Лечащий врач №08, 2020

Актуальные вопросы патогенеза COVID-19 и возможные меры профилактики тяжелых форм заболевания

А. В. Горелов, В. В. Макашова, В. И. Покровский, Д. В. Усенко, Ж. Б. Понежева, Х. Г. Омарова

***Резюме**. Огромное влияние инфекции, вызванной SARS-CoV-2, и недостаточность или отсутствие установленных и доказательных терапевтических мер порождают фундаментальные и клинические исследования для изучения механизмов проникновения вируса в организм человека и последующего воздействия его на организм. Уникальность патогенеза инфекции, вызванной SARS-CoV-2, обусловлена, в первую очередь, тропностью вируса к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2), которые находятся на поверхности различных клеток: пневмоцитов, эпителиоцитов пищевода и кишечника, кардиомиоцитов, эндотелия капилляров, мочевыделительной и нервной систем, а также в других органах. Предполагается, что подавление АПФ2, индуцированное проникновением в клетки SARS-CoV-2, может быть особенно вредным для субъектов с ранее существовавшим дефицитом АПФ2. Эти соображения дают обоснование для исследования роли терапевтических подходов, концептуально связанных с активностью рецептора АПФ2.*

Коронавирус SARS-CoV-2, который привел к пандемии, получившей название COVID-19 (англ. — coronavirus disease 2019 — COVID-19), в 2019/2020 гг., вызвал кризис здравоохранения и угрожает глобальному здоровью в будущем. Огромное влияние инфекции SARS-CoV-2 и недостаточность или отсутствие установленных и доказательных терапевтических мер порождают фундаментальные и клинические исследования для изучения механизмов проникновения вируса в организм и последующего воздействия на него.

Hoffmann и соавт. [1] и Walls и соавт. [2] доказали, что SARS-CoV-2, как и SARS-CoV [3], вызывающий атипичную пневмонию, использует ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ2) как рецептор для проникновения в клетки человека. Главным образом АПФ2 находится на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитов тонкого кишечника, эндотелиальных клеток артерий и вен, а также гладкомышечных клеток в большинстве различных органов. Кроме этого, матричная РНК для АПФ2 обнаружена в клетках коры головного мозга, полосатого тела, гипоталамуса и ствола головного мозга [4]. Наличие АПФ2 на нейронах головного мозга и глии и делает эти клетки чувствительными к инфицированию вирусом SARS-CoV-2, что, возможно, приводит к потере обоняния и развитию неврологического дефицита, наблюдаемых при заболевании COVID-19 [5]. В исследовании, опубликованном в medRxiv, сообщалось о неврологических проявлениях COVID-19 в текущей вспышке у 78 (36,4%) из 214 наблюдавшихся пациентов. Было показано, что потеря обоняния и вкуса является особенностью симптоматики заболевания COVID-19 [6].

Для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 использует не только АПФ2 (ACE2), но и другие белки хозяина: трансмембранную сериновую протеазу мембранного типа 2 (англ. — transmembrane protease, serine 2 — TMPRSS2) и катепсин L (CTSL) [1]. Расщепление вирусного белка — спайк-шипа с помощью TMPRSS2 является критическим этапом, поскольку после отрыва S1 оставшийся вирусный S2-блок подвергается конформационной перестройке, которая управляет и завершает слияние вирусной и клеточной мембран с последующим проникновением вируса в клетку, высвобождением его содержимого, репликацией и заражением других клеток [7]. Пневмоциты II типа отвечают за выработку альвеолярного сурфактанта, и в то же время они функционируют как стволовые клетки, предшественники пневмоцитов I типа (95% всех пневмоцитов), которые отвечают за газообмен [8]. Следовательно, ключевым фактором является то, что АПФ2 в основном экспрессируются именно в пневмоцитах II типа — в небольших цилиндрических клетках, которые составляют всего 5% всех пневмоцитов [9]. Повреждение этих пневмоцитов имеет разрушительные последствия: чрезмерная неконтролируемая активность оси АПФ → ангиотензин II → AT1-рецептор (вазоконстрикторный рецептор к ангиотензину II первого типа) и снижение выработки альвеолярного сурфактанта поврежденными пневмоцитами II типа приводят к снижению эластичности легких и резкому уменьшению репарации пневмоцитов I типа. Это в свою очередь приводит к нарушению газообмена и фиброзу [10].

В работе C. Muus и соавт. [11] изучались особенности экспрессии соответствующих генов в клетках различных тканей человеческого организма на основании анализа результатов 107 исследований, в том числе неопубликованных, посвященных РНК-секвенированию единичных клеток и единичных ядер. Были выявлены клетки с одновременной экспрессией АПФ2 и TMPRSS2 или АПФ2 и CTSL, которые находились в носовом, дыхательном, альвеолярном и кишечном эпителии, а также в других органах, ассоциированных с патологией или передачей COVID-19. Особенно часто активная экспрессия АПФ2 + TMPRSS2 наблюдалась в бокаловидных и реснитчатых клетках носового эпителия и пневмоцитах II типа, что согласуется с данными о возможности передачи вируса воздушно-капельным путем. Экспрессия АПФ2 + TMPRSS2 обнаружена также в протоковых клетках поджелудочной железы, олигодендроцитах головного мозга, фибробластах сердца и в почечной ткани, то есть эти органы могут быть прямыми мишенями SARS-CoV-2, что также подтверждается клинически.

Были проанализированы 22 набора данных, охватывающих 1 176 683 клетки от 164 человек [11]. Для моделирования связи между экспрессией трех генов и возрастом, полом и курением, а также их возможными парными взаимодействиями использовалась регрессия Пуассона. Было показано, что экспрессия АПФ2 и TMPRSS2 в эпителиальных клетках дыхательных путей и секреторных альвеолярных клетках II типа увеличивается с возрастом и выше у мужчин. Повышенная экспрессия только ACE2 в эпителиальных клетках дыхательных путей связана с курением и наблюдается не только у активных, но и у бывших курильщиков. В образцах от очень маленьких детей (от 0 до 3 лет) наблюдалась особенно низкая экспрессия АПФ2 + TMPRSS2, что согласуется с данными о преобладающей легкой форме COVID-19 у этой возрастной группы.

Для плаценты во время беременности характерна низкая экспрессия TMPRSS2 и малое количество клеток, экспрессирующих АПФ2 + TMPRSS2. При этом CTSL экспрессируется в 56% клеток плаценты [11].

Кроме того, было обнаружено, что в клетках человеческих легких, экспрессирующих *АПФ2 + TMPRSS2*, повышена экспрессия ряда генов (*IDO1, IRAK3, NOS2, TNFSF10, OAS1, MX1* и других), ответственных за антивирусный ответ, а также генов, потенциально связанных с патологическими проявлениями COVID-19 (например, *MUC1*, ассоциированного с выработкой секрета в дыхательных путях). Кроме того, в пневмоцитах II типа отмечалась повышенная экспрессия цитокина ИЛ-6, который вовлечен в неконтролируемый иммунный ответ в легких, развивающийся при заболевании. Таким образом, результаты метаанализа хорошо соотносятся с клиническими данными о COVID-19. Авторы предполагают, что зоны экспрессии медиаторов SARS-CoV-2 влияют на эпидемиологические показатели и тяжесть протекания болезни [11].

Таким образом, локализация этих белков на одной клетке, по-видимому, может иметь большое значение. G. K. Carly и соавт. — авторы другого исследования [12], опубликованного в виде препринта на сайте Cell, тоже выясняли, какие клетки дыхательной и кишечной ткани экспрессируют одновременно АПФ2 и TMPRSS2. Авторы использовали РНК-секвенирование единичных клеток, которое позволяет определить, какие гены активны в той или иной клетке в данный момент. Процент таких клеток оказался небольшим (3,8% клеток с совместной экспрессией АПФ2 и TMPRSS2 и 6,7% с экспрессией АПФ2), и чаще всего они встречались среди бокаловидных и реснитчатых клеток дыхательного эпителия, пневмоцитов II типа в легких и энтероцитов кишечника. Кроме того, было показано, что активность гена *ACE2* стимулируется интерферонами. Авторы показали в эксперименте *in vitro*, что интерфероны I типа и в меньшей степени II типа активируют синтез АПФ2 в базальных клетках верхних дыхательных путей, потенциально создавая новые порталы для проникновения вируса. И поскольку SARS-CoV-2 использует его как мишень, было высказано предположение о том, что вирус может использовать нормальный иммунный ответ для инфицирования [12].

В нынешней пандемии новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС или РАС), по-видимому, имеет центральное значение в патогенезе COVID-19. Известно, что РАС играет важную физиологическую роль в организме человека, являясь ключевым регулятором почечной, сердечно-сосудистой систем и врожденных иммунных функций.

Одним из основных процессов, лежащих в основе деятельности РАС, является образование ангиотензина II из ангиотензина I с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). [13]. Таким образом, образовавшийся ангиотензин II (мощный вазоконстриктор, обладающий пролиферативными и провоспалительными свойствами, усиливающимися с возрастом) является субстратом АПФ2 (рецептор SARS-CoV-2) и ключевым игроком РАС.

Чтобы понять важность деградации ангиотензина II под действием АПФ2, необходимо рассмотреть его биологические эффекты. Ангиотензин II служит не только мощным вазоконстриктором и стимулятором высвобождения альдостерона. В различных экспериментальных и клинических моделях ангиотензин II вызывал целый ряд важных побочных реакций, которые способствовали развитию гипертрофии и дисфункции миокарда, фиброзу интерстиция, эндотелиальной дисфункции, усиленному воспалению, гипертонии, связанной с ожирением, окислительного стресса и повышенной коагуляции [14-17].

Клеточные мишени ангиотензина II представляют собой рецепторы к ангиотензину II вазоконстриктора первого типа (AT1R) и вазодилататора второго типа (AT2R). AT1R экспрессируется на поверхности моноцитов/макрофагов и Т-клеток, что указывает на то, что ангиотензин II также влияет на адаптивный иммунитет, активируя макрофаги [18] и другие клетки иммунной системы с последующим увеличением продукции ИЛ-6 [19], ФНО-α и других воспалительных цитокинов [20, 21]. Важно отметить, что вредные эффекты ангиотензина II, обобщенные выше, почти полностью являются результатом стимуляции рецепторов AT1. Эта цепь событий может быть определена как ось рецептора АПФ → ангиотензин II → AT1 (рис. 1).

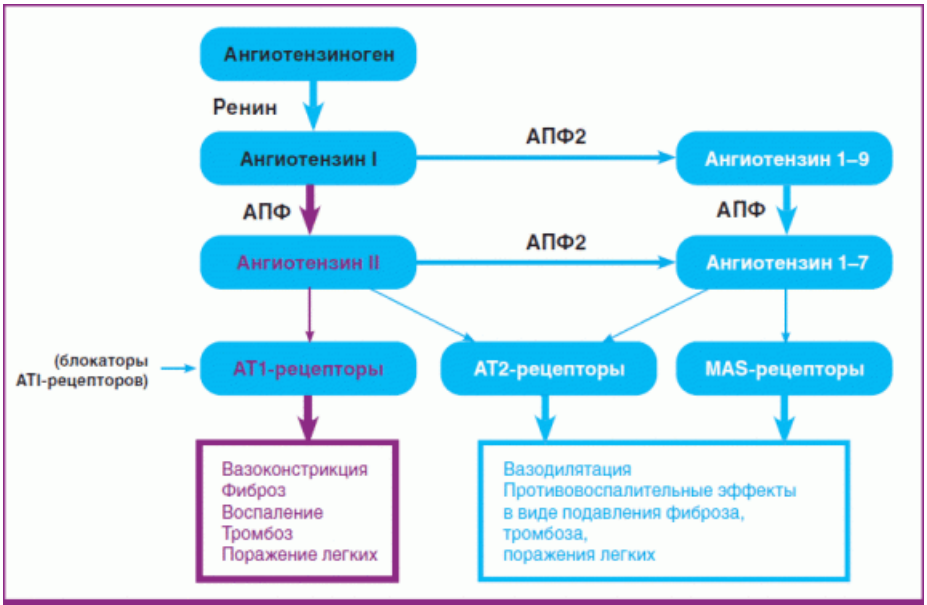

Рис. 1. **Схема функционирования РАС**

Основной защитной функцией АПФ2 является деградация ангиотензина II до ангиотензина 1–7. Рецепторы АПФ2 уменьшают неблагоприятные эффекты ангиотензина II не только за счет деградации ангиотензина II, тем самым устраняя или ограничивая его вредный потенциал, но также за счет генерирования ангиотензина 1–7, который оказывает многочисленные благотворные и противоположные ангиотензину II («контррегуляторные», противовоспалительные) эффекты посредством активного связывания с G-белковым рецептором Mas и рецепторами ангиотензина II типа 2 (рецепторы AT2). Кроме того, ангиотензин 1–7, имеющий противоспалительные свойства, стимулирует увеличение синтеза оксида азота, который, в свою очередь, обладает вазодилатирующими и вазопротекторными свойствами [22].

Ангиотензин 1–7 может быть далее трансформирован в аламандин. Аламандин будет соединяться с вазодилататором, связанным с Mas-связанным G-белком, рецептором D (MRGD), тем самым способствуя вазодилататорному эффекту. Ангиотензин II также может продуцировать ангиотензин A через аспартат-декарбоксилазу и аламандин через дополнительное расщепление АПФ2. АПФ2 также может расщеплять ангиотензин I с образованием ангиотензина 1–9, который нацелен на AT2-рецептор. По-видимому, для поддержания системного гомеостаза функционирует «контррегуляторная» РАС, включающая ангиотензин 1–7, ангиотензин 1–9, аламандин, ангиотензин A и ангиотензин IV, которые нацелены на вазодилататорные рецепторы MasR, AT2R, MRGD, АПФ2 и AT4R соответственно. Было обнаружено, что эти пептиды обладают кардиопротективным, антигипертензивным, антигипертрофическим и/или противовоспалительным потенциалом [23].

Следовательно, ось рецептора АПФ2 → ангиотензин 1–7 → Mas противодействует оси рецептора АПФ → ангиотензин II → AT1. Так как АПФ2 играет важную защитную роль в поддержании ключевых биологических процессов, лечение не должно нарушать функциональные возможности АПФ2, чтобы уравновесить негативные последствия инфекции. A. Offringa и соавт. [24], основываясь на знаниях характеристик SARS-CoV, выдвинули гипотезу о том, что иммунная система способствует репликации SARS-CoV-2, что нарушает механизмы регуляции иммунитета. Поскольку AT1R является ключевым игроком во всем этом процессе, антагонисты AT1R становятся идеальными кандидатами для лечения инфекции SARS-CoV-2. Антагонисты AT1R уравновешивают негативные последствия ангиотензина II и, кроме того, они могут даже участвовать в предотвращении клеточного поглощения вируса без нарушения функции АПФ2. И так как антагонисты AT1R широко доступны, дешевы и безопасны, авторы предлагают рассмотреть возможность использования антагонистов AT1R при лечении SARS-CoV-2.

В обзоре, представленном профессором В. Ю. Мареевым с соавт., подробно разбираются связи между COVID-19 и функционированием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также причины неблагоприятного прогноза в зависимости от возраста больных и сопутствующих заболеваний. Обсуждается возможное влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II первого типа на риск заражения и течение инфекции COVID-19 и рассматривается вероятный механизм воздействия вируса SARS-CoV-2 на сердечно-сосудистую систему [25]. По мнению авторов, следует учитывать, что снижение АПФ2 и увеличение ангиотензина II потенциально могут привести к утяжелению состояния пациентов за счет поражения сердечно-сосудистой системы. Таким образом, прием блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ больными с COVID-19 может рассматриваться не только как защита от повреждения легких, но и как профилактика поражения сердца у пациентов, имеющих показания к их приему. Кроме того, в настоящее время изучается возможность профилактики осложнений у пациентов с COVID-19 за счет применения лозартана у пациентов, ранее не принимавших эти препараты. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что использование блокаторов рецепторов ангиотензина II и ингибиторов АПФ может снижать риск повреждения легких и сердца у пациентов с COVID-19, в том числе и у

больных пожилого возраста с отягощенным преморбидным и коморбидным фоном.

В работе Z. Feng и соавт. [26] также показано, что блокаторы рецепторов ангиотензина II первого типа и ингибиторы АПФ могут быть использованы для профилактики развития тяжелой пневмонии. Это согласуется с предположением об их влиянии на экспрессию АПФ2.

Были проанализированы данные о применении этих препаратов при лечении 564 пациентов с COVID-19 (возрастная медиана — 47 лет, 50,4% — мужчины). Пациенты с тяжелой пневмонией составили 12,2%, их средний возраст составил 59 лет, и у них чаще встречались сопутствующие заболевания. При обработке данных учитывались следующие параметры: возраст, пол, отношение к курению, параметры компьютерной томографии легких, а также наличие гипертензии, диабета, сердечно-сосудистых заболеваний или ХОБЛ.

У 7,3% пациентов тяжелая пневмония развилась в период госпитализации. Почти все они получали противовирусные препараты. Статистический анализ показал, что значимой корреляции между такой терапией и снижением риска развития тяжелой пневмонии нет. Эффективность хлорохина также не была подтверждена, несмотря на то, что ни у одного из 25 пациентов, принимавших хлорохин, тяжелая пневмония диагностирована не была.

Напротив, прием ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II статистически значимо уменьшал риск развития тяжелой пневмонии. Среди пациентов, получавших эти препараты, тяжелая пневмония развилась всего у 1 из 16 (6,3%), а среди пациентов, принимавших другие лекарства против гипертензии, — у 16 из 49 (32,7%).

Полученные данные проанализировали с помощью метода множественной логистической регрессии для выявления факторов риска развития тяжелой пневмонии. Главными оказались два параметра: пожилой возраст и наличие гипертензии в отсутствие терапии ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) (вне зависимости от возраста) [26].

Возможность того, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II могут быть отменены даже временно, потому что эти препараты, по-видимому, увеличивают экспрессию рецепторов АПФ2, порталов проникновения вируса в организм человека, активно обсуждается [27–30]. Несколько научных обществ и различные эксперты в этой области высказали мнение о том, что прекращение применения этих препаратов не оправдано доказательствами и может быть опасным [31–34].

С другой стороны, некоторые экспериментальные данные, обсуждаемые выше, предполагают потенциальную полезность блокаторов рецепторов ангиотентензина II, особенно для ограничения воспаления легких во время вирусной инвазии [35, 36].

Предполагается, что подавление АПФ2, индуцированное проникновением в клетки SARS-CoV и SARS-CoV-2, может быть особенно вредным для субъектов с ранее существовавшим дефицитом АПФ2. Некоторая степень дефицита АПФ2 была связана с различными состояниями, включая пожилой возраст, мужской пол, ожирение, гипертонию, диабет и сердечно-сосудистые заболевания, которые также характеризуют людей с большей вероятностью быть инфицированными и иметь более серьезные осложнения [37].

В недавнем исследовании, проведенном в Италии у 1591 инфицированного пациента (средний возраст — 63 года), мужчины составили 82%, а коморбидный фон в виде гипертонии, диабета и сердечно-сосудистых заболеваний присутствовал в 49%, 17% и 21% случаев соответственно. Пациенты с артериальной гипертензией (АГ) были старше, чем пациенты без АГ (66 против 62 лет, $p = 0,005$). При сравнении больных, которые умерли в отделении интенсивной терапии, с теми, кто выжил, первые были старше и имели более высокую распространенность гипертонии (63% против 40%, $p < 0,001$) [38].

В условиях усиленного дефицита АПФ2, вызванного вирусной инвазией, отмечается дисбаланс между «неблагоприятной, провоспалительной, вазоконстрикторной» осью АПФ → ангиотензин II → АТ1 и «защитной, противовоспалительной, вазодилататорной» осью АПФ2 → ангиотензин 1–7 → Mas в пользу преобладания первой, что будет способствовать усилению прогрессирования воспалительных и тромботических процессов (рис. 2) [37].

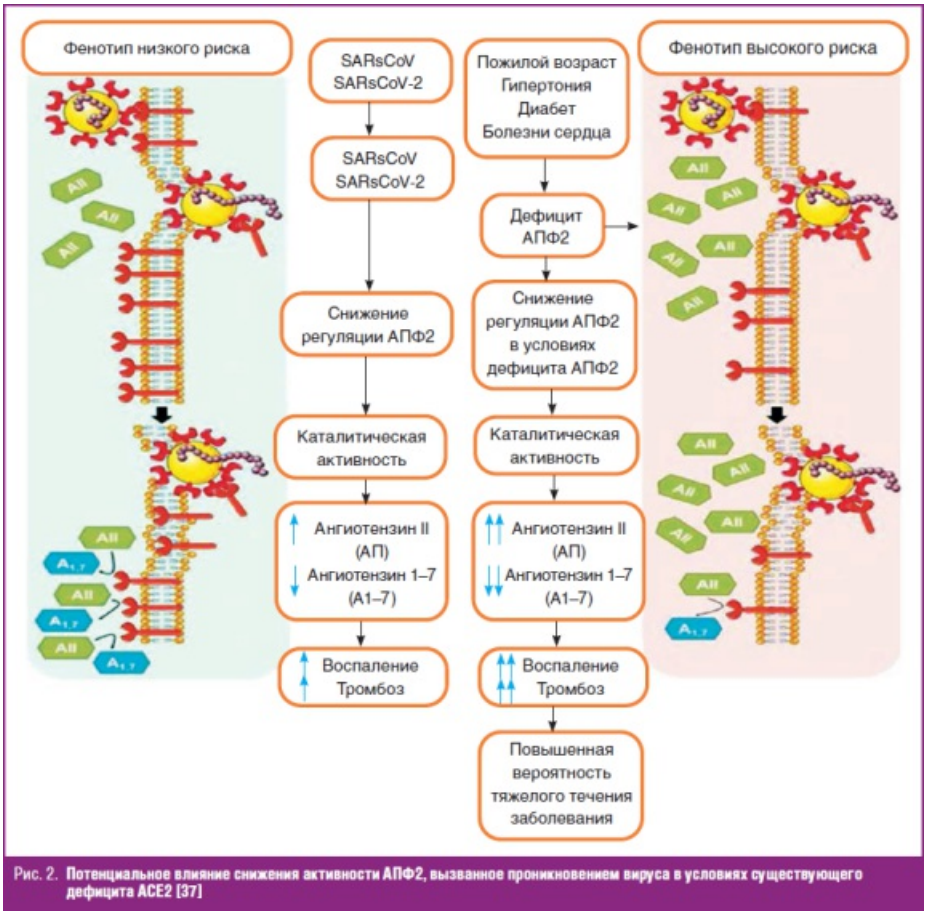

Рис. 2. **Потенциальное влияние снижения активности АПФ2, вызванное проникновением вируса в условиях существующего дефицита ACE2 [37]**

Эти соображения дают основание для исследования роли терапевтических подходов, концептуально связанных с активностью рецептора АПФ2.

Было объявлено о двух испытаниях лозартана в качестве дополнительного лечения инфекции SARS-CoV-2 у госпитализированных (NCT04312009) или не госпитализированных (NCT04311177) пациентов, что подтверждается огромным неблагоприятным воздействием оси рецепторов АПФ → ангиотензин II → AT1 у этих пациентов [39, 40].

Так как известно, что не весь АПФ2 находится на мембранах клеток и вирус может прикрепляться к свободному АПФ2, введение растворимого рекомбинантного АПФ2 [41] или ангиотензина 1–7 [42] может быть перспективным терапевтическим подходом и привести к снижению скорости распространения инфекции. Создан человеческий рекомбинантный растворимый АПФ2 (hrsACE2), который под названием APN01 уже проходит вторую фазу клинических испытаний на способность лечить от пневмонии, вызванной SARS-CoV-2 [43]. Предполагается, что APN01, имитируя человеческий АПФ2, позволяет двояко противодействовать болезни. Во-первых, вирус конкурентно связывается с растворимым

АПФ2/APN01 вместо АПФ2 на клеточной поверхности, что означает, что вирус больше не может заразить клетки. Во-вторых, APN01, действуя как АПФ2, уменьшает вредные воспалительные реакции в легких и других органах и защищает их от повреждения [44].

В работе W. Li и соавт. было показано, что именно анти-АПФ2-антитела, но не анти-АПФ-антитела, были способны блокировать вирусную инвазию SARS-CoV [45]. Однако предположение о том, что слабый или умеренный дефицит АПФ2 может защитить от вирусной инвазии, кажется маловероятным из-за изначально высокого сродства SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ2 [1, 2]. Поскольку SARS-CoV-2 проникает в клетку, связываясь с АПФ2, нацеливание на блокаду АПФ2 для предотвращения такого связывания представлялось изначально логичной стратегией борьбы с инфекцией. Однако было обнаружено, что АПФ2, выполняя свои функции вне клетки, может проникать в нее только посредством эндоцитоза, индуцированного рецептором ангиотензина II типа 1 (AT1R), после чего АПФ2 разрушается. Это означает, что предотвращение поглощения АПФ2 в клетке путем блокировки AT1R было бы более логичным подходом для ограничения проникновения SARS-CoV-2 в клетку [24].

Кроме того, именно в условиях дефицита АПФ2 подавление АПФ2, вызванное вирусом или антителами, может усиливать дисбаланс между осью рецептора АПФ → ангиотензин II → AT1 (неблагоприятная, провоспалительная, вазоконстрикторная) и осью АПФ2 → ангиотензин 1–7 → Mas-рецептор (защитная, противовоспалительная, вазодилататорная) и привести к возникновению на уровне легких развития воспалительных и гиперкоагуляционных процессов, которые имеют общую зависимость от локальной гиперактивности ангиотензина II. Многими исследователями подтверждается, что инфекция SARS-CoV-2 может, подавляя АПФ2, приводить к токсическому избыточному накоплению ангиотензина II и брадикинина [46], что вызывает острый респираторный

дистресс-синдром, отек легких и миокардит [47, 48].

Кроме того, нельзя исключать сопутствующую роль других механизмов, включая ослабленный иммунный ответ на первоначальную вирусную инвазию или генетическую предрасположенность к гипервоспалению и тромбозу [49, 50].

В настоящее время оценивается использование растворимых рекомбинантных АПФ2, ангиотензина 1–7, также как и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа 1. Проводятся исследования природных пептидных препаратов-ингибиторов РАС, таких как ангиотензин 1–7, ангиотензин 1–9, аламандин, ангиотензин А и/или ангиотензин IV для лечения расстройств COVID-19 [23].

Ожидается, что результаты вышеупомянутых испытаний ответят на многие вопросы по правильной тактике лечения инфицированных пациентов и предупреждению развития тяжелых форм заболевания.

Таким образом, надо отметить, что именно четкое понимание патогенеза новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 в сочетании с практическим опытом клиницистов позволит выработать рациональный подход к профилактике и лечению COVID-19.

Литература/References

1. 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. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
2. Walls A. C., Park Y. J., Tortorici M. A., Wall A., McGuire A. T., Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein // Cell. 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
3. Li W., Moore M. J., Vasilieva N., Sui J., Wong S. K., Berne M. A., Somasundaran M., Sullivan J. L., Luzuriaga K., Greenough T. C., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // Nature. 2003; 426: 450–454.
4. Kabbani N., Olds J. L. Does COVID19 infect the brain? If so, smokers might be at a higher risk (англ.) // Molecular Pharmacology (англ.). 2020; 97 (5): 351—353. DOI: 10.1124/molpharm.120.000014. PMID 32238438.
5. Baig A. M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2 // CNS Neurosci Ther. 2020; 26 (5): 499–501. DOI: 10.1111/cns.13372.
6. Mao L., Wang M., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Li Y., Jin H., and Hu B. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study // medRxiv, 2020. 02.22.2002650010.1101/2020.02.22.20026500 (accessed on 2020-02-28).
7. Glowacka I., Bertram S., Muller M. A., Allen P., Soilleux E., Pfefferle S., Steffen I., Tsegaye T. S., He Y., Gnirss K., Niemeyer D., Schneider H., Drosten C., Pohlmann S. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response // J Virol. 2011; 85: 4122–4134.
8. Barkauskas C. E., Cronce M. J., Rackley C. R., Bowie E. J., Keene D. R., Stripp B. R., Randell S. H., Noble P. W., Hogan B. L. Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung // J Clin Invest. 2013; 123: 3025–3036.
9. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. L., Lely A. T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // J Pathol. 2004; 203: 631–637.
10. Rivellese F., Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia // Autoimmun Rev. 2020. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102536:102536.
11. Muus C. et al. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells // bioRxiv. 2020; april 20. DOI: 10.1101/2020.04.19.049254.
12. Ziegler C. G. K. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues // Cell. 2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
13. Lakatta E. G., Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease // Circulation. 2003; 107 (2): 346–354. DOI: 10.1161/01.CIR.0000048893.62841.F7.
14. Kuba K., Imai Y., Penninger J. M. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases // Circ J. 2013; 77: 301–308.
15. Patel V. B., Zhong J. C., Grant M. B., Oudit G. Y. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure // Circ Res. 2016; 118: 1313–1326.
16. Turner A. J., Hiscox J. A., Hooper N. M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor // Trends Pharmacol Sci. 2004; 25: 291–294.
17. Zhang H., Penninger J. M., Li Y., Zhong N., Slutsky A. S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target // Intensive Care Med. 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.
18. Bernstein K. E., Khan Z., Giani J. F., Cao D. Y., Bernstein E. A., Shen X. Z. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity // Nat Rev Nephrol. 2018; 14: 325–336.

19. Recinos A., LeJeune W. S., Sun H., Lee C. Y., Tieu B. C., Lu M., Hou T., Boldogh I., Tilton R. G., Brasier A. R. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice // Atherosclerosis. 2007; 194: 125–133.
20. Yamamoto S., Yancey P. G., Zuo Y., Ma L. J., Kaseda R., Fogo A. B., Ichikawa I., Linton M. F., Fazio S., Kon V. Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011; 31: 2856–2864.
21. Lee Y. B., Nagai A., Kim S. U. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia // J Neurosci Res. 2002; 69: 94–103.
22. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // Nature Medicine. 2005; 11(8): 875–879. DOI: 10.1038/nm1267.
23. Annweiler C., Cao Z., Wu Y., et al. Counter-regulatory 'Renin-Angiotensin' System-based Candidate Drugs to Treat COVID-19 Diseases in SARS-CoV-2-infected patients [published online ahead of print, 2020 May 17] // Infect Disord Drug Targets. 2020. 10.2174/1871526520666200518073329. DOI: 10.2174/1871526520666200518073329.
24. Offringa A., Montijn R., Singh S., Paul M., Pinto Y. M., Pinto-Sietsma S. J. The mechanistic overview of SARS-CoV-2 using angiotensin-converting enzyme 2 to enter the cell for replication: possible treatment options related to the renin-angiotensin system [published online ahead of print, 2020 May 28] // Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2020; pvaa053. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa053.
25. Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Роль возраста, сопутствующих заболеваний и активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в проявлениях COVID-19. Эффекты ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов // Кардиология. 2020; 60 (4): 4-9. https://DOI.org/10.18087/cardio.2020.4.n1122 [Mareev Y. V., Mareev V. Y. Rol vozrasta, soputstvujuschikh zabolevanii i aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteronovoi sistemy v proyavleniyakh COVID-19. Effekty ingibitirov APF i blokatorov angiotenzinovykh retseptorov [Role of age, comorbidity and renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19. Effects of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers // Kardiologiia. 2020; 60 (4): 4-9 (In Russ.)]. https://DOI.org/10.18087/cardio.2020.4.n1122.]
26. Feng Z, et al. The Use of Adjuvant Therapy in Preventing Progression to Severe Pneumonia in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Data Analysis // medRxiv. 2020; April 10. DOI: 10.1101/2020.04.08.20057539.
27. Ferrario C. M., Jessup J., Chappell M. C., Averill D. B., Brosnihan K. B., Tallant E. A., Diz D. I., Gallagher P. E. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 // Circulation. 2005; 111: 2605–2610.
28. Gallagher P. E., Ferrario C. M., Tallant E. A. MAP kinase/phosphatase pathway mediates the regulation of ACE2 by angiotensin peptides // Am J Physiol Cell Physiol. 2008; 295: C1169–C1174.
29. Ishiyama Y., Gallagher P. E., Averill D. B., Tallant E. A., Brosnihan K. B., Ferrario C. M. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors // Hypertension. 2004; 43: 970–976.
30. Jessup J. A., Gallagher P. E., Averill D. B., Brosnihan K. B., Tallant E. A., Chappell M. C., Ferrario C. M. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 291: H2166–H2172.
31. Bavishi C., Maddox T. M., Messerli F. H. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers // JAMA Cardiol. 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1282.
32. Danser A. H. J., Epstein M., Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers // Hypertension. 2020. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082:HYPERTENSIONAHA12015082.
33. Esler M., Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? // J. Hypertens. 2020; 38: 1–2.
34. Fang L., Karakiulakis G., Troth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // Lancet Respir Med. 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8:1.
35. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics // Drug Dev Res. 2020. DOI: 10.1002/ddr.21656.
36. Verdecchia P., Angeli F., Reboldi G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and coronavirus // J Hypertens. 2020; 38 (in press).
37. Verdecchia P., Cavallini C., Spanevello A., Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 20 // Eur J Intern Med. 2020; 76: 14-20. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.
38. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G., Latronico N., Lorini L., Merler S., Natalini G., Piatti A., Ranieri M. V., Scandroglio A. M., Storti E., Cecconi M., Pesenti A., Network C.-L. I. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy // JAMA. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
39. Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. 2020. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04312009. [Internet] Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009.
40. Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization. 2020. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311177. [Internet] Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04311177.
41. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade // Nephron. 2020; 1–9. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1159/000507305.

42. Peiro C., Moncada S. Substituting Angiotensin-(1-7) to Prevent Lung Damage in SARSCoV2 Infection? // Circulation. 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047297.
43. Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04287686. 2020. [Av. at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686].
44. Guo J., Huang Z., Lin L., Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID?19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection // Journal of the American Heart Association. 2020; 9 (7): e016219. DOI: 10.1161/JAHA.120.016219.
45. Li W., Moore M. J., Vasilieva N., Sui J., Wong S. K., Berne M. A., Somasundaran M., Sullivan J. L., Luzuriaga K., Greenough T. C., Choe H., Farzan M. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // Nature. 2003; 426: 450–454.
46. Van de Veerdonk F., Netea M. G., van Deuren M., van der Meer J. W., de Mast Q., Bruggemann R. J., van der Hoeven H. Kinins, and Cytokines in COVID-19. A Comprehensive Pathophysiological Approach // Preprints. 2020, 2020040023 (DOI: 10.20944/preprints202004.0023.v1).[1] (англ.).
47. Hanff T. C., Harhay M. O., Brown T. S., Cohen J. B., Mohareb A. M. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System — a Call for Epidemiologic Investigations // Clinical Infectious Diseases. 2020. PMID 32215613DOI: 10.1093/cid/ciaa329.
48. Cheng H., Wang Y., Wang G. Q. Organ-protective Effect of Angiotensin-converting Enzyme 2 and its Effect on the Prognosis of COVID-19 // Journal of Medical Virology. 2020. PMID32221983. DOI: 10.1002/jmv.25785.
49. Mehta P., MaAuley D. F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R. S., Manson J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // The Lancet. 2020; 395: 1–2.
50. Akhmerov A., Marban E. COVID-19 and the Heart // Circ Res. 2020. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.

Х. Г. Омарова[1], *кандидат медицинских наук*
В. В. Макашова, *доктор медицинских наук, профессор*
Ж. Б. Понежева, *доктор медицинских наук*
Д. В. Усенко, *доктор медицинских наук*
А. В. Горелов, *доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН*
В. И. Покровский, *доктор медицинских наук, профессор, академик РАН*

ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора РФ, *Москва, Россия*

1 Контактная информация: omarova71@inbox.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.77.18.013

Актуальные вопросы патогенеза COVID-19 и возможные меры профилактики тяжелых форм заболевания/ Х. Г. Омарова, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева, Д. В. Усенко, А. В. Горелов, В. И. Покровский
Для цитирования: Лечащий врач № 8/2020; Номера страниц в выпуске: 77-82
Теги: коронавирус, вирусная инфекция, эндотелий капилляров

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права защищены.