

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

COVID-19 как системное заболевание

В.Н. Хирманов

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Для корреспонденции:
В.Н. Хирманов. 197345 Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д. 54.
vkhirmanov@mail.ru

COVID-19, как правило, проявляется симптомами поражения органов дыхания, однако было бы ошибочным упрощением считать его локальным респираторным заболеванием. Даже при нетяжелой форме COVID-19 рано и часто повреждается нервная система, нередко инфицирован кишечник. Вместе с тем, опасность диссеминации инфекционного процесса и развития тяжелого системного заболевания связана главным образом с поражением легких. Присоединение к бронхопневмонии-альвеолиту инфекционного тромботического микроваскулита (эндотелиита) не только образует субстрат дыхательной недостаточности, но и создает опасность выхода вирусов в кровоток. Развивается вирусный сепсис, а воспалительный тромбоз повреждает новые участки сосудистого русла. В связи с этим или в результате непосредственной вирусной инвазии в патологический процесс могут вовлекаться многие ткани и органы. В настоящем обзоре рассматриваются молекулярные, клеточные и клинические проявления и осложнения нового коронавирусного заболевания.

Ключевые слова. COVID-19, легкие, внелегочные, системные, сепсис, тромбоз, эндотелиит.

До недавнего времени коронавирусы казались безобидными возбудителями незначительных вспышек ничем не примечательных и легко протекающих острых респираторных (или кишечных) заболеваний. В то же время в природных резервуарах – в организме экзотических азиатских животных обитало множество похожих микроорганизмов. Жизнь быстро изменяется. С одной стороны, в процессе непрерывной регенерации у вирусов меняются генетические свойства, что позволяет им лучше приспособляться к условиям обитания и находить новых хозяев. С другой стороны, люди все чаще беспечно приближаются к микробиологическим опас-

ностям и могут не только заразиться, но и стремительно распространять инфекции, обладая возможностями быстрого перемещения на большие расстояния.

В 2003 г. впервые была отмечена крупная вспышка тяжелого острого респираторного коронавирусного заболевания (Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS), возникшая в Китае. В 2012 г. мир вновь содрогнулся, когда на Ближнем Востоке разразилась еще более опасная коронавирусная болезнь с поражением органов дыхания – Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Заболевания в обоих случаях распространились за пределы первичных очагов заражения. Обе эпидемии характеризовались высокой вероятностью тяжелого течения болезни и смерти (их частота составила, соответственно, около 10% и 35%) и унесли 774 и 858 человеческих жизней (данные ВОЗ) [1,2].

Наконец, в декабре 2019 г. в Китае началась эпидемия нового инфекционного заболевания, которая быстро приобрела беспрецедентный, планетарный масштаб. Пандемию вызвал очередной представитель семейства коронавирусов – SARS-CoV-2. Заболевание получило официальное название COVID-19 (сокращение от COronaVirus Disease 2019).

Следует отметить значительное совпадение (на 85%) геномов SARS-CoV и SARS-CoV-2 [3-5] и почти полное геномное сходство возбудителя новой болезни с вирусами, в природе обитающими в летучих мышах (Китай) [3] и ящерицах (Малайзия) [6]. В начале декабря 2020 г. в мире вирусом SARS-CoV-2 заразились более 70 млн человек, а умерли около 1,5 млн. При уровне смертности, меньшем, чем при SARS и, тем более, MERS, новое заболевание уже вызвало в тысячи раз больше смертей, чем две предыдущие эпидемии коронавирусных инфекций (SARS и MERS). Это связано прежде всего с высокой контагиозностью

Для цитирования:
Хирманов В.Н. COVID-19 как системное заболевание. Клини фармакол тер 2021;30(1):5-15.
[Khirmanov VN. COVID-19 as a systemic disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(1):5-15 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15.

нового возбудителя. Один заболевший в начале эпидемии заражал до 3-4 здоровых людей [7-8]. Противоэпидемические меры позволяют ограничить опасность инфицирования.

Анализ течения болезни в крупных когортах пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [9], показывает, что в большинстве случаев (около 80%) заболевание протекает в бессимптомной, малосимптомной (легкой) или средне-тяжелой тяжелой форме острого катарального заболевания верхних дыхательных путей. Примерно у 15% пациентов наблюдается тяжелое течение заболевания, которое сопровождается поражением легких (пневмонией) с дыхательной недостаточностью, но чаще заканчивается выздоровлением. Наконец, приблизительно в 5% случаев прогрессирование заболевания достигает критической глубины из-за поражения не только легких, но и других органов с развитием их функциональной недостаточности и крайне высоким риском смерти (около 50%) [10].

Нетяжелые формы COVID-19 заканчиваются в течение двух недель самопроизвольным выздоровлением и обычно приводят к формированию иммунной устойчивости к повторному заражению. В клиническом течении наиболее тяжелых и опасных случаев заболевания можно наблюдать следующую последовательность событий. От момента заражения до появления симптомов проходит несколько дней. В клинику в условиях эпидемии больные обычно поступают лишь к концу следующей недели в связи с уже значительно выраженными проявлениями болезни, наиболее соответствующей тяжелой пневмонии [11]. В дальнейшем зачастую прогрессирует дыхательная и может возникать полиорганная недостаточность, требующая перевода больных в отделение интенсивной терапии, где в среднем на протяжении недели продолжается борьба за их жизнь [12]. Если наступает смерть, то чаще – к концу третьей недели [13]. Выписка из стационара становится возможной обычно лишь на 4-й неделе от момента поступления. Однако после этого на протяжении недель и даже месяцев возможны и персистенция инфекции, и развитие осложнений [14-16].

Какие свойства вируса и механизмы его взаимодействия с организмом человека обеспечивают заражение, а затем поддерживают процессы развития столь опасного заболевания? Вирус SARS-CoV-2 устроен предельно лаконично и рационально: в сущности, это геном, запакетованный в мембраны. На внешней мембране надстроены лучи (spikes), состоящие из S-(spike)-протеина. Благодаря лучам микроорганизм напоминает корону (отсюда возникло его название). Однако спайки нужны вирусу не для украшения, а для инвазии: S-протеин служит чудовищным биотараном для избирательного и целенаправленного внедрения в клетки жертвы.

Специфическим рецептором SARS-CoV-2, обеспечивающим развитие болезни у человека, служит трансмембранный ангиотензинпревращающий фермент второго типа (АПФ2). Этот рецептор-фермент связан с клеточной мембраной и скудно представлен в кровото-

ке в растворимой форме. АПФ2 является карбоксипептидазой, как и другой ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который уже давно и хорошо известен. АПФ и АПФ2 отличаются и в структурном, и в функциональном отношении, и в тропности к лекарственным препаратам, но, главное, они занимают ключевые позиции в разнонаправленных каскадах регуляции жизнедеятельности, представленных в самых разных тканях и органах [17].

Внедрение вируса в клетку происходит “в два счета”. Во-первых, на поверхности клетки будущего хозяина фрагмент S-протеина вируса прочно связывается с АПФ2 [5,18]. Во-вторых, благодаря воздействию кофермента – трансмембранной протеиназы TMPRSS2 – этот связанный фрагмент отщепляется, а вирус вместе с оставшейся частью S-протеина обычно вселяется в клетку хозяина, чтобы использовать ее для собственной репликации [19]. После этого очередное поколение вирусов готово к инфицированию новых клеток.

Уникальная структура S-белка SARS-CoV-2 обеспечивает ему аффинность к рецептору АПФ2, которая в 10-20 раз превышает таковую у SARS-CoV [20]. В то же время вероятность заражения людей SARS-CoV-2 зависит и от генетически обусловленного состояния (экспрессии) АПФ2. Экспрессия рецептора неодинакова в разных тканях. Кроме того, она зависит от возраста, пола и расы [21-23]. Мужчины (мальчики в том числе) заболевают значительно чаще, чем женщины [24], что может быть связано как с расположением гена АПФ2 в X-хромосоме, так и с активирующим влиянием андрогенов на экспрессию АПФ2 [25,26].

Хронические заболевания легких и сердца, сахарный диабет, опухоли сопровождаются усилением экспрессии АПФ2, что приводит к увеличению риска заболевания и смерти от COVID-19 [24,27,28]. Аналогичный эффект могут давать и некоторые лекарства, в частности нестероидные противовоспалительные препараты [29].

Для первичного заражения организма необходимо присутствие рецепторов, чувствительных к возбудителю, в ткани, расположенной на границе с окружающей средой. Эпителий носо- и ротоглотки открыт для встречи с воздушно-капельной инфекцией и обычно поражается в первую очередь, чему способствует довольно сильная экспрессия АПФ2 [30]. SARS-CoV-2 может проникать внутрь организма человека и через наружные выстилки глаз (роговица и конъюнктивы) [31], а также через отростки нервов, представленных в носо- и ротоглотке, гортани и трахее, так как в них также имеются рецепторы (АПФ2). Наконец, при попадании в рот извне и при заглатывании больным инфицированной слюны или мокроты вирусы могут достигать тонкого кишечника, где сильно экспрессированные рецепторы способны поддержать заражение.

При любом указанном первичном доступе, как предполагается, возможно вторичное заражение. Типичный сценарий экспансии этого заболевания связан прежде всего с респираторным трактом (на всем протяжении которого представлены клеточные рецепторы вируса с

максимумом экспрессии в трахее). Инфекционный процесс из рото- и носоглотки может продвигаться по слизистой оболочке в дистальном направлении вплоть до терминальных бронхиол и альвеол. Вместе с тем продолжается вирусная контаминация вдыхаемого в легкие воздуха [31]. В результате, несмотря на слабую экспрессию АПФ2 в альвеолярном эпителии, непрерывному заражению подвергается значительный объем дыхательной паренхимы обоих легких. В подавляющем большинстве случаев (более 90%) пневмония сочетается с трахеобронхитом, т.е. является бронхопневмонией. Раньше и в большей степени страдают пневмоциты 2-го типа, ответственные за выработку сурфактанта и регенерацию пневмоцитов 1-го типа, обеспечивающих газообмен.

Инфицирование пневмоцитов 2-го типа сопровождается быстрой транскриптомной перестройкой, непосредственно приводящей к доминированию воспалительного внутриклеточного сигнального пути NF-κB, вызывающего экспрессию цитокинов, хемокинов и молекул адгезии, утрату экспрессии сурфактанта, повреждение и гибель этих клеток [32]. В ткани легкого развивается диффузный пневмонический процесс, сопровождающийся некрозами и реактивной атипией эпителия, инфильтрацией воспалительными клетками альвеол и интерстиция, выраженной фибринозно-муцинозной экссудацией в альвеолах и их спадением, интерстициальным отеком, формированием фиброза и гиалиновых перегородок в межальвеолярных пространствах. Такой тип поражения более всего соответствует синдрому повреждения альвеол (альвеолиту) и является типичным морфологическим субстратом острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Этому патологическому состоянию вполне соответствует и картина изменений, видимая при компьютерной томографии легких – двухсторонние, диффузно расположенные и местами сливающиеся затенения (“матовые стекла”), а также прогрессирующая (острая) дыхательная недостаточность.

Однако ОРДС при данном заболевании имеет атипичные черты. Это осложнение, как правило, развивается более чем через неделю после начала заболевания и уже поэтому не соответствует общепринятому Берлинскому определению этого синдрома, в соответствии с которым он развивается не позже 7-го дня [33]. Другими особенностями являются резистентность к респираторной терапии (ИВЛ) и аномально слабая растяжимость ткани легких [34-37].

Атипичность ОРДС при данном заболевании связана с закономерным присоединением к трахеобронхиту и альвеолиту воспалительно-тромботического поражения микрососудов легких. Возникновение в них третьего тяжелого патологического процесса (в научных публикациях его стали обозначать сокращением MicroCLOTS – microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome) [38] связано с тем, что эпителий, пораженный SARS-CoV-2, в альвеолах отделен от эндотелия лишь базальной мембраной, которая в усло-

виях деструктивного воспаления рано или поздно не справляется с барьерной функцией. Тогда в инфекционный процесс посредством представленных в эндотелиоцитах рецепторов (АПФ2) вовлекаются альвеолярные капилляры. Разрушив и их, вирусы прорываются в системный кровоток. Наступает перелом в течении заболевания, означающий генерализацию инфекции.

Заметить это удалось не сразу, ведь даже тщательные макро- и микроскопические исследования не позволяют увидеть при аутопсии органов и тканей умерших от COVID-19 многие специфические проявления вирусных поражений. Они постепенно открываются при целенаправленном применении специальных методов (электронномикроскопических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических) [39].

В середине апреля (то есть на 4-м месяце пандемии и активного изучения болезни) в журнале *Lancet* были выдвинуты две концепции, важные для понимания существа тяжелой формы COVID-19 и внутренне связанные между собой. С одной стороны, Z. Varga и соавт. [40] впервые продемонстрировали существование при этом заболевании эндотелиита легочной и внелегочной локализации, а также присутствие в воспалительном субстрате лимфоцитов и вирусов. С другой стороны, H. Li и соавт. [41] высказали гипотезу о том, что тяжелая форма COVID-19 представляет собой вирусный сепсис и в значительной мере обосновали эту концепцию наблюдениями за клиническими проявлениями, течением и исходами заболевания. Ими было отмечено, что в тот момент не было фактов, свидетельствовавших о “широкой диссеминации вирусов”. Первые данные в поддержку этой концепции были предъявлены синхронно демонстрацией диссеминированного вирусного эндотелиита. В дальнейшем с помощью специальных морфологических методов было получено много дополнительных подтверждений вирусного эндотелиита, развившегося в самых разных органах и тканях [42,43].

Кроме того, был установлен факт циркуляции вирусов SARS-CoV-2 в кровотоке [44-48]. Вероятность выявления этого феномена – вирусемии, а точнее SARS-CoV-2-РНК-емии, зависит от тяжести и стадии инфекции [46,48], но также и от точности метода. Для такой диагностики подходит не столько классический метод ПЦР (RT-PCR), сколько его усовершенствованная разновидность – droplet digital PCR (ddPCR) – высокочувствительный метод количественной диагностики [47].

Совокупность накопленных данных позволяет считать, что инфицирование эндотелия легочных капилляров является предпосылкой для прорыва вирусов в кровоток и диссеминация инфекции. Свидетельствовать об этом может появление внелегочных поражений, РНК-емии, клинико-функциональных признаков сепсиса, современные критерии которого зафиксированы в третьем согласованном международном определении (Sepsis-3) [49].

Васкулит сопровождается массивным выходом в

кровь из поврежденных органелл инфицированных эндотелиальных клеток (телец Вайбеля-Палладе) мощных факторов свертывания – VIII и VWF (Виллебранда) [50-52]. Кроме того, вирусы SARS-CoV-2 посредством рецепторов (АПФ2) [(53) или альтернативным путем [54] инфицируют тромбоциты, существенно нарушая их генетическую программу. Это выражается в морфологических и функциональных нарушениях тромбоцитов, в частности, в увеличенной экспрессии факторов адгезии (P-селектина), усиленной генерации тромбоксана A₂, повышенной готовности тромбоцитов к адгезии и агрегации с переходом на фибриноген и коллаген, значительном увеличении числа циркулирующих в крови тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов и постепенном снижении числа тромбоцитов несмотря на значительное увеличение выработки тромбопоэтина [52-54].

Тромботический микроваскулит (microCLOTS) – это самая типичная патоморфологическая форма, а легкие – наиболее частая локализация среди многообразных сосудистых поражений, вызванных COVID-19. Тромботический микроваскулит имеет диффузный и зачастую прогрессирующий характер, отягощает прогноз, выявляясь к моменту смерти почти в 100% случаев [55]. Васкулит характерен и для других острых респираторных вирусных инфекций. Но в отличие от них, в частности, от гриппа (H1N1), при COVID-19 вирусы присутствуют внутри эндотелиоцитов, приводят к деструкции их мембран, массивному окклюзирующему тромбозу альвеолярных микрососудов, почти на порядок превышающему таковой при гриппе, активно непроникающему неоваскулогенезу [56].

С внешней стороны микрососуды образованы перипитами. Эти мезенхимальные клетки, ответственные, как предполагается, за регуляцию тонуса, проницаемости (включая газообмен) и регенерацию сосудов [57], располагают сильно экспрессированными рецепторами вируса – АПФ2 [58]. Они могут инфицироваться и в результате этого погибать [59].

При COVID-19, особенно у обездвиженных пациентов с тяжелой формой этого заболевания, находящихся на ИВЛ в отделениях интенсивной терапии, чрезвычайно часто развиваются тромбозы глубоких вен нижних конечностей, причем в подобных ситуациях не только профилактические, но даже лечебные режимы антикоагулянтной терапии оказываются малоэффективными, почти неотвратимо возникают тромбозы легочной артерии [60]. Мета-анализ 20 опубликованных исследований более чем у 1988 пациентов с COVID-19, как выживших, так и умерших, показал, что частота rozpoznанных венозных тромбозных осложнений в среднем составляет 31%, тромбоза глубоких вен – 20%, а тромбозов легочных артерий – 19% [61]. При аутопсии же тромбоз глубоких вен выявляют в 40-60% случаев, а тромбозы легочных артерий оказываются непосредственной причиной смерти у каждого третьего-пятого больного COVID-19 [62].

Артериальные тромбозы встречаются при COVID-19 тоже весьма часто, хотя, может быть, реже, чем веноз-

ные тромбозы. Сейчас, в разгаре пандемии, трудно избежать неопределенности в суждениях по этому и многим другим вопросам, где требуются надежные статистические данные. Это обусловлено множеством ситуационных факторов: разнородностью выборок и критериев оценок, нестабильностью во всем – в базисных представлениях о происходящем, в заболеваемости, обращении за помощью, диагностике и лечении, в возможностях оказания такой помощи, в смертности, в состоянии экономики, психологического климата и т.д. Пандемия как социальное потрясение стало мощнейшим фактором, оказывающим влияние на структуру неинфекционной заболеваемости и смертности, подобно тому, как войны, стихийные бедствия влияют на эти процессы. В частности, на гребне роста заболеваемости COVID-19 во многих странах мира отмечены значительное снижение числа обращений за медицинской помощью по поводу инфаркта миокарда, инсульта, других сердечно-сосудистых осложнений и в то же время увеличение числа случаев смерти вне клиник, а среди тех, кто все же обратился за медицинской помощью, – доли больных с наиболее тяжелыми формами заболеваний [63-67]. Изменились логистические схемы госпитализации этих больных в связи с перепрофилированием клиник. Эти и многие другие обстоятельства могут влиять на выводы авторов о частоте артериальных тромбозов и их соотношении с венозными закупорками.

Судя по систематизированному анализу, в который были включены многие исследования, выполненные в разных странах мира (совокупно 537 наблюдений), частота артериальных тромбозов у больных COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, составляет 4,4%. Эти поражения локализовались в большинстве случаев в артериях нижних конечностей (39%) и в мозговых артериях (24%), реже в магистральных артериях (аорте, общей подвздошной, общей сонной артериях и в плечеголовном стволе – в 19%), в коронарных артериях (9%), верхней брыжеечной артерии (8%). Несколько артерий одновременно были тромбированы почти у каждого пятого больного [68].

В то же время, по данным крупной больницы сети в Нью-Йорке (3334 последовательных госпитализаций по поводу COVID-19), один или несколько тромботических эпизодов были отмечены у 16% больных, причем преобладали артериальные тромбозы – у 11,1% больных (у 1,6% – ишемический инсульт, у 8,9% – инфаркт миокарда, у 1,1% – иные артериальные эмболии), а венозные тромбозы наблюдались у 6,2% больных, в том числе тромбозы легочной артерии у 3,2% и тромбоз глубоких вен у 3,9% [69].

В основном артериальные тромбозы наблюдались у пациентов пожилого возраста с вероятными или явными преморбидными поражениями сосудов. Однако обращают на себя внимание многочисленные отдельные случаи [70-73] и серии наблюдений [74-76] больных COVID-19 молодого возраста без типичных факторов риска атеротромбоза, но с новым коронарвирусным заболеванием. В разгар пандемии весной 2020 г. отмече-

но 7-кратное увеличение числа госпитализаций в клинику Нью-Йорка больных в возрасте моложе 50 лет с инсультом по сравнению с тем же периодом предыдущего года [74].

Среди разнообразных патологических состояний, связанных с COVID-19, обращает на себя внимание поражение миокарда, сопровождающееся выходом в кровь тропонина из поврежденных или некротизированных кардиомиоцитов. Вероятность выявления таких повреждений зависит от чувствительности тест-систем, критериев оценки и, особенно, от клинических обстоятельств (тяжести, стадии инфекционного заболевания, сопутствующих заболеваний). Частота повреждений миокарда достигает у госпитализированных больных 38% [77], а в среднем составляет 20%, судя по данным крупного мета-анализа (26 исследований в целом примерно у 12000 пациентов) [78]. Повреждение миокарда у больных с тяжелым течением COVID-19, в том числе находящихся в отделениях интенсивной терапии, наблюдается в 13 раз чаще, чем у пациентов с нетяжелой формой заболевания [79]. Риск смерти у больных с повреждениями миокарда увеличивается примерно в 4 раза и более [80].

Причины повреждений миокарда разнообразны. В части случаев (не вполне определенной, но скорей всего не доминирующей) это коронарогенные некрозы, т.е. острые проявления ишемической болезни сердца, выступающей в качестве пре- и коморбидного состояния. У пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, возникают вторичные (сопутствующие) повреждения, связанные со стрессом, цитокиновым штормом, гипоксией, аритмиями, сепсисом, токсическим действием лекарств и т.д., т.е. с факторами, сопутствующими тяжело протекающему инфекционному заболеванию. Обращают на себя внимание многочисленные описания при COVID-19 отдельных случаев стрессорной кардиомиопатии (тако-тсубо), которая в обычных обстоятельствах встречается очень редко. В когортном ретроспективном исследовании выявлен более чем 4-кратный прирост ее частоты [81]. Признаки такого «ковид-тсубо» в крупном международном проспективном исследовании при эхокардиографии отмечены у 2% пациентов с COVID-19 [82], т.е. весьма часто, при том, что любые эхокардиографические изменения были выявлены в 55% случаев [83].

Принципиально важно обратить внимание на возможность повреждений сердца, непосредственно связанных с проникновением вируса в его ткани. Проблема инфекционных поражений сердца, не только кардита (мио-, эндо- и перикардита), но и васкулита — одна из самых актуальных и загадочных в современной кардиологии. Тем более сложно сейчас охарактеризовать эти патологические процессы в ситуации с новой вирусной инфекцией. Однако это необходимо уже потому, что немало больных умирают от фульминантного миокардита, внутрисердечного тромбоэндокардита или, наоборот, тампонады сердца.

Для понимания возможных путей проникновения

вирусов в миокард и механизмов поражения его цитоструктур полезно заглянуть в недавно созданный атлас распределения рецепторов коронавируса в разнообразных клетках, представленных в сердце [84]. Эти рецепторы имеются в кардиомиоцитах, но экспрессированы в них слабо (как, впрочем, и в пневмоцитах, тем не менее подверженных инфицированию). Экспрессия АПФ2 сильнее выражена в макрофагах и максимально в перипитах, выстилающих микрососуды снаружи, но связанных со многими другими клетками, прежде всего с эндотелиоцитами. Эти клетки микрососудов и иммунocyты, по-видимому, и опосредуют инфицирование SARS-CoV-2 и играют ведущую роль в развитии миокардита [85].

Что касается фактического присутствия возбудителя (SARS-CoV-2), то в форме РНК вирус закономерно выявляется в ткани сердца в значительной части аутопсий, хотя и необязательно в сочетании с признаками миокардита [85-87]. Прижизненно вирус обнаруживают как в биоптатах эндомиокарда (на фоне явного миокардита) с помощью электронной микроскопии [88] или ПЦП, так и в перикардальном выпоте (ПЦП) при явном перикардите [89], причем пока это уникальные наблюдения. При стандартных морфологических исследованиях отмечаются лимфоцитарно-макрофагальная и иногда эозинофильная инфильтрация, некрозы, выраженная интерстициальная отечность миокарда, проявления васкулита (эндотелиита), сопутствующего экссудативного (лимфоцитарного) перикардита [90-92]. Перикардит встречается нередко, признаки тампонады перикарда отмечены в одном из эхокардиографических исследований в 20% случаев [92]. Васкулиты (эндотелииты, периваскулиты, тромбоваскулиты) хотя и упоминаются при описании кардита у пациентов, перенесших COVID-19, не стали пока предметом глубоких исследований [90,93-95]. Впрочем, пока это можно отнести и ко многим другим аспектам обсуждаемой проблемы.

Клинические признаки миокардита довольно сложно различить в картине тяжело протекающего COVID-19, а эффективный инструментальный специфической диагностики миокардита (магнитно-резонансная томография сердца, биопсия миокарда) в красной зоне инфекционного госпиталя, как правило, недоступен. Поэтому неудивительно, что во многих случаях миокардит не распознается [90,96-98]. В то же время, судя по данным крупного когортного проспективного исследования [99], у пациентов, переживших острую стадию инфекционного процесса и выписанных из стационара, при выполнении магнитно-резонансной томографии спустя примерно 2 месяца после установления диагноза COVID-19 в 60% случаев определялись признаки воспалительного поражения миокарда. Высоко чувствительным методом небольшую тропонинемию обнаруживали у 71% пациентов, причем в 5% случаев она была выраженной. Кроме того, у пациентов по сравнению с контролем была снижена фракция выброса левого желудочка и увеличены его размеры и масса. При эндо-

миокардиальной биопсии, выполненной у трех наиболее тяжелых пациентов из этой когорты, во всех случаях был подтвержден текущий лимфоцитарный миокардит. Важно подчеркнуть, что не только это, но и несколько других исследований показывают возможность выявления признаков кардита и присутствия вирусной РНК в миокарде после кажущегося выздоровления от COVID-19 [96,97], если это заболевание было легким, протекало латентно и не было подтверждено ПЦР-анализом мазков из слизистой оболочки носоглотки [97,100]

Что касается эндокардита, то имеются лишь единичные описания бактериальных форм этой патологии, сопутствующей или осложняющей COVID-19 [101-103]. Причем отмечается запоздалое распознавание, трудности дифференциальной диагностики и заметное снижение выявляемости бактериального эндокардита в реальных условиях пандемии [104-105]. Эндокардит – лимфоцитарный и тромботический (марантический) – несмотря на редкость прижизненного выявления [90,106] скорее можно считать закономерным и частым осложнением, они отмечены в 11% вскрытий [107].

Для COVID-19 характерны нарушения в гемопоэзе, морфологическом составе и функциональном состоянии клеток крови. При стандартном анализе периферической крови наиболее частым отклонением от нормы является лимфопения, которая чаще встречается у тяжелых больных с неблагоприятным прогнозом жизни [108], как правило, в сочетании с нарастающей тромбоцитопенией (о которой упоминалось при рассмотрении проблемы тромбозов), а иногда с нейтрофильным лейкоцитозом или нейтропенией. При типировании клеток у больных с таким течением заболевания “аварийные” нарушения миелопоэза, сопровождающиеся выходом в циркулирующую кровь атипичных, незрелых и аномально функционирующих моноцитов и нейтрофилов, выявляют часто [109].

Поломки в кроветворении могут быть грубыми, например, проявляться в форме гемофагоцитарного синдрома (лимфогистиоцитоза) [110-111], характеризующегося гиперпродукцией гистиоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов, цитопениями, повреждениями тканей, лихорадкой, другими тяжелыми воспалительными явлениями и неблагоприятным прогнозом [112]. В целом это весьма редкое патологическое состояние, особенно у взрослых людей. Клинические проявления гемофагоцитарного синдрома трудно различить в картине тяжело протекающего основного заболевания, поэтому о его частоте при COVID-19 судить трудно. Однако складывается впечатление, что сосуществование синдрома и COVID-19, описанное не только в отдельных случаях, но и в сериях наблюдений, является не случайным явлением, а патогенетически обусловленной закономерностью [110,113-115].

Вопрос о причинах и механизмах развития цитотоксических повреждений, дисплазий, да и “банальных” цитопений крови имеет принципиальное значение для рассмотрения COVID-19 как системного инфекционного заболевания. Ответ на этот вопрос в публикациях,

как правило, сводится к обсуждению феномена “цитокинового шторма”.

В клинической картине тяжело протекающего COVID-19 обычно резко выражены симптомы инфекционного воспаления – лихорадка, ознобы, проявления интоксикации. Еще на самом раннем этапе изучения заболевания было замечено, что этим симптомам и тяжести состояния больных соответствует высокое содержание в крови и в пораженных тканях воспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 β , 2, 6, 7, 10, фактор некроза опухоли α , гранулоцитарного колоний-стимулирующего фактора, моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1, макрофагального воспалительного протеина 1- α и т.д.), причем некоторые из них, в частности, интерлейкин 6, имеют неблагоприятное прогностическое значение [116-118]. Это послужило предпосылкой для применения иммуносупрессивных и антицитокиновых препаратов, включая глюкокортикостероиды. Возникла тенденция придавать ранее известному феномену с образным названием “цитокиновый шторм” значение чуть ли не основополагающей концепции патогенеза COVID-19. Однако феномен неспецифичен и встречается при разных заболеваниях, а концепция, охватывающая как первичные (вызванные вирусом) повреждения, так и последующие каскадные реакции на них со стороны поврежденных клеток иммунной и ряда других регуляторных систем организма, представляется слишком аморфной.

Препятствием к изучению гематоцитотоксических воздействий вируса SARS-CoV-2 было то обстоятельство, что в клетках периферической крови, как правило, не обнаруживаются вирус или его РНК, тем более репликация вирусов, да и экспрессия рецепторов к нему в целом слишком слабая. Тем временем стали появляться любопытные альтернативные факты. В эксперименте с клеточной культурой Т-лимфоцитов было показано, что эти перевиваемые клетки подвержены эффективному инфицированию SARS-CoV-2 (в отличие от SARS-CoV), хотя и без последующей репликации вирусов внутри них [119]. Был выявлен и цитотоксический эффект вируса в отношении тромбоцитов, вызывающий их гиперреактивность [54,122-123]. Наконец, в самое последнее время удалось открыть несколько новых фактов, важных для понимания гематоцитотоксичности SARS-CoV-2. Экспрессия вирусных рецепторов (АПФ2) оказывается достаточно сильной в родоначальных клетках крови, она слабее в клетках-предшественниках и представлена в небольшом пуле периферических моноцитов. Взаимодействие S-протеина с названными клетками хотя и не приводит к проникновению вирусов в них, тем не менее, в клетках-родоначальниках/предшественниках вирус вызывает подавление колониеобразующей способности, а в периферических моноцитах запускает их трансформацию в макрофаги [124].

Желудочно-кишечный тракт поражается примерно у каждого четвертого госпитализированного (тяжелого) пациента с COVID-19 [125]. Возбудители могут прони-

коть в кишечник в форме как внешних загрязнений, так и собственной мокроты. Они инфицируют железистые и покровные эпителиальные клетки преимущественно тонкого кишечника, находя здесь сильно экспрессированные рецепторы и другие условия для внутриклеточной репликации [126-128]. Развиваются симптомы энтерита, чаще нетяжелого. Вирусы выявляют в мазках из прямой кишки дольше, чем в мазках из рото- и носоглотки, у большинства взрослых больных — на протяжении 10 дней, но иногда и позже, особенно у получающих лечение глюкокортикостероидами и детей [129]. Описаны случаи выделения вирусов из кишечника на протяжении полутора месяцев [130].

Воспаление кишечника может носить затяжной характер, не ограничиваться кишечной стенкой, а распространяться на лимфатические пути, лимфатические узлы и кровеносные сосуды [131]. Обращают на себя внимание многочисленные описания мезентериальных ишемических осложнений у больных без иных предпосылок к их возникновению [132-135].

При новом коронавирусном заболевании довольно часто (почти у каждого второго тяжелого больного) отмечаются лабораторные признаки нетяжелой печеночно-клеточной недостаточности, что может быть связано не только с основным заболеванием, но и с преморбидными фоновыми, лекарственной агрессией, гипоксией [136]. Тяжелая острая печеночная недостаточность, а также гепатит с лимфоцитарной инфильтрацией и доказанным присутствием вирусных включений в ткани печени встречаются довольно редко [136-141]. Вирусы обнаруживают в воспаленном эндотелии, в эпителии желчных ходов, где экспрессия АПФ2 максимальна, но также и в гепатоцитах [139,142].

Острое повреждение почек типично для больных с тяжелым течением COVID-19 и наблюдается с частотой до 37-57% [143-144]. Развитие этого осложнения более вероятно у пациентов с исходно скомпрометированными почками и при действии ряда повреждающих факторов: гипоксия, гемодинамические нарушения, сепсис, рабдомиолиз, токсическое действие лекарств. В то же время SARS-COV-2 может играть непосредственную повреждающую роль [145,146]. Рецепторы АПФ2 в почках представлены богато и экспрессированы преимущественно в щеточной кайме проксимальных канальцев, в меньшей степени в сосудистом эндотелии, подоцитах, мезангиальных клетках, париетальных эпителиальных клетках капсулы Боумена, клетках дистальных канальцев и собирательных трубок [145,147-149]. У больных COVID-19 в названных структурах сосудистого, гломерулярного и тубулярного отделов почек при биопсийном или аутопсийном исследовании (обычно в сочетании с типичными для острого повреждения почек изменениями) были обнаружены вирусы или их РНК [39-40,84,150,151]. Показано, что SARS-COV-2 может выделяться с мочой [152-154].

Самые частые нереспираторные проявления нового коронавирусного заболевания, по-видимому, связаны с поражением возбудимых тканей — мозга, органов

чувств, периферической нервной системы, мышц [155,156] и отмечаются более чем у 80% пациентов. Некоторые симптомы, например, головная боль, нарушения обоняния и вкуса, возникают рано и часто (до 90%) [157], оказываются первыми, иногда единственными и стойкими проявлениями болезни. Многие тяжелые неврологические расстройства возникают в разгаре тяжело протекающего COVID-19 или в его отдаленном периоде

Структура “нейроковида” чрезвычайно пестрая: периферическая нейропатия, нейромиопатия, нейроаскулит, энцефалопатия, паркинсонизм, психозы, инсульт, миелит, энцефалит и т.д. В их основе лежат разные, зачастую множественные механизмы, но в основном универсальные, подобные тем, посредством которых SARS-CoV-2 вызывает повреждение легких и других органов и систем. Это механизмы нейроинвазивности (цитотоксичности), инфицирование эндотелия, воспаление и тромбоз сосудов, иммуновоспалительные (цитокиновые и аутоиммунные) повреждения.

Нейроинвазивные свойства коронавирусов науке известны давно. Еще в 1980 г. было описано их присутствие в аутопсийных образцах ткани мозга больных рассеянным склерозом [158], а в XXI веке были продемонстрированы нейроинвазивные свойства возбудителей SARS и MERS [159,160]. Нейротропность и нейроинвазивность нового коронавируса являются предметом активных исследований.

Обращают на себя внимание случаи развития нейроковида, в том числе тяжелых форм (менингит, энцефалит, миелит), без предшествующих типичных респираторных проявлений [161-163]. Это порождает вопросы о том, что же в этих случаях служит входными воротами для инфекции, каким образом возбудитель может преодолевать гематоэнцефалический барьер при гематогенной диссеминации первично респираторной инфекции? Считается, что из слизистой оболочки носоглотки по аксонам и синапсам представленных здесь нервов, в том числе обонятельного нерва [164], посредством периневральных клеток или параназальных лимфатических путей [165,166] инфекция может проникать в мозг. Имеются экспериментальные данные, позволяющие предполагать, что перенос через гематоэнцефалический барьер, а также размножение SARS-CoV-2 обеспечивают эпителиоциты сосудистого сплетения мозга, клетки, играющие роль биологического вирусного хаба-инкубатора [167,168]. Однако этот и многие другие аспекты нейроинвазивности вируса еще только предстоит изучить. А пока факт заражения мозга в основном подтверждается выявлением вирусной РНК в цереброспинальной жидкости у больных COVID-19 с острыми осложнениями в форме энцефалита или миелита [169-172]. В части подобных случаев в цереброспинальной жидкости вирусная РНК не обнаруживается, однако в ней присутствуют антитела к вирусу и избыточное количество цитокинов (нейрокинов) [173,174]. Обращает на себя внимание описание при осложненном течении COVID-19 феномена нейрофагии и

микроглиоза, вероятно, связанных с цитокиновыми нарушениями [175]. Наконец, необходимо отметить, что и COVID-19 в целом, и нейроковид, в частности, сопряжены с опасностью развития аутоиммунных расстройств. Это выражается в том, что у тяжелых больных довольно часто появляются антифосфолипидные аутоантитела в крови [176,177], а спорадически развиваются тяжелые клинические нарушения, в том числе тромбозы прецеребральных артерий, инсульт [178,179], демиелинизирующие нейропатические синдромы — Guillain-Barré и Miller-Fisher [180,181].

COVID-19 может сопровождаться кожными симптомами, иногда довольно выраженными и стойкими: высыпания (эритематозно-папулезно-везикулярные), кожная пурпура, сетчатое ливедо или акральные синюшные пятна, как при обморожениях [182]. При исследованиях биоптатов измененной кожи установлено, что субстратом является тромботический васкулит с присутствием в пораженных эндотелии SARS-CoV-2 (эндотелиит) [40,183-184]. Встречается поражение слизистых оболочек рта, уретры и глаз [185-187].

Новое коронавирусное заболевание не прекращает поражать многоликостью. В потоке тревожных новостей, появившихся в конце первого полугодия пандемии, обратили на себя внимание сообщения из разных стран мира о вспышках необычного заболевания у детей [188-192]. В Великобритании оно было описано под названием “педиатрический синдром мультисистемного воспаления у детей, по времени совпадающий с SARS-CoV-2” (Paediatric Multisystem Inflammatory Syndrome temporally associated with SARS-CoV-2, PIMS-TS), в США — “мультисистемный воспалительный синдром у детей” (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children — MIS-C). В некоторых странах его стали называть “кавасаки-подобным заболеванием”. Позже появилось и все чаще используется краткое обозначение “кава-ковид”. Картина заболевания, “вспыхнувшего” у детей, напоминала болезнь Кавасаки. Это тяжелое заболевание, встречающееся в возрасте до 5 лет, является системным васкулитом неизвестной этиологии с вовлечением артерий мелкого и среднего калибра и проявлениями со стороны многих органов и тканей (сердца, кожи, слизистых оболочек, глаз, респираторной системы, желудочно-кишечного тракта и т.д.), а также выраженной воспалительной активностью [193].

В начале пандемии считалось, что новым коронавирусным заболеванием дети и юноши заражаются чрезвычайно редко, составляя лишь 1% совокупности диагностированных случаев [194]. Однако в сериях наблюдений кава-ковида в подавляющем большинстве случаев имелись лабораторные подтверждения данной инфекции. Поэтому вспышки COVID-19 у детей, тем более с такой тяжелой симптоматикой, и вызвали удивление и беспокойство. Позже, в том числе благодаря изучению кава-ковида, было установлено, что в действительности речь идет о редком распознавании заболевания из-за стертости клинической картины, в частности, респираторных симптомов у большинства

пациентов этой возрастной группы, а не о неподверженности детей заражению SARS-CoV-2. Хотя летальные исходы у детей крайне маловероятны, тяжелое течение заболевания (в том числе с выраженным воспалением и нереспираторными проявлениями) у них вполне возможно [195-197], более того, встречается даже чаще, чем при гриппе [196].

Лишь некоторые описанные клинические наблюдения кава-ковида из педиатрической практики полностью соответствуют критериям болезни Кавасаки, в частности, возрастному критерию — до 5 лет, многие юные пациенты все же старше [188-192]. Более того, становится очевидным, что случаи заболевания COVID-19 с выраженной воспалительной симптоматикой, множественными респираторными и нереспираторными клиническими проявлениями, наблюдаемые у взрослых пациентов [198], во многом напоминают кава-ковид у детей. Поэтому и у детей, и у взрослых имеет место коронавирусная болезнь с теми или иными системными проявлениями, описанию и систематизации которых и был посвящен этот обзор.

Итак, новое коронавирусное заболевание COVID-19 обычно проявляется нетяжелой локальной (респираторной) симптоматикой, а иногда (чаще у детей) протекает латентно. При таком спокойном начале инфекционного процесса существует опасность его трансформации в тяжелое системное заболевание с вовлечением не только дыхательной, но и ряда других систем организма и развитием сепсиса.

По современным представлениям, ключевым моментом заражения, развития локальной инфекции, трансформации в системное тяжело протекающее заболевание является взаимодействие S-протеина вируса с рецептором наружной мембраны клеток пациента. Это приводит к проникновению вируса в клетки, что создает условия для репликации и вызывает развитие некроза или только нарушения специфических клеточных функций и апоптоза.

Широкое анатомическое представительство рецепторов обеспечивает альтернативность путей первичного заражения и генерализации инфекционного процесса. Типичным сценарием перехода от локальной к системной форме заболевания является транслокация инфекционного процесса в альвеолах легких: вирусы выходят за пределы пневмоцитов и заражают перициты и эндотелиоциты альвеолярных микрососудов, а после их разрушения проникают в циркулирующую кровь. Вирусемия сопровождается тромботическим васкулитом и метастазированием инфекции в органы, развивается вирусный сепсис. Таким представляется сценарий тяжелого течения заболевания COVID-19 с респираторными и экстрапульмональными системными проявлениями и тревожным прогнозом.

Конфликт интересов: нет.

1. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003, https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/ (2003, accessed 28 March 2020).
2. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). MERS Monthly Summary, November 2019, <http://www.who.int/>

- emergencies/mers-cov/en/ (2019, accessed 27 March 2020).
3. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395(10224):565-74.
 4. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-33.
 5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
 6. Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020;583(7815):282-5.
 7. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
 8. Wang H, Wang Z, Dong Y, et al. Phase-adjusted estimation of the number of Coronavirus Disease 2019 cases in Wuhan, China. *Cell Discov* 2020;6:10.
 9. 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* 2020;323(13):1239-42.
 10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-20.
 11. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. *J Clin Med* 2020;9(6):1733.
 12. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475-81.
 13. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):669-77.
 14. Kang H, Wang Y, Tong Z, et al. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of "recovered" patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *J Med Virol* 2020;92(11):2263-5.
 15. Kang H, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324(6):603-5.
 16. Wang X, Zhou Y, Jiang N, et al. Persistence of intestinal SARS-CoV-2 infection in patients with COVID-19 leads to re-admission after pneumonia resolved. *Int J Infect Dis* 2020;433-35.
 17. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res* 2020;116:1688-99.
 18. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565-74.
 19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-80.
 20. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260-3.
 21. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53(3):425-35.
 22. Ghazizadeh Z, Majd H, Richter M, et al. Androgen regulates SARS-CoV-2 receptor levels and is associated with severe COVID-19 symptoms in men. *bioRxiv* 2020.05.12.091082.
 23. Lippi G, Lavie CJ, Henry BM, et al. Do genetic polymorphisms in angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) gene play a role in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? *Clin Chem Lab Med* 2020;58(9):1415-22.
 24. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;37:101825.
 25. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients inflected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;323:32250385.
 26. Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int J Mol Sci* 2020;21(10):3474.
 27. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty* 2020;9(1):45.
 28. Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res* 2020;116(10):1688-99.
 29. Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, et al. ACE2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. *J Infect Dis* 2020;222(4):556-3.
 30. Aguiar JA, Tremblay BJ, Mansfield MJ, et al. Gene expression and in situ protein profiling of candidate SARS-CoV-2 receptors in human airway epithelial cells and lung tissue. *Eur Respir J* 2020;56(3):2001123.
 31. Leonard A, Rosani U, Brun P. Ocular surface expression of SARS-CoV-2 receptors. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28(5):735-8.
 32. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NFB system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2016;8(3):227-41.
 33. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307(23):2526-33.
 34. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46(6):1099-102.
 35. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2020;S2213-2600(20)30370-2.
 36. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020;323(22):2329-30.
 37. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care* 2020;24(1):198.
 38. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020;22:95-7.
 39. Remmelink M, De Mendonça R, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care* 2020;24(1):495.
 40. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395(10234):1417-8.
 41. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395:1517-20.
 42. Santonja C, Heras F, Núñez L, et al. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a polymerase chain reaction-negative patient. *Br J Dermatol* 2020;183(4):778-80.
 43. Colmenero I, Santonja C, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric cases. *Br J Dermatol* 2020;183(4):729-37.
 44. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
 45. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):469-73.
 46. Eberhardt KA, Meyer-Schwickerath C, Heger E, et al. RNAemia corresponds to disease severity and antibody response in hospitalized COVID-19 patients. *Viruses* 2020;12(9):E1045.
 47. Veyer D, Kern ès S, Poulet G, et al. Highly sensitive quantification of plasma SARS-CoV-2 RNA sheds light on its potential clinical value. *Clin Infect Dis* 2020 Aug 17:ciaa1196.
 48. Hogan CA, Stevens BA, Sahoo MK, et al. High frequency of SARS-CoV-2 RNAemia and association with severe disease. *Clin Infect Dis* 2020 Sep 23:ciaa1054.
 49. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
 50. Escher R, Breakey N, L ämml e B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Res* 2020;190:62.
 51. Escher R, Breakey N, L ämml e B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. *Thromb Res* 2020;192:174-5.
 52. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* 2020;7(8):e575-82.
 53. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):120.
 54. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood* 2020;136(11):1317-29.
 55. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Int Med* 2020;73(5):350-61.
 56. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(2):120-8.
 57. Hung CF, Wilson CL, Schnapp LM. Pericytes in the lung. *Adv Exp Med Biol* 2019;1122:41-58.
 58. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116(6):1097-100.
 59. Cardot-Leccia N, Hübiche T, Dellamonica J, et al. Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. *Intensive Care Med* 2020;46:1777-8.
 60. Litiö JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020;18:1743-6.
 61. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, et al. COVID-19 and venous thromboembolism: A meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost* 2020;46(7):763-771.
 62. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173(4):268-77.
 63. Bhatt AS, Moscone A, McElrath EE, et al. Fewer hospitalizations for acute cardiovascular conditions during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(3):280-8.
 64. Diegoli H, Magalhães PSC, Martins SCO, et al. Decrease in hospital admissions for transient ischemic attack, mild, and moderate stroke during the COVID-19 era. *Stroke* 2020;51(8):2315-21.
 65. Mafham MM, Spata E, Goldacre R, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet* 2020;396(10248):381-9.
 66. Settelmeier S, Rassaf T, Giannitsis E, et al. Capacity changes in German certified chest pain units during COVID-19 outbreak response. *Clin Res Cardiol* 2020;109(12):1469-75.
 67. Zaleski AL, Taylor BA, McKay RG, et al. Declines in acute cardiovascular emergencies during the COVID-19 pandemic. *Am J Cardiol* 2020;129:124-5.
 68. Cheruiyot J, Kipkorir V, Ngure B, et al. Arterial thrombosis in Coronavirus Disease 2019 patients: A rapid systematic review. *Ann Surg* 2020;70:273-81.
 69. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, et al. Thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in a New York City health system. *JAMA* 2020;324(8):799-801.
 70. Alkhaibary A, Abbas M, Ahmed ME, et al. Common carotid artery occlusion in a young patient: can large-vessel stroke be the initial clinical manifestation of Coronavirus Disease 2019? *World Neurosurg* 2020;144:140-2.
 71. Fara MG, Stein LK, Skliut M, et al. Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection. *J Thromb Haemost* 2020;18(8):2031-3.
 72. Gunasekaran K, Amoah K, Rajasurya V, et al. Stroke in a young COVID-19 patient. *QJM* 2020;113(8):573-4.
 73. Veyre F, Poulain-Veyre C, Esparcieux A, et al. Femoral arterial thrombosis in a young adult after nonsevere COVID-19. *Ann Vasc Surg* 2020;69:85-8.
 74. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med* 2020;382(20):e60.
 75. Taylor BES, Khandelwal P, Rallo MS. Outcomes and spectrum of major neurovascular events among COVID-19 patients: a 3-center experience. *Neurosurg Open* 2020;1.

76. Khan M, Ibrahim RH, Siddiqi SA, et al. COVID-19 and acute ischemic stroke - A case series from Dubai, UAE. *Int J Stroke* 2020;15(6):699-700.
77. Gemcioglu E, Erden A, Davutoglu M, et al. Acute ischemic stroke in a lupus anticoagulant-positive woman with COVID-19. *J Clin Rheumatol* 2020;26(6):236-7.
78. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol* 2020;311:116-21.
79. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, et al. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(5):682-9.
80. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109(5):531-8.
81. Shi S, Qin M, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10.
82. Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of stress cardiomyopathy during the Coronavirus Disease 2019 pandemic. *JAMA Netw Open* 2020;3(7):e2014780.
83. Koutroumpakis E, Taylor T, Damaraju S, et al. "Covidsubo": stress-induced cardiomyopathy by novel Coronavirus Disease 2019. *Cardiology* 2020 Sep 28:1-5.
84. Dweck M, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21(9):949-58.
85. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116(6):1097-100.
86. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 2020;396(10247):320-32.
87. Sekulic M, Harper H, Nezami BG, et al. Molecular detection of SARS-CoV-2 infection in FFPE samples and histopathologic findings in fatal SARS-CoV-2 cases. *Am J Clin Pathol* 2020;154(2):190-200.
88. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020;e203551.
89. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22(5):911-5.
90. Farina A, Uccello G, Spreafico M, et al. SARS-CoV-2 detection in the pericardial fluid of a patient with cardiac tamponade. *Eur J Intern Med* 2020;76:100-1.
91. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Куклева А.Д. и др. Лимфоцитарный миокардит у пациентов с COVID-19. *Архив патологии* 2020;82(5):57-62. [Kogan EA, Berезovskiy YS, Kukleva AD, et al. Lymphocytic myocarditis in patients with COVID-19 (4 autopsy cases)]. *Arkh Patol* 2020;82(5):57-62 (In Russ.).]
92. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В. и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология* 2020;60(7):4-10 [Kogan EA, Berезovskiy YuS, Blagova OV, et al. Myocarditis in patients with COVID-19 confirmed by immunohistochemical study. *Kardiologiya* 2020;60(7):4-10 (In Russ.).]
93. Ho JS, Sia CH, Chan MY, et al. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung* 2020; 49(6):681-5.
94. Sawalha H, Abozenah M, Kadado AJ, et al. Systematic review of COVID-19 related myocarditis: Insights on management and outcome. *Cardiovasc Revasc Med* 2020;S1553-8389(20)30497-8.
95. Jacobs W, Lammens M, Kerckhofs A, et al. Fatal lymphocytic cardiac damage in coronavirus disease 2019 (COVID-19): autopsy reveals a ferroptosis signature. *ESC Heart Fail* 2020;7(6):3772-81.
96. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol* 2020;48:107233.
97. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation* 2020;142(11):1123-5.
98. Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. *Int J Infect Dis* 2020;102:70-2.
99. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, et al. COVID-19 myocardial pathology evaluated through screening cardiac magnetic resonance (COMPETE CMR). *medRxiv [Preprint]* 2020:2020.08.31.20185140.
100. Kariyanna PT, Sutarjono B, Grewal E, et al. A systematic review of COVID-19 and myocarditis. *Am J Med Case Rep* 2020;8(9):299-305.
101. Puntmann VO, Careñ ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020:e203557.
102. Wenzel P, Kopp S, Göbel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc Res* 2020;116(10):1661-3.
103. Amir M, Djaruddin I, Sudharsono A, et al. COVID-19 concomitant with infective endocarditis: A case report and review of management. *Int J Infect Dis* 2020; 98:109-12.
104. Garatti A, Castelvecchio S, Daprati A, et al. Clinical course of COVID-19 infection in patients urgently operated of cardiac surgical procedures. *Ann Surg* 2020;272(4):e275-9.
105. Sanders DJ, Sutter JS, Tatooles A, et al. Endocarditis complicated by severe aortic insufficiency in a patient with COVID-19: diagnostic and management implications. *Case Rep Cardiol* 2020;2020:8844255.
106. Cosyns B, Motoc A, Arregle F, et al. A plea not to forget infective endocarditis in COVID-19 era. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;3(11):2470-1.
107. Van Camp G, De Beenhouwer H, Beles M, et al. Disturbing effect of lockdown for COVID-19 on the incidence of infective endocarditis: a word of caution. *Clin Res Cardiol* 2020;109(12):1573-76.
108. Balata D, Mellergård J, Ekqvist D, et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis: A presentation of COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020;7(8):001811.
109. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe* 2020;1(6):e245-53.
110. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2020;8:36.
111. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, et al. Severe COVID-19 is marked by a dysregulated myeloid cell compartment. *Cell* 2020;182(6):1419-40.
112. Prilutskiy A, Kritselis M, Shevtsov A, et al. SARS-CoV-2 infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Am J Clin Pathol* 2020;154(4):466-74.
113. Hayden A, Park S, Giustini D, et al. Hemophagocytic syndromes (HPSs) including hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) in adults: A systematic scoping review. *Blood Rev* 2016;30(6):411-20.
114. Quan C, Li C, Ma H, Li Y, Zhang H. Immunopathogenesis of coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS): potential infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Microbiol Rev* 2020;34:e00074-20.
115. Prieto-Pérez L, Fortes J, Soto C, et al. Histiocytic hyperplasia with hemophagocytosis and acute alveolar damage in COVID-19 infection. *Mod Pathol* 2020; 33(11):2139-46.
116. Soy M, Atagündüz P, Atagündüz I, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic. *Rheumatol Int* 2020:1-12.
117. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM Consortium position paper. *Front Immunol* 2020;11:1648.
118. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, et al. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen* 2020;40:37.
119. Tang Y, Liu J, Zhang D, et al. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol* 2020;11:1708.
120. Wang X, Xu W, Hu G, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020;1-3.
121. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* 2020;13(1):120.
122. Koupenova M, Freedman JE. Platelets and COVID-19: inflammation, hyperactivation and additional questions. *Circ Res* 2020;127(11):1419-21.
123. Zhang S, Liu Y, Wang X, et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1):120.
124. Ropa J, Cooper S, Capitano ML, et al. Human hematopoietic stem, progenitor, and immune cells respond ex vivo to SARS-CoV-2 spike protein. *Stem Cell Rev Rep* 2020:1-13.
125. Ferm S, Fisher C, Pakala T, et al. Analysis of gastrointestinal and hepatic manifestations of SARS-CoV-2 infection in 892 patients in Queens, NY. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(10):2378-9.
126. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020;158(6):1518-9.
127. Zhang H, Li HB, Lyu JR, et al. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int J Infect Dis* 2020;96:19-24.
128. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020; 369(6499):50-4.
129. Ling Y, Xu SB, Lin YX, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(9):1039-43.
130. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(5):434-5.
131. Mönkemüller K, Fry L, Rickes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112(5):383-8.
132. Vartanoglu Aktokmakyan T, Tokocin M, Meric S, et al. Is mesenteric ischemia in COVID-19 patients a surprise? *Surg Innov* 2020;1553350620962892.
133. Stahl K, Bräsen JH, Hoepfer MM, et al. Direct evidence of SARS-CoV-2 in gut endothelium. *Intensive Care Med* 2020;46(11):2081-2.
134. Cheung S, Quiva JC, Pillai A, et al. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. *Am J Case Rep* 2020;21:e925753.
135. Parry AH, Wani AH, Yaseen M. Acute mesenteric ischemia in severe Coronavirus-19 (COVID-19): possible mechanisms and diagnostic pathway. *Acad Radiol* 2020;27(8):1190.
136. Polak SB, Van Gool IC, Cohen D, et al. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod Pathol* 2020;1-11.
137. Tian Y, Rong L, Nian W, et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(9):843-51.
138. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173(4):268-77.
139. Wang Y, Liu S, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73: 807-16.
140. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, et al. Liver histopathology in severe COVID-19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int* 2020;40(9): 2110-6.
141. Melquist S, Estep K, Aleksandrovich Y, et al. COVID-19 presenting as fulminant hepatic failure: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(43):e22818.
142. Fiel MI, El Jamal SM, Paniz-Mondolfi A, et al. Findings of severe hepatic SARS-CoV-2 Infection. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020;S2352-345X(20)30158-2.
143. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020;98(1):209-18.
144. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(9):2145-57.
145. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol* 2020;318(6):F1454-62.
146. Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, et al. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med* 2020;87(10):619-31.
147. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631-7.
148. Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol* 2015; 4:74-82.
149. Ye M, Wysocki J, William J, et al. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(11):3067-75.
150. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020;77(2):198-209.

151. Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020;98(1):219-27.
152. Peng L, Liu J, Xu W, et al. SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. *J Med Virol* 2020;92(9):1676-80.
153. Sun J, Zhu A, Li H, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):991-3.
154. Kim JM, Kim HM, Lee EJ, et al. Detection and isolation of SARS-CoV-2 in serum, urine, and stool specimens of COVID-19 patients from the Republic of Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2020;11(3):112-7.
155. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
156. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med* 2020; 382(23):2268-70.
157. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251-61.
158. Burks J, DeVald B, Jankovsky LD, et al. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science* 1980;209:933-4.
159. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203(2):622-30.
160. Li Z, He W, Lan Y, et al. The evidence of porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus induced nonsuppurative encephalitis as the cause of death in piglets. *Peer J* 2016;4:e2443.
161. Bodro M, Compta Y, Llansó L, et al. Increased CSF levels of IL-1 β , IL-6, and ACE in SARS-CoV-2-associated encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(5):e821.
162. Naz S, Hanif M, Haider MA, et al. Meningitis as an initial presentation of COVID-19: a case report. *Front Public Health* 2020;8:474.
163. Etemadifar M, Salari M, Murgai AA, et al. Fulminant encephalitis as a sole manifestation of COVID-19. *Neurol Sci* 2020;41(11):3027-9.
164. Fenrich M, Mrdenovic S, Balog M, et al. SARS-CoV-2 dissemination through peripheral nerves explains multiple organ injury. *Front Cell Neurosci* 2020;14:229.
165. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 2020;6(31):eabc5801.
166. Bostancikloğlu M. SARS-CoV2 entry and spread in the lymphatic drainage system of the brain. *Brain Behav Immun* 2020;87:122-3.
167. Pellegrini L, Albecka A, Mallery DL, et al. SARS-CoV-2 infects the brain choroid plexus and disrupts the blood-CSF barrier in human brain organoids. *Cell Stem Cell* 2020;27(6):951-61.
168. Deffner F, Scharr M, Klingenstein S, et al. Histological evidence for the enteric nervous system and the choroid plexus as alternative routes of neuroinvasion by SARS-CoV2. *Front Neuroanat* 2020;14:596439.
169. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55-8.
170. Espindola OM, Brandão CO, Gomes YCP, et al. Cerebrospinal fluid findings in neurological diseases associated with COVID-19 and insights into mechanisms of disease development. *Int J Infect Dis* 2020;102:155-62.
171. Fadakar N, Ghaemmaghami S, Masoompour SM et al. A first case of acute cerebellitis associated with Coronavirus Disease (COVID-19): a case report and literature review. *Cerebellum* 2020;19(6):911-4.
172. Kamal YM, Abdelmajid Y, Al Madani AAR. Cerebrospinal fluid confirmed COVID-19-associated encephalitis treated successfully. *BMJ Case Rep* 2020; 13(9):e237378.
173. Benameur K, Agarwal A, Auld SC et al. Encephalopathy and encephalitis associated with cerebrospinal fluid cytokine alterations and Coronavirus Disease, Atlanta, Georgia, USA, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(9):2016-21.
174. Andriuta D, Roger PA, Thibault W, et al. COVID-19 encephalopathy: detection of antibodies against SARS-CoV-2 in CSF. *J Neurol* 2020;267(10):2810-1.
175. Al-Dalahmah O, Thakur KT, Nordvig AS, et al. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. *Acta Neuropathol Commun* 2020;8(1):147.
176. Zuo Y, Estes SK, Gandhi AA, et al. Prothrombotic antiphospholipid antibodies in COVID-19. *medRxiv [Preprint]* 2020:2020.06.15.20131607.
177. Borghi MO, Beltagy A, Garrafa E, et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol* 2020;11:584241.
178. Gemcioglu E, Erden A, Davutoglu M, et al. Acute ischemic stroke in a lupus anticoagulant-positive woman with COVID-19. *J Clin Rheumatol* 2020;26(6):236-7.
179. Aubignat M, Godefroy O. COVID-19 and ischemic stroke: Should we systematically look for lupus anticoagulant and antiphospholipid antibodies? *Rev Neurol (Paris)* 2020;176(6):505-6.
180. Dalakas MC. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurological disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(5):e781.
181. Ray A. Miller Fisher syndrome and COVID-19: is there a link? *BMJ Case Rep* 2020;13(8):e236419.
182. Marzano AV, Cassano N, Genovese G et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol* 2020;183(3):431-42.
183. Santonja C, Heras F, Núñez L, et al. COVID-19 chilblain-like lesion: immunohistochemical demonstration of SARS-CoV-2 spike protein in blood vessel endothelium and sweat gland epithelium in a polymerase chain reaction-negative patient. *Br J Dermatol* 2020;183(4):778-80.
184. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 7 paediatric cases. *Br J Dermatol* 2020;183(4):729-37.
185. Douglas KAA, Douglas VP, Moschos MM. Ocular manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A critical review of current literature. *In Vivo* 2020;34(3 Suppl):1619-28.
186. Singh C, Tay J, Shoirat N. Skin and mucosal damage in patients diagnosed with COVID-19: a case report. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2020;47(5):435-8.
187. Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, et al. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? *Spec Care Dentist* 2020;40(6):555-60.
188. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020;79(8):999-1006.
189. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395(10239):1771-8.
190. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020; 369:m2094.
191. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324(3):259-69.
192. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383(4):334-46.
193. Hedrich CM, Schnabel A, Hospach T. Kawasaki Disease. *Front Pediatr* 2018;6:198.
194. 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* 2020;323(13):1239-42.
195. Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4(9):653-61.
196. Duarte-Salles T, Vizcaya D, Pistillo A, et al. Baseline characteristics, management, and outcomes of 55,270 children and adolescents diagnosed with COVID-19 and 1,952,693 with influenza in France, Germany, Spain, South Korea and the United States: an international network cohort study. *medRxiv [Preprint]* 2020:2020.10.29.20222083.
197. Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020;370:m3249.
198. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(40):1450-6.

COVID-19 as a systemic disease

V.N. Khirmanov

All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, Saint Petersburg, Russia

COVID-19 usually manifests by respiratory symptoms. However, it would be an erroneous simplification to consider it as a local respiratory disease. The nervous system and intestines are often involved even in patients with mild infection, although the risk of dissemination of the infectious process and the development of severe systemic disease is mainly associated with lung damage. The addition of infectious thrombotic microvasculitis (endothelitis) to bronchopneumonia-alveolitis not only forms a substrate for respiratory failure, but also increases a risk of viruses entry into the bloodstream. Viral sepsis develops, whereas inflammatory thrombosis damages new areas of the vascular bed. These mechanisms or direct viral invasion can result in involvement of many tissues and organs in the pathological process. This review examines the molecular, cellular and clinical manifestations and complications of the new coronavirus disease.

Key words. COVID-19, lung, extrapulmonary, systemic, sepsis, thrombosis, endothelitis.

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.Khirmanov. Optikov str., 54, St-Petersburg 197346, Russia. vkhirmanov@mail.ru.

To cite: Khirmanov VN. COVID-19 as a systemic disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2021;30(1):5-15 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15.