

А.А. Коренькова, Е.М. Майорова, В.В. Бахметьев, М.В. Третьяк, В.М. Говорун

К ВОПРОСУ О COVID-19, ВИРУСЕ И БОЛЕЗНИ

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России
(ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА), г. Москва, РФ



Новая коронавирусная инфекция стала серьезным вызовом для здравоохранения во всем мире, но появление новых данных об этом заболевании порождает больше вопросов, чем ответов. Существенной проблемой является отсутствие оптимальной терапии. В статье рассматриваются молекулярные механизмы инфицирования SARS-CoV-2 и патогенез COVID-19 с акцентом на особенности патологических процессов и иммунных реакций детей. COVID-19 приводит к широкому спектру негативных последствий, многие из которых могут сохраняться, по крайней мере, в течение месяцев. Многие из последствий еще только предстоит выявить. Отмечается, что SARS-CoV-2 может провоцировать аутоиммунные реакции. Также отдельно разбираются вопросы реинфекции, коллективного иммунитета, разработки вакцин и иные методы профилактики.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, патогенез, дети, аутоиммунные реакции, реинфекция, последствия заболевания.

Цит.: А.А. Коренькова, Е.М. Майорова, В.В. Бахметьев, М.В. Третьяк, В.М. Говорун. К вопросу о COVID-19, вирусе и болезни. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 15–31.

A.A. Korenkova, E.M. Mayorova, V.V. Bahmetjev, M.V. Tretyak, V.M. Govorun

ADDRESSING THE ISSUE OF COVID-19, SARS-COV-2 VIRUS AND THE DISEASE

Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The new coronavirus infection has posed a major public health challenge around the world, but new data on the disease raises more questions than answers. The lack of optimal therapy is a significant problem. The article examines the molecular mechanisms of SARS-CoV-2 infection and the pathogenesis of COVID-19, special attention is paid to features of pathological processes and immune responses in children. COVID-19 leads to a wide diversity of negative outcomes, many of which can persist for at least months. Many of the consequences have yet to be identified. SARS-CoV-2 may provoke autoimmune reactions. Reinfection, herd immunity, vaccines and other prevention measures are also discussed in this review.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pathogenesis, children, autoimmune reactions, reinfection, outcomes.

Quote: A.A. Korenkova, E.M. Mayorova, V.V. Bahmetjev, M.V. Tretyak, V.M. Govorun. Addressing the issue of COVID-19, SARS-CoV-2 virus and the disease. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 15–31.

По мере развития пандемии и изучения новой коронавирусной инфекции возникает много вопросов об отдаленных последствиях

этого заболевания для конкретного пациента и всего человечества. Возможные ответы может дать изучение случаев реинфекции SARS-

Контактная информация:

Коренькова Анна Александровна – магистр биологии, аналитик научно-организационного отдела ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
Адрес: Россия, 119435, г. Москва, Малая Пироговская ул., 1а
Тел.: (915) 112-65-95, **E-mail:** korenkovaa@mail.ru
Статья поступила 5.11.20, принята к печати 24.11.20.

Contact Information:

Korenkova Anna Aleksandrovna – master of biology, analyst of the Scientific and Organizational Department of the Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency
Address: Russia, 119435, Moscow, ul. Malaya Pirogovskaya, 1a
Phone: (915) 112-65-95, **E-mail:** korenkovaa@mail.ru
Received on Nov. 5, 2020, submitted for publication on Nov. 24, 2020.

CoV-2, последствий перенесенного COVID-19, включая индуцированные SARS-CoV-2 иммунные патологии. Важное значение для разработки вакцин имеет иммунопатогенез COVID-19. Отдельного внимания заслуживают и меры эффективной профилактики этого заболевания. Специального объяснения требуют особенности патогенеза COVID-19 у детей, включая данные о его более легком течении в детской популяции.

Молекулярные аспекты инфекции

Вирион коронавируса состоит из структурных белков: спайкового (S), оболочки (E), мембранного (M), нуклеокапсидного (N) [1]. Поверхность вирусной частицы покрыта шипами, состоящими из спайковых белков, содержащих рецептор-связывающий домен (RBD), домен слияния и трансмембранный домен [2]. Спайковые белки коронавируса (S-белки) представляют собой гомотримерные слитые гликопротеины класса I, разделенные на две функционально различные части (S1 и S2). Находящийся на поверхности белок S1 содержит рецептор-связывающий домен (RBD), который специфически взаимодействует с рецептором клетки-хозяина, тем самым определяя тропизм и патогенность вирусной клетки. Трансмембранный домен S2 содержит области гептадных повторов и пептид, обеспечивающий слияние вирусной и клеточной мембран. Спайковые белки разных коронавирусов могут связываться с разными рецепторными белками клеток, но спайковый белок SARS-CoV-2 аналогично спайковым белкам SARS-CoV и вызывающего «простудные заболевания» HCoV-NL63 связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) [1]. Также SARS-CoV-2 реплицирует ряд неструктурных белков (например, nsр12, nsр8 и nsр7), которые способствуют работе РНК-зависимой РНК-полимеразы [3]. Открытые рамки считывания ORF1a и ORF1b коронавируса кодируют 15–16 неструктурных белков (nsр), из которых 15 составляют вирусный комплекс репликации и транскрипции (RTC). Последний среди прочего включает ферменты, обрабатывающие и модифицирующие РНК, а также функцию проверки РНК, необходимую для поддержания целостности генома коронавируса размером >30 т.п.н. Экспрессия гена репликасы контролируется с помощью сигнала, свидетельствующего о рибосомальном смещении рамок считывания, и химоотрипсиноподобной протеазы, которой помогают одна или несколько папаиноподобных протеаз [4]. Вспомогательные белки коронавируса представляют собой очень вариабельные наборы вирус-специфических белков, которые обладают вариабельностью даже в пределах одного вида. Считается, что они вносят вклад в модуляцию ответов хозяина на инфекцию и являются детерминантами вирусной патогенности, однако молекулярные функции многих из этих белков

остаются в значительной степени неизвестными из-за отсутствия гомологии со вспомогательными белками других коронавирусов или с другими известными белками [1].

SARS-CoV-2 может быть обнаружен в различных биологических жидкостях человека (бронхоальвеолярный лаваж, слюна, кровь, моча, кал, мокрота, слеза и сперма). Однако он не был найден в грудном молоке, околоплодных водах и пуповинной крови, что затрудняет вертикальную передачу SARS-CoV-2 ребенку от матери [5]. SARS-CoV-2, как и SARS-CoV, в первую очередь поражают пневмоциты I и II типов и альвеолярные макрофаги [6]. Уровень репликации SARS-CoV-2 в пневмоцитах был сопоставим с MERS-CoV и оказался выше, чем у SARS-CoV [7]. Но в отличие от SARS-CoV SARS-CoV-2 активно реплицируется в верхних дыхательных путях, а не в нижних, что способствует более эффективной передаче вируса [1]. SARS-CoV-2 также может реплицироваться в энтероцитах [8], клетках слизистой оболочки конъюнктивы [7], подоцитах и эпителиальных клетках канальцев почек [9]. По сравнению с SARS-CoV SARS-CoV-2 более эффективно инфицирует ткани легких человека и реплицируется в них. В течение 48-часового интервала SARS-CoV-2 генерировал в 3,2 раза больше инфекционных вирусных частиц, чем SARS-CoV, в инфицированных тканях легких [6]. Под воздействием SARS-CoV-2 изменяются такие клеточные процессы, как трансляция, сплайсинг, энергообмен клетки, белковый гомеостаз (протеостаз) и метаболизм нуклеиновых кислот. Низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на эти пути, предотвращают репликацию вируса в клетках [10]. SARS-CoV-2 использует РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) для репликации своего генома и транскрипции своих генов, а RdRp является мишенью для нуклеозидных аналоговых ингибиторов [3]. Согласно транскриптомному анализу в дополнение к каноническим геномным и 9 субгеномным РНК SARS-CoV-2 продуцирует транскрипты, кодирующие ранее неизвестные открытые рамки считывания со слиянием, делецией и/или сдвигом рамки считывания. Было выявлено более 40 сайтов модификации РНК на вирусных транскриптах [11].

Предполагается, что SARS-CoV-2 может проникать в клетку несколькими путями. Основным путем инфицирования SARS-CoV-2 клетки считается проникновение вируса через мембранный рецептор ACE2, аналогично SARS-CoV [12]. Тем не менее высказывались предположения о возможности проникновения SARS-CoV-2 через рецепторы GRP78 [13] и CD147 [14].

Расположенный на поверхности вируса SARS-CoV-2 спайковый белок связывается с рецептором ACE2 человека через свой RBD и протеолитически активируется человеческими протеазами (в первую очередь трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2) и фури-

ном) [12]. Спайковый белок содержит специальный участок расщепления фурином, что способствует большей контагиозности вируса. Предварительная активация спайкового белка TMPRSS2 и другими протеазами индуцирует слияние и эндоцитоз при его расщеплении [2]. Было установлено, что хотя сходство всего спайкового белка к рецептору ACE2 меньше, рецептор-связывающий домен SARS-CoV-2 имеет большее сходство с рецептором ACE2, чем этот домен у SARS-CoV, из-за чего новый коронавирус проще проникает в клетку. На границе субъединиц S1 и S2 был обнаружен особый сайт связывания у SARS-CoV-2, отсутствующий у SARS-CoV и других коронавирусов. Расщепление этого сайта играет важную роль в проникновении вируса в клетку [12]. После проникновения в клетку вирус начинает реплицироваться. В процессе внутриклеточного жизненного цикла коронавирусы экспрессируют и реплицируют свою геномную РНК для производства полноразмерных копий, которые встраиваются во вновь образованные вирусные частицы [1].

Общий процесс цикла жизнедеятельности вируса в клетке выглядит следующим образом. Частицы коронавируса связываются с рецепторами, а специфические взаимодействия преактивированного фурином S-белка с клеточным рецептором ACE2 и трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2 на поверхности клетки способствуют захвату и слиянию вируса клеточной мембраны. После проникновения вируса в клетку и снятия оболочки геномной РНК SARS-CoV-2 запускаются трансляции двух больших открытых рамок считывания – ORF1a и ORF1b. Полученные полипротеины pp1a и pp1ab ко-трансляционно и посттрансляционно процессируются в отдельные неструктурные белки (nsps), которые образуют комплекс репликации и транскрипции вируса. В соответствии с экспрессией неструктурных белков биогенез вирусных органелл репликации, состоящих из характерных перинуклеарных двойных мембранных везикул (DMV), извитых мембран (CM) и маленьких открытых двойных мембран (DMS), создает защитное микроокружение для репликации вирусной геномной РНК и транскрипции субгеномных мРНК, содержащих характерный вложенный набор мРНК коронавируса. Транслируемые структурные белки транслируются в мембраны эндоплазматического ретикулума и проходят через промежуточный компартмент в аппарат Гольджи, где в взаимодействии с N-белком, вновь продуцируемым геномной РНК, приводит к выходу вирионов из аппарата Гольджи. Затем вирионы секретируются из инфицированной клетки путем экзоцитоза [1].

Важно отметить, что несмотря на более эффективную репликацию вируса, SARS-CoV-2 не стимулировал интенсивную выработку интерферонов I, II или III типа в инфицированных тканях легких человека, а также повышал экс-

прессию меньшего количества цитокинов и хемокинов, чем SARS-CoV [6]. По результатам транскриптомного анализа было показано, что профили воспалительных цитокинов хозяина к инфекции SARS-CoV-2 у пациентов подчеркивают связь между патогенезом COVID-19 и чрезмерным высвобождением цитокинов, таких как CCL2/MCP-1, CXCL10/IP-10, CCL3/MIP-1A и CCL4/MIP1B. Кроме того, индуцированная SARS-CoV-2 активация апоптоза и сигнального пути p53 в лимфоцитах может быть причиной лимфопении пациентов [15].

Этиопатогенез болезни, вызванной инфекцией SARS-CoV-2, находится в стадии интенсивных исследований. Один из вероятных механизмов заключается в том, что множество патологических изменений, охватываемых в рамках COVID-19, происходит из-за феномена молекулярной мимикрии между вирусом и белками и пептидами человека.

В настоящее время определено около 33 пептидов SARS-CoV-2, которые сходны с человеческими. Двадцать из них не встречались при изучении вирусов SARS-CoV и MERS-CoV, четыре пептида SARS-CoV-2 связываются с белками PAM, ANXA7, PGD и ALOX5AP человека. Примечательно, что гены, кодирующие эти белки, в основном экспрессируются в легочной ткани и артериях, то есть в основных тканях, задействованных в патогенезе COVID-19 [16]. Также было обнаружено, что вирусные белки структурно сходны с белками теплового шока плазматической мембраны эндотелиальных клеток человека [17]. Это сходство с человеческими белками исследователи связывают с развитием аутоиммунных заболеваний типа синдрома Гийена-Барре и др. [18]. Появление таких белков связывают с мутациями и альтернативным сплайсингом, что в итоге может приводить к новым патологическим изменениям у человека при COVID-19 [19]. Дисфункция легких и дыхательных путей, связанная с инфекцией SARS-CoV-2, может быть объяснена разделением пептидов между гликопротеином шипа SARS-CoV-2 и альвеолярными белками сурфактанта легких [20].

Вопрос о скорости накопления мутаций вирусом – один из самых важных при поиске вакцин и терапии для лечения COVID-19. Основной мутацией, обнаруженной на сегодняшний день в спайковом белке вирусной оболочки SARS-CoV-2, который отвечает за прикрепление вируса к хозяину и служит основной мишенью для антител хозяина, является мутация аспартата (D) в положении 614 в глицин (G), что часто встречается у китайских штаммов [21].

При анализе 18 514 последовательностей SARS-CoV-2, отобранных с декабря 2019 г., было обнаружено, что нейтральная эволюция, а не адаптивный отбор может объяснить редкие мутации, наблюдаемые в геномах SARS-CoV-2. В гене, кодирующем спайковый белок, мутация

D614G стала консенсусной, однако нет никаких доказательств мутаций, влияющих на связывание с рецептором ACE2. Только 11 сайтов демонстрируют полиморфизм в >5% последовательностей; однако две мутации, включая мутацию D614G в гене, кодирующем спайковый белок, уже стали консенсусными. Поскольку SARS-CoV-2 передается в человеческой популяции быстрее, чем накапливает мутации, вирусная популяция становится более однородной, с медленной из 7 нуклеотидных замен между геномами. Есть свидетельства очищающего отбора, но мало свидетельств диверсифицирующего отбора с сопоставимыми показателями замещения по структурным и неструктурным генам [22]. Экспериментальное инфицирование вирусом с мутацией D614G по сравнению с мутацией G614 приводило к более высокому уровню нейтрализующих антител. Мутация D614G повышает вирусную нагрузку в верхних дыхательных путях пациентов с COVID-19 и может усиливать передачу инфекции [23]. При сравнении летальности по странам выяснилось, что G614 является более патогенным штаммом SARS-CoV-2 [21–23]. При изучении на 7666 открытых геномных сборках мутаций, которые возникали независимо несколько раз (гомоплазии), были идентифицированы 198 рекуррентных мутаций в геноме SARS-CoV-2. Почти 80% рецидивирующих мутаций вызывали несинонимичные изменения на уровне белка, что позволяет предположить возможную продолжающуюся адаптацию SARS-CoV-2. Три участка в ORF1ab в областях, кодирующих NSP6, NSP11, NSP13, и один участок, кодирующий спайковый белок, характеризуются особенно большим количеством рекуррентных мутаций (>15 событий), которые могут свидетельствовать о конвергентной эволюции и представляют особый интерес в контексте адаптации SARS-CoV-2 к человеку как хозяину [24].

Хотя ранее предполагалось постепенное накопление мутаций в ходе эволюции от предковой формы к новой коронавирусной инфекции, был обнаружен резкий скачок аффинности от предковой формы SARS-CoV-2 к самому SARS-CoV-2, что могло стать одной из важных причин пандемии [25]. Такие резкие изменения не исключены и для других вирусов, что существенно расширяет спектр потенциальных патогенов человека.

Поскольку спайковый белок является одной из основных мишеней в разработке вакцин и лекарств против SARS-CoV-2, отдельно изучается вопрос о его вариативности. При анализе 320 цельных геномов SARS-CoV-2 идентифицировано 483 уникальных вариации среди геномов SARS-CoV-2, включая 25 несинонимичных мутаций и одну делецию в S-белке. При анализе 320 последовательностей спайкового белка было выявлено 26 вариаций, 12 вариаций были расположены в N-концевом домене (NTD) и 6 вариаций – в RBD. Такие изменения могут существенно повлиять

на взаимодействие белка S с рецептором хозяина ACE2. Кроме того, при филогенетическом анализе спайкового белка показано, что коронавирус летучих мышей имеет тесную эволюционную связь с циркулирующим SARS-CoV-2 [26]. В исследовании *in silico* было показано, что отличия в субъединице S1 у SARS-CoV-2 привели к более высокому родству к ACE2, чем у Bat-CoV [27].

Коллективный иммунитет и реинфекция коронавирусом

Предполагается, что коллективный иммунитет, который является ключевым фактором защиты от новой коронавирусной инфекции, будет достигнут, когда часть людей переболеет COVID-19, а часть людей будет вакцинирована. Достижение коллективного иммунитета через заражение – путь, по которому пошли некоторые страны, привело к существенной смертности среди уязвимых групп населения, а несмотря на беспрецедентную скорость разработок вакцин, пока нет доказательств того, что они приведут к формированию коллективного иммунитета [28]. Помимо этого, зафиксированные случаи реинфекции вызывают сомнения в возможности формирования эффективного коллективного иммунитета даже при наличии эффективной и безопасной вакцины и перенесении заболевания частью населения. Следует признать, что описанные случаи реинфекции единичны, подавляющее большинство не имеет достаточной доказательной базы, что вызывает вопрос о спекулятивности, по крайней мере некоторых из них.

Реинфекция вирусом SARS-CoV-2 остается одним из ключевых вопросов пандемии COVID-19 2020 г. Особенно важно выяснить, насколько успешно и как долго антитела защищают организм хозяина от повторного заражения. Обычно первая встреча с новым вирусом может обеспечить пожизненный иммунитет организму хозяина, однако иммунитет против «сезонных» коронавирусов недолговечен [29]. Например, в лонгитюдном исследовании описаны отдельные случаи реинфекции для HCoV-229E и HCoV-OC43 через 6 месяцев (несмотря на отсутствие снижения уровня антител к коронавирусу), для HCoV-NL63 – через 9 месяцев, но обычно через 12 месяцев или позже. Отличий между сроками реинфекции этими коронавирусами за более чем 35 лет исследования не было обнаружено. Также авторы отмечают одновременную циркуляцию нескольких штаммов всех четырех сезонных коронавирусов, что увеличивало восприимчивость переболевших к реинфекции [29].

Стандартом диагностики новой коронавирусной инфекции считаются ПЦР-анализ и анализ на антитела. Анализ ПЦР отвечает на вопрос о наличии вирусной РНК во взятом у пациента образце, а анализ на антитела является свидетельством иммунного ответа организма человека на патоген. Также результаты этих анализов служат критерием выздоровления: для выпи-

ски из стационара пациент должен получить 2 отрицательных результата ПЦР-тестирования на вирусную РНК. Однако в последнее время начали появляться сообщения, что через некоторое время после выписки у пациентов вновь обнаруживается положительный результат на РНК SARS-CoV-2. Это связывают с повторным инфицированием пациента, и в настоящее время опубликован ряд исследований по этой теме.

Причин повторного положительного результата тестирования на РНК SARS-CoV-2 у считающихся выздоровевшими пациентов может быть несколько [30]:

- Два последовательных теста ПЦР перед выпиской могут оказаться ложноотрицательными. Методические ошибки тестирования, допущенные при взятии мазка и хранении проб (температурный режим и сроки хранения), нарушение условий транспортировки образцов, а также качество используемых реагентов для ПЦР-анализа могут привести к ложноотрицательным результатам.

- Положительный результат ПЦР-анализа на вирусную РНК может быть вызван наличием инактивированных копий вируса или вирусных фрагментов.

- Вирусный клиренс у разных пациентов существенно различается. Помимо этого, на разных этапах заболевания вирус может реплицироваться с разной активностью. В недавнем исследовании показано, что SARS-CoV-2 на ранней стадии заболевания может активно реплицироваться в тканях верхних дыхательных путей, обладая высокой инфекционностью, а на более позднем этапе вирусная нагрузка в верхних дыхательных путях будет относительно низкой [31]. Аналогичная проблема возможна и при тестировании на антитела, поскольку антительный иммунный ответ формируется с неодинаковой скоростью у разных людей [32].

Стоит отметить, что наличие вирусной РНК в пробах еще не служит доказательством реинфицирования. Также одновременное наличие симптомов ОРВИ и положительного результата тестирования на вирусную РНК после того, как пациент выздоровел от COVID-19, не позволяет говорить о реинфицировании, так как симптомы могут быть вызваны другим инфекционным агентом. Для того чтобы уверенно говорить о реинфекции, необходимо доказать, что в организме пациента находятся жизнеспособные вирионы, а не деградировавший генетический материал. Для подтверждения повторного заражения необходимо использовать методы секвенирования вирусного генома или культивировать вирус из образца на клеточной линии [33]. Оба эти подхода позволят доказать наличие жизнеспособных вирионов, а секвенирование определит конкретный изолят вируса SARS-CoV-2. Если секвенирование выполнялось при первичном и повторном эпизодах болезни, то это позволит сравнить геномы изолятов и выяснить происхождение реинфекции.

Повторное заражение человека одним и тем же изолятом вируса в достаточно короткие сроки, когда иммунные клетки еще несут в себе память о недавней инфекции, крайне маловероятно. В исследовании на макаках-резусах [34], инфицированных SARS-CoV-2, было показано, что при повторном введении одного и того же изолята этого коронавируса реинфекции не происходит. После искусственного инфицирования обезьян SARS-CoV-2 исследователи наблюдали его репликацию в носу, глотке, легких и кишечнике, а также умеренную интерстициальную пневмонию через 7 дней после инфицирования. После того как симптомы болезни исчезли, а анализ на специфические антитела дал положительный результат, обезьяны были повторно инфицированы в той же дозировке тем же изолятом вируса SARS-CoV-2. Авторы не обнаружили свидетельств вирусной нагрузки в мазках из носоглотки и ануса, а также репликации вируса через 5 дней после повторной инфекции во всех тканях, в которых вирус реплицировался ранее. Такой результат говорит, во-первых, о формировании иммунитета к данному изоляту, во-вторых, принимая во внимание сообщения о повторных заражениях, о вероятности того, что полноценный иммунный ответ формируется не к вирусу в целом, а к конкретному изоляту, которым был инфицирован организм.

В то же время появляются сообщения, которые действительно свидетельствуют о повторном заражении вирусом SARS-CoV-2, но отличным от первого случая изолятом. Однако такие случаи единичны.

Исходя из того, что повторное инфицирование действительно возможно и течение заболевания при реинфекции в ряде случаев достаточно легкое, встает вопрос о частоте этого явления, особенно для бессимптомных носителей. Во-первых, мы не знаем, как часто происходит повторное инфицирование среди людей, выздоровевших после первой инфекции. Во-вторых, бессимптомные случаи реинфекции можно выявить только с помощью регулярного скринингового тестирования рабочих коллективов или, например, в аэропорту. Вероятно, количество бессимптомных случаев реинфекций существенно больше, чем зарегистрировано.

Необходимо упомянуть, что в отчете из Италии женщина 85 лет заразилась повторно после выздоровления и перевода в другое отделение [35]. В палате, в которую ее перевели, у одной из пациенток была выявлена коронавирусная инфекция. В результате выздоравливающая женщина вновь заболела, однако авторы не указывают, тем же изолятом или другим. Если это был отличный от первого изолят, возникает вопрос о возможности заразиться одновременно разными изолятами, особенно находясь в отделениях для больных COVID-19.

Остается открытым вопрос, из-за чего пациенты, перенесшие COVID-19, вновь заболевают.

Вероятными причинами этого явления могут быть недостаточная реактивность антител к белку нуклеокапсида и отсутствие антител, способных связать спайковый белок этого вируса.

Таким образом, необходимо установить уровень и специфичность антител к S-белку разных изолятов вируса SARS-CoV-2, чтобы определить иммунный коррелят защиты против повторного заражения.

Несмотря на активное обсуждение возможности реинфекции, до сих пор не были четко сформулированы критерии признания случаев повторного заражения. Резюмируя вышесказанное, можно отметить несколько моментов, связанных с реинфекцией:

- Во-первых, в случае с недавно перенесшими COVID-19 пациентами возможно, что пациент был выписан недолеченным из-за ложноотрицательного тестирования. Поэтому при повторном тестировании «выздоровевшего» вирус вновь обнаруживается в его образцах вне зависимости от жизнеспособности обнаруженных в образце вирионов.

- Во-вторых, при масштабных случаях реинфекции были бы массово зафиксированы случаи повторного заражения.

- В-третьих, факт реинфекции возможно подтвердить при несовпадении штаммов, вызвавших COVID-19 у одного и того же пациента, для чего необходимо секвенирование образцов, полученных в первый и во второй случаи инфекции. Однако доказать повторное заражение тем же штаммом на сегодняшний день невозможно из-за вероятности ложноотрицательных тестов и недостаточного мониторинга.

- В-четвертых, некоторые опубликованные случаи реинфекции при дальнейшей проверке оказывались ложными, что может быть связано с ажиотажем вокруг данной тематики.

- В-пятых, с учетом того, что опубликованные случаи реинфекции единичны, возможно, что в отдельных редких случаях иммунитет не вырабатывается или происходит сбой в иммунном ответе на повторное заражение. Даже с учетом сомнительных случаев реинфекции количество повторно инфицированных составляет едва ли сотую долю процента переболевших, из-за чего данное явление невозможно рассматривать как регулярное. Однако для более точного анализа частоты реинфекции необходим регулярный массовый мониторинг разных категорий населения.

Исходя из этого, вероятность массовой реинфекции в течение нескольких месяцев после первого заражения крайне мала. Тем не менее пока преждевременно делать выводы о том, насколько долго сохраняется иммунитет у переболевших: во-первых, с начала переросшей в пандемию эпидемии прошло меньше года, во-вторых, продолжительность иммунитета может иметь заметную дисперсию внутри человеческой популяции.

Патологии, вызываемые COVID-19, и отсроченные последствия перенесенной коронавирусной инфекции

Как описано в ряде публикаций 2020 г., SARS-CoV-2 может вызывать как легочное, так и системное воспаление, приводя к полиорганной недостаточности и ряду других осложнений. По данным о 113 пациентах, умерших в результате COVID-19 [36], описаны следующие осложнения: острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС, 113 случаев), дыхательная недостаточность I типа (18 случаев), сепсис (113 случаев), острая сердечная недостаточность (72 случая), сердечная недостаточность (41 случай), алкалоз (14 случаев), гиперкалиемия (42 случая), острая почечная недостаточность (28 случаев) и гипоксическая энцефалопатия (23 случая). Согласно тому же исследованию, среди 161 выздоровевшего пациента наблюдались следующие осложнения: ОРДС (83 случая), сепсис (66 случаев), острая сердечная недостаточность (18 случаев). Остальные осложнения встречались в единичных случаях. В этой выборке не было зафиксировано ни одного случая дыхательной недостаточности I типа среди выживших и только один случай гипоксической энцефалопатии, в то время как такая патология отмечена у 20% умерших пациентов [36]. Также среди респираторных осложнений описан случай COVID-19, при тяжелом течении которого у помещенной на ИВЛ пациентки, находившейся в течение 2 недель в ОРИТ, развился сначала напряженный пневмоторакс, а затем рецидивирующий пневмоторакс, сложный гидропневмоторакс и пневматоцеле [37].

В исследовании 372 пациентов было показано, что острое и/или хроническое заболевание почек ассоциировалось с более высокой внутрибольничной смертностью по сравнению с пациентами с сохранной функцией почек [38]. При этом сам вирус может поражать клетки почек, а при COVID-19 наблюдается повышенная частота патологических процессов в почках, включая протеинурию, гематурию и острое повреждение почек [9].

Предполагается, что повреждения сердца при COVID-19 вызваны поражением кардиомиоцитов самим вирусом, что приводит к повреждениям миокарда. Острая сердечная недостаточность, характеризующаяся повышением уровня сердечных тропонинов, наблюдается у 8–12% заболевших и является наиболее распространенной патологией сердца, связанной с COVID-19 [39]. Отмечались случаи кардиомиопатии у пациентов в ОРИТ [40].

Развитие патологических процессов в разных системах и органах может быть взаимосвязанным. В результате вызванного инфекцией SARS-CoV-2 повреждения головного мозга происходит нарушение регуляции его нейрохимической активности, что может вызвать нейрогенную стрессовую кардиомиопатию, которая

характеризуется транзиторной дисфункцией миокарда и аритмиями [41]. Но подобные нарушения могут повлиять и на работу других органов, например при поражении другого нерва или соседнего мозгового центра вирусом.

РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в спинномозговой жидкости [42, 43], что свидетельствует о возможных длительных неврологических последствиях COVID-19, крайне опасных для человека. Среди госпитализированных с COVID-19 пациентов частота неврологических осложнений варьирует от 6% до 36%. Среди них отмечены острые нарушения мозгового кровообращения (наиболее частое неврологическое осложнение), энцефалит, синдром Гийена-Барре, острая некротизирующая геморрагическая энцефалопатия (возможное последствие цитокинового шторма и повреждения гематоэнцефалического барьера) и гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (связанный с тяжелой дисрегуляцией Т-лимфоцитов, естественных киллеров и макрофагов, которая приводит к цитокиновой буре, вследствие чего развиваются полиорганные патологические процессы). Дополнительным риском возникновения неврологических последствий может быть применяемая терапия [44].

В греческом исследовании 79 пациентов о потере обоняния сообщили 29 человек, а о потере вкуса – 21. Эти нарушения восстанавливались у 2/3 больных в течение 4 недель, а у оставшейся трети в краткосрочной перспективе наблюдалась стойкая обонятельная и вкусовая дисфункция [45]. Также был зафиксирован случай развития демиелинизирующего заболевания при наличии РНК SARS-CoV-2 в ликворе и отсутствии симптомов инфекции верхних дыхательных путей [43].

Неврологические осложнения характерны и для других коронавирусов. Для SARS в качестве осложнений описаны полинейропатия, энцефалит, отек головного мозга и вазодилатация менингеальных сосудов. Также были зафиксированы случаи инфильтрации моноцитов и лимфоцитов в стенку сосуда в мозге, ишемические изменения нейронов, демиелинизация нервных волокон. Среди связанных с MERS неврологических нарушений, которые возникали спустя несколько недель после заболевания, были отмечены судороги, паралич, ишемический инсульт, синдром Гийена-Барре, а также нарушения сознания, психоз и иные психические расстройства [46].

Несмотря на то что отсроченные последствия перенесенного COVID-19 в 2020 г. невозможно полноценно оценить в силу новизны инфекции, уже появился термин «затяжной COVID-19», означающий неспособность пациента полностью восстановиться после перенесенной новой коронавирусной инфекции в течение длительного срока [47]. По британским данным, около 10% переболевших COVID-19 людей, которые не были госпитализированы ввиду мягкого течения заболевания, сообщают о непрекращающихся в течение не менее 4 недель симптомах, а у ранее

госпитализированных пациентов различные нарушения сохранялись в течение 8 и даже более недель: респираторные симптомы (хронический кашель, воспаление и фиброз легких, одышка), сердечно-сосудистые симптомы (острый миокардит, сердечная недостаточность, стеснение в груди), неврологические нарушения (включая бессонницу, боли, повышенную утомляемость), нарушения когнитивных функций, мультисистемный воспалительный синдром, дисфункция печени и почек, желудочно-кишечные расстройства, а также ряд других [48]. Эти данные говорят о вероятной необходимости массовой реабилитации переболевших в течение довольно длительного времени. Также были исследованы 143 итальянских пациента в возрасте от 19 до 84 лет спустя 60 дней после появления симптомов COVID-19. Только у 12,6% из них отсутствовали какие-либо связанные с COVID-19 симптомы. Один или два симптома сохранялись у 32%, а 55% имели 3 нарушения и более, вызванные перенесенной болезнью, хотя ни у одного из них не было симптомов острого заболевания. Ухудшение качества жизни отмечали 44,1% больных. Среди наиболее частых жалоб спустя 2 месяца после инфицирования были усталость (53,1%), одышка (43,4%), боль в суставах (27,3%) и боль в груди (21,7%) [49].

Разработка вакцин

Поскольку вакцины вводят еще не заболевшим людям, их применение не должно приводить к каким-либо негативным последствиям для здоровья: исходя из базового принципа «не навреди», любое медицинское вмешательство не должно повышать риски развития патологии по сравнению с отсутствием такого вмешательства. Поэтому первостепенное значение при разработке вакцин имеет не только эффективность, но и их безопасность, включая нетоксичность и отсутствие негативных побочных эффектов. Одной из потенциальных проблем, открывшихся при разработке вакцин от других вирусных инфекций, является антителозависимое усиление, которое делает вакцинацию опасной для реципиента [28].

Согласно опубликованному ВОЗ 15 октября 2020 г. документу клинические испытания проходят 42 кандидатные вакцины, еще 156 кандидатов находятся на стадии доклинических испытаний. 10 вакцин проходят третью фазу клинических испытаний, 2 находятся во второй фазе, 11 – в 1/2 фазы. Из разрабатываемых в России вакцин в этот список попала вакцина, созданная в НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, а предложенная ГНЦ «Вектор» «ЭпиВакКорона» была ошибочно отнесена к находящимся на фазе 1 клинических испытаний. Другие разрабатываемые «Вектором» вакцины вошли в список находящихся на доклинической стадии кандидатных вакцин, как и вакцина, создаваемая в МГУ. Вакцина ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова

Описание некоторых кандидатных вакцин

Производитель	Технология вакцины	Тип вакцины	Дни инъекций
University of Oxford/ AstraZeneca	Векторная	Рекомбинантный аденовирусный вектор ChAdOx1-S	0
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology		Рекомбинантный аденовирусный вектор Ad5	
Janssen Pharmaceutical Companies		Ad26COVS1	0; 56
Novavax	Белковые частицы	Рекомбинантная вакцина наночастиц гликопротеина SARS CoV-2 с адъювантом Matrix M	0; 21
Moderna/NIAID	РНК-вакцина	ЛНП-инкапсулированная РНК	0; 28
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer		3 ЛНП-инкапсулированная РНК	
Sinovac	Инактивированная	Инактивированная	0; 14
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm			0; 21
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm			
Российские вакцины			
НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи	Векторная	Аденовирусный вектор (rAd26-S+rAd5-S)	0; 21
ГНЦ «Вектор»	Белковые частицы	Искусственно полученные частицы вирусного белка	
ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова	Инактивированная	Инактивированная	

РАН также была отнесена к кандидатным вакцинам на стадии доклинических испытаний. Разрабатываемой ФМБА вакцины в этом списке не было [50]. Тем не менее, исходя из этого неполного списка, очевидно, что в ряде случаев разработчики параллельно испытывали разные варианты технологии создания вакцин, создавая несколько вакцин-кандидатов. Сравним более подробно вышедшие на третий этап испытаний вакцины, а также трех российских лидеров в скорости разработки вакцины (см. таблицу).

Сообщалось о временных остановках клинических испытаний некоторых из этих вакцин. Но поскольку ни одна из вакцин против SARS-CoV-2 еще не прошла третью фазу клинических испытаний, преждевременно говорить об их эффективности и безопасности для людей разных возрастов. Дополнительной сложностью в сравнительной оценке вакцин являются различия в условиях проведения их доклинических и клинических испытаний. Поэтому была выдвинута инициатива провести сравнение наиболее продвинувшихся в разработке кандидатных вакцин на нечеловеческих приматах [51]. В экспериментальных условиях одна из ДНК-вакцин показала свою эффективность против вируса, имеющего широко распространенную мутацию D614G в гене, кодирующем S-белок, несмотря на то, что она начинала разрабатываться до информации о данном вирусе [52]. Тем не менее результаты такого эксперимента не являются гарантией того, что у вируса не появится какая-либо мутация, которая позволит обходить индуцированный той или иной вакциной иммунитет. Также нет подтверждений того, что все другие вакци-

ны сохраняют свою эффективность, несмотря на новые мутации. Дополнительной проблемой может стать непродолжительность сохранения иммунитета, описанная для сезонных коронавирусов, реинфекция которыми возможна через год после перенесенного заболевания [29]. Также было показано, что нейтрализующая активность антител существенно снижается с течением времени [53].

Исходя из таблицы, можно заметить, что подход к разработке вакцин у разных производителей отличается, однако дальше всего в разработке продвинулись векторные, белковые, инактивированные и РНК-вакцины. Также согласно данным ВОЗ [50] на 1/2 стадии клинических испытаний в середине октября 2020 г. находились ряд ДНК-вакцин (на основе плазмид), вакцина на основе вирусоподобных частиц, а также вакцины на основе вышеописанных технологий. На первой стадии клинических испытаний была вакцина от компании Vaxart, предполагающая пероральное введение, в отличие от остальных представленных кандидатных вакцин.

Относительно вакцин, делающих упор на S-белок, высказывалось предположение, что поскольку SARS-CoV-2 является РНК-вирусом, он может довольно быстро накопить мутации, которые сделают выработанный с помощью вакцинации иммунный ответ бесполезным для нового штамма этого вируса. В пользу этого говорит то, что экспериментальные вакцины против SARS-CoV-1, основанные на полноразмерном S-белке, ген которого был встроено либо в векторные, либо в ДНК-вакцины, не были эффективны в индуцировании защитного иммунитета против

вспышек атипичной пневмонии. Кроме того, использование полноразмерного S-белка в вакцине может спровоцировать реакции антител, усиливающие воспалительный процесс, делая такую вакцину небезопасной. Но поскольку ряд особенностей технологий разрабатываемых вакцин не опубликован, сделать однозначные выводы по этим вопросам невозможно [54]. Кроме того, поскольку резидентные В-клетки памяти являются важной составляющей иммунной реакции на инфекцию в легких [55], отсутствие данных по этой ветви иммунного ответа в отчетах по испытаниям вакцин вызывает опасения.

Отметим несколько важных проблем текущих клинических испытаний. Во-первых, эти клинические испытания приходится проводить в условиях пандемии заболевания, от которого должна защищать вакцина. Во-вторых, требуются сотни тысяч добровольцев для клинических испытаний. Также важной проблемой с точки зрения этики и медицины является вопрос разработки вакцины для детей и ее клинических испытаний. В отличие от подавляющего большинства прививок эту вакцину будет необходимо вводить детям разного возраста, что усложняет вопросы дозировки, особенностей условий применения и предупреждения негативных последствий. Неизвестна и сочетаемость вакцины от новой коронавирусной инфекции с другими вакцинами, которые вводят детям согласно календарю прививок. Также важно учесть, что массовая вакцинация от гриппа людей всех возрастов проходит до наступления сезонного подъема заболеваемости, а не в разгар его эпидемии, из-за чего опыт применения вакцин против гриппа для людей разного возраста стоит с очень большой осторожностью экстраполировать на ситуацию с COVID-19. Известны неудачные случаи применения вакцин, в том числе прошедших клинические испытания, которые приводили к тяжелым последствиям для здоровья [28]. Последствия инфицирования SARS-CoV-2 могут вызывать вышеописанный широкий спектр осложнений. Все эти факторы стоит учесть при разработке вакцины от SARS-CoV-2.

Меры профилактики новой коронавирусной инфекции

Профилактика заражения новой коронавирусной инфекцией остается основополагающей мерой в борьбе с пандемией COVID-19. Меры профилактики можно разделить на неспецифические, медикаментозные и специфические.

Неспецифическая профилактика представляет собой мероприятия, направленные на предотвращение распространения инфекции, и проводится в отношении источника инфекции (больного человека), механизма передачи возбудителя инфекции, а также потенциально восприимчивого контингента (защита лиц, находящихся и/или находившихся в контакте с больным человеком). К ключевым мерам неспеци-

фической профилактики распространения SARS-CoV-2 можно отнести применение средств индивидуальной защиты (СИЗ) и соблюдение индивидуальной гигиены.

Для большинства населения достаточно применения защитных медицинских масок в транспорте и любых общественных помещениях, а также при контакте с другими людьми. Однако для медицинских работников, работающих с пациентами, которые имеют вероятный или подтвержденный диагноз COVID-19, внимание к средствам индивидуальной защиты должно быть повышенным: медицинские маски (или респираторы) вместе с другими средствами индивидуальной защиты обязательно должны использоваться постоянно при любом контакте с пациентами или при нахождении в помещении, в котором потенциально могли находиться инфицированные. Поскольку у врачей и медицинских сестер особенно повышен риск заражения ввиду вынужденного регулярного плотного контакта с инфицированными, потенциально инфицированными людьми могут находиться и в помещениях, предназначенных исключительно для персонала медицинского учреждения.

При выполнении процедур, сопровождаемых образованием аэрозолей, необходимо использовать респираторы более высоких классов защиты (такие как FFP2, FFP3, N95, N99) [56], нежели просто хирургические маски. Поскольку для эффективного, а не декоративного применения маски важно, чтобы она определенным образом примыкала к лицу, проблемой является подбор маски правильного размера для детей, поскольку они считаются потенциальными бессимптомными переносчиками SARS-CoV-2 [57].

Также при работах, сопровождаемых образованием аэрозолей, рекомендуется использовать СИЗ для защиты глаз. Было показано, что среди поступивших в больницу с COVID-19 пациентов доля людей, носящих очки не менее 8 ч в сутки, была существенно ниже, чем доля тех, которым не требовалось ношение очков по медицинским показаниям, в данном регионе [58]. Можно предположить, что очки служат дополнительным барьером для инфекции, поскольку защищают не только от случайных брызг, которые при ношении очков оседают на стеклах, а не на слизистой оболочке глаз, но и оберегают область вокруг глаз от произвольных прикосновений рук, на которых могут находиться вирусные частицы.

В целях личной гигиены необходимо регулярно мыть руки и использовать санитайзеры для рук, содержащие не менее 60% спирта в составе [59], а также избегать прикосновений невымытыми руками к лицу. Однако применение санитайзеров, содержащих примеси метанола, опасно для здоровья, а при употреблении внутрь может привести к летальному исходу. В связи с этим важно контролировать, чтобы при использовании такого спиртосодержащего дезинфицирующего средства дети не употребили

его внутрь, а при установке причин недомогания при подозрении на отравление не исключать вероятность интоксикации метанолом [60].

Другими мерами неспецифической профилактики, которые также играют существенную роль в контроле передачи вируса, являются мероприятия, проводимые в закрытых помещениях (ограничение численности людей в помещении, регулярная санитарная уборка). Стоит отметить, в качестве одной из мер такой профилактики COVID-19 в помещениях, в которых одновременно трудятся много сотрудников, рассматривалась установка воздухоочистителей и перегородок между рабочими местами. Но из-за особенностей воздушных потоков, создаваемых такими устройствами, их применение будет, наоборот, способствовать распространению инфекции. Помимо этого, существенной проблемой являются стерилизационная способность воздухоочистителей и возможности передачи инфекции через сами воздухоочистительные системы [61]. Таким образом, именно ответственное выполнение профилактических мер людьми повышает их эффективность.

К другим неспецифическим мерам относятся мероприятия по снижению очных социальных контактов: ранняя диагностика и активное выявление инфицированных, в том числе бессимптомных, и их своевременная изоляция, перевод сотрудников на удаленную работу и изоляция людей с хроническими заболеваниями для снижения риска заражения [62], а также перевод детей на дистанционное обучение [63]. При переходе на дистанционный формат обучения/работы сокращается не только количество очных персонифицированных контактов, но и снижается количество случайных взаимодействий ввиду отсутствия необходимости добираться до работы на общественном транспорте, посещения заведений общественного питания в обеденный перерыв и др. Это позволяет снизить общее количество контактов за сутки и среднюю мобильность населения. При анализе эпидемии COVID-19 по разным городам было показано, что ключевым фактором развития эпидемии является мобильность людей. В больших городах эпидемия длится дольше и охватывает больший процент жителей, чем в населенных пунктах, где они перемещаются на существенно меньшие расстояния [64]. Кроме того, дистанционная работа снижает возложенное на работодателя бремя по обеспечению сотрудников СИЗ, а также позволит избежать дефицита СИЗ за счет снижения расхода их населением [62].

В настоящее время не существует *лекарственных средств* с доказанной в клинических испытаниях эффективностью для предотвращения заражения вирусом SARS-CoV-2 [65]. Проводится ряд клинических испытаний потенциальных лекарственных агентов для доконтактной профилактики инфекции. Среди потенциальных агентов исследуются следующие

лекарственные средства: эмтрицитабин с тенофовиром алафенамидом или тенофовиром дизопроксил фумаратом, гидроксихлорохин, а также БАДы, такие как цинк и витамины С и D. Также изучаются агенты для постконтактного предотвращения инфекции, к которым относятся хлорохин, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, нитазоксанид, комплекс витаминов группы В и витамин D. Кроме того, разрабатываются препараты на основе моноклональных антител к SARS-CoV-2, которые имеют потенциал как для доконтактной, так и для постконтактной профилактики. Стоит отметить, что в России в качестве медикаментозной доконтактной профилактики рекомендуются препараты на основе рекомбинантного ИФН- α и умифеновир, а для постконтактной – гидроксихлорохин [66]. Вероятно, в качестве эффективной профилактики можно рассматривать применение лекарственных средств местного действия, обладающих барьерными функциями, совместно с элиминирующими вирус препаратами.

Специфическая профилактика новой коронавирусной инфекции представляет собой применение разработанных вакцин и формирование устойчивого иммунитета против вируса SARS-CoV-2. В настоящее время специфическая профилактика доступна только в ряде стран с разработанными вакцинами, например в Китае и России, а также для добровольцев, принимающих участие в третьей фазе клинических испытаний вакцин. Однако до завершения третьей фазы испытаний судить об эффективности той или иной вакцины в качестве профилактики преждевременно. До массовой вакцинации человеческой популяции приоритетным направлением вакцинации является иммунизация работников ключевых социальных сфер. В теории данная мера профилактики обладает наиболее эффективным воздействием на формирование коллективного иммунитета, однако пока рано говорить о существенном улучшении ситуации с пандемией.

В целом для эффективного предупреждения заболевания необходимо применение комплекса профилактических мер, каждая из которых в отдельности не может обеспечить достаточной защиты от инфекции, но вместе они взаимодополняют друг друга. Такой комплекс мер описывается моделью «швейцарского сыра». Например, в Южной Корее больницы разработали профилактический комплекс мер «безопасных больниц», включающий в себя мероприятия, применяемые как на уровне непосредственно больницы, так и государства. Стратегия на уровне больницы, помимо применения СИЗ и дезинфекции, включала в себя тщательную сортировку прибывших пациентов, а также усиленный контроль за симптомами пациентов в стационаре, в первую очередь за лихорадкой и респираторными симптомами. Согласно государственной стратегии профилактики пациенты с лихорадкой, респираторными симптомами или имевшие контакт с

зараженными обслуживались отдельными клиниками, а пациенты с пневмонией обязательно были изолированы до получения отрицательного результата ПЦР-тестирования. Такой подход позволил снизить заболеваемость населения и предотвратить коллапс системы здравоохранения [67]. Аналогичный подход по принципу «швейцарского сыра» применим и в отношении индивидуальной профилактики.

Однако проблемы профилактики невозможно решить только введением каких-либо мер: важен образ мышления и понимания важности профилактики как на уровне граждан, так и на уровне системы здравоохранения. Превентивные меры направлены на снижение количества новых случаев заболевания, в то время как одним из распространенных в ряде стран критериев успешности карантинных мер является степень заполненности коечного фонда [68].

Индукцируемые SARS-CoV-2 аутоиммунные реакции

Считается, что ранняя вирус-опосредованная иммунная супрессия является одной из уникальных характеристик инфекции SARS-CoV-2 и вносит частичный вклад в патогенез заболевания [69].

Ранее обращалось внимание на сходство рентгенологических результатов поражения легких при COVID-19 и при пневмонии, вызванной аутоиммунным заболеванием. Также выдвигалась гипотеза, что вирус может выступать в качестве пускового механизма аутоиммунной патологии у тех, у кого есть генетическая предрасположенность к ней [70]. Также рассматривались аутоиммунные реакции как один из факторов развития дыхательной недостаточности при COVID-19, поскольку при исследовании 22 пациентов в некоторых случаях рентгенологические и гистопатологические характеристики индуцированного SARS-CoV-2 ОРДС были сходны с поражениями легких, которые наблюдаются при обострениях ревматоидных заболеваний. На основании этого авторы предполагают, что возможной причиной ОРДС при COVID-19 является локальная аутоиммунная реакция [71]. Также сообщалось о случаях развития идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, ассоциированной с COVID-19 [72]. В разных странах выявлены случаи ассоциации с COVID-19 синдрома Гийена–Барре, возникновение которого связано с молекулярной мимикрией и антиганглиозидными антителами после инфекции (в том числе SARS-CoV и MERS-CoV) у генетически предрасположенных пациентов. Также описаны случаи появления на фоне COVID-19 синдрома Миллера–Фишера, частного случая синдрома Гийена–Барре [73]. Возможным механизмом развития синдрома Гийена–Барре является аутоиммунная реакция, при которой антитела к возбудителю, сходные с участками сложных молекул ганглиозидов – структурных компонентов

периферических нервов – приводят к повреждению нервов. В некоторых случаях образуются антитела против комплексов, состоящих из двух различных ганглиозидов. Было показано, что во время некоторых бактериальных инфекций организм вырабатывает антитела против липоолигосахарида мембраны патогена, сходного с собственным ганглиозидом [74].

В пользу аутоиммунного компонента патогенеза COVID-19 свидетельствует исследование 21 тяжелого и критически тяжелого пациента, в котором были выявлены аутоиммунные маркеры. Распространенность антител против цитоплазматических антигенов SS-A(RO) (52 КДА SSA/Ro и 60 КДА SSA/Ro) и антиядерных антител составила 20, 25 и 50% соответственно [75].

Также был описан случай с ранее здоровой женщиной, у которой развился обширный тромбоз глубоких вен на фоне коронавирусной инфекции, а взятый во время COVID-19 тест на наличие антифосфолипидных антител был положительным [76]. Также зафиксирован ряд случаев развития сердечно-сосудистых осложнений (включая инсульт, активное тромбообразование и гиперкоагуляцию) у критически больных COVID-19 пациентов, имевших антифосфолипидные антитела [77]. Выработка антифосфолипидных антител отмечалась как следствие и других вирусных инфекций [78].

Некоторые инфекционные заболевания могут приводить к аутоиммунным реакциям организма. В 2020 г. список этих заболеваний пополнил COVID-19. В исследовании у 101 (95 мужчин и 6 женщин в возрасте 25-87 лет) из 987 пациентов с критически тяжелым течением COVID-19 были обнаружены аутоантитела к интерферонам (ИФН). Из них у 13 пациентов были антитела к ИФН- ω , у 36 – к ИФН- α 2 и 52 пациента имели аутоантитела к обеим группам ИФН в начале критического заболевания; некоторые также имели аутоантитела против других трех ИФН I типа. При этом такие аутоантитела не были обнаружены у пациентов с бессимптомным или легким течением инфекции SARS-CoV-2 и присутствовали только у 4 из 1227 здоровых людей [79]. Примечательно, что некоторые белки самого вируса при этом могут подавлять продуцирование ИФН организмом хозяина [69], а при изучении SARS-CoV на модели хорьков было замечено, что у иммунизированных инактивированной вакциной и ранее переболевших SARS животных отсутствовала экспрессия гена интерферонового ответа, которая была активна в острой фазе первичной инфекции [80].

Причины легкого течения COVID-19 у детей и возможные осложнения

Согласно официальным данным Роспотребнадзора [81] из 47 712 случаев зарегистрированных в России случаев COVID-19 только 8,4% приходится на детей. При этом у 49,9% детей болезнь протекает в легкой форме, а у

32,3% COVID-19 – бессимптомно. Желудочно-кишечные симптомы (рвота, диарея, тошнота) отмечены не более, чем в 5,1% случаев. В Китае среди 44 762 лабораторно подтвержденных случаев заболевания только 416 (1%) и 549 (1%) были из возрастных групп <10 и 10–19 лет соответственно [82]. Согласно китайским данным по 2135 детям, заболевшим в январе и феврале 2020 г., более 90% всех пациентов имели бессимптомное, легкое или умеренное течение заболевания. Из этой выборки 56,6% заболевших детей были мальчиками [83]. Частота бессимптомного течения у детей была выше, а необходимость перевода в ОРИТ и смертность ниже, чем у взрослых пациентов; медианная длительность лихорадки у детей составляла 3 дня [63].

В систематическом обзоре 38 исследований по степени тяжести заболевания были классифицированы 1117 случаев: 14,2% были бессимптомными, 36,3% – легкими, 46,0% – средними, 2,1% – тяжелыми и 1,2% – критическими. Наиболее распространенными симптомами оказались лихорадка (47,5%), кашель (41,5%), назальные симптомы (11,2%), диарея (8,1%) и тошнота/рвота (7,1%). Таким образом, лихорадка и респираторные симптомы были менее распространены, чем у взрослых. У 145 (36,9%) детей была диагностирована пневмония, а у 43 (10,9%) – инфекции верхних дыхательных путей. Снижение количества лимфоцитов отмечалось в 12,9% случаев. У 63% пациентов с помощью компьютерной томографии (КТ) были выявлены аномалии в легких, из которых наиболее распространенными (среди тех, по которым были данные) были помутнения по типу «матового стекла», пятнистые тени и уплотнения. Сообщалось только об одной смерти [84].

Заметим, что количественные соотношения между группами по тяжести симптомов отличались в разных исследованиях. Тем не менее в одном из ранних исследований COVID-19 у детей показано, что и у них возможно тяжелое течение заболевания, которое потребует перевода пациента в ОРИТ, отмечались и единичные смертельные случаи. Также в этом исследовании 60,8% пациентов были мальчиками [85].

При исследовании 382 детей, из которых положительный тест на SARS-CoV-2 был у 289, выяснилось, что инфицированные дети реже имели в анамнезе астму, чем дети с отрицательным результатом теста. У 38% детей в возрасте 6–13 лет заболевание протекало бессимптомно, реже наблюдались респираторные симптомы (30% против 49% у детей в возрасте до 6 лет и 59% у подростков в возрасте 14–21 год). По сравнению с детьми 6–13 лет подростки чаще сообщали о гриппоподобных (61% против 39%), желудочно-кишечных нарушениях (26% против 9%) и сенсорных симптомах (43% против 9%). Продолжительность болезни у подростков также была выше (медианная продолжительность составляла 7 дней против 4) [86]. По сравнению с симптомами SARS при COVID-19

у детей реже наблюдались диагностируемые на КТ патологические процессы в легких, а также лихорадка, кашель или наличие каких-либо симптомов в целом, но отмечался более высокий уровень С-реактивного белка (СРБ). При этом у детей с желудочно-кишечными симптомами в дальнейшем наблюдалась более тяжелая клиническая картина. Также у детей с тяжелым течением отмечался пониженный уровень Т-клеток, особенно в период острого течения болезни [87]. Пониженный уровень наивных Т-клеток рассматривается некоторыми авторами как одна из причин более тяжелого течения у пожилых людей [88].

При изучении данных КТ детей, имевших симптомы (n=136), и бессимптомных пациентов (n=65) выяснилось, что 86% детей с симптомами в этом исследовании были не старше 3 лет, а 46% бессимптомных детей были не младше 6 лет. КТ грудной клетки сделали 119 детям из обеих групп. Двусторонние множественные поражения отмечались у половины детей, у 70% было помутнение по типу «матового стекла» и/или консолидация (36%) с периферическим и субплевральным распределением у 62 из них. В среднем за 9,1 день наблюдалось существенное улучшение состояния легких. Наиболее частыми симптомами были лихорадка (41%) и кашель (41%). Плевральный выпот был очень редок. Лимфаденопатия не обнаружена ни в одной из групп. Средняя продолжительность вирусной нагрузки составила 8,7 дня [89].

Причин более легкого течения COVID-19 у детей может быть несколько. С возрастом происходит сокращение популяции иммунокомпетентных клеток, что приводит к индуцированному неэффективному воспалению на фоне некоторых инфекций. Нарушение регуляции в иммунной системе может привести к неадаптированному местному и системному иммунному ответу с последующим быстрым распространением вируса, что вызывает более тяжелое течение заболевания. Эти особенности важно учитывать при выборе терапевтических стратегий [90]. Ниже рассмотрим иммунные особенности детей подробнее.

Тимус особенно активен во внутриутробном и неонатальном периоде, остается активным у детей, но в подростковый период его активность существенно снижается. Тимус играет важную роль в создании ресурсов для Т-клеточного иммунного ответа. Этот орган способен производить новые Т-клетки, чтобы заменить те, которые ушли в апоптоз под воздействием вируса. Утрата контроля над регуляторными Т-клетками приводит к проблемам с контролем иммунного ответа. На основании этого выдвинуто предположение, что активность тимуса и функция Т-лимфоцитов у детей защищают их от воздействия вируса, а стимулирование и предотвращение ингибирования активности тимуса могут быть возможными компонентами лечения COVID-19 [91]. В пользу этого предположения говорит исследование, в

котором тимозин альфа 1 снижал смертность от тяжелого COVID-19 за счет выведения пациента из лимфоцитопении и замещения истощенных Т-клеток – патологических особенностей, характерных для тяжелого течения COVID-19 – за счет стимуляции работы тимуса [92]. Дети имеют сильный врожденный иммунный ответ благодаря более активному иммунитету, что, вероятно, приводит к более быстрой реакции на патоген в месте его проникновения. Взрослые пациенты демонстрируют подавленный адаптивный иммунитет и дисфункциональный сверхактивный врожденный иммунный ответ при тяжелых инфекциях, чего не наблюдается у детей. Эта особенность может быть связана с «иммунным старением». Кроме того, дети чаще болеют инфекционными заболеваниями и имеют тренированный иммунитет, что может способствовать защите от SARS-CoV-2 [63].

Другой причиной более легкого течения COVID-19 у детей может быть сохранение нормального функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Как и другие коронавирусы, SARS-CoV-2 распознает человеческий ACE2 как клеточный рецептор, который позволяет ему проникать в различные клетки хозяина и, вероятно, нарушает гомеостаз РААС [9]. В частности, высказывалось предположение о связи более легкого течения COVID-19 у детей с большей активностью ACE, концентрация которого достигает максимальных значений в возрасте 4–13 лет [93]. Ключевым антирегуляторным ферментом для ACE является рецептор ACE2: он расщепляет ангиотензин II, центрального игрока РААС и основной субстрат ACE2 [94]. Заметим, что искусственное введение ангиотензина II способствует развитию тромбозов [95], а при COVID-19 нередко наблюдаются разнообразные нарушения свертываемости крови: коагулопатия, ДВС, тромботическая микроангиопатия и иные патологии свертываемости крови – у взрослых [96], но не у детей [63]. РААС играет важную роль в сердечно-сосудистом гомеостазе. Вторжение SARS-CoV-2 нарушает нормальную работу ACE2. Индуцированное SARS-CoV-2 повреждение эндотелиальных клеток может усугубить имеющиеся нарушения функционирования эндотелия, что приводит к дальнейшим осложнениям [97]. С возрастом, а также при диабете и гипертонии, снижается экспрессия рецептора ACE2 [63]. На взрослых было показано, что уровень ангиотензина II в образце плазмы крови инфицированных SARS-CoV-2 пациентов был существенно повышен и положительно коррелировал с вирусной нагрузкой и степенью повреждения легких [98]. С учетом имеющихся данных трудно установить, какой именно из эффектов активности легочного ACE-2 является более важным при реакции на SARS-CoV-2 – защита от воспаления, опосредованного повреждением легких, или усиление повреждения легких за счет облегчения проникновения вируса.

Поэтому несмотря на то, что через рецептор ACE2 вирус проникает в клетку, его высокий уровень активности у детей может быть одним из факторов защиты от тяжелого варианта течения заболевания [63].

Помимо этого, дополнительными факторами существенно более мягкого течения COVID-19 у детей могут быть высокая способность к регенерации альвеолярного эпителия, а также существенно меньшая распространенность коморбидных заболеваний и ожирения. Тем не менее среди детей можно выделить 2 группы риска: младенцы и дети с коморбидными заболеваниями [63].

Несмотря на то что в большинстве случаев болезнь протекает у детей в легкой форме или бессимптомно, описаны случаи развития осложнений. Наиболее известным осложнением стал потенциально смертельный синдром мультисистемного воспаления. Примечательно, что описан он был для детей без коморбидных заболеваний и не являвшихся младенцами. Симптоматика этого синдрома сходна с болезнью Кавасаки, а также с синдромом токсического шока и синдромом активации макрофагов. Наиболее частые клинические проявления синдрома мультисистемного воспаления у детей – лихорадка, желудочно-кишечные симптомы, сыпь, изменения слизистой оболочки и нарушения работы сердца. Помимо этого, наблюдаются повышение уровня маркеров воспаления, лимфопения и коагулопатия. Этот синдром может развиваться спустя несколько недель после момента предполагаемого заражения даже у пациентов без выявленных коморбидных заболеваний [99].

По результатам метаанализа тяжелых случаев COVID-19 у детей показана противоречивая картина изменения лейкоцитарного индекса легких и тяжелых случаев COVID-19 у детей. В частности, изменения количества лейкоцитов наблюдались только в 32% случаев легкой степени тяжести у детей, что противоречит картине, наблюдаемой у взрослых. При тяжелом течении заболевания у детей уровень С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина и лактатдегидрогеназы часто повышался [100].

Рассмотрим первые 8 описанных случаев развития такого патологического состояния. Все эти дети (3 девочки, 5 мальчиков) не имели сопутствующих заболеваний и на момент госпитализации дали отрицательный тест на SARS-CoV-2, но обладали антителами к этому вирусу. Первые 4–5 дней болезни у них была лихорадка с температурой тела выше 39 или 40°С, повышенная частота сердцебиения, из-за чего 7 потребовалась искусственная вентиляция легких для стабилизации состояния. У 7 из 8 была диарея, у 5 – конъюнктивит. Были распространены сыпь, периферический отек, генерализованные боли в конечностях, развивались небольшие плевральные, перикардальные и асцитные выпоты. Также у этих детей развивались патологические процессы в коронарных сосудах. Все дети нуж-

дались в ОРВИ, однако клинические показатели крови у 7 из 8 детей были в норме, а у восьмого из них была обнаружена другая вирусная инфекция [101].

Также были опубликованы данные по 21 успешно выписанному ребенку (9 мальчиков, 12 девочек), имевшему на момент госпитализации Kawasaki-подобный синдром (у 52% из них было полное совпадение наблюдаемых симптомов с критериями болезни Kawasaki). У всех пациентов на ранней стадии заболевания отмечались желудочно-кишечные симптомы и высокий уровень воспалительных маркеров, а 19 из них имели признаки недавней инфекции SARS-CoV-2 (положительный результат ПЦР-тестирования у 8 и обнаружение IgG-антител у 19). 17 из этих детей нуждались в ОРВИ, 11 детям была проведена инфузионная терапия. У 17 был конъюнктивит, у 16 – миокардит, у 12 – цервикальная лимфаденопатия, у 5 была обнаружена аневризма коронарных артерий. Также отмечались полиморфная кожная сыпь (16 пациентов), изменения на губах и в полости рта (16 пациентов), серозный выпот (12 пациентов), повышенная раздражительность (12 пациентов), иные неврологические проявления (6 пациентов) [102].

Заключение

Накопленный в настоящее время опыт ведения больных COVID-19 и исследований в этой области – от молекулярно-биологических до клинических и эпидемиологических – свидетельствует о том, что в патогенезе заболевания задействованы самые разнообразные функциональные системы, и отдаленные последствия для организма еще предстоит изучать и научиться предотвращать. Для национальных систем здравоохранения выводы могут сводиться к необходимости обеспечения в полном объеме противоэпидемиологических мер и быстрого реагирования на меняющуюся эпидемиологическую обстановку. Симптоматическая терапия проявлений и осложнений COVID-19, являющаяся сейчас основой лечения, с развитием наших знаний о заболевании получит важное дополнение в виде специфических подходов и препаратов, нацеленных на иммунные звенья

патогенеза, а разработка вакцин обещает решить основные проблемы, связанные с распространением заболевания. Несмотря на общий прогресс в развитии наших знаний и опыта лечения коронавирусной инфекции, разнообразие течения и сложность патогенеза еще не позволяют сделать ее лечение оптимальным. Избыточная токсичность ряда применяемых (особенно при легком течении заболевания) лекарственных препаратов, колоссальная информационная нагрузка на общество и социальное давление на врачей, экспериментальный характер большинства схем терапии ставят перед нами вопрос о будущем состоянии прошедших через эпидемию пациентов и врачей.

Отдаленные последствия перенесенного заболевания только сейчас начинают вырисовываться на горизонте и наряду со сложными патологическими механизмами требуют сейчас большого внимания ученых и клиницистов.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Korenkova A.A.  0000-0002-4704-1999

Mayorova E.M.  0000-0001-5942-6442

Bahmetjev V.V.  0000-0001-6785-640X

Tretyak M.V.  0000-0002-1078-2339

Govorun V.M.  0000-0003-0837-8764

Литература

1. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat. Rev. Microbiol.* [Internet]. 2020 Oct 28; 1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>
2. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J. Clin. Pathol.* [Internet]. 2020 Jul; 73 (7): 366–369. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206658>
3. Hillen HS, Kokic G, Farnung L, Dienemann C, Tegunov D, Cramer P. Structure of replicating SARS-CoV-2 polymerase. *Nature* [Internet]. 2020 Aug; 584 (7819): 154–156. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2368-8>
4. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res.* [Internet]. 2006 Apr; 117 (1): 17–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2006.01.017>

5. Mohseni AH, Taghinezhad-S S, Xu Z, Fu X. Body fluids may contribute to human-to-human transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: evidence and practical experience. *Chin. Med.* [Internet]. 2020 Jun 5; 15: 58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13020-020-00337-7>
6. Chu H, Chan JF-W, Wang Y, Yuen TT-T, Chai Y, Hou Y, et al. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* [Internet]. 2020 Sep 12; 71 (6): 1400–1409. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa410>
7. Hui KPY, Cheung M-C, Perera RAPM, Ng K-C, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir. Med.* [Internet]. 2020 Jul;

8 (7): 687–695. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)

8. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugnot TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* [Internet]. 2020 Jul 3; 369 (6499): 50–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abc1669>

9. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* [Internet]. 2020 Jun 1; 318 (6): F1454–1462. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00160.2020>

10. Bojkova D, Klann K, Koch B, Widera M, Krause D, Ciesek S, et al. Proteomics of SARS-CoV-2-infected host cells reveals therapy targets. *Nature* [Internet]. 2020 Jul; 583 (7816): 469–472. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2332-7>

11. Kim D, Lee J-Y, Yang J-S, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell* [Internet]. 2020 May 14; 181 (4): 914–21.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.011>

12. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* [Internet]. 2020 May 26; 117 (21): 11727–11734. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2003138117>

13. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshahat ME, Elfiky AA. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J. Infect.* [Internet]. 2020 May; 80 (5): 554–562. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.026>

14. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement [Internet]. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2020; 16: 434–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-020-09976-7>

15. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.* [Internet]. 2020 Dec; 9 (1): 761–770. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1747363>

16. Venkatakrishnan AJ, Kayal N, Anand P, Badley AD, Church GM, Soundararajan V. Benchmarking evolutionary tinkering underlying human-viral molecular mimicry shows multiple host pulmonary-arterial peptides mimicked by SARS-CoV-2. *Cell Death Discov.* [Internet]. 2020 Oct 2; 6: 96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41420-020-00321-y>

17. Marino Gammazza A, Légaré S, Lo Bosco G, Fucarino A, Angileri F, Conway de Macario E, et al. Human molecular chaperones share with SARS-CoV-2 antigenic epitopes potentially capable of eliciting autoimmunity against endothelial cells: possible role of molecular mimicry in COVID-19. *Cell Stress Chaperones* [Internet]. 2020 Sep; 25 (5): 737–741. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12192-020-01148-3>

18. Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones* [Internet]. 2020 Sep; 25 (5): 731–735. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12192-020-01145-6>

19. Kanduc D. From Anti-SARS-CoV-2 Immune Responses to COVID-19 via Molecular Mimicry. *Antibodies (Basel)* [Internet]. 2020 Jul 16; 9 (3): 33. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antib9030033>

20. Kanduc D, Shoefeld Y. On the molecular determinants of the SARS-CoV-2 attack. *Clin. Immunol.* [Internet]. 2020 Jun; 215: 108426. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2020.108426>

21. Becerra-Flores M, Cardozo T. SARS-CoV-2 viral spike G614 mutation exhibits higher case fatality rate. *Int. J. Clin. Pract.* [Internet]. 2020 May 6; 74 (8): e13525. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13525>

22. Dearlove B, Lewitus E, Bai H, Li Y, Reeves DB, Joyce MG, et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* [Internet]. 2020 Sep 22; 117 (38): 23652–23662. Available from: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2008281117>

23. Plante JA, Liu Y, Liu J, Xia H, Johnson BA, Lohugamage KG, et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature* [Internet]. 2020 Oct 26; 1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2895-3>

24. van Dorp L, Acman M, Richard D, Shaw LP, Ford CE, Ormond L, et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infect. Genet. Evol.* [Internet]. 2020 Sep; 83: 104351. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104351>

25. Othman H, Bouslama Z, Brandenburg J-T, da Rocha J, Hamdi Y, Ghedira K, et al. Interaction of the spike protein RBD from SARS-CoV-2 with ACE2: Similarity with SARS-CoV, hot-spot analysis and effect of the receptor polymorphism. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* [Internet]. 2020 Jun 30; 527 (3): 702–708. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.028>

26. Lokman SM, Rasheduzzaman M, Salauddin A, Barua R, Tanzina AY, Rumi MH, et al. Exploring the genomic and proteomic variations of SARS-CoV-2 spike glycoprotein: A computational biology approach. *Infect. Genet. Evol.* [Internet]. 2020 Oct; 84: 104389. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104389>

27. Ortega JT, Serrano ML, Pujol FH, Rangel HR. Role of changes in SARS-CoV-2 spike protein in the interaction with the human ACE2 receptor: An in silico analysis. *EXCLI J* [Internet]. 2020 Mar 18; 19: 410–417. Available from: <http://dx.doi.org/10.17179/excli2020-1167>

28. Gupta RK, Parveen S, Raj P. Challenges and Risks in Development and Manufacture of COVID-19 Vaccine. *BioPharma Asia* [Internet]. 2020 Oct 28. Available from: <https://biopharma-asia.com/magazine-articles/challenges-and-risks-in-development-and-manufacture-of-covid-19-vaccine/>

29. Edridge AWD, Kaczorowska J, Hoste ACR, Bakker M, Klein M, Loens K, et al. Seasonal coronavirus protective immunity is short-lasting. *Nat. Med.* [Internet]. 2020 Sep 14; 1–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1083-1>

30. Kang H, Wang Y, Tong Z, Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of «recovered» patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *J. Med. Virol.* [Internet]. 2020 Jun 3; 92 (11): 2263–2265. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26114>

31. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *MedRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502>

32. Yongchen Z, Shen H, Wang X, Shi X, Li Y, Yan J, et al. Different longitudinal patterns of nucleic acid and serology testing results based on disease severity of COVID-19 patients. *Emerg. Microbes Infect.* [Internet]. 2020 Dec; 9 (1): 833–836. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1756699>

33. Simon V, van Bakel H, Sordillo EM. Positive, again! What to make of «re-positive» SARS-CoV-2 molecular test results. *EBioMedicine* [Internet]. 2020 Sep 21; 60: 103011. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103011>

34. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 18]. p. 2020.03.13.990226. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1.full?fbclid=IwAR0bNmFCEwxzjyMnK8ZPq7CUauOkJJJQ-y66HQdFPcto4TV19Vov7SPVzA/>

35. Bongiovanni M, Basile F. Re-infection by COVID-19: a real threat for the future management of pandemic? *Infect. Dis.* [Internet]. 2020 Aug; 52 (8): 581–582. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2020.1769177>

36. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* [Internet]. 2020 Mar 26; 368: m1091. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>

37. Rehnberg L, Chambers R, Lam S, Chamberlain M, Dushianthan A. Recurrent Pneumothorax in a Critically Ill Ventilated COVID-19 Patient. *Case Rep. Crit. Care* [Internet]. 2020 Sep 18; 2020: 8896923. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/8896923>

38. Gasparini M, Khan S, Patel JM, Parekh D, Bangash MN, Stimpfle R, et al. Renal impairment and its impact on clinical outcomes in patients who are critically ill with COVID-19: a multicentre observational study. *Anaesthesia* [Internet]. 2020 Oct 16; n/a (n/a). Available from: <https://doi.org/10.1111/anae.15293>

39. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* [Internet]. 2020 May;14 (3): 247–250. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>

40. Arentz M, Kim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 28; 323 (16): 1612–1614. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4326>

41. Alharthy A, Faqih F, Memish ZA, Karakitsos D. Fragile Endothelium and Brain Dysregulated Neurochemical Activity in COVID-19. *ACS Chem. Neurosci.* [Internet]. 2020 Aug 5; 11 (15): 2159–2162. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00437>
42. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* [Internet]. 2020 May; 94: 55–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
43. Domingues RB, Mendes-Correa MC, de Moura Leite FBV, Sabino EC, Salarini DZ, Claro I, et al. First case of SARS-COV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease. *J. Neurol.* [Internet]. 2020 Jun 20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09996-w>
44. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* [Internet]. 2020 Jul; 38 (7): 1549.e3–1549.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024>
45. Konstantinidis I, Delides A, Tsakiropoulou E, Maragoudakis P, Sapounas S, Tsioufas S. Short-Term Follow-Up of Self-Isolated COVID-19 Patients with Smell and Taste Dysfunction in Greece: Two Phenotypes of Recovery. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* [Internet]. 2020 Oct 13; 1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000511436>
46. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav. Immun.* [Internet]. 2020 Jul; 87: 18–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
47. National Institute for Health Research. Living with Covid-19 [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/>
48. Understanding the long-term health effects of COVID-19. *E Clinical Medicine* [Internet]. 2020 Sep; 26: 100586. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100586>
49. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 11; 324 (6): 603–605. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
50. Organization WH, Others. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. *WORLD* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
51. Cohen J. Saying human trials aren't enough, researchers call for comparison of COVID-19 vaccines in monkeys [Internet]. *Science.* 2020 [cited 2020 Oct 18]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/10/saying-human-trials-arent-enough-researchers-call-comparison-covid-19-vaccines-monkeys>
52. McAuley AJ, Kuiper MJ, Durr PA, Bruce MP, Barr J, Todd S, et al. Experimental and in silico evidence suggests vaccines are unlikely to be affected by D614G mutation in SARS-CoV-2 spike protein. *npj Vaccines* [Internet]. 2020 Oct 8; 5 (1): 96. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00246-8>
53. Prévost J, Gasser R, Beaudoin-Bussièrès G, Richard J, Duerr R, Laumaea A, et al. Cross-sectional evaluation of humoral responses against SARS-CoV-2 Spike. *Cell Rep. Med.* [Internet]. 2020 Sep 30; 100126. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100126>
54. Moreno-Fierros L, Garcia-Silva I, Rosales-Mendoza S. Development of SARS-CoV-2 vaccines: should we focus on mucosal immunity? *Expert. Opin. Biol. Ther.* [Internet]. 2020 Aug; 20 (8): 831–836. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14712598.2020.1767062>
55. Allie SR, Bradley JE, Mudunuru U, Schultz MD, Graf BA, Lund FE, et al. The establishment of resident memory B cells in the lung requires local antigen encounter. *Nat. Immunol.* [Internet]. 2019 Jan; 20 (1): 97–108. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41590-018-0260-6>
56. Рекомендации ВОЗ для населения [Internet]. [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
57. Esposito S, Principi N. To mask or not to mask children to overcome COVID-19. *Eur. J. Pediatr.* [Internet]. 2020 Aug; 179 (8): 1267–1270. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-020-03674-9>
58. Zeng W, Wang X, Li J, Yang Y, Qiu X, Song P, et al. Association of Daily Wear of Eyeglasses With Susceptibility to Coronavirus Disease 2019 Infection. *JAMA Ophthalmol.* [Internet]. 2020 Sep 16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.3906>
59. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). How to protect yourself & others [Internet]. *cdc.gov.* 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
60. Yip L, Bixler D, Brooks DE, Clarke KR, Datta SD, Dudley S Jr, et al. Serious Adverse Health Events, Including Death, Associated with Ingesting Alcohol-Based Hand Sanitizers Containing Methanol - Arizona and New Mexico, May-June 2020. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep.* [Internet]. 2020 Aug 14; 69 (32): 1070–1073. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932e1>
61. Ham S. Prevention of exposure to and spread of COVID-19 using air purifiers: challenges and concerns. *Epidemiol. Health* [Internet]. 2020 Apr 17; 42: e2020027. Available from: <http://dx.doi.org/10.4178/epih.e2020027>
62. Agius R. Covid-19 and Health at Work. *Occup. Med.* [Internet]. 2020 Jul 17; 70 (5): 349–351. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/occmed/kqaa075>
63. Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *Indian J. Pediatr.* [Internet]. 2020 Jul; 87 (7): 537–546. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-020-03322-y>
64. Rader B, Scarpino SV, Nande A, Hill AL, Adlam B, Reiner RC, et al. Crowding and the shape of COVID-19 epidemics. *Nat. Med.* [Internet]. 2020 Oct 5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1104-0>
65. What's new [Internet]. National Institutes of Health (NIH). [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>
66. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19)». Версия 8.1 (утв. Министерством здравоохранения РФ 1 октября 2020 г.) [Internet]. [cited 2020 Oct 19]. Available from: <http://base.garant.ru/74710416/>
67. Noh JY, Song JY, Yoon JG, Seung H, Cheong HJ, Kim WJ. Safe hospital preparedness in the era of COVID-19: The Swiss cheese model. *Int. J. Infect. Dis.* [Internet]. 2020 Sep; 98: 294–296. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.094>
68. Saracci R. Prevention in COVID-19 time: from failure to future. *J. Epidemiol. Community Health* [Internet]. 2020 Sep; 74 (9): 689–691. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2020-214839>
69. Yuen C-K, Lam J-Y, Wong W-M, Mak L-F, Wang X, Chu H, et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg. Microbes Infect.* [Internet]. 2020 Dec; 9 (1): 1418–1428. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1780953>
70. Caso F, Costa L, Ruscitti P, Navarini L, Del Puente A, Giacomelli R, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun. Rev.* [Internet]. 2020 May; 19 (5): 102524. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102524>
71. Gagiannis D, Steinestel J, Hackenbroch C, Hanne-mann M, Umatham VG, Gebauer N, et al. COVID-19-induced acute respiratory failure: an exacerbation of organ-specific autoimmunity? [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS).* medRxiv. 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20077180v1>
72. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, Te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br. J. Haematol.* [Internet]. 2020 Jul; 190 (2): e61–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16850>
73. Rahimi K. Guillain-Barre syndrome during COVID-19 pandemic: an overview of the reports. *Neurol. Sci.* [Internet]. 2020 Nov; 41 (11): 3149–3156. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-020-04693-y>
74. Yuki N, Hartung H-P. Guillain-Barré syndrome. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2012 Jun 14; 366 (24): 2294–2304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1114525>
75. Zhou Y, Han T, Chen J, Hou C, Hua L, He S, et al. Clinical and Autoimmune Characteristics of Severe and Critical Cases of COVID-19. *Clin. Transl. Sci.* [Internet]. 2020 Apr 21; 0: 0–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/cts.12805>
76. Sung J, Anjum S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Associated With Antiphospholipid Antibodies and Four-Extremity Deep Vein thrombosis in a Previously Healthy

Female. *Cureus* [Internet]. 2020 Jun 2; 12 (6): e8408. Available from: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.8408>

77. Zhang Y, Cao W, Jiang W, Xiao M, Li Y, Tang N, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J. Thromb. Thrombolysis* [Internet]. 2020 Oct; 50 (3): 580–586. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-020-02182-9>

78. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* [Internet]. 2020 Aug; 19(8):102597. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597>

79. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* [Internet]. 2020 Sep 24; 370 (6515): eabd4585. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abd4585>

80. Cameron MJ, Kelvin AA, Leon AJ, Cameron CM, Ran L, Xu L, et al. Lack of innate interferon responses during SARS coronavirus infection in a vaccination and reinfection ferret model. *PLoS One* [Internet]. 2012 Sep 24; 7 (9): e45842. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0045842>

81. Об исследовании заболеваемости коронавирусом у детей [Internet]. ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА. [cited 2020 Oct 17]. Available from: https://www.rosпотребнадzor.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=15344

82. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 7; 323 (13): 1239–1242. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

83. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020 Jun; 145 (6): e20200702. Available from: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-0702>

84. de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* [Internet]. 2020 Aug; 55 (8): 1892–1899. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.24885>

85. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2020 Apr 23; 382 (17): 1663–1665. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2005073>

86. Hurst JH, Heston SM, Chambers HN, Cunningham HM, Price MJ, Suarez L, et al. SARS-CoV-2 Infections Among Children in the Biospecimens from Respiratory Virus-Exposed Kids (BRAVE Kids) Study. *medRxiv* [Internet]. 2020 Sep 1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.18.20166835>

87. Zhou M-Y, Xie X-L, Peng Y-G, Wu M-J, Deng X-Z, Wu Y, et al. From SARS to COVID-19: What we have learned about children infected with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* [Internet]. 2020 Jul; 96: 710–714. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.090>

88. Willyard C. How anti-ageing drugs could boost COVID vaccines in older people. *Nature* [Internet]. 2020 Oct 14 [cited 2020 Oct 18]; 586 (7829): 352–354. Available from: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02856-7>

89. Peng X, Guo Y, Xiao H, Xia W, Zhai A, Zhu B, et al. Overview of chest involvement at computed tomography in children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Pediatr. Radiol.* [Internet]. 2020 Oct 21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-020-04826-7>

90. Tahaghoghi-Hajghorbani S, Zafari P, Masoumi E, Rajabinejad M, Jafari-Shakib R, Hasani B, et al. The role of dysregulated immune responses in COVID-19 pathogenesis. *Virus Res.* [Internet]. 2020 Oct 16; 290: 198197. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198197>

91. Güneş H, Dinçer S, Acıpayam C, Yurtutan S, Özkar MY. What chances do children have against COVID-19? Is the answer hidden within the thymus? *Eur. J. Pediatr.* [Internet]. 2020 Oct 13; 1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-020-03841-y>

92. Liu Y, Pang Y, Hu Z, Wu M, Wang C, Feng Z, et al. Thymosin alpha 1 (Ta1) reduces the mortality of severe COVID-19 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells. *Clin. Infect. Dis.* [Internet]. 2020 May 22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa630>

93. Zhu L, Lu X, Chen L. Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus. *Pediatr. Res.* [Internet]. 2020 Sep; 88 (3): 342. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41390-020-0892-8>

94. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J-L, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* [Internet]. 2020 Jul; 251 (3): 228–248. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/path.5471>

95. Senchenkova EY, Russell J, Almeida-Paula LD, Harding JW, Granger DN. Angiotensin II-mediated microvascular thrombosis. Hypertension [Internet]. 2010 Dec; 56 (6): 1089–1095. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158220>

96. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* [Internet]. 2020 Jun; 7 (6): e438–440. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)

97. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells* [Internet]. 2020 Jul 9; 9 (7): 1652. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cells9071652>

98. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.* [Internet]. 2020 Mar; 63 (3): 364–374. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>

99. Simon Junior H, Sakano TMS, Rodrigues RM, Eisencraft AP, Carvalho VEL de, Schwartsman C, et al. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 from the pediatric emergency physician's point of view. *J. Pediatr.* [Internet]. 2020 Sep 11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.004>

100. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, Hsieh WC, Benoit J, Ballout RA, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis and review. *Clin. Biochem.* [Internet]. 2020 Jul; 81: 1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2020.05.012>

101. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* [Internet]. 2020 May 23; 395 (10237): 1607–1608. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)

102. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* [Internet]. 2020 Jun 3; 369: m2094. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2094>