під впливом гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) – клінічного синдрому, який характеризується гострим запаленням легень і підвищеною проникністю капілярів,

що призводить до набряку легень [3]. Гіперзапальний фенотип ГРДС характеризується підвищеними концентраціями прозапальних цитокінів, підвищеною частотою шоку та несприятливими клінічними наслідками. Хоча механізми COVID-19-індукованого ГРДС все ще з'ясовуються, термін «цитокінова буря» став синонімом його патофізіології, хоча деякі автори вважають, що використання цього терміну вводить в оману у контексті тяжкого COVID-19 [4]. Зазначені дослідники термін «цитокінова буря» пропонують замінити терміном «синдром вивільнення цитокінів» (СВЦ) [4], який описує імунну дисрегуляцію, пов'язану з вивільненням великої кількості цитокінів, що викликає системне запалення з поліорганною недостатністю та високою смертністю. СВЦ є одним із найпоширеніших серйозних побічних ефектів терапії клітинними рецепторами Т-антигенів і характеризується гарячкою, тахікардією, тахіпноєю та гіпотонією – ключовими симптомами, які визначають синдром системної запальної реакції [4].

Відомо, що ІЛ-6 – прозапальний цитокін, що є важливим медіатором гострої запальної реакції при ГРДС та СВЦ, а також, мабуть, впливає на тяжкий перебіг COVID-19, сприяючи підвищенню концентрації С-реактивного білка, гіперкоагуляції та гіперферитинемії [5]. Однак концентрації ІЛ-6 у сироватці крові, про які повідомляється у пацієнтів з COVID-19, значно нижчі, ніж у пацієнтів із СВЦ, ГРДС або сепсисом [4] чи, навіть, у хворих на грип [6]. Чому деякі пацієнти з тяжким COVID-19 швидко переходять у стан поліорганної недостатності, невідомо. Але патофізіологія асоційованого з COVID-19 ГРДС є складнішою, ніж проста гіперпродукція цитокінів. Системний фенотип, пов'язаний із запальною реакцією, спричиненою інфекцією SARS-CoV-2, дуже широкий і може нагадувати такий при деяких аутоімунних або запальних захворюваннях. У дітей системне запалення суттєво коригує із хворобою Кавасакі, тоді як у дорослих воно радше стає причиною виникнення гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ), антифосфоліпідного синдрому (АФС) або системного васкуліту.

Два основні системні запальні синдроми, пов'язані з COVID-19, мультисистемний запальний синдром у дітей (МЗС-Д) та ГЛГ, включаючи синдром активації макрофагів (СМ) докладно описані у літературі [5]. Першою ознакою, що викликає підозру на ці синдроми, є стійка гарячка без чіткого клінічного джерела, разом з участю мультисистемних органів. Фенотип МЗС-Д включає ознаки хвороби Кавасакі (кон'юнктивіт, червоні тріщини губ, набрякність рук і ніг та висип), збільшення коронарних артерій та/або аневризми, шлунково-кишкові симптоми (біль у животі, нудота, блювота або діарея) та неврологічні прояви (біль голови та менінгіт).

Щодо ГЛГ та СМ, кардинальними ознаками є збільшення лімфогематопоетичних органів (лімфатичні вузли, селезінка та/або печінка) і суттєві відхилення лабораторних показників (передусім тяжка цитопенія), що свідчить про зацікавлення багатьох органів (зокрема дисфункція печінки й нирок).

Петехіальні та/або пурпурові ураження шкіри є основними ознаками, що викликають підозру на васкуліт, а додавання позашкірних симптомів, таких як сильний біль у животі, кровохаркання або неврологічні прояви, може свідчити про системний васкуліт. У пацієнтів з тромбозом, які мають антифосфоліпідні антитіла, слід виключити класифікаційні критерії антифосфоліпідного синдрому. Тяжка міалгія у поєднанні з рівнем креатинінази (КК) понад 10 000 Од/л (одночасно з нирковою недостатністю у деяких пацієнтів) свідчить про міозит та/або рабдоміоліз, тоді як запалення декількох суглобів може проходити по різному, включаючи симетричний поліартрит (схожий на ревматоїдний артрит), олігоартрит із шкірними ураженнями (нагадує псоріатичний артрит) або осьове ураження (нагадує спондилоартрит).

Мультисистемний запальний синдром у дітей

У квітні 2020 р. у Великобританії було зареєстровано ряд тяжкохворих дітей із синдромом системної запальної реакції, що нагадує хворобу Кавасакі. Деякі з цих дітей мали позитивний результат на SARS-CoV-2. Відповідно такий стан тимчасово називали дитячим запальним мультисистемним синдромом, асоційованим з інфекцією SARS-CoV-2 (PIMS-TS), який також називається мультисистемним запальним синдромом у дітей (МЗС-Д). Повідомлення про понад 700 випадків МЗС-Д, включаючи велику серію випадків у США [7], вказують, що цей синдром реєструється головню у дітей віком більше 5 років і переважно не білої етнічної приналежності, із мультисистемною формою, включаючи травний канал (92 %), серцево-судинні (80 %), слизово-шкірні (74 %) та респіраторні (70 %) симптоми. Клінічні прояви були тяжкими: близько половини зареєстрованих випадків відповідали критеріям визначеної або неповної хвороби Кавасакі, 73 % вимагали критичної допомоги, а загальний рівень смертності становив 1,7 %.

МЗС-Д має деякі помітні відмінності від класичної хвороби Кавасакі [8], яка переважно уражає дітей віком до 5 років, головню серед азіатських груп населення. Крім того, класична хвороба Кавасакі має нижчі показники ушпиталення до відділення інтенсивної терапії та смертності, ніж МЗС-Д. Однак системний фенотип МЗС-Д та специфічна участь коронарних артерій свідчать про тісний зв'язок із хворобою Кавасакі. Передусім йдеться про частоту коронарних аневризм, зареєстрованих у 8-23 % дітей, хворих на МЗС-Д [7, 9] і в 6-17 % малюків із класичною хворобою Кавасакі [8]. Більшість

випадків МЗС-Д може бути результатом післявірусної імунної відповіді. У неазіатських країнах з великими спалахами SARS-CoV-2 (Франція, Італія, Іспанія, Великобританія та США) про більшість випадків МЗС-Д повідомлялося на пізніх стадіях першої хвилі пандемії [7]. Відповідно, рівень зараження SARS-CoV-2, підтверджений серологічними тестами у дітей з МЗС-Д, становить близько 90 %, на відміну від лише 40 % позитивних ПЛР-тестів, що свідчить про інфекцію, яка триває. Розвиток захворювання, подібного до хвороби Кавасакі, у дітей, які страждають на тяжкий COVID-19, не можна вважати несподіваним, враховуючи важливий внесок респіраторних вірусних інфекцій в етіопатогенез хвороби Кавасакі [10].

Однак питання про те, чи слід вважати МЗС-Д етіологічно обумовленою підгрупою хвороби Кавасакі, досі не вирішене, оскільки запальна реакція в МЗС-Д має кілька відмінностей від хвороби Кавасакі, зокрема відсутність ІЛ-17А-опосередкованого гіперзапалення та рівень біомаркерів, пов'язаних з пошкодженням артерій [11].

Гемофагоцитарні синдроми

Первинний та вторинний ГЛГ – це гіперферитинемічні гіперзапальні синдроми, які мають загальний кінцевий шлях, але різні патогенетичні корені, включаючи віруси як один з основних тригерних зовнішніх чинників. Особливості COVID-19 та діагностичні критерії ГЛГ (висока температура, спленомегалія, цитопенія, гіпертригліцеридемія, гіперферитинемія, гіпофібриногенемія, високі концентрації розчинних рецепторів ІЛ-2 у сироватці крові (також відомий як sCD25), низька активність природних клітин-кілерів і гемофагоцитоз) значною мірою збігаються [12].

Однак частота ГЛГ у пацієнтів з COVID-19, ймовірно, дуже мала. З 20 зареєстрованих випадків, які були класифіковані як ймовірні ГЛГ, лише у 20 % були виявлені необхідні п'ять діагностичних критеріїв ГЛГ. Крім того, у тих дослідженнях, які використовували Н-бал (система балів, не затверджена у проспективних дослідженнях для діагностики ГЛГ), лише 0-10 % пацієнтів досягли діагностичної межі ГЛГ [13]. Отже, деякі автори припускають, що у цих пацієнтів насправді розвивається ГРДС з деякими особливостями ГЛГ, а не системною активацією макрофагів (відмінна риса ГЛГ) [14].

Ймовірно, ГЛГ, пов'язаний з COVID-19, є настільки ж рідкісним, як і вірусний ГЛГ, діагностований у допандемічну еру, але через величину пандемії відповідних повідомлень про це стало значно більше. Беручи до уваги наявні докази, можна рекомендувати повну оцінку можливого рівня ГЛГ для дорослих з тяжким COVID-19, в яких розвивається цитопенія принаймні двох клітинних ліній периферичної крові (особливо,

включаючи тромбоцитопенію), гіперферитинемія (особливо дуже високі рівні, тобто більше 2 000 нг/мл) та гіпофібриногенемія, а також у дітей із небезпечним для життя системним COVID-19 (МЗС-Д).

Антифосфоліпідний синдром

Як відомо, COVID-19 пов'язаний із коагулопатією та тромбозом, особливо у тяжкохворих пацієнтів. Однак окремі дослідники вказують на відсутність у SARS-CoV-2 суттєвих прокоагулянтних ефектів, натомість пов'язуючи надмірну згортальну активність крові при COVID-19 із системною запальною реакцією. Зазначена автоімунна гіпотеза виникла після того, як була виявлена позитивність вовчакового антикоагулянта у понад 90 % пацієнтів з COVID-19 [15]. З тих пір кількість повідомлень про виявлення антитіл до антифосфоліпідів (аФЛ) швидко зростала. Серед 13 досліджень, які в більшості включали хворих з тяжким ступенем COVID-19, позитивні вовчакові антикоагулянти були зареєстровані у більш ніж половини обстежених. Та, враховуючи загальне використання гепаринів для тромбопрофілактики при COVID-19, не можна виключити їх потенційний вплив на отримані позитивні аналізи [12]. Крім того, вовчакові антикоагулянтні антитіла неоднорідні й виявляються при багатьох інших захворюваннях (включаючи інфекційні), що вказує на недостатню специфічність зазначеного тесту.

Комбіновані дані 56 хворих на COVID-19 у двох дослідженнях [16] ілюструють практично тотожну частоту позитивних аФЛ у пацієнтів із тромбозом і без нього:

- 87 % та 83 % позитивні до будь-яких аФЛ,
- 87 % та 76 % позитивні до вовчакового антикоагулянта,
- 47 % та 44 % позитивні до антикардіоліпінових антитіл,
- 0 % і 22 % позитивні до антитіл проти β2 глікопротеїну-1 (анти-β2GPI).

У ряді досліджень [16] аФЛ перевіряли вдруге через 10-30 днів після першого визначення. Більше ніж у 70 % випадків попередній позитивний результат став негативним.

Крім того, частота подвійної та потрійної позитивності (для вовчакового антикоагулянта, антитіл до аКЛ та/або анти-β2GPI) у пацієнтів із COVID-19 була низькою (24 % та 4 % відповідно). Водночас у хворих з COVID-19 та потрійною позитивністю тромбоз розвивався рідко [16, 17].

Що стосується антикардіоліпінових антитіл (аКЛ), то серед пацієнтів з тяжкою формою COVID-19 позитивні показники ще нижчі. Лише 24 % хворих на COVID-19, включених до двох досліджень [16], мали високі титри аКЛ, але, попри це, у більшості з них тромбоз не розвився.

Таким чином, використовуючи гетерогенні підходи, більшість дослідників відкидають значний зв'язок між позитивністю аФЛ та тромбозом у пацієнтів із COVID-19.

Водночас результати, отримані у різних дослідженнях [16, 17], вказують на те, що не можна виключити можливу роль SARS-CoV-2 як пускового механізму АФС.

Системний васкуліт

Нові дані підтверджують можливий зв'язок між SARS-CoV-2 та системним васкулітом, про що повідомляється у значного відсотка дітей із МЗС-Д, а також, враховуючи збільшення кількості зареєстрованих випадків васкуліту серед дорослих і посмертних описів васкуліту із залученням різних органів [18]. Так, серед 15 хворих на COVID-19 у поєднанні з цими системними захворюваннями органоспецифічне ураження шкіри було встановлене у 9 осіб, центральної нервової системи – у 3, легень – у 2 і травного каналу – в 1 людини. Причому клінічні прояви васкуліту виникали приблизно через 2 тиж після перших симптомів COVID-19. Гістопатологічні дослідження підтвердили васкуліт шкіри (переважно лейкоцитокластичний тип) і тканини кишечника (інфільтрація дрібних і середніх судин).

Повідомлень про SARS-CoV-2-асоційовані васкуліти у дітей, крім тих, що належать до спектру хвороби Кавасакі, небагато. Передусім йдеться про ретикулярний васкуліт [19], ураження шкіри [20] та можливий васкуліт центральної нервової системи [21]. Примітно, що у цих дітей перебіг COVID-19 часто був безсимптомним, результати ПЛР-тестів – негативні, однак діагноз був встановлений на підставі позитивної сероконверсії IgG.

Міозит

Міалгія була зареєстрована приблизно у 24 % хворих на COVID-19, включених до кількох великих серій досліджень (хоча і з широким діапазоном частоти – від 1 % до 74 %), тоді як частота підвищених рівнів креатинкінази (КК) становить приблизно 11 %. За різними даними, міалгії при COVID-19 можуть бути активними хронічними симптомами в 10-20 % хворих [22]. Лише у двох дослідженнях було оцінено частоту міозиту на рівні 3-11 % серед госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, тоді як рабдоміоліз діагностували значно рідше – 0,2-1,1 % випадку [23]. У цих дослідженнях міозитне ураження майже у всіх досліджуваних осіб встановлювали клінічно, не вдаючись до використання специфічних для міозиту тестів (електроміографії, візуалізації та гістопатологічних досліджень). Поодинокі повідомлення про пацієнтів з COVID-19 і міозитом та/або рабдоміолізом свідчать про те, що більшість випадків траплялася у дорослих чоловіків із міалгією (у деяких випадках тяжкою), що виникала переважно протягом першого тижня COVID-19. При цьому у більшості випадків рівень КК був вище 10 000 Од/л.

Патогенез імунного ураження м'язів при COVID-19, ймовірно, є багатофакторним і може включати причини, пов'язані з реанімаційними станами, зокрема міопатією критичної хвороби та медикаментозною (стероїдною) міопатією [23]. В інших пацієнтів гіпотетичний прямий вірусний цитоліз або пошкодження, які пов'язують з гіперцитокінемією, можуть бути зумовлені розвитком некротизуючої автоімунної міопатії, особливо у хворих з маніфестацією гострої м'язової слабкості та дуже високими рівнями КК (у тисячах) [24]. Для таких осіб наполегливо рекомендують застосовувати певний діагностичний підхід для встановлення причини міозиту.

Артрит

Встановлено, що біль у суглобах без помітних ознак їх запалення турбує 36 % хворих на COVID-19 [22]. Наразі достеменно невідомо, чи насправді SARS-CoV-2 може бути причиною артралгій, але необхідно виключити інші ймовірні причини хронічного болю у суглобах, зокрема психологічний стрес, поганий сон, обмеження фізичної активності, інші епідеміологічні та соціально-економічні фактори [25].

На відміну від незапального болю у суглобах, в окремих випадках повідомлялося про розвиток артриту, який уражав переважно чоловіків (їх середній вік становив 54 роки). Йдеться про широкий спектр суглобових форм недуги (симетричний поліартрит, моноартрит, ентезит або псоріатичний артрит), що в основному розвивалася у період пізньої реконвалесценції від COVID-19.

Системні автоімунні захворювання

Пацієнти з COVID-19 можуть мати кілька проявів системного червоного вовчачка (СЧВ), включаючи цитопенію (лімфопенію, тромбоцитопенію або гемолітичну анемію), артралгію, серозит тощо. Наразі зареєстровано лише один достеменно підтверджений випадок СЧВ, пов'язаного із SARS-CoV-2, який розвинувся у раніше здорової 18-річної жінки [26].

За даними лише одного невеликого дослідження, у майже 25 % хворих (переважно молодих жінок) на COVID-19 був встановлений синдром Шегрена [22].

Про медіастинальну лімфаденопатію повідомляється у 3-5 % пацієнтів із COVID-19, однак лише в одному випадку був підтверджений саркоїдоз [27].

ІМУННІ ОРГАНСПЕЦИФІЧНІ МАНІФЕСТАЦІЇ

На відміну від зазначених системних уражень, які можуть охоплювати декілька органів, в окремих хворих на COVID-19 виявляються імунпов'язані прояви із залученням одного органа, які можуть імітувати широкий спектр органоспецифічних автоімунних захворювань.

Список клінічних симптомів довгий, включаючи задишку (що свідчить про інтерстиційну хворобу легень

або фіброзуючу пневмонію), біль у грудях (міокардит, плеврит і перикардит), сильний гострий біль у верхній частині живота з нудотою та блювотою (гострий панкреатит) та неврологічні прояви, зокрема сплутаність свідомості, судоми (енцефаліт) або слабкість із порушенням функції сечового міхура (мієліт і синдром Гійєна-Барре – СГБ). Обстеження пацієнтів з COVID-19 має вирішальне значення при підозрі на специфічне для органів імунне захворювання. Особливу увагу слід приділяти почервоначенню очей (кон'юнктивіт та увеїт), жовтяниці (гемолітична анемія), петехіям на шкірі (імунна тромбоцитопенія – ІТП) або болючому червоному запаленню на руках чи ногах (чилбейн) та збільшенню щитоподібної залози (тиреїдит). У діагностиці важливу роль можуть відігравати прості лабораторні дослідження, такі як загальний аналіз крові, біохімічні аналізи (вимірювання рівнів тропоніну, ферментів підшлункової залози, креатинінази, гематурії, протеїнурії, дослідження параметрів гемолізу), а також визначення рівня гормонів щитоподібної залози.

Ураження шкіри

Симптоми шкірного ураження можуть виявлятися у 0,2-5,0 % хворих на COVID-19. Зокрема можуть виникати макулопапульозні та уртикарні висипання, ліведодісні чи некротичні ураження, а також остуда [28].

Термін «чилбейн» (іменований ще як «перніоз») описує рідкісний запальний стан, що уражає кінцівки після впливу холоду, що може спричинити болючі або сверблячі еритематозні чи фіолетові ураження [29]. Спочатку був встановлений взаємозв'язок між чилбейнами та COVID-19, оскільки більшість випадків чилбейнів у Південній Європі була зареєстрована під час першого піку пандемії, а також на підставі того, що шкірні ураження з'явилися на початку інфекції у двох третин пацієнтів із симптомами COVID-19. Серед понад 1 300 випадків чилбейнів, включених до вибраних досліджень, явно переважали молоді люди, причому половина з них була дітьми віком до 18 років, а друга половина включала осіб із середнім віком від 22 до 32 років. Однак лише у 6 % з цих зареєстрованих випадків була підтверджена коронавірусна хвороба. Таким чином була встановлена слабка кореляція між чилбейнами та COVID-19. Можна припустити, що спрацьовуванню чилбейнів сприяє епідемічно зумовлена бездіяльність протягом тривалого періоду. Передусім це стосується пацієнтів зі схильністю, тобто тих, у кого в анамнезі був перніоз, синдром Рейно або лікування β-блокатором [30]. Зрозуміло, що для підтвердження причинно-наслідкового зв'язку між SARS-CoV-2 та цими ураженнями шкіри необхідні відповідні гістопатологічні дослідження.

Мультиформна еритема – це запальний дерматоз, який у більшості випадків пов'язаний зі збудниками ін-

фекцій та, рідше, – з медикаментами. Повідомлення про випадки мультиформної еритеми у пацієнтів з COVID-19 виявляють чітко диференційовану вікову залежність. Більшість випадків, про які повідомляли у дітей, була пов'язана з чилбейном або хворобою Кавасаки [31] і мала негативні результати ПЛР на SARS-CoV-2. Водночас використання медикаментів (гідроксихлорохін, часто у поєднанні з азитроміцином, противірусними засобами та/або антибіотиками) було відзначено у всіх зареєстрованих випадках.

Повідомлялося про інші шкірні прояви при COVID-19, пов'язані з імунітетом, включаючи ліведо та/або акроціанотичні ураження [28], ретиформну пурпуру [32], виразки в ротовій порожнині [28], вузлувату еритему [33], періорбітальну еритему [34], генералізовану пустульозну фігурну еритему (майже винятково у пацієнтів, які лікувалися гідроксихлорохіном), еозинофілну реакцію на лікарський засіб із системними симптомами і Sweet-синдром [35].

Гематологічні ураження

Лімфопенія є однією з найважливіших особливостей COVID-19 не тільки через її високу частоту (близько половини випадків COVID-19), але й через її прогностичну значущість (це пов'язано з розвитком ГРДС, необхідністю інтенсивної терапії та поганим показником виживання) [36]. Тромбоцитопенія та анемія були зареєстровані у 24 та 59 % випадків COVID-19 відповідно. Цитопенія при COVID-19 у більшості безсимптомна, і лише зрідка повідомляється про симптоматичні аутоімунні випадки, зокрема тромбоцитопенічну пурпуру або гемолітичну анемію.

У пацієнтів з COVID-19 може спостерігатися симптоматична тромбоцитопенія, включаючи імунну тромбоцитопенічну пурпуру (ІТП) та тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру. ІТП, пов'язана з COVID-19, переважно уражає людей старше 50 років (приблизно 75 %) з кількістю тромбоцитів нижче 10 000 на мм³ (приблизно 80 %). При цьому симптоми ІТП проявляються принаймні через 2 тиж після початку проявів COVID-19 майже в половині випадків. У двох із трьох пацієнтів із тромботичною тромбоцитопенічною пурпурою інфекція COVID-19 була підтверджена сероконверсією специфічних IgG, що свідчить про уповільнену імунну відповідь. Аутоімунна гемолітична анемія (АІГА) (проявляється як теплим, так і холодним гемолізом) також діагностується переважно у людей старше 50 років (приблизно 70 %) із рівнем гемоглобіну нижче 80 г/л (74 %). Симптоми АІГА (головним чином астенія та жовтяниця) з'являються протягом першого/другого тижня COVID-19.

Неврологічні прояви

Неврологічні прояви, спричинені SARS-CoV-2, різноманітні й пов'язані з нейроінфекцією, нейротропними

пошкодженнями (включаючи енцефалопатію, енцефаліт і цереброваскулярну патологію) або з нейрозапальними ураженнями (СГБ або гострий мієліт) [37].

Енцефаліт – це запалення паренхіми головного мозку, клінічні докази якого включають плеоцитоз спинномозкової рідини, результати нейровізуалізації або вогнищеві аномалії на електроенцефалограмі. Зафіксовані випадки енцефаліту у пацієнтів з COVID-19 виявляють подібну кількість чоловіків і жінок середнім віком на момент діагностики 55 років. В одній третині випадків неврологічні симптоми маніфестували щонайменше через 2 тиж після початку COVID-19. Хоча кілька випадків були класифіковані як неспецифічний вірусний енцефаліт або менінгоенцефаліт, в інших пацієнтів був діагностований автоімунний енцефаліт, асоційований з автоантитілами до N-метил-D-аспартат-рецепторів, гострий дисемінований енцефаломієліт, гостра некротизуюча енцефалопатія та легкий енцефаліт/енцефалопатія з ураженням селезінки. Патогенез енцефаліту, асоційованого з COVID-19, невідомий, хоча одне дослідження припускає, що у таких хворих можуть розвиватися неврологічні прояви, що мають помітну схожість із енцефалопатією, пов'язаною з клітинними рецепторами антигенів Т, включаючи різні патофізіологічні механізми, зокрема СВЦ, активацію ендотеліоцитів, дисфункцію гематоенцефалічного бар'єра та порушення імунітету [38].

СГБ є типовим постінфекційним розладом, причому більше двох третин пацієнтів повідомляють про симптоми ГРВІ або кишкової інфекції протягом 6 тиж до початку СГБ [39]. Припущення про SARS-CoV-2 як новий потенційний пусковий фактор СГБ дуже правдоподібне, але частота цього синдрому, пов'язаного з COVID-19, невідома. Лише одне велике дослідження оцінює частоту СГБ на рівні приблизно 0,1 % серед хворих на COVID-19 [27]. Наразі 90 % випадків СГБ, пов'язаного із SARS-CoV-2, в основному стосувалися чоловіків віком понад 50 років і були діагностовані принаймні через 2 тиж після появи респіраторних симптомів COVID-19. Клінічна картина та тяжкість СГБ у цих випадках були подібними до таких, що стосуються СГБ без COVID-19. Електродіагностичні методи у більшості випадків вказували на картину демієлінізації (хоча повідомлялося й про інші фенотипні варіанти, такі як синдром Міллера-Фішера та гостру моторну і сенсорну аксональну нейропатію). У сироватці крові та лікворі більшості таких хворих не було антигангліозидних антитіл [40].

Повідомлялося про кілька випадків мієліту у пацієнтів з COVID-19, переважно у чоловіків із двома дискретними віковими піками, один у віці близько 30 років, а другий – 60-70 років. Додаткові повідомлення про інші неврологічні прояви, пов'язані з імунітетом, включають

черепно-мозкові нейропатії та неврити зорового нерва [27], плексопатію або міастенію [41].

Ураження легень

Серед досліджень пневмонії COVID-19 на сьогодні мало хто оцінював довгострокову історію ураження легень. Тож спостереження зазвичай стосуються короткого періоду (приблизно 1 міс. після початку симптомів COVID-19). Дослідники повідомляють, що у 54 % реконвалесцентів відзначаються аномальні показники функції легень, а в 40-94 % осіб – суттєві відхилення за даними КТ [41]. Одне невелике дослідження повідомило, що результати тесту легеневої функції через 3 міс. після діагностики COVID-19 залишаються ненормальними у близько 25 % пацієнтів [42], що дозволяє припустити розвиток постпневмонічного інтерстиційного захворювання легень. Деякі дослідження повідомляли про окремі випадки, коли після COVID-19 розвинувся тяжкий двобічний фіброз легень [43]. Через велику кількість пацієнтів, які постраждали від тяжкої пневмонії COVID-19, можна очікувати довготривалі респіраторні ускладнення, які можуть спричинити значну захворюваність населення.

Хоча в декількох патологоанатомічних дослідженнях дифузне пошкодження альвеол трактується як переважна патологічна ознака після перенесеної COVID-19, інші дослідження свідчать на користь фіброзуювальної пневмонії лише у деяких пацієнтів [44]. Пізній розвиток нових респіраторних симптомів і помутніння на рентгенограмі (понад 2 тиж після перших симптомів COVID-19), особливо якщо цих змін не було на попередніх томографічних зрізах, може свідчити про пізній розвиток фіброзуювальної пневмонії, як це іноді стається після перенесеного грипу [45].

Ураження плеври також може бути пов'язане з COVID-19, зокрема її потовщення стається у 27 %, а плевральний випіт – у 5-6 % осіб [27]. У деяких пацієнтів можуть бути симптоми плевриту як початкового прояву COVID-19, а в інших може розвинути тільки пізній плевральний випіт, якого не було під час первинного обстеження [46].

Ураження серцево-судинної системи

При COVID-19 на розвиток пошкодження міокарда вказують ненормальні лабораторні показники, ехографічне дослідження серця, гістологічні дані *in vivo* та посмертно. У близько 40-80 % хворих підвищується рівень тропоніну-I [47]. МРТ серця виявляє ураження міокарда у 78 % таких осіб, а кілька досліджень повідомляють про мононуклеарну та лімфоцитарну інфільтрацію інтерстицію серця з ознаками активної вірусної реплікації [48]. Патомеханізм вірусного міокардиту, асоційованого із SARS-CoV-2, цілком ймовірно зумовлений активною експресією ангіотензинперетворювального

ферменту 2 (АПФ-2) на міоцитах, до якого тропний SARS-CoV-2 [49].

За гістологічною характеристикою гострий міокардит зазвичай класифікують на лімфоцитарний, еозинофільний та гігантськоклітинний, а також на саркоїдну хворобу серця. На сьогодні гострий міокардит, пов'язаний із COVID-19, переважно описується як лімфоцитарний і рідко як еозинофільний [50]. Повідомлення про випадки гострого міокардиту у хворих на COVID-19 показують, що віковий діапазон пацієнтів дуже широкий (від 17 до 79 років), причому частіше хворіють чоловіки, ніж жінки, а основні симптоми (біль у грудному відділі та задишка) проявляються переважно у перші 2 тиж COVID-19.

Дослідження на 100 пацієнтах, оцінене через 2 міс. після підтвердження діагнозу COVID-19, показало, що підвищений рівень високочутливого тропоніну був виявлений у 76 %, а МРТ серця засвідчило ураження міокарда у 78 % осіб. У пацієнтів, які одужали від COVID-19, були нижчі фракції викиду лівого шлуночка і більший об'єм лівого шлуночка. Більше того, у 32 % виявлено пізні контрастування міокарда гадолінієм, а у 22 % – ураження перикарда. Клінічна значимість цих висновків залишається незрозумілою, хоча результати, що демонструють хронічне запалення та дисфункцію лівого шлуночка через кілька місяців після початку COVID-19, можуть вказувати на підвищений ризик розвитку нової серцевої недостатності та інших серцево-судинних ускладнень [51].

Перикардіальний випіт виявляється у близько 5 % хворих на COVID-19. Тампонада серця була зареєстрована в 11 (1 %) з 1 216 пацієнтів [52], причому ця подія в основному діагностується у перші 7-10 днів COVID-19.

Ураження нирок

COVID-19 асоціюється із пошкодженням як канальцевого, так і клубочкового шару нирок. Повідомлялося про порушення функції проксимальних канальців, що супроводжувалося протеїнурією, нейтральною аміноацидурією та підвищенням рівня сечової кислоти [53]. Більшість ниркової патології у хворих на COVID-19 належить до спектра подоцитопатій (причому більшість з них класифікується як колапсуючий гломерулонефрит, а деякі – як вогнищевий сегментарний гломерулосклероз чи хвороба мінімальних змін), передусім уражаючи чоловіків африканського походження із генотипом APOL1. Найчастішим типом гломерулонефриту після подоцитопатій є серпоподібний (півмісяцевий), асоційований з аутоантитілами, який у всіх випадках, крім одного, уражав жінок. Також повідомлялося про інші типи гломерулонефриту, включаючи мембранозний та IgA-гломерулонефрит. У деяких пацієнтів гостра хвороба нирок з'явилася більше ніж через 2 тиж після появи симптомів коронавірусної хвороби. Хворі на COVID-19 і гломеру-

лонефрит мають поганий прогноз, оскільки більша частина з них потребувала постійного діалізу.

На нашу думку, тотальний нефронефроз має комплексну етіологію та є поєднаною патологією, пов'язаною як з прямою цитотоксичною дією SARS-CoV-2 при його реплікації в нирковому епітелії, так і з прямою цитотоксичною дією на нефроцити фармакологічних препаратів (найчастіше антибіотиків). Це повністю узгоджується з тим, що нирковий епітелій має мембранні рецептори (у вигляді APФ-2) до капсидних структур SARS-CoV-2, а, отже, дуже висока вірогідність його реплікації в нирковому епітелії. Крім того, відмітною особливістю патоморфологічної картини нирок при COVID-19 є ушкодження не лише тубулярного, але й клубочкового апарату нефронів. Гострий же тубулонефроз при COVID-19 повністю повторює картину медикаментозного ушкодження нирок при використанні нефротоксичних препаратів.

Ендокринні ураження

Ретроспективне дослідження хворих, ушпиталених із SARS-CoV-2-інфекцією, виявило тиреотоксикоз у 20 %, а гіпотиреоз – у 5 % осіб [54], тоді як інше дослідження засвідчило низьку концентрацію тиреотропного гормону у 56 % пацієнтів [55]. На сьогодні усі зареєстровані випадки дисфункції щитоподібної залози, асоційованої з COVID-19, переважно стосуються гіпертиреозу (визначається за низьким рівнем тиреотропного гормону і високим значенням вільного T4), часто із клінічними ознаками тиреотоксикозу та збільшенням і болючістю щитоподібної залози при фізичних та ультразвукографічних обстеженнях. Випадки із субклінічним гіпотиреозом рідкісні. З патогенетичної точки зору, деякі висновки припускають, що дисфункція щитоподібної залози може бути тимчасовою, пов'язаною з гіперзапальним біологічним сценарієм (що корелює з підвищеними концентраціями ІЛ-6 та тяжкістю інфекції, а аномальні показники унормовуються у реконвалесценції). Ураження надниркових залоз може включати їх гострий інфаркт, крововиливи, мікроінфаркти та, рідко, недостатність надниркових залоз [56].

Ураження підшлункової залози

У кількох пацієнтів з COVID-19, які скаржились на болі в животі, а обстеження засвідчувало підвищення концентрацій ферментів підшлункової залози, діагностували гострий панкреатит, найчастіше серед жінок. Порівняно з хворими без COVID-19, у таких пацієнтів виявили тяжчий ступінь гострого панкреатиту, вищу частоту стійкої органної недостатності та гірший рівень виживання. Для пояснення передбачуваного зв'язку між гострим панкреатитом і COVID-19 пропонується кілька патогенетичних гіпотез, включаючи пряме вірусне пошкодження клітин підшлункової залози, ураження ендотелію, ішемічні та/або тромботичні механізми [57].

Ураження очей

При COVID-19 діагностували деякі запальні очні захворювання, зокрема один випадок двобічного переднього увеїту та кон'юнктивіту, про який повідомлялося у понад 50 дорослих пацієнтів, переважно з країн Азії [58].

ДОСЛІДЖЕННЯ ПАТОГЕНЕЗУ

Все більше дослідників повідомляють про побічні прояви, пов'язані з надмірною імунною реакцією на SARS-CoV-2, що порушує природну самотолерантність. Це було описано раніше на прикладі інших гострих і хронічних вірусних інфекцій [59]. Імунна розбалансованість притаманна не тільки для тяжкого ступеня COVID-19, але й для реконвалесцентів і, навіть, для безсимптомних пацієнтів. На клінічні особливості, схоже, суттєво впливають вік (прояви чітко диференційовані між дітьми й дорослими), стать (міозит, артрит, СГБ, мієліт і гломерулонефрит переважно реєструються у чоловіків, тоді як тиреоїдит і панкреатит – у жінок), етнічна приналежність [60]. Важливо, що, на відміну від дорослих, діти з COVID-19 переважно генерують IgG-антитіла, специфічні до спайкового білка SARS-CoV-2, орієнтуючись головним чином на S2 субодиницю, але не на нуклеокапсидний білок [61]. Ступінь проявів COVID-19 також дуже широкий – від доброякісних і самообмежувальних до системних синдромів (МЗС-Д або ГЛГ), які можуть потребувати інтенсивної терапії та призводити до смерті. Мультидисциплінарна терапія пацієнтів з COVID-19 є обов'язковою, включаючи експертів з відповідних системних та органоспецифічних аутоімунних захворювань, і завжди повинна дотримуватися цілісного діагностичного підходу через велике різноманіття мультисистемних симптомів, які можуть бути у хворих на COVID-19.

Про патогенез імунозалежних проявів досі відомо мало [62], хоча специфічні реакції імунної системи, мабуть, не відіграють особливої ролі, якщо врахувати, що сироваткових аутоантитіл (одна з основних патогенетичних гіпотез аутоімунних захворювань) у більшості пацієнтів немає. Отже, для позначення таких проявів замість «аутоімунний» коректніше використовувати терміни «пов'язаний з імунітетом» чи «імуноопосередкований».

Важливо, що при SARS-CoV-2-інфекції деякі імунні особливості проявляються в перші 2 тиж від зараження, тоді як інші виникають на пізній постінфекційній стадії або, навіть, у безсимптомних пацієнтів. Цей диференційований часовий розподіл на різних стадіях зараження може бути пов'язаний із залученням різних механізмів, ініційованих загальним етіологічним чинником [63]. Причому деякі особливості пов'язані переважно з ран-

німи імунними реакціями на вірус з подальшими запальними реакціями, що розвиваються після зникнення вірусу.

Імунні прояви COVID-19 слід відрізняти від клінічних сценаріїв з іншою патогенетичною основою. Так, у значної кількості хворих на SARS-CoV-2-пневмонію впродовж кількох тижнів після гострої інфекції зберігаються респіраторні ускладнення, що підтверджено результатами КТ у 40-94 % обстежених [64]. Повідомлялося про хронічне запалення серця та дисфункцію лівого шлуночка через кілька місяців після початку COVID-19, що свідчить про ризик розвитку в таких пацієнтів серцево-судинної недостатності та інших серцево-судинних ускладнень [51].

Іншим клінічним сценарієм, вивчення якого є перспективним, можна вважати тривале збереження гострих симптомів COVID-19 – втоми, болю, ознобу, аносмії, дисгевзії тощо (так званий «довгий COVID») [22, 42]. У деяких пацієнтів також розвивається синдром, який може нагадувати міалгічний енцефаломієліт/ синдром хронічної втоми або фіброміалгію [65].

На сьогодні в жодному з досліджень не доведено, що у патогенезі цих симптомів задіяні імунозалежні механізми.

Новизна цих проявів і велика кількість нозологій зараз практично унеможливають досягнення консенсусу щодо діагностики більшості з них. Тож на сьогодні використовують два різні підходи. Першим було запропоновано новий синдром, як це було зроблено з МЗС-Д, щоб виокремити його серед інших відомих захворювань, з якими цей синдром має помітну подібність (наприклад, МЗС-Д – хвороба Кавасакі). Другий – включати SARS-CoV-2 до мультиетіологічного спектра, оскільки хворі на COVID-19 можуть мати особливий клінічний фенотип, але під маскою того ж класичного синдрому (наприклад, ГЛГ, васкуліт, СГБ або гломерулонефрит).

Знання про патогенез COVID-19 досі обмежені, тому залишається більше сумнівів, ніж впевненості. Наприклад, чому імунні реакції впливають лише на деяких людей із COVID-19; чому перебіг хвороби у дітей настільки відрізняється від недуги у дорослих; чому деякі прояви з'являються у фазі гострої інфекції, а інші, – коли інфекція подолана; чому окремі симптоми сильно відрізняються залежно від географії та/або етнічної належності пацієнтів; чому у значній частині хворих зберігається симптоматика через кілька місяців після контакту з вірусом; або чому кількість зареєстрованих синдромів COVID-19, пов'язаних з імунітетом, явно незбалансована, враховуючи, що лише на два з них (МЗС-Д та чилбейн стосуються передусім дітей та молоді) припадає дві третини зареєстрованих випадків?

Не маючи можливості запропонувати правдоподібні етіопатогенетичні пояснення, ми прагнули передусім пробудити зацікавленість наукової спільноти до цієї нової групи проявів і, таким чином, сприяти вивченню механізмів, які могли б уможливити раннє виявлення імунних проявів при COVID-19 та адекватне лікування таких хворих.

Висновки

1. COVID-19 може викликати системну запальну реакцію із залученням позалегенових органів: мульти-системний запальний синдром у дітей, гемофагоцитарні синдроми, васкуліт, антифосфоліпідний синдром, міозит, артрит, системні прояви червоного вовчака та інші.

2. SARS-CoV-2 здатен індукувати й розвиток органоспецифічних імунних проявів: інтерстиційної хвороби легень; міокардиту, плевриту і перикардиту; гострого панкреатиту; уражень шкіри, нирок, очей; ендокринних і гематологічних розладів; неврологічних порушень, як то енцефаліту, мієліту та синдрому Гійєна-Барре. Ретельне обстеження пацієнтів з COVID-19 має вирішальне значення при підозрі на специфічне для органів імунне захворювання. Особливу увагу слід приділяти почервонінню очей (кон'юнктивіт та увеїт), жовтяниці

(гемолітична анемія), петехіям на шкірі (імунна тромбоцитопенія) або болючому червоному запаленню на руках чи ногах (чилбейн) та збільшенню щитоподібної залози (тиреїдит).

3. Клінічні фенотипні ознаки усіх системних та органоспецифічних імунних проявів дуже різноманітні й залежать від віку, статі та/або етнічної належності хворого. Ступінь імунних розладів при COVID-19 коливається від доброякісних, самообмежувальних форм до системних синдромів, що загрожують життю.

4. При SARS-CoV-2-інфекції деякі імунні особливості проявляються в перші 2 тиж від зараження, тоді як інші виникають на пізній постінфекційній стадії або, навіть, у безсимптомних пацієнтів. Цей диференційований часовий розподіл на різних стадіях зараження може бути пов'язаний із залученням різних механізмів, ініційованих загальним етіологічним чинником. Причому деякі особливості пов'язані переважно з ранніми імунними реакціями на вірус з подальшими запальними змінами, що розвиваються після зникнення збудника.

5. Знання про патогенез COVID-19 досі обмежені, але саме розширення цих відомостей уможливить раннє виявлення імунних проявів при SARS-CoV-2-інфекції та адекватне лікування.

Література

1. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review / W.J. Wiersinga, A. Rhodes, A.C. Cheng [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324. – P. 782-793.
2. Rouse B.T. Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? / B.T. Rouse, S. Sehrawat // Nat. Rev. Immunol. – 2010. – Vol. 10. – P. 514-526.
3. Ware L.B. Physiological and biological heterogeneity in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome / L.B. Ware // Lancet Respir. Med. – 2020. – Vol. 8. – P. 1163-1165.
4. Sinha P. Calfee Is a 'Cytokine Storm' relevant to COVID-19? / P. Sinha, M.A. Matthay, C.S. // JAMA Intern. Med. – 2020. – Vol. 180. – P. 1152-1154.
5. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness / O.J. McElvaney, N.L. McEvoy, O.F. McElvaney [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2020. – Vol. 202, N 6. – P. 812-821.
6. Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm / P.A. Mudd, J.C. Crawford, J.S. Turner [et al.] // Science advances. – 2020. – Vol. 6, N 50. – P. eabe3024.
7. Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents / L.R. Feldstein, E.B. Rose, S.M. Horwitz [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, N 4. – P. 334-346.
8. Predicting coronary artery aneurysms in Kawasaki disease at a North American Center: an assessment of baseline z scores / M.B.F. Son, K. Gauvreau, S. Kim [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2017. – Vol. 6, N 6. – P. e005378.

9. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 / E. Whittaker, A. Bamford, J. Kenny [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 324, N 3. – P. 259-269.
10. Yeung R.S. Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki syndrome spectrum? / R.S. Yeung, P.J. Ferguson // J. Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130. – P. 5681-5684.
11. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 / C.R. Consiglio, N. Cotugno, F. Sardu [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 183, N 4. – P. 968-981.
12. Tang N. Response to 'Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19' (JTH-2020-00483) / N. Tang // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18. – P. 2065-2066.
13. The HScore for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, calculated without a marrow biopsy, is consistently low in patients with COVID-19 / Loscocco, G.G., Malandrino, D., Barchiesi, S. [et al.] // International Journal of Laboratory Hematology. – 2020. – Vol. 42, N 6. – P. e270-e273.
14. Leverenz D.L. Is the HScore useful in COVID-19? / D.L. Leverenz, T.K. Tarrant // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P. e83.
15. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with COVID-19 / L. Bowles, S. Platton, N. Yartey [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, N 3. – P. 288-290.
16. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? / K.M.J. Devreese, E.A. Linskens, D. Benoit [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol. 18. – P. 2191-2201.

17. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? / V. Siguret, S. Voicu, M. Neuwirth [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 195. – P. 74-76.
18. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans / S.E. Fox, A. Akmatbekov, J.L. Harbert [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2020. – Vol. 8, N 7. – P. 681-686.
19. Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19 / L. Quintana-Castanedo, M. Feito-Rodríguez, C. Fernández-Alcalde [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34, N 12. – P. e764-e766.
20. Varrassi Images in practice: painful cutaneous vasculitis in a SARS-CoV-2 IgG-positive child / A. Papa, A.M. Salzano, M.T., G. Di Dato // *Pain Ther*. – 2020. – Vol. 9. – P. 805-807.
21. Pediatric inflammatory multisystem syndrome with central nervous system involvement and hypocomplementemia following SARS-COV-2 infection / T. Regev, M. Antebi, D. Eytan [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2020. – Vol. 39(8). – P. e206-e207.
22. Carfi A. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi // *JAMA*. – 2020. – Vol. 324. – P. 603-605.
23. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry / C.M. Romero-Sánchez, I. Díaz-Maroto, E. Fernández-Díaz [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 95, N 8. – P. e1060-e1070.
24. Guillain-Barré syndrome: the first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: more to come with myositis in the offing / M.C. Dalakas // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. – 2020. – Vol. 7. – P. e781.
25. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic / D.J. Clauw, W. Häuser, S.P. Cohen, M.-A. Fitzcharles // *Pain*. – 2020. – Vol. 161. – P. 1694-1697.
26. Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology / E. Mantovani Cardoso, J. Hundal, D. Feterman, J. Magaldi // *Clin. Rheumatol*. – 2020. – Vol. 39. – P. 2811-2815.
27. Sarcoid-like reaction in a patient recovering from coronavirus disease 19 pneumonia / S. Behbahani, J.O. Baltz, R. Droms [et al.] // *JAAD Case Reports*. – 2020. – Vol. 6, N 9. – P. 915.
28. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases / C. Galván Casas, A.C.H.G. Catala, G. Carretero Hernández [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2020. – Vol. 183, N 1. – P. 71-77.
29. Crowson A.N. Idiopathic perniosis and its mimics: a clinical and histological study of 38 cases / A.N. Crowson, C.M. Magro // *Hum. Pathol*. – 1997. – Vol. 28. – P. 478-484.
30. Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic / A. Herman, C. Peeters, A. Verroken [et al.] // *JAMA dermatology*. – 2020. – Vol. 156, N 9. – P. 998-1003.
31. Reply to: "Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak" / G. Ruggiero, F. Arcangeli, T. Lotti [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – Vol. 83, N 3. – P. e237-e239.
32. Retiform purpura as a dermatological sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19) coagulopathy / X. Bosch-Amate, P. Giavedoni, S. Podlipnik [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34, N 10. – P. e548-e549.
33. Atypical erythema nodosum in a patient with COVID-19 pneumonia / L. Ordieres-Ortega, N. Toledo-Samaniego, A. Parra-Virto [et al.] // *Dermatologic Therapy*. – 2020.
34. Kalner S. Periorbital erythema as a presenting sign of COVID-19 / S. Kalner, I.J. Vergilis // *JAAD Case Reports*. – 2020. – Vol. 6. – P. 996-998.
35. Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet's syndrome / B. Taşkın, S. Vural, E. Altuğ [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – Vol. 34, N 10. – P. e534-e535.
36. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study / L. Tan, Q. Wang, D. Zhang [et al.] // *Signal transduction and targeted therapy*. – 2020. – Vol. 5, N 1. – P. 1-3.
37. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients / Y. Yachou, A. El Idrissi, V. Belapasov, S. Ait Benali // *Neurol. Sci*. – 2020. – Vol. 41. – P. 2657-2669.
38. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19 / P. Perrin, N. Collongues, S. Baloglu [et al.] // *European journal of neurology*. – 2021. – Vol. 28, N 1. – P. 248-258.
39. Willison H.J. Guillain-Barré syndrome / H.J. Willison, B.C. Jacobs, P.A. van Doorn // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – P. 717-727.
40. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases / S. Abu-Rumeileh, A. Abdelhak, M. Foschi [et al.] // *J. Neurol*. – 2021. – Vol. 268. – P. 1133-1170.
41. Myasthenia Gravis associated with SARS-CoV-2 infection / D.A. Restivo, D. Centonze, A. Alesina, R. Marchese-Ragona // *Ann. Intern. Med*. – 2020. – Vol. 173. – P. 1027-1028.
42. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery / Y.M. Zhao, Y.M. Shang, W.B. Song [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 25. – P. 100463.
43. Rapid onset honeycombing fibrosis in spontaneously breathing patient with COVID-19 / M. Combet, A. Pavot, L. Savale [et al.] // *Eur. Respir. J*. – 2020. – Vol. 56. – P. 2001808.
44. Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series / A.W. Flikweert, M.J. Grootenboers, D.C. Yick [et al.] // *Journal of critical care*. – 2020. – Vol. 59. – P. 149-155.
45. Glucocorticoid treatment of suspected organizing pneumonia after H7N9 infection: a case report / H. Liu, J. Li, M. Chen, J. Su // *Medicine*. – 2019. – Vol. 98. – P. e16839.
46. Oleynick C. Symptoms of Pleurisy as the initial presentation of COVID-19 / C. Oleynick // *Am. J. Case Rep*. – 2020. – Vol. 21. – P. e925775.
47. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection / A. Lala, K.W. Johnson, J.L. Januzzi [et al.] // *Journal of the American college of cardiology*. – 2020. – Vol. 76, N 5. – P. 533-546.
48. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases / D. Lindner, A. Fitzek, H. Bräuninger [et al.] // *JAMA cardiology*. – 2020. – Vol. 5, N 11. – P. 1281-1285.
49. Myocyte-Specific Upregulation of ACE2 in Cardiovascular Disease: Implications for SARS-CoV-2-Mediated Myocarditis / N.R. Tucker, M. Chaffin, K.C. Bedi Jr [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, N 7. – P. 708-710.
50. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions / C. Tschöpe, E. Ammirati, B. Bozkurt [et al.] // *Nature Reviews Cardiology*. – 2020. – P. 1-25.
51. Yancy C.W. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the heart-is heart failure the next chapter? / C.W. Yancy, G.C. Fonarow // *JAMA Cardiol*. – 2020. – Vol. 5. – P. 1216-1217.
52. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19 / M.R. Dweck, A. Bularga, R.T. Hahn [et al.] // *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 21, N 9. – P. 949-958.

53. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule / A. Werion, L. Belkhir, M. Perrot [et al.] // *Kidney international*. – 2020. – Vol. 98, N 5. – P. 1296-1307.

54. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study / A. Lania, M.T. Sandri, M. Cellini [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 2020. – Vol. 183, N 4. – P. 381-387.

55. Chen M. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study / M. Chen, W. Zhou, W. Xu // *Thyroid*. – 2021. – Vol. 31. – P. 8-11.

56. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report / M. Heidarpour, M. Vakhshoori, S. Abbasi [et al.] // *J. Med. Case Rep*. – 2020. – Vol. 14. – P. 134.

57. De-Madaria E. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality / E. de-Madaria, G. Capurso // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. – 2021. – Vol. 18. – P. 3-4.

58. Ozturker Z.K. Conjunctivitis as sole symptom of COVID-19: a case report and review of literature / Z.K. Ozturker // *Eur. J. Ophthalmol*. – 2021. – Vol. 93. – P. 139-140.

59. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interaction and molecular mechanisms / M.K. Smatti, F.S. Cyprian, G.K. Nasrallah [et al.] // *Viruses*. – 2019. – Vol. 11, N 8. – P. 762.

60. Pulling at the heart: COVID-19, race/ethnicity and ongoing disparities / P. Chin-Hong, K.M. Alexander, N. Haynes, M.A. Albert // *Nat. Rev. Cardiol*. – 2020. – Vol. 17. – P. 533-535.

61. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum / S.P. Weisberg, T.J. Connors, Y. Zhu [et al.] // *Nature immunology*. – 2021. – Vol. 22, N 1. – P. 25-31.

62. Cavounidis A. Multisystem inflammatory syndrome in children: getting to the heart of the matter / A. Cavounidis, J. Alderson, M. Quastel // *Nat. Rev. Immunol*. – 2020. – Vol. 20. – P. 520.

63. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2 / C. Diorio, S.E. Henrickson, L.A. Vella [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol. 130, N 11.

64. Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China / Q. Hu, H. Guan, Z. Sun [et al.] // *European journal of radiology*. – 2020. – Vol. 128. – P. 109017.

65. Williams F.M.K. COVID-19 and chronic fatigue / F.M.K. Williams, N., Muirhead, C. Pariante // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – P. m2922.

References

1. Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J. & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*, 324, 782-793.

2. Rouse, B. T. & Sehrawat, S. (2010). Immunity and immunopathology to viruses: what decides the outcome? *Nat. Rev. Immunol.*, 10, 514-526.

3. Ware, L. B. (2020). Physiological and biological heterogeneity in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 8, 1163-1165.

4. Sinha, P., Matthay, M. A. & Calfee, C. S. (2020). Is a 'Cytokine Storm' relevant to COVID-19? *JAMA Intern. Med.*, 180, 1152-1154.

5. McElvaney, O. J., McEvoy, N. L., McElvaney, O. F., Carroll, T. P., Murphy, M. P., Dunlea, D. M., ... & McElvaney, N. G. (2020). Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 202(6), 812-821.

6. Mudd, P. A., Crawford, J. C., Turner, J. S., Souquette, A., Reynolds, D., Bender, D., ... & Ellebedy, A. H. (2020). Distinct inflammatory profiles distinguish COVID-19 from influenza with limited contributions from cytokine storm. *Science advances*, 6(50), eabe3024.

7. Feldstein, L. R., Rose, E. B., Horwitz, S. M., Collins, J. P., Newhams, M. M., Son, M. B. F., ... & Randolph, A. G. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in US children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 334-346.

8. Son, M. B. F., Gauvreau, K., Kim, S., Tang, A., Dedeoglu, F., Fulton, D. R., ... & Newburger, J. W. (2017). Predicting coronary artery aneurysms in Kawasaki disease at a North American Center: an assessment of baseline z scores. *Journal of the American Heart Association*, 6(6), e005378.

9. Whittaker, E., Bamford, A., Kenny, J., Kaforou, M., Jones, C. E., Shah, P., ... & Levin, M. (2020). PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with

a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*, 324(3), 259-269.

10. Yeung, R. S. & Ferguson, P. J. (2020). Is multisystem inflammatory syndrome in children on the Kawasaki syndrome spectrum? *J. Clin. Invest.*, 130, 5681-5684

11. Consiglio, C. R., Cotugno, N., Sardh, F., Pou, C., Amodio, D., Rodriguez, L., ... & CACTUS Study Team. (2020). The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*, 183(4), 968-981.

12. Tang, N. (2020). Response to 'Lupus anticoagulant is frequent in patients with COVID-19' (JTH-2020-00483). *J. Thromb. Haemost.*, 18, 2065-2066

13. Loscocco, G. G., Malandrino, D., Barchiesi, S., Berni, A., Poggese, L., Guglielmelli, P., & Vannucchi, A. M. (2020). The HScore for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, calculated without a marrow biopsy, is consistently low in patients with COVID-19. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42(6), e270-e273.

14. Leverenz, D. L. & Tarrant, T. K. (2020). Is the HScore useful in COVID-19? *Lancet* 395, e83.

15. Bowles, L., Platten, S., Yartey, N., Dave, M., Lee, K., Hart, D. P., ... & MacCallum, P. (2020). Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, 383(3), 288-290.

16. Devreese, K. M. J., Linskens, E. A., Benoit, D. & Peperstraete, H. (2020). Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? *J. Thromb. Haemost.*, 18, 2191-2201.

17. Siguret, V., Voicu, S., Neuwirth, M., Delrue, M., Gayat, E., Stéphanian, A., & Mégarbane, B. (2020). Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients?. *Thrombosis Research*, 195, 74-76.

18. Fox, S. E., Akmatbekov, A., Harbert, J. L., Li, G., Brown, J. Q., & Vander Heide, R. S. (2020). Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(7), 681-686.

19. Quintana-Castanedo, L., Feito-Rodríguez, M., Fernández-Alcalde, C., Granados-Fernández, M., Montero-Vega, D., Mayor-Ibarguren, A., & de Lucas-Laguna, R. (2020). Concurrent chilblains and retinal vasculitis in a child with COVID-19. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(12), e764-e766.
20. Papa, A., Salzano, A. M., Di Dato, M. T. & Varrassi, G. (2020). Images in practice: painful cutaneous vasculitis in a SARS-CoV-2 IgG-positive child. *Pain Ther.* 9, 805-807.
21. Regev, T., Antebi, M., Eytan, D., Shachor-Meyouhas, Y., Ilivitzki, A., Aviel, Y. B., & Ben-Ari, J. (2020). Pediatric inflammatory multisystem syndrome with central nervous system involvement and hypocomplementemia following SARS-COV-2 infection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 39(8), e206-e207.
22. Carfi, A., Bernabei, R. & Landi, F. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 324, 603-605.
23. Romero-Sánchez, C. M., Díaz-Maroto, I., Fernández-Díaz, E., Sánchez-Larsen, Á., Layos-Romero, A., García-García, J., ... & Segura, T. (2020). Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *Neurology*, 95(8), e1060-e1070.
24. Dalakas, M. C. (2020). Guillain-Barré syndrome: the first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: more to come with myositis in the offing. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, 7, e781.
25. Clauw, D. J., Häuser, W., Cohen, S. P. & Fitzcharles, M.-A. (2020). Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*, 161, 1694-1697.
26. Mantovani Cardoso, E., Hundal, J., Feterman, D. & Magaldi, J. (2020). Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and COVID-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *Clin. Rheumatol.*, 39, 2811-2815.
27. Behbahani, S., Baltz, J. O., Droms, R., Deng, A. C., Amano, S. U., Levin, N. A., ... & Wiss, K. (2020). Sarcoid-like reaction in a patient recovering from coronavirus disease 19 pneumonia. *JAAD Case Reports*, 6(9), 915.
28. Galván Casas, C., Catala, A. C. H. G., Carretero Hernández, G., Rodríguez-Jiménez, P., Fernández-Nieto, D., Rodríguez-Villa Lario, A., ... & García-Doval, I. (2020). Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*, 183(1), 71-77.
29. Crowson, A. N. & Magro, C. M. (1997). Idiopathic perniosis and its mimics: a clinical and histological study of 38 cases. *Hum. Pathol.* 28, 478-484.
30. Herman, A., Peeters, C., Verroken, A., Tromme, I., Tennstedt, D., Marot, L., ... & Baeck, M. (2020). Evaluation of chilblains as a manifestation of the COVID-19 pandemic. *JAMA dermatology*, 156(9), 998-1003.
31. Ruggiero, G., Arcangeli, F., Lotti, T., Ametrano, O., Ruggiero, C., Cucchiara, S., & Oliva, S. (2020). Reply to: "Characterization of acute acro-ischemic lesions in non-hospitalized patients: a case series of 132 patients during the COVID-19 outbreak". *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(3), e237-e239.
32. Bosch-Amate, X., Giavedoni, P., Podlipnik, S., Andreu-Febrer, C., Sanz-Beltran, J., Garcia-Herrera, A., ... & Mascaró, J. M. (2020). Retiform purpura as a dermatological sign of coronavirus disease 2019 (COVID-19) coagulopathy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(10), e548-e549.
33. Ordieres-Ortega, L., Toledo-Samaniego, N., Parra-Virto, A., Fernández-Carracedo, E., Lavilla-Olleros, C., & Demelo-Rodríguez, P. (2020). Atypical erythema nodosum in a patient with COVID-19 pneumonia. *Dermatologic Therapy*.
34. Kalner, S. & Vergilis, I. J. (2020). Periorbital erythema as a presenting sign of COVID-19. *JAAD Case Reports*, 6, 996-998.
35. Taşkın, B., Vural, S., Altuğ, E., Demirkesen, C., Kocatürk, E., Çelebi, İ., ... & Alper, S. (2020). Coronavirus 19 presenting with atypical Sweet's syndrome. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 34(10), e534-e535.
36. Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., ... & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-3.
37. Yachou, Y., El Idrissi, A., Belapasov, V. & Ait Benali, S. (2020). Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol. Sci.*, 41, 2657-2669.
38. Perrin, P., Collongues, N., Baloglu, S., Bedo, D., Bassand, X., Lavaux, T., ... & Caillard, S. (2021). Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19. *European journal of neurology*, 28(1), 248-258.
39. Willison, H. J., Jacobs, B. C. & van Doorn, P. A. (2016). Guillain-Barré syndrome. *Lancet*, 388, 717-727.
40. Abu-Rumeileh, S., Abdelhak, A., Foschi, M., Tumani, H. & Otto, M. (2021). Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J. Neurol.*, 268, 1133-1170.
41. Restivo, D. A., Centonze, D., Alesina, A. & Marchese-Ragona, R. (2020). Myasthenia Gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann. Intern. Med.*, 173, 1027-1028.
42. Zhao, Y. M., Shang, Y. M., Song, W. B., Li, Q. Q., Xie, H., Xu, Q. F., ... & Xu, A. G. (2020). Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*, 25, 100463.
43. Combet, M., Pavot, A., Savale, L., Humbert, M. & Monnet, X. (2020). Rapid onset honeycombing fibrosis in spontaneously breathing patient with COVID-19. *Eur. Respir. J.*, 56, 2001808.
44. Flikweert, A. W., Grootenboers, M. J., Yick, D. C., du Mée, A. W., van der Meer, N. J., Rettig, T. C., & Kant, M. K. (2020). Late histopathologic characteristics of critically ill COVID-19 patients: Different phenotypes without evidence of invasive aspergillosis, a case series. *Journal of critical care*, 59, 149-155.
45. Liu, H., Li, J., Chen, M. & Su, J. (2019). Glucocorticoid treatment of suspected organizing pneumonia after H7N9 infection: a case report. *Medicine*, 98, e16839.
46. Oleynick, C. (2020). Symptoms of Pleurisy as the initial presentation of COVID-19. *Am. J. Case Rep.*, 21, e925775.
47. Lala, A., Johnson, K. W., Januzzi, J. L., Russak, A. J., Paranjpe, I., Richter, F., ... & Mount Sinai COVID Informatics Center. (2020). Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Journal of the American college of cardiology*, 76(5), 533-546.
48. Lindner, D., Fitzek, A., Bräuninger, H., Aleshcheva, G., Edler, C., Meissner, K., ... & Westermann, D. (2020). Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA cardiology*, 5(11), 1281-1285.
49. Tucker, N. R., Chaffin, M., Bedi Jr, K. C., Papangeli, I., Akkad, A. D., Arduini, A., ... & Ellinor, P. T. (2020). Myocyte-Specific Upregulation of ACE2 in Cardiovascular Disease: Implications for SARS-CoV-2-Mediated Myocarditis. *Circulation*, 142(7), 708-710.
50. Tschöpe, C., Ammirati, E., Bozkurt, B., Caforio, A. L., Cooper, L. T., Felix, S. B., ... & Van Linthout, S. (2020). Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nature Reviews Cardiology*, 1-25.
51. Yancy, C. W. & Fonarow, G. C. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the heart-is heart failure the next chapter? *JAMA Cardiol.*, 5, 1216-1217.
52. Dweck, M. R., Bularga, A., Hahn, R. T., Bing, R., Lee, K. K., Chapman, A. R., ... & Haugaa, K. (2020). Global evaluation of

echocardiography in patients with COVID-19. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*, 21(9), 949-958.

53. Werion, A., Belkhir, L., Perrot, M., Schmit, G., Aydin, S., Chen, Z., ... & Vancraeynest, D. (2020). SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney international*, 98(5), 1296-1307.

54. Lania, A., Sandri, M. T., Cellini, M., Mirani, M., Lavezzi, E., & Mazziotti, G. (2020). Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *European journal of endocrinology*, 183(4), 381-387.

55. Chen, M., Zhou, W. & Xu, W. (2021). Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid*, 31, 8-11.

56. Heidarpour, M., Vakhshoori, M., Abbasi, S., Shafie, D. & Rezaei, N. (2020). Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: a case report. *J. Med. Case Rep.*, 14, 134.

57. de-Madaria, E. & Capurso, G. (2021). COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 18, 3-4.

58. Ozturker, Z. K. (2021). Conjunctivitis as sole symptom of COVID-19: a case report and review of literature. *Eur. J. Ophthalmol.*, 93, 139-140.

59. Smatti, M. K., Cyprian, F. S., Nasrallah, G. K., Al Thani, A. A., Almishal, R. O., & Yassine, H. M. (2019). Viruses and autoimmunity:

a review on the potential interaction and molecular mechanisms. *Viruses*, 11(8), 762.

60. Chin-Hong, P., Alexander, K. M., Haynes, N. & Albert, M. A. (2020). Pulling at the heart: COVID-19, race/ethnicity and ongoing disparities. *Nat. Rev. Cardiol.*, 17, 533-535.

61. Weisberg, S. P., Connors, T. J., Zhu, Y., Baldwin, M. R., Lin, W. H., Wontakal, S., ... & Farber, D. L. (2021). Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nature immunology*, 22(1), 25-31.

62. Cavounidis, A., Alderson, J. & Quastel, M. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children: getting to the heart of the matter. *Nat. Rev. Immunol.*, 20, 520.

63. Diorio, C., Henrickson, S. E., Vella, L. A., McNerney, K. O., Chase, J., Burudpakdee, C., ... & Bassiri, H. (2020). Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *The Journal of clinical investigation*, 130(11).

64. Hu, Q., Guan, H., Sun, Z., Huang, L., Chen, C., Ai, T., ... & Xia, L. (2020). Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *European journal of radiology*, 128, 109017.

65. Williams, F. M. K., Muirhead, N. & Pariante, C. (2020). COVID-19 and chronic fatigue. *BMJ*, 370, m2922.

FEATURES OF IMMUNO-DEPENDENT MANIFESTATIONS AT COVID-19

V.S. Kopcha

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. Today, immune manifestations in patients with COVID-19 are generally accepted. There are about 3,000 cases in the literature involving more than 70 different systemic and organ-specific SARS-CoV-2-associated disorders. Although inflammation caused by SARS-CoV-2 is predominantly focused on the respiratory system, some patients may develop an abnormal inflammatory response involving extrapulmonary tissue. The symptoms associated with this over-immune response are very varied and may resemble some autoimmune or inflammatory diseases. Moreover, clinical phenotypic traits are probably due primarily to the age, sex and ethnicity of the patient. The degree of these changes is also very diverse – from benign and self-limiting to life-threatening systemic syndromes. So far, the pathogenesis of these manifestations is extremely poorly understood. However, some are known to occur within the first 2 weeks of SARS-CoV-2 infection, while others occur in the late post-infection stage or even in asymptomatic patients. Because the body of evidence consists mainly of a series of cases and uncontrolled studies, diagnostic and therapeutic

decisions are often based on little experience and expert opinion. Additional research is needed to learn about the mechanisms of development of these manifestations and to apply the acquired knowledge to enable early diagnosis and optimal therapy.

Key words: COVID-19, immune disorders, systemic and organ-specific manifestations.

Відомості про автора:

Копча Василь Степанович – д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Information about the author:

Kopcha V.S. – MD, Professor of the Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Diseases Department, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: kopcha@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-3733>

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 26.04.2021 р.