

Патогенез дыхательной недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19)

Н. П. Александрова^{✉1}

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторе

Нина Павловна Александрова,
SPIN-код: 4994-4591,
Scopus AuthorID: 56249021000,
ORCID: 0000-0002-5564-161X,
e-mail: naleks54@yandex.ru

Для цитирования:

Александрова, Н. П.
(2020) Патогенез дыхательной недостаточности при коронавирусной болезни (COVID-19). *Интегративная физиология*, т. 1, № 4, с. 285–293.
DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-285-293

Получена 8 сентября 2020;
прошла рецензирование
6 октября 2020;
принята 19 октября 2020.

Права: © Автор (2020).
Опубликовано Российским
государственным педагогическим
университетом им. А. И. Герцена.
Открытый доступ на условиях
лицензии CC BY-NC 4.0.

Аннотация. В обзоре представлены результаты экспериментальных и клинических исследований и наблюдений, позволяющие сделать выводы о причинах и механизмах развития острой дыхательной недостаточности при тяжелом течении COVID-19. Приводятся общие сведения о коронавирусе SARS-CoV-2 в сравнении с вирусами MERS-CoV и SARS-CoV. Рассматривается роль ангиотензинпревращающего фермента 2 в патогенезе COVID-19, рассматриваются механизмы развития острого респираторного дистресс-синдрома и гипоксемии, неблагоприятные последствия гиперцитокинемии (цитокинового шторма), предполагаемый нейрогенный механизм дыхательной недостаточности. Подчеркивается, что неблагоприятные процессы, которые происходят в легких больных COVID-19, вызваны не столько прямым действием вируса, сколько гиперреактивностью иммунной системы. Приводятся данные о роли в развитии дыхательной недостаточности при COVID-19 способности SARS-CoV-2 к нейроинвазии, приводящей к распространению инфекции на ствол мозга и структуры дыхательного центра. В заключение на основании литературных данных делается вывод о том, что патогенез дыхательной недостаточности при COVID-19 имеет множественные причины и характеризуется диффузным и экссудативным поражением альвеол, ухудшением вентиляционно-перфузионных отношений, развитием фиброзов, образованием тромбов, гипоксемией. Подчеркивается, что исследование центральных, нейрогенных механизмов дыхательной недостаточности и анализ их корреляции с неврологическими симптомами способствуют более глубокому пониманию патогенеза COVID-19 и могут иметь существенное значение для профилактики и лечения респираторной недостаточности, вызванной SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, цитокиновый шторм.

Pathogenesis of respiratory failure in coronavirus disease (COVID-19)

N. P. Aleksandrova✉¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Author

Nina P. Aleksandrova,
SPIN: 4994-4591,
Scopus AuthorID: 56249021000,
ORCID: 0000-0002-5564-161X,
e-mail: naleks54@yandex.ru

For citation:

Aleksandrova, N. P.
(2020) Pathogenesis of respiratory failure in coronavirus disease (COVID-19). *Integrative Physiology*, vol. 1, no. 4, pp. 285–293.
DOI: 10.33910/2687-1270-2020-1-4-285-293

Received 8 September 2020;
reviewed 6 October 2020;
accepted 19 October 2020.

Copyright: © The Author (2020).
Published by Herzen State Pedagogical University of Russia.
Open access under CC BY-NC License 4.0.

Abstract. The review presents the results of experimental and clinical studies and observations. It allows to draw conclusions about the causes and mechanisms of the development of acute respiratory failure in severe COVID-19. The paper compares SARS-CoV-2, MERS-CoV and SARS-CoV. It explores the role of angiotensin-converting enzyme 2 in the pathogenesis of COVID-19, the mechanisms of the development of acute respiratory distress syndrome and hypoxemia, the adverse consequences of hypercytokinemia (cytokine storm), and the neurogenic mechanism of respiratory failure. It is emphasized that the adverse processes in the lungs of patients with COVID-19 are caused not so much by the direct action of the virus, but, rather, by the hyperreactivity of the immune system. The paper also focuses on the ability of SARS-CoV-2 for neuroinvasion, which leads to the spread of infection to the brain stem and structures of the respiratory center.

Finally, based on the literature data, it is concluded that the pathogenesis of respiratory failure in COVID-19 has multiple causes and is characterized by diffuse and exudative damage to the alveoli, deterioration of ventilation-perfusion relations, development of fibrosis, thrombus formation, and hypoxemia. It is emphasized that the study of the central, neurogenic mechanisms of respiratory failure as well as their correlation with neurological symptoms contributes to a deeper understanding of the pathogenesis of COVID-19 and may be essential for the prevention and treatment of respiratory failure caused by SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, respiratory failure, acute respiratory distress syndrome, cytokine storm.

Введение

Коронавирусные инфекции являются наиболее распространенными в структуре сезонных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Известно четыре круглогодично циркулирующих коронавируса (HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1), вызывающих заболевания верхних дыхательных путей легкой и средней тяжести (Fehr, Perlman 2015). Эти вирусы не представляют большой угрозы для человека. Однако в 2002, 2012 и 2019 годах появились новые серотипы коронавирусов, вызывающие опасные инфекционные заболевания нижних отделов дыхательных путей. Это, соответственно, коронавирусы SARS-CoV (возбудитель атипичной пневмонии), MERS-CoV (возбудитель ближневосточного респираторного синдрома) и SARS-CoV-2 (возбудитель коронавирусного заболевания COVID-19). Геномный анализ показывает, что новый коронавирус SARS-CoV-2 является одноцепочечным РНК-содержащим вирусом, имеющим 79%-ную идентичность геномной последовательности с SARS-CoV (Gorbalenya et al. 2020; Yu et al. 2020).

Новый коронавирус относится к роду *Betacoronavirus* (Beta-CoV) и имеет II группу патогенности, так же как вирусы SARS-CoV и MERS-CoV. В клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации указано, что вирус передается воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Установлено, что SARS-CoV-2 характеризуется низкой устойчивостью в окружающей среде. Он погибает под воздействием ультрафиолета, дезинфекционных средств, при нагревании (до 40 °C в течение 1 часа и до 56 °C в течение 30 минут). На поверхности предметов вирус сохраняет жизнеспособность от 2 до 48 часов при температуре 18–25° C.

Инфицирование коронавирусом SARS-CoV-2 вызывает опасное острое инфекционное заболевание COVID-19. Распространение вируса в легкие, центральную нервную систему и систему кровообращения вызывает системные нарушения, которые могут привести к органопатиям и смерти больных COVID-19. Различают легкие, средние и тяжелые формы болезни. В тяжелых случаях развивается пневмония с клиническими проявлениями и симптомами,

аналогичными тем, которые характерны и для SARS-CoV, и для MERS-CoV (Huang et al. 2020). Однако, в отличие от SARS-CoV, пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, очень редко имеют выраженные симптомы со стороны верхних дыхательных путей. Это указывает на то, что клетки-мишени SARS-CoV-2 располагаются именно в нижних дыхательных путях. При тяжелой симптоматике характерным осложнением COVID-19 является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который может напрямую вести к дыхательной недостаточности, являющейся причиной смерти в 70 % смертельных случаев COVID-19. По мере прогрессирования болезни к вирусной инфекции подсоединяются вторичные бактериальные и грибковые инфекции (Chen et al. 2020). Кроме того, огромное высвобождение цитокинов клетками иммунной системы в ответ на вирусную или вторичную инфекции приводит к цитокиновому шторму и симптомам сепсиса, которые являются причиной смерти в 28 % смертельных случаев COVID-19 (Tay et al. 2020). При этом неконтролируемое воспаление вызывает полиорганное повреждение, ведущее к сердечной, печеночной и почечной недостаточности.

При заражении вирусом SARS-CoV-2 средний инкубационный период составляет 4–5 дней до появления первых симптомов. У пациентов с COVID-19 обычно наблюдаются жар и сухой кашель, реже — затрудненное дыхание, боль в мышцах и суставах, головная боль, головокружение, диарея, тошнота и кашель с кровью. Пик вирусной нагрузки при заражении SARS-CoV-2 достигается через 5–6 дней с момента появления симптомов заражения, т. е. значительно раньше, чем при инфицировании SARS-CoV, где пик вирусной нагрузки наблюдается примерно через 10 дней после появления симптомов. При тяжелом течении COVID-19 острый респираторный дистресс-синдром развивается в среднем уже через 8–9 дней после появления начальных симптомов (Tay et al. 2020).

Роль ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) в патогенезе COVID-19

Установлено, что проникновение SARS-CoV-2 в клетки человека опосредуется клеточными рецепторами АПФ2, который экспрессируется в эпителии дыхательных путей человека, паренхиме легких, эндотелии сосудов, клетках почек и клетках тонкой кишки (Donoghue et al. 2000; Hamming et al. 2004; Harmer et al. 2002). Как из-

вестно, АПФ и АПФ2 участвуют в регуляции активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Эти ферменты являются гомологами с разными ключевыми функциями в РААС. АПФ расщепляет ангиотензин I с образованием ангиотензина II, тогда как АПФ2 инактивирует ангиотензин II. АПФ2 — фермент, физиологически угнетающий активацию РААС, — является функциональным рецептором SARS-CoV-2. В респираторной системе основными клетками-мишенями для SARS-CoV-2 являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. После сборки вирионов они переходят в цитоплазматические вакуоли, которые мигрируют к мембране клетки и путем экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство. Однако SARS-CoV-2 не только использует АПФ2 для проникновения в клетку, он также угнетает его дальнейшую экспрессию, что приводит к прекращению его органопротективного действия. Сразу после рецепции и прикрепления вируса начинается процесс последовательного снижения концентрации АПФ2 на поверхности мембраны. Установлено, что коронавирусная инфекция снижает экспрессию АПФ2 в клетках легких (Kuba et al. 2005). Угнетение активности АПФ2 в легких обуславливает первичную инфильтрацию нейтрофилов в ответ на инфицирование и может привести к чрезмерному неконтролируемому накоплению освободившегося от ингибирования ангиотензина II и местной активации РААС, которая опосредует повреждение легочной ткани при коронавирусной инфекции, усиливая воспаление и проницаемость сосудов в дыхательных путях. Это предположение подтверждается результатами экспериментального исследования, проведенного на мышах, в котором было показано, что АПФ2 и рецептор ангиотензина II типа 2 (AT2) защищают от тяжелого острого повреждения легких, вызванного аспирацией кислоты или сепсисом, тогда как другие компоненты ренин-ангиотензиновой системы, включая АПФ, ангиотензин II и рецептор ангиотензина II типа 1a (AT1a), способствуют развитию заболевания, вызывая отек легких и ухудшая легочную функцию (Imai et al. 2005).

В экспериментах на животных показано, что ингибирование АПФ лизиноприлом, а также блокирование рецепторов ангиотензина лозартаном — препаратами, используемыми при лечении гипертонической болезни, — повышают экспрессию генов и активность АПФ2 в 5 раз и в 3 раза соответственно (Ferrario et al. 2005). В связи с этим фактом высказывалось предположение, что прием данных гипотензив-

ных препаратов может повысить риск заражения коронавирусной инфекцией, т. к. увеличение экспрессии этого фермента теоретически может привести к увеличению количества клеточных рецепторов АПФ2, т. е. к увеличению числа мишеней для вируса. Однако впоследствии было показано, что подобные эффекты не наблюдаются у человека при использовании терапевтических доз препаратов (Hamming et al. 2004), к тому же ингибирование АПФ при клиническом применении непосредственно не влияет на активность АПФ2 (Wu 2020). Предполагается, что блокада рецепторов ангиотензина будет иметь скорее протективный, чем негативный эффект в отношении риска развития тяжелых осложнений при COVID-19 (Sommerstein et al. 2020; Yang et al. 2020). Рассматривается возможность использования рекомбинантного белка АПФ2 для лечения дыхательных расстройств. Предполагается, что циркулирующий в крови рекомбинантный АПФ2, находясь в плазме крови, а не на поверхности клетки, может связываться с вирусом и таким образом уменьшать вирусную нагрузку на клетки.

Респираторный дистресс-синдром и гипоксемия

У большинства пациентов с тяжелым течением COVID-19 на первой неделе заболевания развивается пневмония, осложнением которой является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Синонимами респираторного дистресс-синдрома являются «шоковое», «влажное», «травматическое» легкое. ОРДС приводит к острой дыхательной недостаточности — патологическому состоянию, при котором не обеспечивается поддержание нормального газового состава крови либо оно достигается за счет более интенсивной работы аппарата внешнего дыхания, что приводит к снижению функциональных возможностей организма.

Несмотря на многообразие факторов, приводящих к ОРДС, в его основе лежат повреждения легочных структур (Chuchalin 2004). Повреждение эпителия альвеол вызывает выход фибрина и других белков в просвет альвеол и формирование вследствие этого гиалиновых мембран в альвеолах. Происходит утолщение аэрогематического барьера, затрудняется диффузия кислорода. Наблюдается также выход жидкости в альвеолярное пространство и нарушение сурфактантного слоя, выстилающего бронхиолы и альвеолы, что вызывает спадение альвеол. В результате часть легочного кровотока проходит по неventилируемым участкам

легких, шунтируется. Венозная кровь, притекающая к легким и попадающая в шунты, не изменяет свой газовый состав. На выходе из легких она встречается с кровью, оттекающей от нормально работающих альвеол. В результате смешивания этих двух потоков образуется артериальная кровь, напряжение кислорода в которой снижено из-за примеси венозной крови. Важно также отметить, что на начальной стадии COVID-19 PCO_2 артериальной крови, в отличие от PO_2 , остается на почти нормальном уровне (Baig 2020). Объяснить это может тот факт, что для CO_2 альвеолярный барьер является более проницаемым, чем для O_2 . Поэтому CO_2 удаётся диффундировать даже в альвеолы, заполненные жидкостью. Кроме того, компенсаторное увеличение частоты дыхания, которое часто наблюдается у пациентов на начальных стадиях заболевания, приводит к «вымыванию» CO_2 и развитию гипоксемии.

Заполнение альвеол жидкостью снижает воздушность легочной ткани. На снимках легких, полученных при компьютерной томографии грудной клетки больных COVID-19, эти повреждения проявляются в виде эффекта «матового стекла» (Chen et al. 2020). Здоровые легкие на снимке имеют черный цвет, при скоплении жидкости прозрачность легочной ткани уменьшается, поэтому эти участки легкого выглядят как мутные пятна. Симптом матового стекла, пропотевание, проявляется не только при инфицировании вирусами. Он может обнаруживаться и при пневмонии другого характера, при отеке легких, при сердечной недостаточности. Особенностью коронавирусной пневмонии является локализация этих очагов: чаще всего в нижних отделах, двусторонняя, периферическая (то есть ближе к грудной клетке).

Действие вируса вызывает также повышение проницаемости стенок легочных капилляров и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого. Развивается интерстициальный отек легких. Выход в интерстиций фибрина способствует фиброзированию легочной ткани, снижению ее эластичности. Вначале нормальная легочная ткань разрушается, а затем заменяется соединительной тканью. В результате в эластичной ткани образуются нерастяжимые участки, рубцы. Легкие становятся менее растяжимыми. Это увеличивает сопротивление дыханию и создает дополнительную нагрузку на дыхательные мышцы.

Таким образом, причиной тяжелой гипоксемии при COVID-19 является, прежде всего,

экссудативное и диффузное повреждение альвеол (Komorowski, Aberegg 2020), которое ведет к ухудшению перфузии легких; вносит свой вклад и гипоксическая вазоконстрикция. По мнению академика А. Г. Чучалина, те изменения легочной ткани, которые наблюдаются при COVID-19, — это скорее не пневмонии, а пневмониты с диффузным поражением альвеол и выпадением большого количества фибринов. Фиброзы легочной ткани, которые часто развиваются у пациентов, перенесших COVID-19, могут определяться рентгенологически даже через несколько месяцев после начала заболевания (Bateneva 2020).

Следует иметь в виду, что на газовый состав крови может оказывать влияние также мультиорганная недостаточность, которая развивается на поздней стадии COVID-19 (Leonard et al. 2018). Это повреждения надпочечников, поражение желудочно-кишечного тракта, нарушения коагуляции и метаболические нарушения.

Цитокиновый шторм

Наиболее актуальной проблемой при тяжелой форме коронавирусной инфекции COVID-19, протекающей с пневмонией и дыхательной недостаточностью, в настоящее время является гиперцитокинемия. Установлено, что неблагоприятные процессы, которые происходят в легких больных COVID-19, вызваны не прямым действием вируса, а гиперреактивностью иммунной системы. Интенсивность повреждения легких зависит не столько от интенсивности вирусной репродукции, сколько от неконтролируемой выработки провоспалительных цитокинов и чрезмерной инфильтрации тканей легкого клетками врожденного иммунитета. Именно с развитием цитокинового шторма, неконтролируемой воспалительной реакции, связаны летальные случаи этого заболевания. Цитокиновый шторм, или гиперцитокинемия, — это потенциально летальная реакция иммунной системы, характеризующаяся быстрой пролиферацией и повышенной активностью Т-клеток, макрофагов и естественных киллеров с высвобождением защитными клетками различных воспалительных цитокинов и химических медиаторов (Wong et al. 2017). Выработка большого количества медиаторов воспаления приводит к активации иммунных клеток и высвобождению последними новой порции медиаторов вследствие наличия неконтролируемой положительной обратной связи между этими процессами (Behrens et al. 2017). Возникает порочный круг, который вызывает разрушение тканей очага

воспаления, распространение реакции на соседние ткани, выход провоспалительных цитокинов в кровеносное русло. Воспаление приобретает системный, генерализованный характер, охватывая весь организм в целом.

Следствием развития цитокинового шторма является поликлональная активация клеток иммунной системы, т. е. потеря специфичности иммунитета, когда собственные клетки организма хозяина связываются противовирусными антигенами и уничтожаются в ходе дальнейшей реакции иммунного ответа. Разрушаются клетки неспецифического звена — нейтрофилы, высвобождается содержимое их гранул — протеолитические ферменты. Кроме того, при тяжелых инфекциях происходит гиперактивация системы комплемента — группы защитных белков, которые тоже являются протеолитическими ферментами. Они постоянно присутствуют в крови и участвуют в реализации иммунного ответа. При COVID-19 происходит слишком мощная активация системы комплемента, она становится сверхактивной и начинает воздействовать на собственные клетки организма. Протеолитические ферменты повреждают ткани, разрушают эритроциты и тромбоциты. Шведскими учеными из Уппсальского университета было установлено, что активация системы комплемента является ключевым механизмом образования тромбов при COVID-19. Причем основную роль при коронавирусной инфекции в этом процессе играет белок MBL — лектин. Исследования, проведенные в университетской больнице Уппсалы, показали, что у всех пациентов с тромбозом активность и уровни MBL были повышены (Eriksson et al. 2020). К настоящему времени установлено, что формирование внутри кровеносных сосудов сгустков крови, тромбов, является одним из самых распространенных осложнений при тяжелой форме COVID-19. Выброс большого количества биологически активных веществ при цитокиновом шторме приводит также к резкому повышению проницаемости мелких сосудов легких, накоплению транссудата в интерстиции и в альвеолах, к отеку альвеоло-капиллярной мембраны и нарушению газообмена. Развивается острый респираторный дистресс-синдром, приводящий к гипоксемии и дыхательной недостаточности.

Гиперреакция иммунной системы приводит к истощению работы иммунитета. В результате возникает вторичная реакция — иммунная недостаточность. Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных и микотических ин-

фекций респираторного тракта. При исследовании легких умерших больных COVID-19, которые длительное время находились на искусственной вентиляции, в 50 % случаев обнаруживается заполнение альвеол различного вида грибами, преимущественно плесневыми, т. е. развивается вторичная грибковая (микотическая) пневмония.

От состояния иммунной системы человека зависит тяжесть течения заболевания COVID-19. У молодых людей с сильным иммунитетом оно протекает, как правило, в легкой форме. У пожилых пациентов с ослабленным иммунитетом чаще наблюдается чрезмерная иммунная реакция на коронавирус, которая может привести к цитокиновому шторму и неблагоприятному исходу болезни.

Нейрогенный механизм дыхательной недостаточности при COVID-19

По мере изучения новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 появляется все больше свидетельств участия в развитии дыхательной недостаточности при COVID-19 центральной нервной системы (ЦНС) (Li et al. 2020; Manganeli et al. 2020; Wu et al. 2020). Результаты клинических наблюдений согласуются с предположениями о поражении ствола мозга и в особенности дыхательного центра. SARS-CoV-2 считается нейротропным вирусом. Установлено, что действие коронавирусов не всегда ограничивается дыхательными путями, они также могут проникать в ЦНС, вызывая неврологические нарушения. Получены данные, указывающие на то, что распространение инфекции на ствол мозга может играть существенную роль в дыхательной недостаточности и, возможно, в высокой смертности пациентов с COVID-19 (Manganeli et al. 2020). Эта гипотеза исходит из модельных экспериментов на животных, инфицированных другими коронавирусами, которые показали, что ствол мозга и особенно дыхательный центр серьезно поражены при коронавирусной инфекции (Li et al. 2020).

Способность к нейроинвазии была зарегистрирована почти для всех β -коронавирусов. Точный путь, по которому SARS-CoV или MERS-CoV попадает в ЦНС, до сих пор не идентифицирован. Получены первые доказательства прямого распространения и присутствия SARS-CoV-2 в тканях головного мозга человека (Paniz-Mondolfi et al. 2020). Предполагается, что проникновение вирусов в ЦНС и, как следствие, вызванные им нейропатические эффекты могут осуществляться за счет гематогенной диссеми-

нации и через эндотелиальные клетки церебральных сосудов. Однако большинство исследователей считают, что гематогенный или лимфатический пути распространения коронавирусной инфекции маловероятны, особенно на ранней стадии заражения (Ding et al. 2004; Gu et al. 2005; Xu et al. 2005). Гораздо больше доказательств того, что коронавирусы могут проникать в ЦНС через периферические нервные окончания по синаптическому пути (Li et al. 2012; 2013; Matsuda et al. 2004). Экспериментальные исследования показали, что SARS-CoV и MERS-CoV, а также другие коронавирусы человека могут достигать ЦНС через обонятельные нервы или блуждающий нерв (Li et al. 2020). Вполне возможно, что SARS-CoV-2, имеющий высокую степень структурного сходства с SARS-CoV и MERS-CoV, также может проникать в ЦНС через черепные нервы, тем более что большая часть пациентов с COVID-19 рано жалуется на anosmia и agnosia (Lechien et al. 2020).

Предполагается, что SARS-CoV-2 способен распространяться от механорецепторов и хеморецепторов легких и дыхательных путей через аксональный транспорт, вдоль языкоглоточного и блуждающего нервов к сердечно-сосудистому и респираторному центру продолговатого мозга и инфицировать нейроны комплекса пре-Бетцингера и дорсальной респираторной группы (ДРГ), которые входят в состав дыхательного центра (Baig 2020; Li et al. 2020; Smith et al. 1991). В экспериментах на животных было показано, что при интраназальном заражении коронавирусной инфекцией вирусные антигены обнаруживаются в стволе мозга, где инфицированные области включают ядро одиночного тракта (место расположения ДРГ) и амбигуальное ядро. К нейронам ДРГ поступает вся сенсорная информация от механорецепторов и хеморецепторов легких и дыхательных путей (Kalia, Mesulam 1980; Hadziefendic, Nahhiu 1999). В свою очередь, эфферентные волокна от амбигуального ядра и ядра одиночного тракта обеспечивают иннервацию дыхательных мышц и гладких мышц дыхательных путей и кровеносных сосудов. Такие нейроанатомические взаимосвязи указывают на то, что смерть зараженных животных или пациентов с COVID-19 в определенной мере может быть связана с дисфункцией сердечно-сосудистого и дыхательного центров в стволе мозга (Khan et al. 2020; Li et al. 2020).

Нарушение в работе ядер ствола мозга, участвующих в центральной регуляции дыхания, может объяснить потерю способности у многих пациентов с COVID-19 самостоятельно дышать

после отлучения от инвазивной искусственной вентиляции легких. Нейрогенным механизмом, направленным на борьбу с гипоксией в результате плохой диффузии O_2 через альвеолярный барьер, объясняется также увеличение частоты дыхания (Baig et al. 2020). У пациентов с COVID-19 через 8–14 дней после появления симптомов часто развивается дыхательная недостаточность со слабой гипоксемией и высокой частотой дыхания (до 38 циклов/мин), вызывающей гипоканию (Millan-Oñate et al. 2020). В качестве механизма увеличения частоты дыхания при COVID-19 рассматривается гипоксическая стимуляция хеморецепторов, вызывающая активацию дыхательных нейронов комплекса пре-Бетцгенга (Millan-Oñate et al. 2020; Román et al. 2020).

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что патогенез дыхательной недостаточности при COVID-19 имеет множественные причины и характеризуется диффузным и экссудативным поражением альвеол, ухудшением вентиляционно-перфузионных отношений, развитием фиброзов, образованием тромбов, гипоксемией. Кроме того, необходимо подчеркнуть, что исследование центральных, нейрогенных механизмов дыхательной недостаточности и выявление их корреляции с неврологическими симптомами открывают путь к более глубокому пониманию патогенеза COVID-19 и могут иметь существенное значение для профилактики и лечения респираторной недостаточности, вызванной SARS-CoV-2.

References

- Baig, A. M. (2020) Computing the effects of SARS-CoV-2 on respiration regulatory mechanisms in COVID-19. *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 11, no. 16, pp. 2416–2421. DOI: 10.1021/acscemneuro.0c00349 (In English)
- Baig, A. M., Khaleeq, A., Ali, U., Syeda, H. (2020) Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*, vol. 11, no. 7, pp. 995–998. DOI: 10.1021/acscemneuro.0c00122 (In English)
- Bateneva, T. (2020) Akademik Aleksandr Chuchalin rasskazal “RG” o tajnakh koronavirusa [Academician Alexander Chuchalin told “RG” about the secrets of the coronavirus]. *Rossiyskaya gazeta*, 19 April. [Online]. Available at: <https://rg.ru/2020/04/19/nauka-shag-za-shagom-otkryvaet-tajny-koronavirusa.html> (accessed 19.04.2020). (In Russian)
- Behrens, E. M, Koretzky, G. A. (2017) Review: Cytokine storm syndrome: Looking toward the precision medicine era. *Arthritis & Rheumatology*, vol. 69, no. 6, pp. 1135–1143. DOI: 10.1002/art.40071 (In English)
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X. et al. (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7 (In English)
- Chuchalin, A. G. (2004) Tyazhelyj ostryj respiratornyj sindrom [Severe acute respiratory syndrome (SARS)]. *Terapevticheskiy arhiv — Therapeutic Archive*, vol. 79, no. 3, pp. 5–11. (In Russian)
- Ding, Y., He, L., Zhang, Q. et al. (2004) Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *Journal of Pathology*, vol. 203, no. 2, pp. 622–630. DOI: 10.1002/path.1560 (In English)
- Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E. et al. (2000) A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research*, vol. 87, no. 5, pp. e1–e9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1 (In English)
- Eriksson, O., Hultström, M., Persson, B. et al. (2020) Mannose-binding lectin is associated with thrombosis and coagulopathy in critically ill COVID-19 patients. *Thrombosis and Haemostasis*. DOI: 10.1055/s-0040-1715835 (In English)
- Fehr, A. R., Perlman, S. (2015) Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: H. Maier, E. Bickerton, P. Britton (eds.). *Coronaviruses. Methods in molecular biology*. Vol. 1282. New York: Humana Press, 23 p. DOI: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1 (In English)
- Ferrario, C. M., Jessup, J., Chappell, M. C. et al. (2005) Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, vol. 111, no. 20, pp. 2605–2610. DOI: 10.1161/circulationaha.104.510461 (In English)
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. C. et al. (2020) The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, vol. 5, no. 4, pp. 536–544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z (In English)
- Gu, J., Gong, E., Zhang, B. et al. (2005) Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *Journal of Experimental Medicine*, vol. 202, no. 3, pp. 415–424. DOI: 10.1084/jem.20050828 (In English)
- Hadziefendic, S., Haxhiu, M. A. (1999) CNS innervation of vagal preganglionic neurons controlling peripheral airways: A transneuronal labeling study using pseudorabies virus. *Journal of Autonomic Nerve System*, vol. 76, no. 2-3, pp. 135–145. DOI: 10.1016/s0165-1838(99)00020-x (In English)

- Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. et al. (2004) Tissue distribution of ACE₂ protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology*, vol. 203, no. 2, pp. 631–637. DOI: 10.1002/path.1570 (In English)
- Harmer, D., Gilbert, M., Borman, R., Clark, K. L. (2002) Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Letters*, vol. 532, no. 1-2, pp. 107–110. DOI: 10.1016/S0014-5793(02)03640-2 (In English)
- Huang, C., Wang, Y., Li, X. et al. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5 (In English)
- Imai, Y., Kuba, K., Rao, S. et al. (2005) Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*, vol. 436, no. 7047, pp. 112–116. DOI: 10.1038/nature03712 (In English)
- Kalia, M., Mesulam, M. M. (1980) Brain stem projections of sensory and motor components of the vagus complex in the cat: II. Laryngeal, tracheobronchial, pulmonary, cardiac, and gastrointestinal branches. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 193, no. 2, pp. 467–508. DOI: 10.1002/cne.901930211 (In English)
- Khan, S., Ali, A., Siddique, R., Nabi, G. (2020) Novel coronavirus is putting the whole world on alert. *Journal of Hospital Infection*, vol. 104, no. 3, pp. 252–253. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.01.019 (In English)
- Komorowski, M., Aberegg, S. K. (2020) Using applied lung physiology to understand COVID-19 patterns. *British Journal of Anaesthesia*, vol. 125, no. 3, pp. 250–253. DOI: 10.1016/j.bja.2020.05.019 (In English)
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S. et al. (2005) A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*, vol. 11, no. 8, pp. 875–879. DOI: 10.1038/nm1267 (In English)
- Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siati, D. R. et al. (2020) Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *European Archive of Oto-Rhino-Laryngology*, vol. 277, no. 8, pp. 2251–2261. DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1 (In English)
- Leonard, E. M., Salman, S., Nurse, C. (2018) Sensory processing and integration at the carotid body tripartite synapse: Neurotransmitter functions and effects of chronic hypoxia. *Frontiers in Physiology*, vol. 9, article 225. DOI: 10.3389/fphys.2018.00225 (In English)
- Li, Y. C., Bai, W. Z., Hashikawa, T. (2020) The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, vol. 92, no. 6, pp. 552–555. DOI: 10.1002/jmv.25728 (In English)
- Li, Y. C., Bai, W. Z., Hirano, N. et al. (2012) Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: Ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Research*, vol. 163, no. 2, pp. 628–635. DOI: 10.1016/j.virusres.2011.12.021 (In English)
- Li, Y. C., Bai, W. Z., Hirano, N. et al. (2013) Neurotropic virus tracing suggests a membranous-coating-mediated mechanism for transsynaptic communication. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 521, no. 1, pp. 203–212. DOI: 10.1002/cne.23171 (In English)
- Manganelli, F., Vargas, M., Iovino, F. et al. (2020) Brainstem involvement and respiratory failure in COVID-19. *Neurological Sciences*, vol. 41, no. 6, pp. 1663–1665. DOI: 10.1007/s10072-020-04487-2 (In English)
- Matsuda, K., Park, C. H., Sunden, Y. et al. (2004) The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. *Veterinary Pathology*, vol. 41, no. 2, pp. 101–107. DOI: 10.1354/vp.41-2-101 (In English)
- Millan-Oñate, J., Millan, W., Mendoza, L. A. et al. (2020) Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a patient from Colombia after receiving chloroquine and clarithromycin. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, vol. 19, no. 1, article 16. DOI: 10.1186/s12941-020-00358-y (In English)
- Paniz-Mondolfi, A., Clare Bryce, Z., Grimes, R. E. (2020) Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Journal of Medical Virology*, vol. 92, no. 7, pp. 699–702. DOI: 10.1002/jmv.25915 (In English)
- Román, G. C., Spencer, P. S., Reis, J. et al. (2020) The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *Journal of the Neurological Sciences*, vol. 414, article 116884. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116884 (In English)
- Smith, J. C., Ellenberger, H. H., Ballanyi, K. et al. (1991) Pre-Bötzinger complex: A brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science*, vol. 254, no. 5032, pp. 726–729. DOI: 10.1126/science.1683005 (In English)
- Sommerstein, R., Kochen, M. M., Messerli, F. H., Gräni, Ch. (2020) Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers have a biphasic effect? *Journal of the American Heart Association*, vol. 9, no. 7, article e016509. DOI: 10.1161/JAHA.120.016509 (In English)
- Tay, M. Z., Poh, C. M., Renia, L. et al. (2020) The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, vol. 20, no. 6, pp. 363–374. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8 (In English)
- Wong, J. P., Viswanathan, S., Wang, M. et al. (2017) Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia. *Future Medicinal Chemistry*, vol. 9, no. 2, pp. 169–178. DOI: 10.4155/fmc-2016-0181 (In English)

- Wu, Y., Xu, X., Chen, Z. et al (2020) Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, Behavior, and Immunity*, vol. 87, pp. 18–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031 (In English)
- Xu, J., Zhong, S., Liu, J. et al. (2005) Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: Potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 41, no. 8, pp. 1089–1096. DOI: 10.1086/444461 (In English)
- Yang, G., Tan, Z., Zhou, L. et al. (2020) Effects of angiotensin II receptor blockers and ace (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: A single-center retrospective study. *Hypertension*, vol. 76, no. 1, pp. 51–58. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143 (In English)
- Yu, F., Du, L., Ojcius, D. M. et al. (2020) Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes and Infection*, vol. 22, no. 2, pp. 74–79. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.01.003 (In English)