

Етіологічні та імунопатогенетичні аспекти формування поліорганної недостатності при коронавірусній хворобі (COVID-19)

Т. В. Ащеулова^{id}^{A-F}, Н. М. Герасимчук^{id}^{*A-F}, О. А. Кочубей^{id}^{A-F}, У. С. Герасимчук^{id}^{A-F}

Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Епідемія COVID-19 вже увійшла до історії як надзвичайна ситуація міжнародного значення. Це пов'язано не тільки зі значним поширенням інфекції, але і з досить високою смертністю (нині у світі зафіксовано понад 6,5 мільйона смертей).

Мета роботи – проаналізувати, узагальнити та систематизувати відомості фахової літератури щодо вивчення патогенезу нової коронавірусної інфекції в організмі людини та визначення ключових змін, що відбуваються після проникнення вірусу SARS-CoV-2 в клітину; звернути увагу лікарів передусім на патогенетичні процеси, які перебігають в організмі хворого, та синдроми, симптомокомплекси, що визначають у процесі лікування.

Результати. У результаті огляду наукової літератури встановили, що пусковим механізмом у патогенезі коронавірусної інфекції є специфічна взаємодія вірусу та соматичної клітини. Основний шлях потрапляння вірусу SARS-CoV-2 в організм – рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2 (ACE2), який експресується не тільки в епітеліальних клітинах II типу альвеол, але і в клітинах нирок, серця, судин і шлунково-кишкового тракту, включаючи ендотеліоцити та перичити. Виявлено експресію ACE2-рецепторів у різних структурах і відділах головного мозку, на клітинах кон'юнктиви, лімби, рогівки та клітинах власної речовини. Крім того, ACE2-рецептори у великих кількостях виявлені в порожнині рота, на слинних залозах, мигдаликах і язика. Ці факти пояснюють можливість залучення різних органів і систем у разі розвитку мультиорганної недостатності.

Висновки. Під час розвитку поліорганних уражень мають значення два чинники: по-перше, безпосередню тропність вірусу та його навантаження, яке буде різним у кожного пацієнта; по-друге, розвиток імунітопосереджених реакцій на інфіковані клітини. За умов гіперімунного запалення, тобто під час розвитку «цитокінового шторму», прогресує гострий респіраторний дистрес-синдром і виникає поліорганна недостатність. Безпосередню участь у патофізіології цього процесу бере ушкодження ендотелію, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, порушення мікроциркуляції, а також периваскулярного запалення, яке посилює пошкодження ендотелію та може спричинити тромбоемболію.

Використання сучасних знань про імунітопатогенез COVID-19 допоможе оцінити ризик тяжкого перебігу інфекції та можливого виникнення ускладнень, що дасть змогу своєчасно призначити оптимальну патогенетичну терапію.

Ключові слова:
вірус SARS-CoV-2, рецептор ангіотензинперетворювального ферменту 2, ендотелію, інтерферон, цитокіни.

Запорізький медичний журнал.
2024. Т. 26, № 4(145).
С. 331-345

***E-mail:**
nino.gerasimchuk@gmail.com

Etiological and immunopathogenetic aspects of multiorgan failure development in coronavirus disease (COVID-19)

T. V. Ashcheulova, N. M. Herasymchuk, O. A. Kochubiei, U. S. Herasymchuk

The COVID-19 epidemic has already come to be seen as an emergency of international concern. This relates not only to the wide occurrence of the infection, but also to a fairly high mortality rate, currently more than 6.5 million deaths in the world.

The aim of this study was to analyze, generalize and systematize the currently available literary data on the study of the novel coronavirus infection pathogenesis in the human body and to determine key changes that occur after the SARS-CoV-2 penetration into cells. In this way to target physicians primarily based on the pathogenetic processes that occur in the human body, syndromes and symptom complexes that are observed in treatments.

Results. The article presents a literature review demonstrating that the specific interaction between the virus and somatic cells is the triggering mechanism for the pathogenesis of coronavirus infection. The main route for SARS-CoV-2 entry into the body is the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, which is expressed not only in type 2 alveolar epithelial cells, but also in cells of the kidney, heart, blood vessels and gastrointestinal tract, including endotheliocytes and pericytes. Expression of the ACE2 receptor has also been shown in various structures and parts of the brain, cells of the conjunctiva, limbus, cornea and cells of the substantia propria. A high expression of the ACE2 receptor has been found in the epithelial cells of the oral mucosa, salivary glands, tonsils and tongue. These factors explain a possible involvement of different organs and systems in the development of multiorgan failure.

Conclusions. In the development of multiorgan dysfunction, two components are important: first, direct cell tropism and viral load, that may be unique in each patient. Secondly, it is the development of immune-mediated reactions to infected cells. Under conditions of hyperimmune inflammation, that is, the development of cytokine storm, acute respiratory distress syndrome progresses, and multiple organ failure develops. Endothelial damage is directly involved in the pathophysiology of this process, that results in the development of endothelial dysfunction, disruption of microcirculation, as well as perivascular inflammation, which aggravates damage to the endothelium and can lead to thrombus formation.

The use of modern knowledge about the immunopathogenesis of COVID-19 would help to estimate the risk for severe infection and the possible development of complications, allowing for the timely implementation of effective pathogenetic therapy.

Keywords:
SARS-CoV-2 virus, receptor of angiotensin-converting enzyme 2, endothelium, interferon, cytokines.

Zaporozhye Medical Journal.
2024;26(4):331-345

Коронавіруси (CoV) – сімейство вірусів, що включає 40 видів РНК-вірусів, об'єднаних у дві підродини, які уражають людину та тварин. Розвиток тяжкого гострого респіраторного синдрому на фоні коронавірусу 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), що викликає коронавірусну хворобу 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19; Всесвітня організація охорони здоров'я, 12.02.2020), швидко спричинив пандемію [1,2]. Нова коронавірусна інфекція COVID-19 є одним із найскладніших викликів в останні кілька десятиліть, що постали перед фундаментальною та клінічною медициною. Це пов'язано не тільки зі значним поширенням інфекції, але і з досить високою смертністю, особливо хворих старших вікових груп, з частими ускладненнями та наслідками захворювання.

SARS-CoV-2 залишається світовою пандемією та актуальною проблемою у клініці внутрішніх хвороб, оскільки продовжує прогресувати через високу контагіозність та постійні мутації. З'являються агресивніші штами, що спричиняють тяжкий перебіг захворювання з поліорганими ураженнями та ранньою інвалідизацією [3].

Зміна навколишнього середовища, потепління клімату, збільшення густини населення та інші фактори спричиняють прогресування COVID-19, а висока міграційна активність населення зумовлює поширення коронавірусної інфекції в усьому світі.

За прогнозами Організації Об'єднаних Націй, до 2050 року населення планети досягне 9,7 мільярда людей. Це означає, що процеси міграції та урбанізації ще прискоряться [4]. Пандемія COVID-19 вже увійшла до історії як надзвичайна ситуація міжнародного значення, що станом на листопад 2022 року спричинила 6,6 мільйона смертей у світі [5].

COVID-19 – передусім гострий респіраторний синдром, але він також може спричинити дисфункцію багатьох органів і систем організму, включаючи серцево-судинну систему (ССС), головний мозок і периферичну нервову систему (ПНС), зумовити ураження шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози та нирок. Розвиток життя небезпечних ускладнень на тлі COVID-19 актуалізує необхідність вивчення патогенезу нової коронавірусної інфекції для надання раціональної медичної допомоги пацієнтам, особливо старшого віку. Як і раніше, нагальним є виявлення клінічних і біологічних предикторів тяжкості перебігу та летальності, що пов'язані з інфекцією COVID-19.

В умовах пандемії COVID-19 навіть найрозвиненіші в економічному й медичному аспектах країни мають чималі труднощі щодо контролю над поширенням і лікуванням цієї патології. Перед сучасною медичною спільнотою, крім власне захворювання COVID-19, нині постала нова проблема – так звана «епоха» постковідного синдрому, що є надзвичайно актуальною та потребує подальших досліджень [6].

Мета роботи

Проаналізувати, узагальнити та систематизувати відомості фахової літератури щодо вивчення патогенезу нової коронавірусної інфекції в організмі людини та визначення ключових змін, що відбуваються після проникнення вірусу SARS-CoV-2 в клітину; звернути

увагу лікарів передусім на патогенетичні процеси, які перебігають в організмі хворого, та синдроми, симптомокомплекси, що визначають у процесі лікування.

Структура вірусу SARS-CoV-2. Вірус є округлою плейоморфною вірусною частинкою діаметром 80–229 нм із ліпідною оболонкою, в яку вбудовані три структурні білки, що мають важливе патогенетичне значення. Рибонуклеїнова кислота (РНК), яка має спіральну симетрію, розташовується всередині нуклеопротеїну (N-білка), й обидві структури разом формують нуклеокапсид. N-білок за хімічною структурою є фосфорильованим білком, захищає РНК-вірус, зберігаючи його у стійкому стані всередині вірусної оболонки. При цьому велика кількість білків з'єднуються один з одним у довгу спіраль, обгортаючись і намотуючись на РНК [7].

S-білок розташовується на поверхні біліпідної оболонки вірусу як булавоподібні відростки, тому має назву спайковий білок (від англ. spikes – шип), що надає вірусу форму корони. S-білок за хімічною структурою – глікопротеїн, що створює тримери у формі пепломерів, які утворюють зубці корони завдовжки 10–25 нм. Ці протеїни коронавірусів визначили назву таксономічної групи вірусів і забезпечують проникнення вірусу до соматичної клітини. Частина шипа може розширюватися, приєднується до різних білків різних видів, що є на клітинах дихальних шляхів, інших органів і тканин різних систем людини, тобто визначають адгезію та потрапляння вірусу до клітини. Імовірно, мутація або кілька мутацій, що відбулися певний час тому, вплинули на еволюцію вірусу. Це створило умови для переходу його від рукокрилих на людину і визначило можливість шипам щільно зв'язуватися з клітинами людини [7,8].

Структурний S-білок (спайковий) містить субодиницю S1 та субодиницю S2 у кожному спайк-мономері на оболонці для зв'язування з клітинними рецепторами. Субодиниця S1 призначена для зв'язування з рецептором, складається з рецептор-зв'язувального домену (receptor binding domain, RBD), S2 – для злиття мембран, включає мембранозв'язувальний домен (membrane binding domain, MBD) [9,10].

У субодиниці S1 є ділянка безпосереднього контакту – рецептор-зв'язувальний мотив (receptor binding motif); включає два незалежні домени: N-термінальний (N-terminal domain) і C-термінальний (C-domain CD) [11]. Домен CD RBD S-білка HCoV розпізнає як конкретний для кожного виду HCoV специфічний рецептор клітини-хазяїна, який є основною мішенню для антитіл, що нейтралізують вірус [12,13]. Субодиниця S2 складається з набору білків: пептиду злиття (fusion peptide), гептадного повтору 1 (heptad repeat 1), гептадного повтору 2 (heptad repeat 2), трансмембранного домену (transmembrane domain), центральної спіралі (central helix), конекторного домену (connector domain, CD), цитоплазматичного хвоста (cytoplasmic tail) [14,15]. Вважають, що S-білок, зокрема його домен-зв'язувальний рецептор (RBD), може зазнавати конформаційних змін; це дає йому змогу уникати розпізнавання механізмами вродженого імунітету [16]. M-білок-мембранний – структурний білок, що знаходиться дещо глибше за спайковий білок, ближче до нуклеокапсиду, є трансмембранним

білком, за хімічною структурою – глікопротеїн. М-білок є частиною зовнішньої оболонки вірусу та забезпечує форму віріону [17].

Домен S1 SARS-CoV і SARS-CoV-2 містить майже 50 постійних амінокислот. Ідентифікація кількох ключових залишків (Gln493 і Asn501), що регулюють зв'язування домену рецептора SARS-CoV-2 з ангіотензинперетворювальним ферментом 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2), ще раз підтверджує: SARS-CoV-2 набув здатності передаватися від людини до людини.

Крім названих структурних білків, SARS-CoV-2 генерує низку неструктурних (допоміжних) білків, що відіграють важливу роль в активації запалення, пригніченні інтерферону (IFN) типу I, що включає IFN- α і IFN- β , та уникненні розпізнавання вірусу системою вродженого імунітету [18].

Патогенез нової коронавірусної інфекції та імунна відповідь. Пусковим механізмом у патогенезі при коронавірусній інфекції є специфічна взаємодія вірусу та соматичної клітини. Основний шлях проникнення вірусу SARS-CoV-2 до організму – ангіотензинперетворювальний фермент 2, що є рецептором для потрапляння вірусу до клітин-мішеней [19]. Проникнення SARS-CoV-2 до клітини-мішені починається зі специфічної взаємодії рецептор-зв'язувального домену першої субодиниці спайкового глікопротеїну вірусу (S1-RBD) з пептидазним доменом (peptidase domain, PD) клітинного рецептора ACE2. На відміну від вірусу SARS-CoV-1, вірус SARS-CoV-2 має більшу спорідненість до рецептора ACE2 [20], а також вищу реплікаційну активність [21], що зумовлює його більшу контагіозність порівняно з вірусом SARS-CoV-1.

Спочатку COVID-19 визначали як захворювання, що уражає дихальну систему. Втім, накопичений клінічний матеріал свідчить, що можливими мішенями для вірусу SARS-CoV-2 можуть бути й інші органи та системи. Це пов'язано з тим, що рецептори ACE2 експресуються не тільки в епітеліальних клітинах II типу альвеол, але й у клітинах нирок, серця, судин і шлунково-кишкового тракту [22,23], включаючи ендотеліоцити та періцити [24]. Показано також експресію ACE2-рецепторів у різних структурах і відділах головного мозку [25]. Крім того, ACE2-рецептори у великих кількостях виявлені в порожнині рота, на слинних залозах, мигдаликах і язика [26,27]. Показано, що ACE2-рецептор експресується також на клітинах кон'юнктиви, лімби, рогівки та клітинах власної речовини [28,29]. Ці факти пояснюють можливість залучення різних органів і систем у разі розвитку мультиорганної недостатності.

У пацієнтів із COVID-19 можна визначити різні рівні вірусного навантаження. Збільшення вірусного навантаження у групах ризику COVID-19 є характерною рисою епідемічного процесу. Імовірно, множинні зараження від осіб, котрі виділяють вірус, під час надання допомоги хворим на COVID-19 стали причиною високих титрів вірусу в медичних працівників; високе навантаження SARS-CoV-2 у дорослих і пацієнтів похилого віку є свідченням їхньої більшої сприйнятливості до вірусу [30].

Перед взаємодією SARS-CoV-2 з ACE2 відбувається розщеплення S-білка під дією ферменту фурину та клітинної трансмембранної серинової протеази 2 типу (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2) на

субодиниці S1 і S2 з приєднанням S1 до ACE2, дисоціацією комплексу RBD×PD-ACE2, вивільненням із S2 гідрофобного пептиду злиття (S2-FP), що індукує злиття вірусної та клітинної мембран, і нуклеокапсид проникає в цитоплазму клітини [19].

Використовуючи органели клітини-мішені, нова вірусна РНК транслюється з необхідними структурними білками, що зрештою спричиняє синтез нових віріонів SARS-CoV-2 та ураження нових клітин. Подія, що відбувається, S1 із ACE2 призводить до того, що S2 конформується і переходить від метастабільної форми до більш стабільної. Отже, зв'язування спайкового S-білка з рецептором ACE2 соматичної клітини є початковим етапом для адгезії та проникнення SARS-CoV-2 до клітин-мішеней. У результаті дослідження показано, що афінність зв'язування ACE2 SARS-CoV-2 у 10–20 разів вища, ніж SARS-CoV [20].

Здійснили дослідження, за результатами яких припустити: важливу роль у патогенезі COVID-19 відіграє дисбаланс ACE1/ACE2. Відомо, що тканинний і циркулюючий компоненти ренін – ангіотензин – альдостеронової системи (PAAC; the renin-angiotensin signalling pathway) утворюють складну мережу регуляторних і контррегуляторних пептидів. ACE2 – ключовий фермент, що розщеплює ангіотензин II (Ang II) до ангіотензину-1-7 (Ang (1-7)), які зв'язуються з рецепторами Mas, тим самим послаблюючи його вплив на вазоконстрикцію, затримку натрію та фіброз (рис. 1) [31].

Хоча основним субстратом ACE2 є Ang II, цей фермент розщеплює також ангіотензин I (Ang I) до ангіотензину-1-9 (Ang (1-9)) і бере участь у гідролізі інших пептидів (рис. 2) [31,32].

Дисбаланс ACE1 / ACE2 виникає в результаті зв'язування SARS-CoV-2 з ACE2, що призводить до зниження ACE2-опосередкованого перетворення Ang II на ангіотензинові пептиди, які блокують патофізіологічні ефекти Ang II (здійснюються через ACE1). Відповідно, відбувається пригнічення активності ACE2 та зниження експресії ACE2 на заражених клітинах; зменшення активності ACE призводить до дисбалансу сигнальних шляхів, що активуються продуктами ACE1 і ACE2; дисбаланс спричиняє погіршення перебігу супутніх захворювань. Дисрегуляція ACE2 при COVID-19 може зумовити зниження кардіопротективного ефекту на міокард та аномальної легеневої гемодинаміки. Виявлено пряму залежність між вірусним навантаженням і збільшенням концентрації Ang II: чим вище навантаження, тим більша концентрація Ang II в крові. Отже, під час лікування COVID-19 можна застосовувати інші підходи, як-от відновлення балансу ACE1 / ACE2, що може сприяти зменшенню кількості ускладнень і летальних наслідків при COVID-19 [33,34,35].

Встановили також, що віруси SARS можуть використовувати додатковий клітинний рецептор CD147, відомий як басигін (BASIGIN, або EMMPRIN). Рецептори SARS-CoV-2 (ACE2 і CD147), а також TMPRSS2 знаходяться на поверхні епітеліоцитів респіраторного і травного трактів, верхні відділи яких є вхідними воротами інфекції [36]. CD147 – басигін, металопротеїназа, мембранний білок, продукт гена BSG, експресія якого виявлена в багатьох тканинах і клітинах людини, включаючи епітеліальні, ендотелі-

1

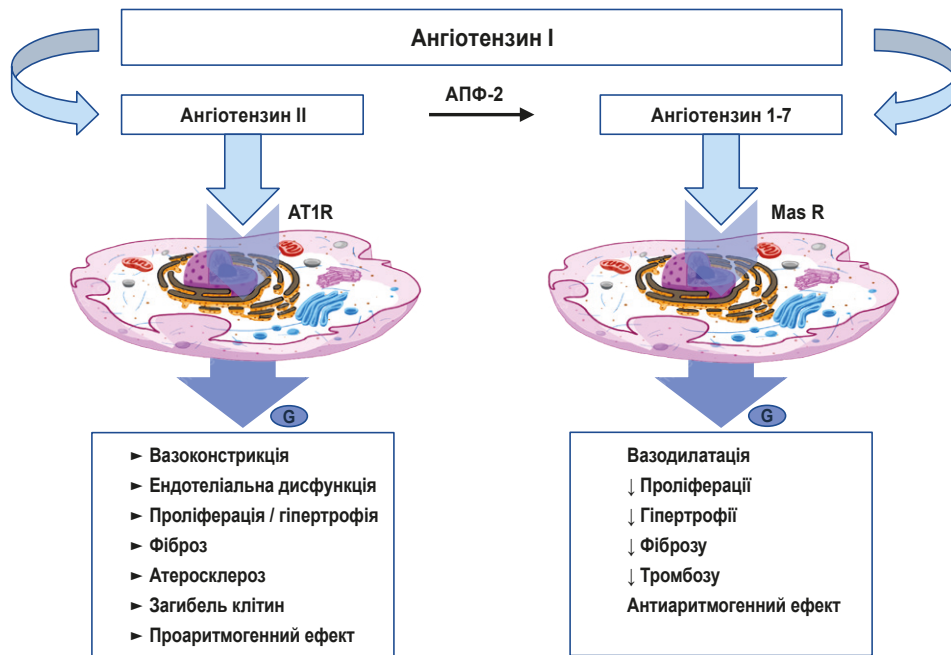


Рис. 1. Протилежні кардіоваскулярні ефекти двох пептидів ПААС ангіотензину II та ангіотензину 1-7 за участю ACE2 (за А. М. South [31]).

2

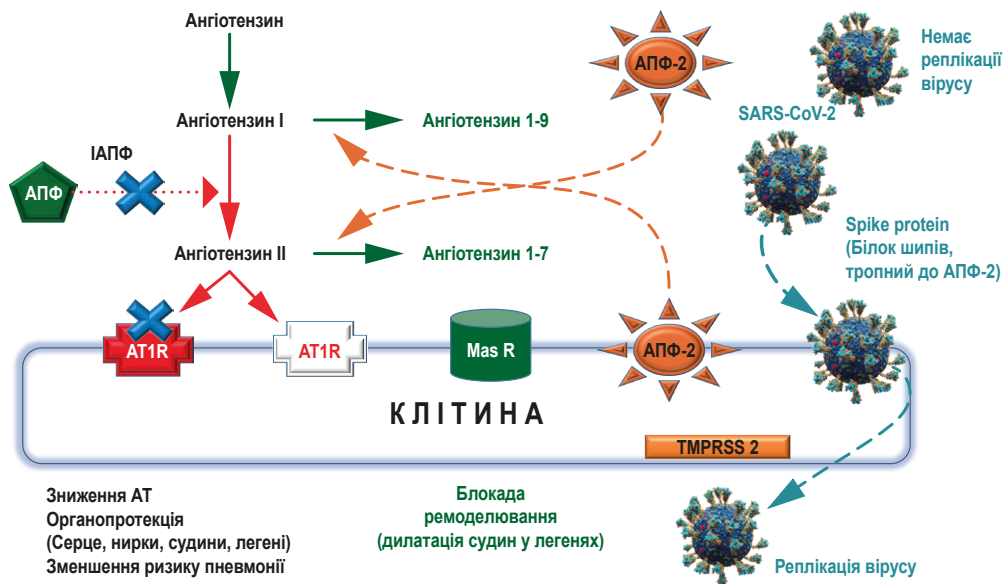


Рис. 2. Механізм проникнення вірусу SARS-CoV2 до клітин (за А. М. South, М. А. Nugent [31,32]).

альні клітини та лейкоцити. Однією з найважливіших функцій є активація роботи металопротеїназ, що необхідні для перерозподілу позаклітинної речовини в тканинах. Крім того, CD147 бере участь у процесі ангіогенезу, запалення, прогресування пухлин. Дисрегуляція активності CD147 може спричинити погіршення тяжкості захворювання. Передбачають, що взаємодія SARS-CoV-2 з басигіном пов'язана з сигнальним білком (signal peptide, SP). Виявили, що SARS-CoV-2 взаємодіє також із CD147 – рецептором еритроцитів. Після потрапляння всередину клітини відбувається деструкція молекули гемоглобіну та

вивільнення заліза. В результаті залізо бере участь у формуванні активних форм кисню та є індуктором окиснювального стресу [37].

Ще один фактор прикріплення S-білка SARS-CoV-2 на соматичній клітині, крім рецепторів ACE2 та CD147, – нейропілін-1 (NRP1). Нейропілін-1 – мембранний білок, що взаємодіє з фактором росту ендотелію судин (VEGF), бере участь у VEGF-індукованому ангіогенезі, формуванні шляху зростання аксона, міграції та проліферації клітин. Зв'язування S-білка SARS-CoV-2 з нейропілінами клітинної поверхні відбувається через CendR (C-end rule peptide) субодиноці S1 (що ініціюється розщепленням

фурином). Нейролілін-1 не впливає на прикріплення до клітинної поверхні, проте внаслідок взаємодії вірусу з рецепторами спричиняє потрапляння SARS-CoV-2 до клітин. Визначено підвищене регулювання експресії NRP1 і NRP2 (нейролілін-2) у легеневій тканині пацієнтів із COVID-19 [35,38].

Продукти взаємодії вірусів з клітиною-мішенню розпізнають також особливі Nod-рецептори [39,40], що беруть участь у створенні поліпротеїнового комплексу інфламасоми. Відома велика родина інфламасом, що виконують різні функції в системі вродженого імунітету. РНК-віруси індукують складання й активацію на ранній стадії захворювання NLRP3-інфламасоми, що має вирішальне значення для противірусного імунітету [40,41]. Накопичення проміжних продуктів вірусного метаболізму супроводжується генерацією активних форм кисню, пошкодженням мітохондрій із вивільненням з них дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) [42].

Разом із тим виявлено речовини, що запобігають проникненню вірусу в клітину, – інтерферон-індуковані трансмембранні білки (IFITM), які характеризуються антивірусною активністю широкого спектра щодо РНК-вірусів [10]. Система вродженого імунітету (природної резистентності) є одним із перших бар'єрів на шляху вторгнення в організм патогенного збудника. Потрапляння вірусу в організм індукує імунну відповідь, пов'язану з виробленням інтерферонів.

Найбільш детально досліджено противірусні властивості IFN I типу, що включають IFN α і IFN β . Саме від базового рівня інтерферонів залежить, чи зупиниться поширення вірусу лише на рівні верхніх дихальних шляхах [43]. Наприклад, доведено високу чутливість SARS-CoV-2 до інтерферону, при введенні якого до (як профілактика) та/або на початку хвороби (1–3 день клінічних проявів) підтверджено ефективне зниження рівня реплікації вірусних частинок в епітеліальних клітинах дихальних шляхів. Втім, в окремих пацієнтів визначали зниження або уповільнення продукції IFN α/β на ранній стадії інфекції, що призводить до пізньої та надмірної імунної відповіді, спричиняє тяжку форму COVID-19, гостре пошкодження легень і розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). Спускаючись нижче респіраторним трактом, вірус проникає до пневмоцитів типу II, що відповідають за продукування сурфактанту та підтримання поверхневого натягу в альвеолах [44]. Реплікація вірусу, що прогресує, та його цитопатична дія викликають генералізований гіперзапальний процес у легенях, дифузне альвеолярне пошкодження та порушення газообміну. Клінічно це визначають як ГРДС.

Інфікована вірусом клітина починає експресувати видозмінений головний комплекс гістосумісності (MHC I), що розпізнається Toll-подібним рецептором 7 (TLR7), який знаходиться в ендосомах антигенпрезентувальних клітин [45]. Для оптимальної імунної відповіді надзвичайно важливим є достатній базовий рівень IFN саме на цій стадії захворювання, оскільки він стимулює фагоцитарну активність макрофагів і перешкоджає розмноженню вірусу. При високому базовому рівні IFN макрофаги фагоцитують заражені клітини, процесують і презентують антигени Т-клітин за допомогою комплексу людського лейкоцитарного антигену (HLA). Це індукує

диференціювання Т-лімфоцитів в антиген-специфічні CD4+ Т-хелперні клітини типу I (Th-I). Th-лімфоцити ініціюють продукцію прозапальних цитокінів: Th-фактора некрозу пухлини, IL-6, IL-1 β , IL-2, – що спричиняє стимулювальний ефект і на макрофаги, і на CD8+-цитотоксичні лімфоцити (CTL) [46].

Порівняно з іншими респіраторними вірусами, SARS-CoV-2 викликає нижчу антивірусну транскрипційну відповідь, що характеризується низьким рівнем IFN типу I та підвищеною експресією цитокінів. Крім того, у пацієнтів із тяжкою формою COVID-19 визначають порушення відповіді на IFN типу I і нижчий кліренс вірусу [44].

Інший фактор, що посилює запальну імунну відповідь, – підвищення рівня прозапальних моноцитів (проміжних (CD14 $^{++}$, CD16 $^{+}$) і неklasичних (CD14 $^{+}$, CD16 $^{++}$) моноцитів) [47]. До пригнічення адаптивної імунної відповіді призводить зниження експресії HLA-DR (людського лейкоцитарного антигену, DR) на моноцитах (mHLA-DR), порушення презентації вірусу, а отже порушення формування пулу специфічних лімфоцитів, загибель Т-лімфоцитів і глибока імунеспроможність. У низці досліджень показано: у хворих моноцитах, що експресують CD16 $^{+}$, характеризувалися підвищеним виробленням прозапальних цитокінів, як-от фактора некрозу пухлин α (tumor necrosis factor α , TNF- α), IL-6 та IL-1 β , порівняно з показниками осіб із контрольної групи [48]. Зауважимо, що, на думку окремих авторів, надлишок TNF- α в крові був чинником генералізації запалення, згодом – «цитокінового шторму». Зниження експресії mHLA-DR та інших антигенпрезентувальних клітин також порушує формування адаптивної імунної відповіді під час гострої інфекції, зменшуючи утворення специфічних CD4 $^{+}$ та CD8 $^{+}$ -цитотоксичних лімфоцитів. Формування лімфопенії спричиняє наступну реплікацію вірусу, розширення зон інфікування та обтяження клінічного стану пацієнта. Крім того, запускається гуморальна відповідь. Т-хелперні клітини стимулюють диференціювання В-лімфоцитів у плазматичні клітини, що продукують спочатку IgM, а потім IgG, максимальні рівні яких у крові визначають на 8–9 добу захворювання. Встановлено, що через 12 тижнів від початку захворювання IgM зникають, а IgG зберігаються протягом тривалого періоду, що визначає захист від реінфікування [49,50].

Під час інфікування клітин організму SARS-CoV-2 активується один із передбачуваних механізмів загибелі клітин, визначений як піроптоз – вид програмованої некротичної загибелі клітин, який визначають при активації каспази I. Це призводить до порушення цілісності будови плазматичної мембрани, внаслідок чого вміст клітини виходить у навколишнє середовище [51].

«Цитокіновий шторм» – системне (неконтрольоване) запалення. «Цитокіновий шторм» (cytokine storm syndrome) визначають як системне гіперзапалення, неконтрольоване збільшення кількості і безперервну активацію імунних клітин, лімфоцитів і макрофагів, дисбаланс про- і протизапальних цитокінів [52], що призводить до прогресування ГРДС і поліорганичних уражень.

Механізм цього явища остаточно не з'ясовано. Втім, останні дослідження показали, що «цитокіновий шторм» при COVID-19 є результатом неадекватної імунної відповіді на вірус. Нині представлено патогенетичну гіпотезу порушення імунної відповіді, за якою

захворювання COVID-19 супроводжується імунною дисфункцією. Пізня секреція IFN типу I на стадії активної реплікації вірусу призводить до посиленої активації імунних клітин і гіперсекреції прозапальних цитокінів мононуклеарними макрофагами. Гіпотеза ґрунтується на виявленні синдрому активації макрофагів (macrophage activation syndrome). Цю патологію визначають передусім у пацієнтів із тяжкими формами COVID-19, вона асоціюється з гіперімунною відповіддю. Збільшення активації комплементу (антитілозалежне посилення вірусної інфекції (antibody-dependent enhancement) може спричинити постійні вірусні навантаження та прямий чи опосередкований вплив на активність ACE2 у легенях. Клінічно це виявляють за ураженням не тільки легенів, але й інших органів: серця, нирок та печінки, – що призводить до поліорганної недостатності та смертельного наслідку [53,54].

При цьому спостерігають активацію вродженого та набутого імунітету. Макрофаги, що надходять у зону запалення, продовжують продукувати хемоатрактанти для мононуклеарів, концентрація яких швидко збільшується. У результаті первинна запальна реакція переходить у нову фазу – «цитокінового шторму», коли збільшується дисрегуляція синтезу про- та протизапальних, імунорегуляторних цитокінів, інтерлейкінів (IL), як-от IL-1, 2, 6, 7–10, 12, 17, 18, гранулоцитарного колонієстимулювального фактора (Г-КСФ, G-CSF), гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактора (ГМ-КСФ, GM-CSF), TNF- α , IFN γ , IFN α та IFN β , вміст альфа 1-антитрипсину, моноцитарного хемоатрактантного білка 1 (MIP1) та макрофагального запального білка 1 α (MIP1 α) [54,55].

Один з основних прозапальних цитокінів – IL-1, що складається з двох типів лігандів – IL-1 α та IL-1 β ; з-поміж них IL-1 β має системний прозапальний ефект. IL-1 продукується макрофагами та моноцитами, чинить прозапальну дію, запускаючи проліферацію імунних клітин та індукуючи вторинну продукцію цитокінів. Крім того, з підвищенням рівня IL-1 пов'язані окремі аутоімунні захворювання, наприклад, хвороба Стілла та подагричний артрит [55,56].

Вкрай важливе значення у розвитку «цитокінового шторму» має рівень IL-6 – прозапального цитокіну, що чинить плейотропну дію. Він індукує диференціювання В- та Т-клітин, спричиняє вироблення гепатоцитами різних білків гострої фази, як-от С-реактивний білок, сироватковий амліоїд А, фібриноген і гепсидин, а також зумовлює інгібування синтезу альбуміну. IL-6 є основним тригером «цитокінового шторму» [57]. За даними дослідників, його рівень у периферичній крові можна використовувати як прогностичний фактор прогресування COVID-19, тому роль IL-6 у цьому захворюванні потребує детального вивчення. Високий вміст IL-6 і знижений рівень альфа 1-антитрипсину збільшували ризик смерті [58].

Унікальна особливість «цитокінового шторму» при COVID-19 – парадоксальна роль IL-10 [59]. Цей інтерлейкін має протизапальну дію, регулюючи вироблення прозапальних IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , GM-CSF, IFN- γ , і підвищує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів. Але при вірусному сепсисі у хворих на COVID-19 різке зростання IL-10 може посилювати запалення внаслідок

своїй здатності індукувати проліферацію цитотоксичних ефektorних CD8+ Т-клітин і гіперактивацію адаптивного імунітету [60].

Важливим прозапальним цитокіном є IL-18, що продукується клітинами моноцитарно-макрофагального ряду у відповідь активацію інфламасом вірусними компонентами. IL-18 відповідає за індукцію адаптивної імунної відповіді після активації вродженого імунітету. За останніми даними, вміст IL-18 у крові корелює з рівнями феритину, прокальцитоніну та біохімічних маркерів цитолізу [61].

Поряд з іншими цитокінами, TNF- α є також прозапальним, продукується клітинами різних типів: моноцитами, макрофагами та Т-клітинами. TNF- α бере участь у регуляції запальних процесів, інфекційних захворювань і злоякісних пухлин. TNF- α індукує апоптоз Т-клітин шляхом взаємодії зі своїм рецептором TNFR1, експресія якого підвищена в старих Т-клітинах; це посилює лімфопенію, що характерна для COVID-19 [62].

При тяжкому перебігу SARS-CoV-2 спостерігають істотні зміни гострофазових показників (С-реактивного білка, феритину, церулоплазміну тощо), а також коагулопатичних параметрів, сироваткових ферментів та інших маркерів, що свідчать про розвиток синдрому поліорганної недостатності. Картина периферичної крові характеризується лейкопенією, що здебільшого супроводжується лімфопенією, зникненням еозинофілів і тромбоцитопенією [63]. Отже, SARS обґрунтовано класифікують як інфекції з вираженим імунопатологічним компонентом.

Ендотеліальна дисфункція та пошкодження еритроцитів у хворих на COVID-19. Судинний ендотелій – «ендокринне дерево», безперервний моношар ендотеліальних клітин (ендотеліоцитів), що вистилають всю внутрішню клітинну оболонку артерій, вен і капілярів. Він є бар'єром між тканинами і кров'ю з функціональною здатністю ендокринного органа, безпосередньо бере участь у низці патофізіологічних процесів внаслідок динамічної взаємодії з компонентами крові та іншими клітинами, що циркулюють. У фізіологічних умовах складні функції цього великого ендокринного органа мають вирішальне значення для підтримки гомеостазу. За допомогою ендотелію відбувається контроль системи згортання крові, регуляції судинного тону, артеріального тиску, а також контроль функції нирок [64].

Ендотеліальну функцію визначають як баланс двох протилежних сил: вазодилататорів і вазоконстрикторів, антикоагулянтних і прокоагулянтних факторів, факторів росту та їх інгібіторів. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) виникає, коли порушується рівновага між утворенням вазодилатувальних, антитромбогенних, антипроліферативних факторів і вазоконстриктивних, протромботичних, проліферативних речовин, що синтезуються ендотелієм. Найважливішу роль у розвитку ЕД відіграє оксидативний стрес, вивільнення вазоконстрикторів, цитокінів і молекул адгезії, що пригнічують продукцію оксиду азоту (NO). Крім того, ЕД є наслідком зниження здатності ендотеліальних клітин до синтезу, вивільнення й активування NO [65]. Як прозапальний і прокоагулянтний стан, характерний для COVID-19, визначають критичну роль ендотелію як ефektorа, що спричиняє запалення та тромбоз, а також ендотелію як органа-мі-

шені, дисфункція якого може зумовити несприятливі наслідки COVID-19.

Циркулюючі ендотеліоцити як маркер судинного ушкодження вперше описані в 1968 році в експериментальній роботі С. Bouvier та Е. Gaynor. У 1970-х роках дослідження продовжив J. Hladovec, вивчивши показники пацієнтів кардіологічного профілю.

COVID-19, що прямо й опосередковано спричиняє тяжку ЕД, підтвердив необхідність об'єктивного, точнішого лабораторного показника для оцінювання пошкодження ендотелію. Рівень циркулюючих ендотеліальних клітин (ЦЕК) – прямий показник ушкодження, на відміну від непрямих біомаркерів ЕД, синтез яких характерний і для інших клітин організму [66]. Здебільшого в науковій літературі ЦЕК визначають як зрілі диференційовані ендотеліальні клітини, які в нормі циркулюють у кровотоку в незначній кількості. Фізіологічно ендотеліальні клітини постійно оновлюються, і в крові здорової людини в будь-який час можна виявити певну кількість ЦЕК. У більш ранніх роботах (P. Lanuti, P. Simeone, 2018) виявили, що, оскільки ендотелій реагує на майже будь-які зовнішні впливи та зміни складу крові, концентрація ендотеліальних клітин у крові не постійна, у здорових зазвичай становить від 1–2 до 3–5 клітин/мл.

Точне походження ЦЕК остаточно не з'ясовано. За даними F. Dignat-George, J. Sampol (2000), вони залучаються до кровообігу внаслідок нормального процесу рециркуляції як життєздатні клітини, а також внаслідок впливу пошкодження, серцево-судинних порушень або запальних захворювань: імуноопосередкованих васкулітів, злоякісних новоутворень тощо. На думку інших авторів, рівень ЦЕК у периферичній крові пов'язаний із системним пошкодженням ендотелію, його визначають як достовірний і відтворюваний маркер для оцінювання пошкодження / дисфункції ендотелію. Показано також, що кількість ЦЕК збільшується при вірусних захворюваннях, особливо при тих, що ускладнилися сепсисом.

Розпочати після класичної роботи R. Furchgott et al. (1980) інтенсивні дослідження ролі ендотелію у функціонуванні судинної системи показали, що цей моношар клітин виконує найважливіші функції не тільки в регуляції судинного тонуусу та діяльності системи гемостазу, але і під час імунних реакцій. Це пов'язано з тим, що ендотеліоцити є об'єктом інфікування для більшості вірусів, а пошкодження ендотеліальних клітин та їх десквамація характерні для багатьох критичних станів, що передбачають активну імунну відповідь та супроводжуються «цитокіновим штормом». До таких станів належить і COVID-19. Зауважимо, що виявлено факти безпосереднього пошкодження ендотеліальних клітин вірусом SARS-CoV-2 [67].

Патофізіологічні механізми розвитку ЕД при COVID-19 полягають у втраті цілісності ендотелію (наприклад, через апоптоз), що пов'язана з підвищеною проникністю, індукції цитокінів і молекул адгезії для захоплення запальних клітин, протромботичній дисемінованій внутрішньосудинній коагуляції [68]. Особлива роль ендотелію в поширенні COVID-19 зумовлена тим, що рецептор ACE2, з яким зв'язується вірус SARS-CoV-2, експресується на ендотеліальних клітинах майже всіх органів. У результаті стає зрозумілим шлях поширення

інфекції в організмі людини. SARS-CoV-2, проникаючи через дихальні шляхи до альвеол, спричиняє їх ураження, порушує цілісність альвеолярно-капілярного бар'єра, потрапляє в судинне русло малого кола і розноситься з кров'ю по всьому організму, прикріплюючись і проникаючи в ендотеліальні клітини. Реплікуючись в ендотеліальних клітинах, коронавірус вбиває клітину, що відділяється від стінки судини, оголюючи тромбогенну і прозапальну субендотеліальну поверхню. Це призводить до розвитку коагулопатії, периваскулярного запалення, набряку тканин та прокоагулянтного статусу.

Дані електронної мікроскопії та цитофлуометрії, що одержали під час вивчення ЦЕК показали: при надходженні до стаціонара у крові усіх пацієнтів виявляють значну кількість (у 40–100 разів перевищує рівень, характерний для здорових осіб) пошкоджених вірусом циркулюючих ендотеліальних клітин. Ці клітини хворих відрізняє наявність на мембрані численних отворів діаметром 100–200 нм, що приблизно відповідає діаметру суперкапсиду вірйону SARS-CoV-2. Це дало підстави припустити, що такі отвори зроблені вірусом, який багаторазово реплікувався в ендотеліальних клітинах. Зазначимо, що ці отвори характерні для ЦЕК і хворих, котрі щойно надійшли в клініку, і для пацієнтів перед випискою після лікування. Результатом такого пошкодження ендотелію є денудація судин, що призводить до збільшення їх проникності, розвитку набряку тканин і запалення, активації тромбоцитів і вираженого посилення тромбоутворення [69].

На думку A. Russo et al. неструктурні білки SARS-CoV-2 можуть змінювати структуру гемоглобіну в еритроциті, що призводить до порушення транспорту кисню, спричиняє дисоціацію заліза, утворення порфірину, підвищення концентрації феритину. Разом ці взаємодії призводять до посилення запальних процесів, гіпоксії, гіпоксемії, розвитку ГРДС, окиснювального стресу та зниження функціональної активності систем органів [70]. Від виникнення перших симптомів COVID-19 до розвитку ГРДС у середньому минає 8–9 діб [71].

Результати досліджень показали, що SARS-CoV-2 може проникати в червоний кістковий мозок, впливати на нього та пошкоджувати еритроцити, а також перешкоджати еритропоезу. Це призводить до пошкодження нейронів та ендотеліоцитів внаслідок гіпоксії. Зміни, що відбуваються з еритроцитами у хворих на COVID-19, передбачали насамперед утворення довгих еритроцитарних монетних стовпчиків (сладжів), здатних закупорювати мікросудинне русло, порушуючи постачання тканин киснем. Відомо, що короткі (2–3 клітини) еритроцитарні сладжі виявляють у крові здорових людей, а довгі стовпчики, що складаються з десятка клітин, утворюються зі збільшенням концентрації білків гострої фази, зокрема фібриногену та С-реактивного білка.

Сильним стимулятором агрегації еритроцитів, що призводить до утворення довгих сладжів, є порушення кислотно-лужної рівноваги, що спричиняє закиснення крові, яке часто виявляють у хворих на COVID-19. Показано, що при COVID-19 відбувається трансформація форми еритроцитів, частина з яких перетворюється з двояковогнутих дискоцитів на ехіоцити [72]. Утворені агрегати еритроцитів, а також ехіоцити не мають такої значної деформованості, щоб проходити через капіляри, і тому

переходять з артеріальної частини судинного русла у венозну по артеріовенозним анастомозам. Газообмін у цих судинах-перемичках не відбувається, кисень у тканини не надходить, унаслідок чого розвивається гіпоксія. Очевидно, однак, що ця гіпоксія пов'язана не з порушенням газообміну в легенях (гіпоксична гіпоксія), а з неповноцінністю переносника (гемічна гіпоксія). Це пояснює, чому стан хворих під час надходження оцінюють як досить тяжкий, з очевидними ознаками гіпоксії тканин, але при цьому периферична капілярна оксигенація (SpO_2) часто відповідає нормі (понад 95 %). Цей факт підтверджує також думку про те, що COVID-19 тільки на ранніх етапах перебігає як легенева патологія, але з розвитком хвороби все більшого значення набуває судинний компонент [73]. Вважають, що SARS-CoV-2 може негативно впливати і на селезінку, в якій відбувається проліферація та дозрівання клітин імунної системи (Т-/В-лімфоцитів) [74].

Одна з головних причин порушення мікроциркуляції полягає в наявності ACE2-рецепторів і на мембрані перицитів, що зумовлює розвиток судинних порушень [75]. Перицити – багатофункціональні клітини, що входять до складу стінок капілярів, необхідні для підтримки цілісності ендотелію. Припускають, що вони беруть участь у васкулопатії, що пов'язана з COVID-19. Останні секвенування ДНК одиничних клітин і секвенування РНК з одиничним ядром показали: ACE2 високо експресується в перицитах різних органів, зокрема серця, мишей і людини [75,76]. В альвеолярних капілярах легень, інфікованої SARS-CoV-2, кількість перицитів істотно зменшується, ймовірно, внаслідок апоптозу [77]. У моделі генетично модифікованих мишей із дефіцитом перицитів, що спричинений виключенням тромбоцитарного фактора росту (PDGF- β), втрата перицитів зумовлювала тромбогенні реакції на поверхні ендотелію [76]. Тому перицити, які є прямими мішенями для вірусу SARS-CoV-2, можуть відігравати вирішальну роль у мікросудинній дисфункції та коагулопатії. Вважають, що проникний ендотеліальний бар'єр при артеріальній гіпертензії, порушенні толерантності до глюкози та цукровому діабеті, підвищенні індексу маси тіла та ожирінні, порушенні ліпідного спектра, які часто у тяжких випадках супроводжують COVID-19, дають змогу вірусу легко досягати та ушкоджувати перицити. Поєднання COVID-19 з цими факторами ризику може істотно погіршувати прогноз через підвищення ризику розвитку макро- та мікросудинних ускладнень [76,77].

Коагулопатія (гіперкоагуляція) та тромбоутворення.

У результаті досліджень встановили, що при тяжкому перебігу нової коронавірусної інфекції відбувається активація системи коагуляції, яка призводить до генералізованої васкулопатії [78,79]. За даними A. Petrey et al. [80], збільшення вмісту прозапальних цитокінів у хворих на COVID-19 прямо корелює з підвищенням рівнів маркерів, що характеризують системне судинне ураження за типом васкуліту; це позначається на підвищенні рівня фібриногену, продуктів розпаду фібрину, D-димера та фактора фон Віллебранда (von Willebrand factor, VWF). Це підвищення корелює з тяжкістю захворювання, ризиком тромбозів і визначає ЕД [81].

Підвищення концентрації VWF під час клінічних досліджень у пацієнтів цікаве, оскільки біосинтез VWF *in vivo* обмежений лише ендотеліальними клітинами та

мегакаріоцитами. Після біосинтезу всередині ендотеліальних клітин VWF або секретується в плазму, або зберігається у внутрішньоклітинних органелах, відомих як тільця Вейбеля–Паладі. Після активації ендотеліальних клітин цей збережений фактор Віллебранда секретується та може прикріплювати тромбоцити, лейкоцити до стінки судини. Отже, високі концентрації VWF у плазмі, пов'язані з тяжким перебігом COVID-19, дають підстави припустити блискавичну активацію ендотеліальних клітин [82].

Найважливіша функція VWF полягає у зв'язуванні з іншими білками (зокрема, фактором згортання крові VIII) для прикріплення тромбоцитів і лейкоцитів у місці пошкодження судини. З'єднання фактора VIII та VWF руйнується під дією тромбіну. Отже, нестача або дисфункція VWF підвищує ймовірність кровотеч або навпаки спричиняє гіперкоагуляцію. Патологічний процес зумовлений формуванням полімерів VWF, у разі накопичення яких розвиваються тромботична мікроагніопатія, мікросудинна оклюзія та порушення ангіогенезу.

COVID-19 – генералізований вірусний васкуліт із патогенетично значущим ураженням артерій, а підвищення концентрації VWF – один із факторів патогенезу COVID-19-асоційованої васкулопатії. Генералізованість васкуліту визначають у різних органах і тканинах, наприклад, формування деструктивно-продуктивного васкуліту дрібних гілочок коронарних артерій при коронарному міокардиті [83].

Концентрації P-селектину в плазмі (який може бути отриманий з активованих тромбоцитів або після секреції з тілець Вайбелла–Палада) також значно підвищені у пацієнтів з COVID-19, які надійшли до відділень інтенсивної терапії [82].

За даними H. Loghmani, E. M. Conway, тромбомодулін – рецептор, який експресується на поверхні клітин ендотелію, забезпечує антикоагуляційну та антифібринолітичну активність. Його механізм впливу на ендотелій полягає у переключенні тромбіну в бік активації протеїну C, який запобігає фібринолізу. При COVID-19 експресія тромбомодуліну знижується через пошкодження ендотелію. Викид тромбомодуліну може збільшуватися під дією прозапальних цитокінів, що пояснює наявність патології при COVID-19 [84].

Інфікування ендотелію кровеносних судин і взаємодія з ACE2-рецепторами призводять до розвитку ЕД, порушення мікроциркуляції, а також периваскулярного запалення, що посилює пошкодження ендотелію та може спричинити тромбоутворення [85].

У хворих на COVID-19 визначають підвищений ризик розвитку венозної та артеріальної тромбоемболії. Венозна тромбоемболія передбачає тромбоз глибоких вен, а також тромбоемболію легеневої артерії. Артеріальну тромбоемболію визначають як інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, тромбоз та емболію периферичних артерій. Під час обстеження хворих на COVID-19 виявлено, що рівні маркерів ушкодження міокарда підвищувалися і продовжували зростати при погіршенні перебігу захворювання і перед смертю [86].

Мультисистемність нової коронавірусної інфекції. COVID-19 може бути класифікований як:

– гострий COVID-19 – перші 4 тижні після початку захворювання;

– підгострий COVID-19 – симптоми та аномалії спостерігають через 4–12 тижнів після початку гострого COVID-19;

– хронічний COVID-19 (пост-COVID-19) – симптоми та аномалії, що зберігаються понад 12 тижнів після початку гострого COVID-19, і їх не можна пояснити альтернативним діагнозом [87].

Постковідний синдром – складний мультисистемний постковідний симптомокомплекс, що включає залучення ендотелію судин, розвиток коагулопатій із мікротромбоутворенням, ангіопатій та ураження органів і тканин. Клінічні прояви та вивчення аутопсійного матеріалу дали підстави розрізнити клініко-морфологічні маски у постковідному періоді: респіраторну, серцево-судинну, мозкову, печінкову, інтерстиціальну, ниркову, діабетичну [88,89].

Вплив COVID-19 на серцево-судинну систему. Нині очевидно, що інфекція SARS-CoV-2 може дестабілізувати стан CCC, збільшуючи ризик розвитку гострого пошкодження міокарда, неатерогенного інфаркту міокарда, кардіоміопатії, серцевої недостатності, випотного перикардиту, порушень ритму та провідності [90]. CCC може бути безпосередньо уражена вірусом SARS-CoV-2 й опосередковано, внаслідок системного запального цитокінового ушкодження. Встановлено, що коронавірус має тропність до міокарда, і після його інвазії має пряму цитопатогенну дію та включення неспецифічних механізмів протівірусного захисту.

У дослідженні R. M. Inciardi et al. за участю 99 пацієнтів скоригований багатofакторний аналіз підтвердив вірусне ураження CCC із розвитком гострої кардіальної дисфункції, порушеннями ритму та провідності, що корелюють із підвищенням високочутливого тропоніну та летальністю ($\beta = 0,613$, $p < 0,001$) [90]. Активовані макрофаги та інші клітини імунної системи за допомогою продукції хемокінів залучають в осередок запалення T- та B-лімфоцити. Останні реалізують механізми клітиноопосередкованого цитолізу та забезпечують продукування протівірусних антитіл з наступною систолічною дисфункцією міокарда [91].

Внаслідок розвитку інфільтрації міокарда мононуклеарними клітинами, імунозапальною та вільнорадикальною окисною реакцією на рівні сарколем і мітохондрій відбувається пошкодження кардіоміоцитів. Мітохондріальна й ендотеліальна дисфункція, що супроводжується дестабілізацією атеросклеротичної бляшки, макро- та мікротромбозами та тромбоемболіями, мікроциркуляторною та транскапілярною дисфункцією, спричиняє пошкодження міокарда з виникненням гострого коронарного синдрому, фульмінантного міокардиту та, очевидно, неатерогенного інфаркту міокарда [91,92]. Тому такі маркери некрозу міокарда, як тропоніновий тест, інтерлейкіни, натрійуретичний пептид, що є специфічними прогностичними факторами в гострому періоді, необхідно контролювати у пацієнтів з обтяженим кардіоваскулярним анамнезом у постковідному періоді. Синтез і циркуляція цитокінів на тлі інфекції може викликати зниження коронарного кровотоку, транспорту кисню, дестабілізацію атеросклеротичних бляшок і мікротромбоутворення [92,93].

На підставі описаних таргетних патогенетичних порушень можна зробити висновок про очевидну доцільність застосування методів медикаментозної та не-

медикаментозної терапії, що відновлює енергетичний та антиоксидантний дефіцит, стабілізує клітинні мембрани.

Вплив COVID-19 на центральну та периферичну нервову систему. За даними M. Heneka et al., у гострому періоді COVID-19 у понад третини хворих виявляють неврологічні симптоми, з-поміж них 25 % можна визначити як пряме ураження центральної нервової системи [94].

За даними R. Chen et al., у головному мозку людини експресію ACE2 рецепторів визначають у судинних сплетіннях і різних кіркових, підкіркових відділах великих півкуль [25]. Зауважимо, що рецептори до ACE2 експресували не тільки ендотеліоцити, але й перичити, нейрони та астроцити. Це зумовлює потенційну вразливість мозку під час COVID-19.

Згідно з відомими даними, основними причинами ураження головного мозку при COVID-19 є дихальна недостатність і гіпоксія, синдром системної запальної реакції та «цитокіновий шторм», порушення гемостазу, безпосереднє ураження ендотелію мікроциркуляторного русла. Можливе також пряме ураження головного мозку, зокрема за механізмом молекулярної мімікрії [95,96]. Морфологічні дослідження, що показали наявність вірусу SARS-CoV-2 в ендотелії церебральних капілярів і речовини головного мозку, підтвердили припущення про гематогенний шлях поширення як про основний під час проникнення вірусу до центральної нервової системи [97].

Більшість неврологічних проявів визначали на ранніх стадіях захворювання (1–2 доба). У гострій фазі захворювання неврологічні прояви зменшуються внаслідок превалювання дихальної недостатності. Розрізняють три етапи неврологічних проявів. Перший обмежений клітинами епітелію носа та рота. SARS-CoV-2, коронавірус, що викликає COVID-19, потрапляє до нюхових цибулин. Це проникнення може спричинити зміни відчуття запаху та смаку. Гострий, тяжкий COVID-19 часто викликає системну гіпоксемію, іноді – гіпоксичну енцефалопатію, що супроводжується численними та добре відомими нейропсихіатричними проявами та наслідками, включаючи порушення когнітивних функцій та пам'яті, зміни особистості та рухові порушення. У низці досліджень повідомляли про порушення уваги [98,99] та виконавчих функцій, апатію [100]. За даними O. Del Brutto et al., зниження когнітивних функцій зафіксували в пацієнтів із легкою симптоматичною формою COVID-19 [101]. Особливо виражені відмінності встановили під час оцінювання зорового сприйняття, називання предметів і швидкості мовлення [102].

Іноді залишкова енцефалопатія зберігається; зареєстровані випадки, коли ці прояви не зникали повністю. Наймасштабніше дослідження здійснили A. Hampshire et al. [103]. Автори вивчали когнітивні функції у 81 337 осіб, із них понад 12 000 перенесли COVID-19. Порівняно зі здоровими учасниками, у групі осіб, які перенесли COVID-19, встановили значно гірші результати з когнітивних тестів. Основні порушення стосувалися виконавчих функцій. Майже 65 % пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 у тяжкій формі, набагато гірше виконували когнітивні завдання. Зниження когнітивних функцій у найгірших випадках еквівалентне старінню на 10 років. Вважають, що пацієнти з COVID-19 мають підвищений ризик розвитку когнітивного зниження через віддалені

наслідки гострого періоду захворювання: дихальну недостатність, системне запалення, порушення гемостазу тощо [103,104].

Другий етап супроводжується потоком запалень («цитокіновий шторм»), який починається в легенях і проходить по кровоносних судинах через всі органи тіла, призводить до утворення кров'яних тромбів, що спричиняють малі або великі інсульти головного мозку.

Третій етап зумовлює вибуховий рівень «цитокінового шторму», коли порушується гематоенцефалічний бар'єр (захисний ізолюючий шар у кровоносних судинах головного мозку) та склад крові, маркери запалення та вірусні частинки потрапляють у мозок, і в пацієнтів з'являються напади, визначають сплутаність свідомості, діагностують кому чи енцефалопатію, травми м'язів [105].

Серед усього спектра неврологічних порушень у постковідному періоді розрізняють кілька основних неврологічних синдромів, зумовлених системною мітохондріопатією (mtDNA damage response) [106]. Астенічний синдром (синдром хронічної втоми) спричинений мітохондріальною дисфункцією та порушенням гормонального статусу, передусім внаслідок дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, прямого ішемічного пошкодження надниркових залоз і коливання рівня гормонів кори надниркових залоз [107]. Судинний синдром визначають за головним болям і запамороченням; в його основі – ендотеліальна дисфункція та венозна дисциркуляція [108]. Гістоморфологічним субстратом є ендотеліт із судинними порушеннями.

Транссинаптичний шлях SARS-CoV-2 проходить через гематоенцефалічний бар'єр за допомогою вірусної клітинної інвазії, міграції з лейкоцитами, моноцитами та макрофагами з інфікуванням нейронів, вражаючи головний мозок. Мішенню проникнення SARS-CoV-2 у центральній нервовій системі є ендотеліальні клітини гематоенцефалічного бар'єра [101,109], що експресують рецептори ACE2 і CD209L, і ПНС.

Достеменно не вивчено патогенетичні аспекти ураження ПНС при інфікуванні SARS-CoV-2. Визначено два найбільш імовірні механізми розвитку клінічної картини поліневропатій при COVID-19: прямий вірусний вплив на клітини ПНС або *vasa nervorum* та їх вторинне пошкодження активованими аутоімунними клітинами. Спершу описали механізм прямого вірусного ураження з наступним аксональним ретроградним потраплянням до ПНС. Цей механізм реалізується через спорідненість SARS-CoV-2 до рецепторів ACE2, що виявлені в багатьох органах і тканинах організму людини, зокрема клітинах ПНС. Найбільшу щільність рецепторів ACE2 визначили на поверхні клітин ендотелію дрібних судин, у тому числі *vasa nervorum*. Ураження ендотелію, опосередковане SARS-CoV-2, дало підстави зробити висновок про провідну роль гематогенного шляху ураження ПНС при COVID-19 та його участь у розвитку дизімуних поліневропатій [110]. Вірус також може взаємодіяти з гангліозидами мембран аксонів і дендритів за допомогою сіалових кислот. Це призводить до прямого пошкодження нервового волокна та потрапляння аутоантигенів у системний кровотік. Інший важливий механізм виникнення гострих дизімуних поліневропатій – вторинне аутоімунне пошкодження, зокрема на фоні розвитку «цитокінового шторму». SARS-CoV-2 може інфікувати

антигенпрезентувальні клітини, а також лімфоцити, що спричиняє виділення великої кількості цитокінів, зокрема IL-2, 6, 10 тощо [111]. Збільшене виділення цитокінів може посилювати пряме пошкодження SARS-CoV-2 на клітини ПНС і призводити до розвитку вторинного дизімуного ураження [112,113].

У постковідному періоді аутоімунний компонент, що зберігається, підтримує нейрозапалення та порушення споживання кисню мітохондріями, посилюючи в такий спосіб оксидативне окисне пошкодження, порушуючи толерантність до глюкози, знижуючи вміст і розподіл металів (як-от мідь, цинк, марганець), знижуючи активність мітохондріальної антиоксидантної марганець-залежної супероксиддисмутази, що захищає від вільних радикалів [110,114].

Ураження шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози при COVID-19. Постковідний шлунково-кишковий синдром подібний до синдрому подразненого кишечника і може перебігати як загострення хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Ураження органів травлення вірусом SARS-CoV-2 зумовлене експресією рецепторів ACE2 на залозистих епітеліальних клітинах слизової оболонки стравоходу, клубової та товстої кишок [115]. В епітеліальних клітинах слинних залоз, шлунка, дванадцятипалої, прямої кишки визначено нуклеокапсидний білок вірусу [116,117].

Патогенез ушкодження кишечника при новій коронавірусній інфекції залишається незрозумілим, тому необхідні нові детальні дослідження. Можливими механізмами є пряма цитотоксична дія вірусу, стійке зниження бутират-продукувальних бактерій (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum*, *Blautia obeum*), побічні ефекти лікарських препаратів, виникнення інфекції *Clostridioides difficile*, мікровазкулярний тромбоз і розвиток імуноопосередкованих запальних реакцій у кишечнику. Найчастіший симптом ураження кишечника при коронавірусній інфекції і в гострій фазі, й у постковідному періоді – діарея [118].

Зазначимо, що у 50 % хворих, раніше інфікованих SARS-CoV-2, під час полімеразно-ланцюгової реакції у калі виявлено високі титри живих штамів вірусу при негативних аналізах фарингеальних мазків, з наявністю клінічної респіраторної симптоматики зі стійким і тривалим виявленням у калі вірусної SARS-CoV-2 РНК; в 1/4 випадків РНК-вірус зберігається у фекаліях до 27,9 дня від початку захворювання, а в дихальних шляхах – 16,7 дня [119].

За результатами численних досліджень, що здійснені в різних країнах, одним із органів-мішеней для SARS-CoV-2 є печінка. Розподіл ACE2 у печінці найбільш виражений в ендотеліальному шарі дрібних кровоносних судин, найменше в синусоїдальних просторах. Слід зауважити, що рівень експресії ACE2 дуже низький у гепатоцитах, становить 2,6 % від загальної кількості клітин, але високоспецифічний до клітин жовчних протоків (59,7 %), що близько до рівня експресії в основних клітинах-мішенях (альвеолярні клітини типу II) [120]. Отже, пошкодження печінки певною мірою спричинене прямим ушкодженням епітеліоцитів жовчних протоків, що зумовлено високоспецифічністю SARS-CoV-2 до клітин цього типу. Визначено й інші можливі механізми ушкодження

печінки: безпосередньо клітинне ушкодження гепатоцитів SARS-CoV-2 експресуючими рецепторами, системна запальна відповідь («цитокіновий шторм»), реперфузійне пошкодження (ішемічний гепатит), ятрогенний медикаментозний гепатотоксичний вплив (протівірусні препарати, антибіотики, глюкокортикостероїди та інші препарати), штучна вентиляція легень, ускладнений перебіг хронічних захворювань печінки. Ці ушкодження частіше характеризуються переважно біохімічними симптомами (гіпербілірубінемією, підвищенням рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази, гіпоальбумінемією), що минають без спеціального лікування. Втім, можливий розвиток і тяжкої печінкової недостатності [121].

Попередні дослідження SARS-CoV показали наявність вірусу в тканині підшлункової залози. β -клітини підшлункової залози експресують рецептори ACE2. За даними J. K. Yang et al., цукровий діабет пов'язаний із підвищеною експресією рецепторів ACE2 на клітинах підшлункової залози, що секретують інсулін. Хворі на цукровий діабет особливо схильні до тяжкого перебігу COVID-19. Толерантність до глюкози порушується через зниження секреції гормону інсуліну, який відіграє важливу роль у регуляції рівня глюкози в організмі. Пошкодження острівцевих клітин підшлункової залози може спричинити інсулінзалежний цукровий діабет. Підвищена експресія рецепторів ACE2 в острівцевому апараті підшлункової залози у взаємодії із SARS-CoV-2 супроводжувалася формуванням цукрового діабету. Лабораторними ознаками пошкодження підшлункової залози вважають підвищення рівня амілази та ліпази крові понад 90 Од/л та 70 Од/л відповідно, гіперглікемія панкреатогенного характеру. Також можливий розвиток вірусного панкреатиту [122].

Ураження нирок при COVID-19. У пацієнтів без ураження нирок в анамнезі на тлі коронавірусної інфекції можливий розвиток і легких порушень ниркової функції, і гостре пошкодження нирок. За даними Міжнародного товариства нефрологів (International Society of Nephrology, ISN), ураження нирок діагностують при тяжкому перебігу COVID-19 у 25–50 % випадків, виявляють за протеїнурією та гематурією. У майже 15 % випадків виникає гостре пошкодження нирок [123]. З одного боку, наявність ниркової патології є фактором ризику тяжкого перебігу COVID-19, а з іншого, розвиток гострого пошкодження нирок у пацієнтів із COVID-19 є самостійним фактором летального наслідку незалежно від наявності попереднього ниркового захворювання. За сучасними даними, гостре пошкодження нирок є другою за частотою причиною смертності пацієнтів із SARS-CoV-2 після ГРДС [124].

Патогенез гострого пошкодження нирок, імовірно, багатофакторний і включає не лише пряму вірусну інвазію на епітеліальні клітини каналців нирок та ендотеліальні клітини, але й порушення регуляції імунної відповіді, зокрема «цитокіновий шторм», ішемію нирок, стан гіперкоагуляції та рабдоміолізу, локальне порушення ПААС [124].

Пряма цитотоксична дія SARS-CoV-2 на клітини нирок може бути причиною фокального сегментарного гломерулосклерозу, гострого каналцевого некрозу. Під

час світлової мікроскопії препаратів нирок пацієнтів, які померли від COVID-19, виявлено підвищене накопичення антигенів SARS-CoV-2 в епітеліальних клітинах нирок. За результатами електронної мікроскопії, вірусні частинки SARS-CoV-2 локалізувалися в епітелії проксимальних каналців і подоцитах [125].

При COVID-19 пошкодження ендотелію та його дисфункція найчастіше виникають внаслідок безпосереднього проникнення вірусу SARS-CoV-2 в ендотеліальні клітини. Так, під час гістологічного дослідження виявили фрагменти вірусу SARS-CoV-2 і апоптотичні тільця в ендотелії судин мікроциркуляторного русла легень, міокарда, нирок, печінки та тонкого кишківника. Інші можливі причини ендотеліальної дисфункції у хворих на COVID-19 – «цитокіновий шторм» та імуніопосередковане ураження ендотеліоцитів [126].

У пацієнтів, які мали COVID-19-інфекцію, встановлено істотне підвищення рівня D-димера. Мікротромбоз потенційно може відігравати важливу роль у патогенезі органної дисфункції при інфікуванні SARS-CoV-2. Мікротромбоз може виникати на рівні дрібних артерій у легенях і петлях клубочкових капілярів. Висока поширеність тромбоемболії легеневої артерії з наступною недостатністю правих відділів серця також може спричиняти розвиток гострого пошкодження нирок [127]. Правощлуночкова недостатність призводить до застою крові в нирках, а лівощлуночкова – до зниження серцевого викиду та розвитку ниркової гіперперфузії [128].

Висновки

1. Накопичені відомості щодо патогенезу COVID-19 свідчать, що найбільше значення для реалізації тяжкого перебігу запального процесу має передусім пізня продукція інтерферону I типу, необхідного для припинення реплікації вірусу. Інший фактор, що посилює запальну імунну відповідь, – підвищення рівня прозапальних моноцитів (проміжних і некласичних). До пригнічення адаптивної імунної відповіді призводить зниження експресії людського лейкоцитарного антигену-DR на моноцитах, порушення презентації вірусу, а отже порушення формування пулу специфічних лімфоцитів, загибель Т-лімфоцитів і глибока імуносупресія.

2. У розвитку поліорганних уражень визначають дві складові: по-перше, безпосередньо тропність вірусу не лише до альвеоцитів II типу, але й до клітин нирок, серця, судин, нервової системи та шлунково-кишкового тракту, включаючи ендотеліоцити, перицити, нейрони та астроцити; крім того, має значення вірусне навантаження, що буде різним у кожного пацієнта. По-друге, розвиток імуніопосередкованих реакцій на інфіковані клітини. За умов гіперімунного запалення, тобто під час розвитку «цитокінового шторму», прогресує ГРДС і виникає поліорганна недостатність. Безпосередню участь у патофізіології цього процесу бере ушкодження ендотелію. Інфікування ендотелію кровеносних судин і взаємодія з ACE2-рецепторами призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, порушення мікроциркуляції, а також периваскулярного запалення, що посилює пошкодження ендотелію і може спричинити тромбоутворення.

3. Вивчення патогенезу COVID-19, молекулярного механізму взаємодії SARS-CoV-2 з імунними та соматичними клітинами дає змогу не тільки зрозуміти розвиток патологічних процесів в організмі людини, але й сприяє орієнтації лікарів, які надають допомогу таким пацієнтам, передусім на ті патогенетичні процеси, що перебігають в організмі хворого, на синдроми та симптомокомплекс, що визначають у процесі лікування. Використання сучасних знань про імунopatогенез COVID-19 допоможе оцінити ризик тяжкого перебігу інфекції та можливого розвитку ускладнень. Це сприятиме своєчасному призначенню ефективної патогенетичної терапії.

4. У кожному клінічному випадку лікарю необхідно встановити можливі механізми пошкодження органа для визначення оптимальної тактики ведення пацієнта, що враховувала б усі аспекти перебігу COVID-19.

Перспективи подальших досліджень. Необхідні додаткові наукові відомості щодо особливостей мультиорганных порушень під час інфекції SARS-CoV-2 та у постковідному періоді. Тому актуальним є продовження досліджень, щоб оцінити, чи є ці поліорганны порушення наслідком прямої тканинної вірусної інвазії чи вторинними, системними ефектами вірусу. Для оцінювання віддалених наслідків COVID-19 усі пацієнти, які перенесли це захворювання, потребують продовження спостереження.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 18.04.2024

Після доопрацювання / Revised: 20.05.2024

Схвалено до друку / Accepted: 29.05.2024

Відомості про авторів:

Ащеулова Т. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-8860-652X

Герасимчук Н. М., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-3172-6491

Кочубей О. А., канд. мед. наук, доцент каф. пропедевтики внутрішньої медицини, медсестринства та біоетики, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-7932-7310

Герасимчук У. С., д-р філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я, асистент каф. ендокринології та дитячої ендокринології, Харківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-9964-7247

Information about the authors:

Ashcheulova T. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Nursing and Bioethics, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Herasymchuk N. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Nursing and Bioethics, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Kochubiei O. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Medicine, Nursing and Bioethics, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Herasymchuk U. S., MD, PhD, Assistant of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

References

1. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report – 36 [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2020 Feb 25 [cited 2024 Jun 18]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200225-sitrep-36-covid-19.pdf?sfvrsn=2791b4e0_2
2. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020 [Internet]. 2020 Mar 11. [cited 2024 Jun 18]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Pericàs JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E, et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2092-112. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa46
4. Sadigov R. Rapid Growth of the World Population and Its Socioeconomic Results. *ScientificWorldJournal*. 2022 Mar 23;2022:8110229. doi: 10.1155/2022/8110229
5. World Health Organisation. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2022 [cited 2024 Jun 14]. Available from: <https://covid19.who.int/>
6. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, Reid TR. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Feb;64(1):66-74. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3
7. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):407-12. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020
8. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:587269. doi: 10.3389/fcimb.2020.587269
9. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
10. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215-20. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5
11. Cerutti G, Guo Y, Zhou T, Gorman J, Lee M, Rapp M, et al. Potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies directed against spike N-terminal domain target a single supersite. *Cell Host Microbe*. 2021;29(5):819-833.e7. doi: 10.1016/j.chom.2021.03.005
12. McCallum M, De Marco A, Lempp FA, Tortorici MA, Pinto D, Walls AC, et al. N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. *Cell*. 2021;184(9):2332-47. doi: 10.1016/j.cell.2021.03.028
13. Xing L, Xu X, Xu W, Liu Z, Shen X, Zhou J, et al. A Five-Helix-Based SARS-CoV-2 Fusion Inhibitor Targeting Heptad Repeat 2 Domain against SARS-CoV-2 and Its Variants of Concern. *Viruses*. 2022;14(3):597. doi: 10.3390/v14030597
14. Guo L, Lin S, Chen Z, Cao Y, He B, Lu G. Targetable elements in SARS-CoV-2 S2 subunit for the design of pan-coronavirus fusion inhibitors and vaccines. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):197. doi: 10.1038/s41392-023-01472-x
15. Ma X, Zou F, Yu F, Li R, Yuan Y, Zhang Y, et al. Nanoparticle Vaccines Based on the Receptor Binding Domain (RBD) and Heptad Repeat (HR) of SARS-CoV-2 Elicit Robust Protective Immune Responses. *Immunity*. 2020;53(6):1315-30.e9. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.015
16. Pack SM, Peters PJ. SARS-CoV-2-Specific Vaccine Candidates; the Contribution of Structural Vaccinology. *Vaccines*. 2022;10(2):236. doi: 10.3390/vaccines10020236
17. Yan W, Zheng Y, Zeng X, He B, Cheng W. Structural biology of SARS-CoV-2: open the door for novel therapies. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):26. doi: 10.1038/s41392-022-00884-5
18. Choi JH, Zhang X, Zhang C, Dai DL, Luo J, Ladak R, et al. SARS-CoV-2 impairs interferon production via NSP2-induced repression of mRNA translation. *BioRxiv*. 2022;2022:01. doi: 10.1101/2022.01.19.476693
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
20. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3. doi: 10.1126/science.abb2507
21. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020;92:214-7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.050
22. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-92. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0

23. Borges do Nascimento IJ, Cacic N, Abdulazeem HM, Von Groote TC, Jayarajah U, Weerasekara I, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(4):941. doi: [10.3390/jcm9040941](https://doi.org/10.3390/jcm9040941)
24. Robinson FA, Mihealsick RP, Wagener BM, Hanna P, Poston MD, Efimov IR, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 and pericytes in cardiac complications of COVID-19 infection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;319(5):1059-68. doi: [10.1152/ajpheart.00681.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00681.2020)
25. Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z, et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol*. 2021;11:573095. doi: [10.3389/fneur.2020.573095](https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573095)
26. Huang N, Perez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, et al. Integrated single-cell atlases reveal an oral SARS-CoV-2 infection and transmission axis. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Oct 27:2020.10.26.20219089. doi: [10.1101/2020.10.26.20219089](https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219089)
27. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*. 2020;182(2): 429-446.e14. doi: [10.1016/j.cell.2020.05.042](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.042)
28. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020;395(10224):e39. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5)
29. Li JP, Lam DS, Chen Y, Ting DS. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(3):297-8. doi: [10.1136/bjophthalmol-2020-315994](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994)
30. Dadras O, Afsahi AM, Pashaei Z, Mojdeganlou H, Karimi A, Habibi P, et al. The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: A systematic review. *Immun Inflamm Dis*. 2021;10(3):e580. doi: [10.1002/iid3.580](https://doi.org/10.1002/iid3.580)
31. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318:H1084-90. doi: [10.1152/ajpheart.00217.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020)
32. Nugent MA. The future of the COVID-19 pandemic: How good (or bad) can the SARS-CoV2 spike protein get? *Cells*. 2022;11(5):855. doi: [10.3390/cells11050855](https://doi.org/10.3390/cells11050855)
33. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol*. 2020;177(21):4825-44. doi: [10.1111/bph.15082](https://doi.org/10.1111/bph.15082)
34. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):562-9. doi: [10.1038/s41564-020-0688-y](https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y)
35. Najafi K, Maroufi P, Khodadadi E, Zeinalzadeh E, Ganbarov K, Asgharzadeh M, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and molecular pathway to enter target cells during infection. *Rev Med Microbiol*. 2020;33(1):e105-13. doi: [10.1097/MRM.0000000000000237](https://doi.org/10.1097/MRM.0000000000000237)
36. Wang K, Chen W, Zhou YS, Lian JQ, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *Biorxiv*. 2020;2020.03. doi: [10.1101/2020.03.14.988345](https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345)
37. Behl T, Kaur I, Aleya L, Sehgal A, Singh S, Sharma N, et al. CD147-spike protein interaction in COVID-19: Get the ball rolling with a novel receptor and therapeutic target. *Sci Total Environ*. 2022;808:152072. doi: [10.1016/j.scitotenv.2021.152072](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152072)
38. Han X, Zhou Z, Fei L, Sun H, Wang R, Chen Y, et al. Construction of a human cell landscape at single-cell level. *Nature*. 2020;581(7808):303-9. doi: [10.1038/s41586-020-2157-4](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2157-4)
39. Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroprotein 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol*. 2019;10:441068. doi: [10.3389/fmicb.2019.00050](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00050)
40. Zhao C, Zhao W. NLRP3 Inflammasome-A Key Player in Antiviral Responses. *Front Immunol*. 2020;11:211. doi: [10.3389/fimmu.2020.00211](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00211)
41. da Costa LS, Outlioua A, Anginot A, Akarid K, Arnoult D. RNA viruses promote activation of the NLRP3 inflammasome through cytopathogenic effect-induced potassium efflux. *Cell Death Dis*. 2019;10(5):346. doi: [10.1038/s41419-019-1579-0](https://doi.org/10.1038/s41419-019-1579-0)
42. Sánchez-Rodríguez R, Munari F, Angioni R, Venegas F, Agnellini A, Castro-Gil MP, et al. Targeting monoamine oxidase to dampen NLRP3 inflammasome activation in inflammation. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(5):1311-3. doi: [10.1038/s41423-020-0441-8](https://doi.org/10.1038/s41423-020-0441-8)
43. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defence: lessons from other pathogenic viruses. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):558-70. doi: [10.1080/22221751.2020.1736644](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1736644)
44. Cavalcante-Silva LH, Carvalho DC, Lima ED, Galvão JG, da Silva JS, Sales-Neto JM, et al. Neutrophils and COVID-19: The road so far. *Int Immunopharmacol*. 2021;90:107233. doi: [10.1016/j.intimp.2020.107233](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107233)
45. Van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, van den Heuvel G, Mantere T, Kersten S, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020;324(7):663-73. doi: [10.1001/jama.2020.13719](https://doi.org/10.1001/jama.2020.13719)
46. Khongthaw B, Dulta K, Chauhan PK, Kumar V, Ighalo JO. Lycopene: a therapeutic strategy against coronavirus disease 19 (COVID-19). *Inflammopharmacology*. 2022;30(6):1955-76. doi: [10.1007/s10787-022-01061-4](https://doi.org/10.1007/s10787-022-01061-4)
47. Meidaninikjeh S, Sabouni N, Marzouni HZ, Bengar S, Khalili A, Jafari R. Monocytes and macrophages in COVID-19: Friends and foes. *Life Sci*. 2021;269:119010. doi: [10.1016/j.lfs.2020.119010](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.119010)
48. Zhu H, Ding Y, Zhang Y, Ding X, Zhao J, Quyang W, et al. CTRP3 induces an intermediate switch of CD14⁺⁺CD16⁺ monocyte subset with anti-inflammatory phenotype. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):2243-51. doi: [10.3892/etm.2020.8467](https://doi.org/10.3892/etm.2020.8467)
49. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020;92(9):1518-24. doi: [10.1002/jmv.25727](https://doi.org/10.1002/jmv.25727)
50. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol*. 2020;92(5):479-90. doi: [10.1002/jmv.25707](https://doi.org/10.1002/jmv.25707)
51. Kaivola J, Nyman TA, Matikainen S. Inflammasomes and SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*. 2021;13(12):2513. doi: [10.3390/v13122513](https://doi.org/10.3390/v13122513)
52. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics*. 2021;11(1):316-29. doi: [10.7150/thno.49713](https://doi.org/10.7150/thno.49713)
53. Thomas S, Smatti MK, Ouhtit A, Cypryan FS, Almaslamani MA, Thani AA, et al. Antibody-Dependent Enhancement (ADE) and the role of complement system in disease pathogenesis. *Mol Immunol*. 2022;152:172-82. doi: [10.1016/j.molimm.2022.11.010](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.11.010)
54. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Muhammad J, Khan A, Sule AA, Tirupathi R, et al. Role of inflammatory cytokines in COVID-19 patients: A review on molecular mechanisms, immune functions, immunopathology and immunomodulatory drugs to counter cytokine storm. *Vaccines*. 2021;9(5):436. doi: [10.3390/vaccines9050436](https://doi.org/10.3390/vaccines9050436)
55. Qudus MS, Tian M, Sirajuddin S, Liu S, Afaq U, Wali M, et al. The roles of critical pro-inflammatory cytokines in the drive of cytokine storm during SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2023;95(4):e28751. doi: [10.1002/jmv.28751](https://doi.org/10.1002/jmv.28751)
56. Makaremi S, Asgarzadeh A, Kianfar H, Mohammadnia A, Asghariazar V, Safarzadeh E. The role of IL-1 family of cytokines and receptors in pathogenesis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2022;71(7):923-47. doi: [10.1007/s00011-022-01596-w](https://doi.org/10.1007/s00011-022-01596-w)
57. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370. doi: [10.1016/j.jcv.2020.104370](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370)
58. Yang P, Ding Y, Xu Z, Pu R, Li P, Yan J, et al. Epidemiological and clinical features of COVID-19 patients with and without pneumonia in Beijing, China. *Medrxiv*. 2020. doi: [10.1101/2020.02.28.20028068](https://doi.org/10.1101/2020.02.28.20028068)
59. Han H, Ma Q, Li C, Liu R, Zhao L, Wang W, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1123-30. doi: [10.1080/22221751.2020.1770129](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129)
60. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis. *Trends Immunol*. 2021;42(1):3-5. doi: [10.1016/j.it.2020.10.012](https://doi.org/10.1016/j.it.2020.10.012)
61. Satış H, Özger HS, Aysert Yıldız P, Hızal K, Gulbahar Ö, Erbaş G, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine*. 2021;137:155302. doi: [10.1016/j.cyto.2020.155302](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155302)
62. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54:62-75. doi: [10.1016/j.cytogfr.2020.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001)
63. Naidu SA, Clemens RA, Naidu AS. SARS-CoV-2 infection dysregulates host iron (Fe)-redox homeostasis (Fe-RH): role of Fe-redox regulators, ferroptosis inhibitors, anticoagulants, and iron-chelators in COVID-19 control. *J Diet Suppl*. 2023;20(2):312-71. doi: [10.1080/19390211.2022.2075072](https://doi.org/10.1080/19390211.2022.2075072)
64. Xu S, Ilyas I, Little PJ, Li H, Kamato D, Zheng X, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev*. 2021;73(3):924-67. doi: [10.1124/pharmrev.120.000096](https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000096)
65. Chia PY, Teo A, Yeo TW. Overview of the assessment of endothelial function in humans. *Front Med*. 2020;7:542567. doi: [10.3389/fmed.2020](https://doi.org/10.3389/fmed.2020)
66. Balta S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(3):243-9. doi: [10.2174/157016111866200421142542](https://doi.org/10.2174/157016111866200421142542)
67. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: [10.1016/s0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30937-5)
68. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(6):e90-e95. doi: [10.1161/atvbaha.118.310367](https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.310367)

69. Nizzoli ME, Merati G, Tenore A, Picone C, Consensi E, Perotti L, et al. Circulating endothelial cells in COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(8):E187. doi: [10.1002/ajh.25881](https://doi.org/10.1002/ajh.25881)
70. Russo A, Tellone E, Barreca D, Ficarra S, Laganà G. Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2171. doi: [10.3390/ijms23042171](https://doi.org/10.3390/ijms23042171)
71. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust*. 2020;213(2):54. doi: [10.5694/mja2.50674](https://doi.org/10.5694/mja2.50674)
72. Recktenwald SM, Simionato G, Lopes MG, Gamboni F, Dzieciatkowska M, Meybohm P, et al. Cross-talk between red blood cells and plasma influences blood flow and omics phenotypes in severe COVID-19. *Elife*. 2022;11:e81316. doi: [10.7554/eLife.81316](https://doi.org/10.7554/eLife.81316)
73. Revzin MV, Raza S, Warshawsky R, D'Agostino C, Srivastava NC, Bader AS, et al. Multisystem Imaging Manifestations of COVID-19, Part 1: Viral Pathogenesis and Pulmonary and Vascular System Complications. *RadioGraphics*. 2020;40(6):1574-99. doi: [10.1148/rg.2020200149](https://doi.org/10.1148/rg.2020200149)
74. Xie L, Lin Y, Deng Y, Lei B. The Effect of SARS-CoV-2 on the Spleen and T Lymphocytes. *Viral Immunol*. 2021;34(6):416-20. doi: [10.1089/vim.2020.0320](https://doi.org/10.1089/vim.2020.0320)
75. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116(6):1097-100. doi: [10.1093/cvr/cvaa078](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078)
76. He L, Mãe MA, Sun Y, Muhl L, Nahar K, Liébanas EV, et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2—implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *BioRxiv*. 2020;2020-05. doi: [10.1101/2020.05.11.088500](https://doi.org/10.1101/2020.05.11.088500)
77. Cardot-Leccia N, Hübiche T, Dellamonica J, Burel-Vandenbos F, Passeron T. Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020;46(9):1777-8. doi: [10.1007/s00134-020-06147-7](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06147-7)
78. Arachchillage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1233-4. doi: [10.1111/jth.14820](https://doi.org/10.1111/jth.14820)
79. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1044-9. doi: [10.1111/bjh.16749](https://doi.org/10.1111/bjh.16749)
80. Petrey AC, Qeadan F, Middleton EA, Pinchuk IV, Campbell RA, Beswick EJ. Cytokine release syndrome in COVID-19: Innate immune, vascular, and platelet pathogenic factors differ in severity of disease and sex. *J Leukoc Biol*. 2021;109(1):55-66. doi: [10.1002/JLB.3COVA0820-410RRR](https://doi.org/10.1002/JLB.3COVA0820-410RRR)
81. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-98. doi: [10.1007/s00134-020-06062-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x)
82. O'Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, Preston RJ, O'Donnell JS. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e553-5. doi: [10.1016/S2352-3026\(20\)30215-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30215-5)
83. Flaumenhaft R, Enjoly K, Schmaier AA. Vasculopathy in COVID-19. *Blood*. 2022;140(3):222-35. doi: [10.1182/blood.2021012250](https://doi.org/10.1182/blood.2021012250)
84. Loghmani H, Conway EM. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. *Blood*. 2018;132(2):148-58. doi: [10.1182/blood-2017-12-768994](https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-768994)
85. Won T, Wood MK, Hughes DM, Talor MV, Ma Z, Schneider J, et al. Endothelial thrombomodulin downregulation caused by hypoxia contributes to severe infiltration and coagulopathy in COVID-19 patient lungs. *Ebiomedicine*. 2022;75:103812. doi: [10.1016/j.ebiom.2022.103812](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103812)
86. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. doi: [10.1056/NEJMsr2005760](https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760)
87. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
88. Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res*. 2022;71(2):164-74. doi: [10.1097/NNR.0000000000000565](https://doi.org/10.1097/NNR.0000000000000565)
89. Pavli A, Theodoridou M, Maltezos HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(6):575-81. doi: [10.1016/j.arcmed.2021.03.010](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010)
90. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1821-9. doi: [10.1093/eurheartj/ehaa388](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388)
91. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24. doi: [10.1001/jamacardio.2020.1096](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096)
92. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. doi: [10.1001/jamacardio.2020.1017](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017)
93. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):751-3. doi: [10.1001/jamacardio.2020.1105](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105)
94. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res & Ther*. 2020;12(1):1-3. doi: [10.1186/s13195-020-00640-3](https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3)
95. Lasso G, Honig B, Shapira SD. A Sweep of Earth's Virome Reveals Host-Guided Viral Protein Structural Mimicry and Points to Determinants of Human Disease. *Cell Syst*. 2021;12(1):82-91. doi: [10.1016/j.cels.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.cels.2020.09.006)
96. Yapici-Eser H, Koroglu YE, Oztop-Cakmak O, Keskin O, Gursoy A, Gursoy-Ozdemir Y. Neuropsychiatric Symptoms of COVID-19 Explained by SARS-CoV-2 Proteins' Mimicry of Human Protein Interactions. *Front Hum Neurosci*. 2021;15:656313. doi: [10.3389/fnhum.2021.656313](https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.656313)
97. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92(7):699-702. doi: [10.1002/jmv.25915](https://doi.org/10.1002/jmv.25915)
98. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
99. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NW, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
100. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117271. doi: [10.1016/j.jns.2020.117271](https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271)
101. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3245-53. doi: [10.1111/ene.14775](https://doi.org/10.1111/ene.14775)
102. Amalakanti S, Arepalli KV, Jillella JP. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *VirusDisease*. 2021;32(1):146-9. doi: [10.1007/s13337-021-00663-w](https://doi.org/10.1007/s13337-021-00663-w)
103. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021;39:101044. doi: [10.1016/j.eclinm.2021.101044](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044)
104. Miskowiak K, Johnsen S, Sattler S, Nielsen S, Kunalan K, Rungby J, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;46:39-48. doi: [10.1016/j.euroneuro.2021.03.019](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019)
105. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90. doi: [10.1001/jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127)
106. Edeas M, Saleh J, Peyssonnaud C. Iron: Innocent bystander or vicious culprit in COVID-19 pathogenesis? *Int J Infect Dis*. 2020;97:303-5. doi: [10.1016/j.ijid.2020.05.110](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.110)
107. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1169-70. doi: [10.1007/s40618-020-01311-8](https://doi.org/10.1007/s40618-020-01311-8)
108. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(3):315-9. doi: [10.31083/j.rcm.2020.03.126](https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.126)
109. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995-8. doi: [10.1021/acschemneuro.0c00122](https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122)
110. Norouzi M, Miar P, Norouzi S, Nikpor P. Nervous System Involvement in COVID-19: a Review of the Current Knowledge. *Mol Neurobiol*. 2021;58:3561-74. doi: [10.1007/s12035-021-02347-4](https://doi.org/10.1007/s12035-021-02347-4)
111. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7:157. doi: [10.3389/fmolb.2020.00157](https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157)
112. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)

113. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virology*. 2020;35(3):266-71. doi: [10.1007/s12250-020-00207-4](https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4)
114. Skalny A, Rink L, Ajsuvakova O, Aschner M, Gritsenko V, Alekseenko S, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):17-26. doi: [10.3892/ijmm.2020.4575](https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4575)
115. Zarifian A, Zamiri Bidary M, Arekhi S, Rafiee M, Gholamalizadeh H, Amiriani A, et al. Gastrointestinal and hepatic abnormalities in patients with confirmed COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):336-50. doi: [10.1002/jmv.26314](https://doi.org/10.1002/jmv.26314)
116. Huang N, Pérez P, Kato T, Mikami Y, Okuda K, Gilmore RC, et al. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. *Nat Med*. 2021;27(5):892-903. doi: [10.1038/s41591-021-01296-8](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01296-8)
117. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-3. doi: [10.1053/j.gastro.2020.02.055](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055)
118. Liang W, Feng Z, Rao S, Xiao C, Xue X, Lin Z, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020;69(6):1141-3. doi: [10.1136/gutjnl-2020-320832](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320832)
119. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):434-5. doi: [10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2)
120. Singh J, Sharma T. Liver injury among coronavirus disease patients. *J Surg Spec Rural Pract*. 2022;3(1):6-8. doi: [10.4103/jssrp.jssrp_21_21](https://doi.org/10.4103/jssrp.jssrp_21_21)
121. Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, Dixon ED, Lax SF, Trauner M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int*. 2021;41(1):20-32. doi: [10.1111/liv.14730](https://doi.org/10.1111/liv.14730)
122. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic Injury Patterns in Patients With Coronavirus Disease 19 Pneumonia. *Gastroenterology*. 2020;159(1):367-70. doi: [10.1053/j.gastro.2020.03.055](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.055)
123. Kartika H, Suhaimi N, Ali Z, Suprpti, Effendi I, Hudari H, et al. Recent Evidence on Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: A Narrative Review. *Biosci Medicina*. 2022;6(10):2313-21. doi: [10.37275/bsm.v6i10.599](https://doi.org/10.37275/bsm.v6i10.599)
124. Chong WH, Saha BK. Relationship Between Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Etiology of Acute Kidney Injury (AKI). *Am J Med Sci*. 2020;361(3):287-96. doi: [10.1016/j.amjms.2020.10.025](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.025)
125. Helms L, Marchiano S, Stanaway IB, Hsiang TY, Juliar BA, Saini S, et al. Cross-validation of SARS-CoV-2 responses in kidney organoids and clinical populations. *JCI Insight*. 2021;6(24):e154882. doi: [10.1172/jci.insight.154882](https://doi.org/10.1172/jci.insight.154882)
126. Gavriilaki E, Anyfanti P, Gavriilaki M, Lazaridis A, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22:63. doi: [10.1007/s11906-020-01078-6](https://doi.org/10.1007/s11906-020-01078-6)
127. Wang C, Yu C, Novakovic VA, Xie R, Shi J. Circulating Microparticles in the Pathogenesis and Early Anticoagulation of Thrombosis in COVID-19 With Kidney Injury. *Front Cell Dev Biol*. 2022;9:784505. doi: [10.3389/fcell.2021.784505](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.784505)
128. Glowacka M, Lipka S, Mlynarska E, Franczyk B, Rysz J. Acute Kidney Injury in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8081. doi: [10.3390/ijms22158081](https://doi.org/10.3390/ijms22158081)