

Б. И. Кузник¹, В. Х. Хавинсон^{2,3}, В. С. Смирнов^{4,5}

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА И ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ Читинская государственная медицинская академия, 672000, Чита, ул. М. Горького, 39а; ² Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, 197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; ³ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6; ⁴ Медико-биологический научно-производственный комплекс «Цитомед», 199034, Санкт-Петербург, 4-я линия В. О., 11; ⁵ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, e-mail: vssmi@mail.ru

Возбудители коронавирусной инфекции долгое время считались причиной доброкачественных респираторных заболеваний, именуемых как обычная простуда, пока на эпидемической арене не появились их патогенные типы — *SARS-CoV-1*, *MERS* и, наконец, *SARS-CoV-2*. Заболевания, вызываемые перечисленными вирусами, характеризуются умеренной, по сравнению с другими респираторными вирусами, инвазивностью и заметной летальностью. В основе патогенеза этих инфекций лежит широкий спектр нарушений функции врожденного иммунитета, проявляющийся в прямом подавлении противовоспалительных и, напротив, активации провоспалительных функций, таких как сборка и активация *NLRP3*-инфламмосомы, а также синтеза и секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов. Избыточная секреция провоспалительных факторов сопровождается нарушением баланса цитокинов, приводящим к развитию «цитокинового шторма». Когда организму удается справиться с указанными нарушениями, развивается устойчивый адаптивный иммунитет, представляющий собой гармоничное сочетание клеточных и гуморальных механизмов резистентности. Особенно тяжело *COVID-19* протекает у людей пожилого и старческого возраста. Показано, что основными причинами возникновения полиорганной недостаточности и летального исхода при *COVID-19* у этой категории больных могли быть сопутствующие заболевания, лимфоцитопения, повышение *D*-димера и другие нарушения. Установлено, что у тяжелобольных *COVID-19* развивается эндотелиальная дисфункция, тромботическая микроангиопатия, имунотромбоз и диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, являющиеся основой возникновения полиорганной недостаточности. Пневмония, как осложнение *COVID-19*, сопровождаемая развитием острого респираторного дыхательного синдрома, в конечном итоге приводит к фиброзу лёгких, что нередко заканчивается летальным исходом. Специфической терапии при *COVID-19* не существует. За последнее время в лечении этой инфекции широко внедряются иммуномодулирующие препараты, в том числе такие, как ремдесивир, синтетические производные хинина, нейтрализующие антитела.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, иммунный ответ, гемостаз, больные пожилого возраста, терапия

Коронавирусы (*CoV*) представляют собой обширную группу РНК-содержащих вирусов, патогенных преимущественно для птиц, домашних и диких животных [6]. Семейство *CoV* (*Coronaviridae*) относится к подсемейству *Cornidovirineae* отряда *Nidovirales* и включает более 40 видов, распределенных по четырем группам: альфа, бета, гамма и дельта, из которых только два вида альфа-*CoV* (*229E*, *NL63*) и семь видов бета-*CoV* (*OC43*, *HKU1*, *SARS-CoV-1*, *MERS* и *SARS-CoV-2*) способны поражать человека. Коронавирусы человека были выделены в 1960-х гг. от пациентов с простудой [72]. Заболевания, вызываемые четырьмя из перечисленных *CoV* (*229E*, *NL63*, *OC43*, *HKU1*), всегда протекали в виде сезонных ОРВИ со скудными симптомами или вовсе без таковых [6]. Считается, что в период сезонной вспышки ОРВИ до 1/3 случаев приходится на *CoV* [31].

Ничто не предвещало радикальных изменений в этой абсолютно спокойной эпидемической ситуации до 2003 г., когда в китайском городе Гуанчжоу была зафиксирована первая в истории вспышка патогенного *CoV*, названная *SARS-CoV* (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), ставшая причиной заболевания более чем у 8,4 тыс. человек, из которых 919 умерли. Благодаря принятым противоэпидемическим мерам вспышку удалось быстро локализовать. К тому же вирус не обладал высоким инвазивным потенциалом [80].

Спустя 10 лет, в 2012 г. был зафиксирован новый случай смертельной пневмонии у мужчины в Саудовской Аравии [36]. Считается, что переносчиками инфекции стали верблюды-дрома-

деры [61]. Этот вирус обладал большей инвазивностью и стал причиной 2 494 случаев заболевания и 858 смертей из 27 различных стран мира [80]. После первичной вспышки вирус не исчез из циркуляции и с тех пор неэффективно передается среди людей.

В канун нового 2020 г. (31 декабря 2019 г.) в Ухане (Китай) была выявлена странная пневмония, возбудителя которой быстро распознали как новую разновидность *CoV*. Возбудителя назвали *SARS-CoV-2*, а вызываемую им инфекцию — «коронавирусная болезнь 2019 г.» — *COVID-19*. Первоначально никто даже не мог себе представить, что новая инфекция стремительно распространится по всему миру и будет признана глобальным вызовом современной цивилизации, потребовавшим от правительств практически всех стран принять жесткие контрольно-ограничительные меры, которые серьезно повлияли на общественно-политическую и социально-экономическую ситуацию в мире [65]. В отличие от предшествовавших вспышек *CoV*, новое заболевание хотя и не характеризуется высокой смертностью, тем не менее быстро и широко распространяется по всему миру [81]. Инфекция встречается практически в любом возрасте, но особенно у пациентов с выраженным преморбидным фоном (бронхолегочная, сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет), который характерен для людей старшего возраста (после 65 лет) [30, 48, 51, 58, 59]. Помимо особенностей течения коронавирусной инфекции, у пожилых существенное значение имеет стратегия терапии, предусматривающая комплексный подход, который учитывает имеющиеся у пациента хронические заболевания [44].

Упомянутые вспышки *CoV* при всех своих особенностях имеют, очевидно, одно общее свойство: высокую вовлеченность в патогенез системы иммунной защиты, имеющей ключевое значение для контроля и элиминации *CoV*. При этом, как правило, развиваются гипериммунный ответ, который может приводить к развитию тяжелого воспалительного заболевания с обширными, нередко фатальными нарушениями многочисленных систем и органов, и в первую очередь дыхательной системы [68].

В настоящее время, кажется, уже ни у кого не вызывает сомнения, что люди пожилого и старческого возраста особенно уязвимы к *COVID-19*. Это связано с относительной слабостью иммунной системы у пожилых, наличием одного или нескольких хронических заболеваний, которые нередко

относят к болезням старения. Серьезным фактором, повышающим уязвимость к заболеванию, может стать хроническая психологическая травма, вызванная изоляцией, снижением двигательной активности, страхом перед новым неведомым заболеванием и, наконец, «инфодемией», выплеснувшейся на страницы СМИ [14, 30, 66].

Структурно-морфологические особенности *CoV*

Вирион *SARS-CoV-2* представляет собой шарообразную частицу диаметром 80–229 нм, содержащую одноцепочечную РНК «положительной полярности» размером около 32 тыс. нуклеотидов. Геном вируса содержит 13 открытых рамок считывания (*ORF*), кодирующих основные белки вириона. На 5'-м конце генома находится самая большая *ORF1ab* (7 096 *aa*), кодирующая 19 неструктурных белков вируса. Далее расположена *ORF*, кодирующая *S*-белок оболочки, который участвует в образовании с внешней стороны липидной мембраны гликопротеиновых шипов, напоминающих корону, откуда и название «коронавирус». Следом за *ORF S*-антигена по направлению к 3'-му концу последовательно расположены три *ORF*, кодирующие структурные белки *E*, *M*, *N*, и семь *ORF*, кодирующие соответствующие вспомогательные белки *SARS-CoV-2* [84]. Подробное описание всех белков вируса не входит в задачу этого обзора. Эти сведения можно получить из ряда опубликованных обзоров [4, 83]. Мы же кратко остановимся на структурных белках вируса, которые, как показано, играют ключевую роль в репликации, сборке и высвобождении *CoV* [69].

Морфологически наиболее заметным белком гликопротеиновой природы является *S* (*spike*) белок. Основное предназначение этого белка, размещенного в виде «шипа» по всей поверхности вируса, — «заякоривание», связывание с поверхностными структурами клетки хозяина, последующая фиксация аминокислотными «замками» и, наконец, слияние мембраны вириона и цитоплазматической мембраны клетки хозяина [4].

Другой представитель *CoV* — *MERS-CoV* фиксируется на восприимчивой клетке посредством дипептидил-пептидазы [70]. Более подробно входные ворота для патогенных *CoV* описаны в ряде обзоров [4, 83].

Структурным белком, играющим ключевую роль в репликации и последующей сборке вируса, является *M* (*matrix*) — белок [83], который взаи-

модействует с белком-нуклеокапсидом (*N*), закрывающим оболочкой геном РНК [69].

E-белок — еще один небольшой структурный протеин *CoV*, являющийся виropоринoм, который может олигомеризоваться и создавать ионный канал [16]. Показано, что изменение ионного баланса, вызванное утечкой из клетки ионов K^+ и притоком в неё ионов Ca^{++} , приводит к нарушению внутриклеточного баланса. Это событие клетка воспринимает как сигнал тревоги, отвечая на него гиперпродукцией провоспалительного цитокина *IL-1 β* [57].

Первичным очагом инфекции является альвеола. Проникая с током воздуха в респираторный отдел легких, вирус фиксируется на пневмоцитах и разрушает их, что приводит к избыточной миграции в просвет альвеолы гранулоцитов и макрофагов, которые, в свою очередь, вызывают гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также пироптозную гибель альвеолярных клеток [82]. Эти процессы сопровождаются экссудацией плазмы из легочных капилляров с последующим формированием острого респираторного дистресс-синдрома. После того, как *SARS-COV-2* вызывает респираторные симптомы, вирус через кровь (виремия) инфицирует все другие системы органов (сердечно-сосудистую, кроветворную, пищеварительную, выделительную, кожу и ЦНС), формируя таким образом полиорганную недостаточность. Рецепторы *ACE-2*, используемые вирусом для проникновения в клетки дыхательной системы и последующего размножения, находятся и в других органах, благодаря чему заболевание *COVID-19* приобретает системный характер. При этом вирус *SARS-COV-2* способен вызывать чрезмерную активацию иммунной системы с избыточной продукцией самых разнообразных медиаторов воспаления, прежде всего провоспалительных цитокинов, и в конечном итоге генерировать «цитокиновый шторм», вовлекающий все без исключения органы тела, что в большинстве случаев заканчивается летальным исходом [18].

Врожденный и адаптивный иммунитет при *COVID-19*

Инвазия вируса в организм представляет собой сложный многоплановый процесс, первым барьером на пути которого является цитоплазматическая мембрана. Для её преодоления вирус использует пять разных стратегий [4]. Первой из них является трансмембранная инвазия в комплексе с клеточным поверхностным рецептором — ангиотензин-

превращающим ферментом-2 (*ACE 2*), к которому доменсвязывающий рецептор (*RBD*) *S*-белка обладает высоким сродством. Показано, что *S*-белок *SARS-CoV* и *SARS-CoV-2* связывается с *ACE 2*, причем проникновение комплекса *CoV* ↔ *ACE 2* обеспечивает трансмембранная сериновая протеаза хозяина (*TMPSS2*), синтезируемая сосудистым эпителием. Процесс этот протекает в два этапа: 1) *TMPSS2* связывается с *S2*-белком, обеспечивая слияние вируса с клеточной мембраной; 2) *TMPSS2* активирует *RBD*, расщепляет рецептор *ACE-2* и обеспечивает проникновение *SARS* ↔ *CoV* в клетки. В свою очередь, этот процесс тоже протекает в два этапа: 1) *TMPSS2* действует на фрагмент *S2*, облегчая слияние вируса с клеточной мембраной; 2) *TMPSS2* активирует *RBD* *S*-белка и расщепляет *ACE-2*, облегчая проникновение вируса в клетки хозяина [42]. Отметим, что *RBD* уже на начальных этапах связывания подвергается конформационным мутационным изменениям, позволяющим ему избегать распознавания механизмами врожденного иммунитета [35] и усиливать прочность связывания вируса с клеткой хозяина. Так, например, несинонимичная мутация *A23403G* в гене *S*-белка усиливает инфекционность вируса за счет уменьшения шеддинга *S1* и повышения стабильности тримеров *S* [85]. Вирус, проникший в клетку, транспортируется в эндосому, где высвобождает свою РНК, распознаваемую эндосомальными *TLR* (*Toll Related Receptor*). Далее сигнал транслируется нижестоящим комплексом посредников *TRIF*, *TRAF-6* в направлении *I κ B*, который при этом диссоциирует, высвобождая *NF- κ B*, ответственный за экспрессию и последующий синтез *proIL-1*, *IL-6*, *proIL-18*, *TNF- α* [21].

Вместе с тем, помимо *TLR*-зависимого сигналинга, существует и другой путь, при котором сигнал трансдуцируется через адаптерный белок *TRAF3* на семейство *IRF*, включающее, по меньшей мере, *IRF3* и *IRF7*. После фосфорилирования адаптерные молекулы мигрируют в ядро, где вызывают синтез *IFN* типа I [55].

Хорошо известны противовирусные свойства *IFN* типа I. В качестве механизма защиты вирус выработал способность подавлять синтез *IFN* на начальном этапе репликации, когда вирусная нагрузка еще невелика и секретированный эндогенно или введенный экзогенный *IFN* способен эффективно подавить продукцию вируса. Отметим, что при этом секреция *IFN* типа I в более поздний период клинической фазы инфекции не только не защища-

ет организм от вируса, но, напротив, способствует более тяжелому протеканию инфекции с активной выработкой массы провоспалительных цитокинов и формированием цитокинового шторма [18, 27]. Одной из ведущих причин этого процесса является избыточное повреждение альвеолярного эпителия в первичном очаге инфекции, продукты которого привлекают в зону воспаления гранулоциты и макрофаги. В свою очередь, рекрутированные клетки вызывают провоспалительную гиперцитокинемию и индуцированную *T*-клеточную цитотоксичность [45, 74]. Это приводит к пироптозной гибели альвеолоцитов, нарушению клиренса апоптозных клеток, или активированных макрофагов, увеличению репликации и распространению вируса, за которыми следуют макрофаги, стимулирующие петлю прямой связи *IL-18/IFN- γ* , что сопровождается альвеолярным отеком, множественным высвобождением цитокинов, гемофагоцитозом, тромботической микроангиопатией и острым респираторным дистресс-синдромом [71, 86]. Некоторые из перечисленных медиаторов могут дополнительно подпитывать этот порочный круг, включая нарушение функции *NK*-клеток с помощью *IL-6* или активацию макрофагов *H*-цепью ферритина [39].

Показано, что основными предикторами риска возникновения полиорганной недостаточности и летального исхода при *COVID-19*, кроме возраста, являются сопутствующие заболевания, лимфоцитопения, повышение трансфераз, *D*-димера и другие нарушения метаболических процессов [41].

Вирусная инфекция начинается как вызов врожденному иммунитету, но затем в механизмы противовирусной защиты вовлекаются реакции адаптивного иммунитета. Важным фактором, связывающим врожденную и адаптивную системы иммунитета, является местный иммунитет, функционирующий в респираторном отделе легких [53]. В легких имеется две субпопуляции макрофагов — альвеолярные и интерстициальные. Альвеолярные макрофаги поглощают мертвые клетки, клеточный детрит и вторгшийся патоген непосредственно в альвеоле, а также способны контролировать резидентные *T*-клетки памяти (*TRM*), обеспечивающие быструю защиту от респираторных вирусов, таких как *CoV*, контролировать резидентные *TRM* в легких [34]. Интерстициальные макрофаги взаимодействуют в интерстициальном пространстве с дендритными клетками и интерстициальными лимфоцитами, причем в зависимости от их функциональных свойств они делятся на несколько

субпопуляций [32]. Так, например, *CD206*⁺ интерстициальных макрофагов обладают толерогенным свойством и способны активно секретировать хемокины, а *CD206*⁻ интерстициальных макрофагов демонстрируют свойства антигенпрезентирующей клетки, взаимодействуя с эффекторными *CD8*⁺ *TRM*, которые при контакте с легочным антигеном вызывают экспрессию *CD69*, *CD103* и молекулы адгезии *VLA-1* [52].

Интерстициальные макрофаги взаимодействуют также и с дендритными клетками (*DC*), которые в свою очередь вызывают специфические адаптивные иммунные ответы в ответ на инвазию вируса [53]. Иными словами, эти клетки могут быть связующими звеньями между врожденной и адаптивной системой иммунитета, способными на активацию *T*- и *B*-лимфоцитов [45]. Так, зрелые *DC* способны эффективно активировать *T*-клетки, 80 % которых относятся к *CD8*⁺ субпопуляции, и *B*-клетки, которым помогают *CD4*⁺ клетки в процессе синтеза и секреции специфических нейтрализующих антител (*AT*) [29]. Одним из важнейших свойств этих *AT* является их способность блокировать прикрепление вируса к восприимчивым клеткам, экспрессирующим *ACE-2* [4, 29]. Секретируемые *AT* играют неодинаковую роль в защите от *CoV*, и их секреция начинается не одновременно с заражением *SARS-CoV-2*. Самыми ранними из них являются *IgM* и *IgA*, которые обнаруживаются в кровяном русле уже на 1-й неделе манифестации, тогда как *IgG*, большинство из которых являются нейтрализующими *AT*, появляются в кровяном русле только на 2-й неделе *COVID-19* [11, 60].

Важнейшим вопросом адаптивного иммунитета является продолжительность его существования. В настоящее время он еще очень далек от разрешения хотя бы потому, что общая история *COVID-19* составляет всего лишь 9 мес. Однако некоторые заключения можно сделать уже на этом этапе. Так, уровень *IgM* в сыворотке крови, который принято связывать с манифестирующей инфекцией, достоверно снижается уже к 3-му месяцу, что обычно приходится на период реконвалесценции, тогда как циркулирующие *IgG* и *IgA* сохраняются на высоком уровне не менее 4 мес (срок наблюдения) [11]. Вместе с тем, определяемые титры *IgG* у реконвалесцентов после *COVID-19* выявляются не в 100 %. Так, в результате обследования 49 реконвалесцентов после перенесенной *COVID-19* *IgG-AT* выявлялись только в 56,5 % [3]. Причина этого феномена пока неясна, однако, по данным

С. Melenotte и соавт. [53], это еще не свидетельствует об отсутствии иммунорезистентности к *SARS-CoV-2* как таковой.

Адаптивный противовирусный иммунитет представляет собой сложную многокомпонентную систему, включающую не только, а порой и не столько АТ, сколько многочисленные субпопуляции иммунокомпетентных клеток. К их числу относятся *NK*-клетки и активированные *T*-клетки, экспрессирующие на своей поверхности *HLA-DR*⁺, *CD38*⁺, *CD69*⁺, *CD25*⁺, *CD44*⁺ и *Ki-67*⁺, и другие субпопуляции *CD8*⁺, и в меньшей степени *CD4*⁺ [15, 54, 63]. К тому же долговременная защита организма от повторного заражения в значительной степени зависит *B*-клеток памяти, которые могут существовать неопределенно долго и при повторной инвазии патогенного вируса способны быстро генерировать высокоаффинные плазматические клетки [75].

Таким образом, как и при других вирусных инфекциях, адаптивный иммунитет в значительной степени определяет судьбу вторгшегося вируса и восприимчивого организма через взаимодействие комплекса клеточных и гуморальных факторов и имеет если не решающее, то ведущее значение в течении и исходе *COVID-19* в любом возрасте. Что касается людей пожилого и старческого возраста, то для них это особенно актуально.

Особенности иммунного ответа при *COVID-19* у лиц пожилого и старческого возраста

Доказано, что заболеванию *COVID-19* в основном подвержены люди пожилого и старческого возраста, а также сравнительно молодые люди с преморбидными состояниями в виде сахарного диабета, гипертонической болезни, сердечной, печеночной, почечной недостаточности и других хронических заболеваний [17]. В значительной степени повышенную чувствительность пожилых и старых людей определяет совокупность генов и регулируемых ими процессов, модулирующих старение [25]. К числу подобных процессов принято относить воспаление, апоптоз, окислительный стресс, накопление повреждений ДНК, нарушение регуляции клеточного цикла и митохондриальную дисфункцию, потерю физической формы и повышенную слабость [25, 47, 76]. Сочетание этих процессов в совокупности с развитием хронических метаболических, обменных и деструктивно-воспалительных процессов и определяет тяжелое, а нередко и фатальное развитие *COVID-19* у лиц пожилого и старческого возраста.

Показано, что у пожилых пациентов чаще наблюдается повышенная нагрузка *SARS-CoV-2* [76]. Интересно, что на фоне заражения *CoV* отмечается повышенная восприимчивость и к другим инфекциям, что может быть связано с активностью или, наоборот, подавлением экспрессии генов, образующих геронтом, и со снижением реактивности иммунной системы у пожилых людей [25]. Совокупность этих процессов является основой хронического воспаления, определяющего старение [12]. Следует особо отметить, что основные рецепторы для *SARS-CoV-2* — *CD26* и *ACE-2* усиленно активируются в стареющих клетках и при этом легче связываются с вирусом. Считается, что одной из основных причин иммунного истощения у стареющих людей может быть укорочение теломер непосредственно в вирус-специфических *T*-клетках, регулирующих связанный с клеточным старением фенотип [28, 63, 79]. К числу подобных клеток относят *T*-лимфоциты, экспрессирующие *CD38+DR+*, *CD16+* активированные *NR*-клетки, а также *CD4+* *T*-клетки центральной и эффекторной памяти [75, 79].

К числу факторов, способствующих развитию тяжелого состояния и даже летального исхода при *COVID-19*, относятся снижение содержания *CD3*⁺, *CD8*⁺ и *CD4*⁺-лимфоцитов, повышение уровня провоспалительных цитокинов и *C-РБ*, лейкоцитоз, нейтрофилия, тромбоцитопения [26, 37]. Показана также тесная связь между активностью *NLRP3*-инфламмосомы и секрецией провоспалительных цитокинов, в частности *IL-1*, *TNF-α*, *IL-6*, *IL-8* [33], причем последние могут считаться показателями тяжести патологического процесса.

Еще одним фактором считаются показанные В. Aktas и соавт. [7] перекрестные связи между кишечной микробиотой и легкими, поддерживающими гомеостаз в иммунной системе хозяина и замедляющими развитие болезни. Нарушение взаимодействия кишечника и легких может оказать влияние на тяжесть течения *COVID-19*. Во время старения разнообразие в микробиоте кишечника уменьшается, в результате чего возникает дисбиоз, приводящий к увеличению проницаемости кишечника, что может привести к переносу *SARS-CoV-2* из легкого в кишечник через кровеносную и лимфатическую системы и в конечном итоге вызвать коронавирусное поражение ЖКТ [77].

Установлено, что мужчины болеют *COVID-19* тяжелее, чем женщины, в сопоставимом возрасте, заболевание чаще сопровождается летальным

исходом. То же самое можно отнести и к лицам пожилого и старческого возраста. В попытке объяснить эти особенности возникло предположение, что в патогенезе развития COVID-19 заметную роль могут играть половые гормоны. В подтверждение этому R. A. Al-Lami и соавт. [9] указывают, что возрастное уменьшение уровня эстрогена и тестостерона может быть существенным фактором развития тяжелого течения COVID-19. Более того, авторы считают, что назначение препаратов половых гормонов может значительно смягчить реакцию воспаления и улучшить результаты терапии у пациентов COVID-19 пожилого и старческого возраста.

Одним из отягощающих факторов для COVID-19 у людей пожилого и старческого возраста является увеличение ИМТ и, особенно, выраженное ожирение. Показано, что лица старше 60 лет, имеющие ИМТ >30, заболевали в 2 раза чаще и переносили заболевание тяжелее, чем пациенты того же возраста, у которых ИМТ находился в пределах нормы. Более того, во всем мире ожирение признано как второй самый сильный после старости независимый показатель для немедленной госпитализации больных COVID-19 [24, 78]. Значительно более тяжелое течение COVID-19 может быть объяснено следующими причинами:

- 1) жировая ткань способна экспрессировать ACE2, благодаря чему адипоциты могут подвергаться непосредственному действию SARS-CoV-2;
- 2) липиды играют жизненно важную роль в вирусной инфекции и вирусном жизненном цикле вообще, и SARS-CoV-2 в частности;
- 3) липиды непосредственно способствуют слиянию вирусной мембраны с клеткой хозяина;
- 4) жировая ткань синтезирует и секретирует провоспалительные цитокины, такие как IL-1A, IL-6, IL-8, TNF- α и другие, что способствует развитию цитокинового шторма;
- 5) наличие ожирения приводит к затруднению и учащению дыхания, с последующим уменьшением снабжения тканей организма кислородом, что значительно отягощает течение CoV пневмонии;
- 6) жировая ткань является своеобразным «резервуаром», способствующим размножению SARS-CoV-2;
- 7) под воздействием SARS-CoV-2 активируются процессы перекисного окисления, формируется окислительный стресс, сопровождающийся увеличением концентрации жирных кислот

в β -клетках поджелудочной железы и гибели клеток за счет выхода цитохрома C из митохондрий и активации каспазы 3 [64].

Значительную роль в ухудшении прогноза течения и исхода COVID-19 у людей пожилого и старческого возраста может играть дефицит витамина D. Регрессионное моделирование показывает, что относительно высокая смертность от COVID-19 наблюдается в северных странах и в северном полушарии: после поправки на возраст населения отмечается возрастание на 4,4% смертности на каждый градус северной широты ($p=0,031$), что, очевидно, связано с недостаточностью ультрафиолетового облучения, действующего непосредственно на синтез витамина D. Показано, что витамин D увеличивает отношение ACE2 к ACE, тем самым увеличивая гидролиз ангиотензина II и уменьшая последующую воспалительную реакцию цитокинов на патогены и повреждение легких [1].

Состояние системы гемостаза при COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста

В настоящее время все без исключения авторы сходятся на том, что частыми осложнениями COVID-19 у лиц пожилого и старческого возраста являются тромботическая микроангиопатия, иммунотромбоз и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Исследуя состояние системы гемостаза у 283 пациентов с тяжелыми формами коронавирусной пневмонии, N. Tang и соавт. [73] обнаружили высокие показатели D-димера и продуктов деградации фибриногена/фибрина, удлинение протромбинового и активированного парциального тромбoplastинового времени. Во время пребывания в стационаре 71,4% умерших и 0,6% выживших соответствовали критериям диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Следует указать, что у умерших, по сравнению с выздоровевшими, чаще возникали осложнения, такие как острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение сердца, острое повреждение почек, шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Не подлежит сомнению, что во всех перечисленных осложнениях возникает массивное внутрисосудистое свертывание крови, приводящее к тромбозу и развитию полиорганной недостаточности [43].

F. Zhou и соавт. [87] считают, что основными показаниями для поступления в отделение интенсивной терапии и риска смерти при COVID-19 являются не только возраст и сопутствующие за-

болевания, но также лейкоцитоз, лимфоцитопения, повышение содержания АЛТ, *D*-димера, креатинкиназы, сердечного тропонина I, сывороточного ферритина. У лиц с летальным исходом COVID-19 было выявлено удлинение протромбинового времени, коррелировавшее с тяжестью заболевания.

Считается, что предрасполагающими факторами развития повреждений в системе гемостаза, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, могли быть процессы избыточной иммунной активации, такие, в частности, как гиперсекреция *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-2*, *TNF-α* и множества хемокинов. На более позднем этапе инфекции наблюдается секреция интерферонов типа I, которые уже способствуют не ослаблению, а, наоборот, усугублению патологического процесса [46, 56]. Повышение концентрации провоспалительных цитокинов способствует экспрессии на эндотелиоцитах, моноцитах и макрофагах тканевого фактора (*TF*), являющегося триггером процесса коагуляции. Одновременно из клеток эндотелия высвобождается фактор фон Виллебранда (*VWF*), приводящий к адгезии и агрегации тромбоцитов. Провоспалительные цитокины приводят к снижению в крови эндогенных антикоагулянтов, таких как ингибитор тканевого фактора (*TFPI*), антитромбина III (*A-III*) и активированного протеина C. Возникающее при этом взаимодействие эндотелиальных клеток, тромбоцитов, моноцитов/макрофагов, лимфоцитов, полиморфоядерных лейкоцитов, образующих лейкоцитарно-тромбоцитарные розетки, способно повышать экспрессию *TF* и усиливать процесс коагуляции [13, 38].

У пожилых пациентов при тяжелом течении COVID-19 уже на ранней стадии заболевания наблюдается активация системы комплемента [49], что приводит к образованию малых фрагментов *C3a* и *C5a*, активирующих тромбоциты и способствующих экспрессии *TF* на эндотелии и моноцитах [2]. Продукты расщепления *C3a* и *C5* (*C5a* и *C5b*) не только участвуют в образовании мембраноатакующего комплекса, приводящего к лизису клеток, что также ускоряет образование фибринового сгустка. Они включают активацию тромбоцитов, что приводит к освобождению *VWF*, а также усиливают воздействие *P*-селектина на активированных эндотелиальных клетках и тромбоцитах. Кроме того, сериновые протеазы 1 и 2 (*MASP-1*, *MASP-2*) являются компонентами лектинового пути активации системы комплемента. Описанные процессы сопровождаются гиперкоагуляцией и депрессией фибринолиза и способствуют развитию

как имунотромбоза, так и диссеминированного внутрисосудистого свертывания [40].

Принципы терапии больных COVID-19 пожилого и старческого возраста

В настоящее время не существует доказанных методов лечения. Исследования, проводимые в разных лабораториях мира, пока не увенчались созданием эффективного препарата для лечения COVID-19. Исходя из того, что при тяжелом течении больных COVID-19 наблюдается цитокиновый шторм, нередко являющийся причиной фатального исхода, С. Zhang и соавт. [85] предлагают для терапии таких больных применять препарат «Тоцилизумаб», являющийся блокатором рецептора *IL-6R*. Предполагалось, что данный препарат может стать эффективным лекарственным средством для пациентов с тяжелой формой COVID-19 [20]. Хотя применение Тоцилизумаба нередко сопровождается быстрой ликвидацией лихорадки, у пациентов часто отмечали снижение уровня *CRP* и ферритина, тогда как содержание *D*-димера, а также АЛТ и АСТ оставалось стабильным [22, 23].

С. Sargiacomo и соавт. [67], основываясь на том, что азитромицин и доксициклин являются широко используемыми антибиотиками, ингибирующими репликацию вируса и синтез *IL-6*, предлагают рассмотреть этот класс лекарственных препаратов для лечения и профилактики COVID-19. В настоящее время М. Zhou и соавт. [88] считают: «...Эффективность некоторых многообещающих противовирусных препаратов, переливание плазмы выздоровевших больных и использование тоцилизумаба требует дальнейших клинических испытаний».

Х. Н. Yao и соавт. [82] указывают, что иммуномодулирующее действие другого препарата — гидроксихлорохина (Плаквенила) может быть полезным при контроле цитокинового шторма, который возникает на поздней стадии у критически больных, инфицированных SARS-CoV-2. Для выяснения эффективности гидроксихлорохина при COVID-19 авторы изучали его действие на клетках *Vero*, инфицированных SARS-CoV-2. Основываясь на полученных результатах, исследователи рекомендуют применять нагрузочную дозу вводимого перорально сульфата гидроксихлорохина (Плаквенил) — 400 мг 2 раза/сут — с последующей поддерживающей дозой 200 мг 2 раза/сут в течение 4 дней [79].

В настоящее время исследуется широкий спектр кандидатных препаратов для лечения COVID-19, таких как камостата мезилат, нитазоксанид, барицитиниб и другие, сведения о которых обобщены в ряде обзоров [8, 50, 62], однако пока эти исследования еще далеки до завершения.

С самого начала пандемии COVID-19 предпринимались попытки использовать для лечения тяжелых больных плазмы реконвалесцентов. Считается, что это может быть последним средством, способным компенсировать серьезное ухудшение состояния больного [19]. К сожалению, плазма всегда будет дефицитным препаратом вследствие ограниченности источника, гетерогенности самой плазмы или сыворотки по содержанию в ней антител к SARS-CoV-2 [10]. Альтернативой могут стать моноклональные нейтрализующие антитела, но исследования в этом направлении пока еще продолжаются [5].

Заключение

Глобальная пандемия коронавирусной инфекции, названная COVID-19, стала серьезным вызовом XXI столетия. Хотя она не идет ни в какое сравнение с глобальными пандемиями, такими как чума Средневековья или пандемия испанского гриппа XX в., тем не менее нанесенный COVID-19 социально-политический и экономический ущерб огромен. Характерной чертой инфекции является относительно низкая летальность при высокой контагиозности, которая способствовала беспрецедентно быстрому распространению заболевания по всему миру. Как и при других ОРВИ, наиболее уязвимой категорией населения оказались лица пожилого и старческого возраста вследствие возрастной активации экспрессии генов, ассоциированных со старением и связанных с этим нарушений гомеостатического баланса, проявляющихся в подавлении противовоспалительных и активации провоспалительных механизмов врожденного иммунитета, а также дисфункции системы гемостаза [25]. Указанное свойство, наряду со способностью CoV к иммунному ускользанию, существенно затрудняет поиск эффективных противовирусных средств, направленных на элиминацию вируса.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Габдулина Г.Х. Пандемия COVID-19: защитные роли витамина D // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020. № 2. С. 132–145. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.044>
2. Кузник Б.И., Ложкина А.Н. Взаимосвязь системы комплемента, калликреин-кининовой системы и системы гемостаза // В кн.: Балуда В.П. и др. Физиологические системы гемостаза. М., 1995. С. 150–160.
3. Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Мельникова А. А. и др. Опыт исследования серопревалентности к вирусу SARS-CoV-2 населения Иркутской области в период вспышки COVID-19 // Пробл. особо опасных инфекций. 2020. № 3. С. 106–113. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-106-113>
4. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 2. С. 259–268. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-III-1440>
5. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Некоторые возможности иммунотерапии при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 3. С. 446–458. <https://doi.org/10.15789/2220-7919-SPO-1470>
6. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А. и др. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 3. С. 421–445. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-CEC-1473>
7. Aktas B., Aslim B. Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19 // Turk. J. Biol. 2020. Vol. 44. № 3. P. 265–272. <https://doi.org/10.3906/biy-2005-102>
8. Adeleh S., Razieh A., Fatemeh S. et al. Pharmacological treatments of COVID-19 // Pharmacol. Rep. 2020. № 72. P. 1446–1478. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00152-9>
9. Al-Lami R.A., Urban R.J., Volpi E. et al. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19) // Mayo Clin. Proc. 2020. Vol. 95. № 8. P. 1710–1714. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.013>
10. Arabi Y.M., Hajeer A.H., Luke T. et al. Feasibility of Using Convalescent Plasma Immunotherapy for MERS-CoV Infection, Saudi Arabia // Emerg. Infect. Dis. 2016. Vol. 22. № 9. P. 1554–1561. <https://doi.org/10.3201/eid2209.151164>
11. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19 // Allergy. 2020. Vol. 75. № 7. P. 1564–1581. <https://doi.org/10.1111/all.14364/>
12. Bektas A., Schurman S.H., Sen R., Ferrucci L. Aging, Inflammation and the Environment // Exp. Geront. 2018. Vol. 105. P. 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.015>
13. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R. et al. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned from Animal Models // Front. Immunol. 2019. Vol. 10. P. 2569. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02569>
14. Bouillon-Minois J.-B. Coronavirus and quarantine: will we sacrifice our elderly to protect them? // Arch. Geront. Geriat. 2020. Vol. 90. P. 104118. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104118>
15. Braun J., Loyal L., Frentsch M. et al. Presence of SARS-CoV-2 reactive T cells in COVID-19 patients and healthy donors // medRxiv 2020. № 20061440. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20061440>
16. Cao Y., Yang R., Wang W. Computational Study of Ions and Water Permeation and Transportation Mechanisms of the SARS-CoV-2 Pentameric E Protein Channel // BioRxiv. 2020. № 099143. <https://doi.org/10.1101/2020.05.17.099143>
17. Chang T.S., Ding Y., Freund M.K. et al. Prior diagnoses and medications as risk factors for COVID-19 in a Los Angeles Health System // medRxiv. 2020. № 20145581. <https://doi.org/10.1101/2020.07.03.20145581>
18. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // Seminars Immunopathol. 2017. № 39. P. 529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
19. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent Plasma as a Potential Therapy for COVID-19 // Lancet. Infect. Dis. 2020. Vol. 20. № 4. P. 398–400. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
20. Chi Z., Zhao W., Li J. et al. Receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality // Int. J. Antimicrob. Agents.

2020. Vol. 55. № 5. P. 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
21. Chien J.-Y., Hsueh P.-R., Cheng W.-C. et al. Temporal Changes in Cytokine/ Chemokine Profiles and Pulmonary Involvement in Severe Acute Respiratory Syndrome // *Respirology*. 2006. Vol. 11. № 6. P. 715–722. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2006.00942.x>
22. Conrozier T., Lohse A., Balblanc J.C. et al. Biomarker variation in patients successfully treated with tocilizumab for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): results of a multidisciplinary collaboration // *Clin. exp. Rheumatol*. 2020. Vol. 38. № 4. P. 742–747. PMID: 32573419.
23. Dhampalwar S., Saigal S., Soin A.S.J. Treatment Armamentarium of COVID-19: Evolving Strategies and Evidence So Far // *Clin. exp. Hepatol*. 2020. Vol. 10. № 6. P. 599–609. <https://doi.org/10.1016/j.cjeh.2020.07.001>
24. Dugail I., Amri E.-Z., Vitale N. High prevalence for obesity in severe COVID-19: Possible links and perspectives towards patient stratification // *Biochimie*. 2020. Vol. 179. P. 257–265. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.07.001>
25. Fernandes M., Wan C., Tacutu R. et al. Systematic analysis of the gerontome reveals links between aging and age-related diseases // *Hum. Molec. Genet*. 2016. Vol. 25. № 21. P. 4804–4818. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw307>
26. Frater J.L., Zini G., D'Onofrio G., Rogers H.J. COVID-19 and the clinical hematology laboratory // *Int. J. Lab. Hematol*. 2020. Vol. 42. № S1. P. 11–18. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13229>
27. Frieman M., Heise M., Baric R. SARS coronavirus and innate immunity // *Virus Res*. 2008. Vol. 133. № 1. P. 101–112. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.03.015>
28. Fuellen G., Liesenfeld O., Kowald A. et al. The preventive strategy for pandemics in the elderly is to collect in advance samples & data to counteract chronic inflammation (inflammaging) // *Ageing Res. Rev*. 2020. Article № 101091. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101091>
29. García L.F. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19 // *Front. Immunol*. 2020. № 11. P. 1441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>
30. Garnier-Crussard A., Forestier E., Gilbert T., Krolak-Salmon P. Novel Coronavirus (COVID-19) Epidemic: What Are the Risks for Older Patients? // *J. Amer. Geriatr. Soc*. 2020. Vol. 68. № 5. <https://doi.org/10.1111/jgs.16407>
31. Gaunt E.R., Hardie A., Claas E.C.J. et al. Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 Detected over 3 Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method // *J. clin. Microbiol*. 2010. Vol. 48. № 8. P. 2940–2947. <https://doi.org/10.1128/JCM.00636-10>
32. Gibbings S.L., Thomas S.M., Atif S.M. et al. Three unique interstitial macrophages in the murine lung at steady state // *Amer. J. Respir. Cell. molec. Biol*. 2017. Vol. 57, № 1. P. 66–76. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0361OC>
33. Goldberg E.L., Dixit V.D. Drivers of age-related inflammation and strategies for healthspan extension // *Immunol. Rev*. 2015. Vol. 265. № 1. C. 63–74. <https://doi.org/10.1111/imr.12295>
34. Goplen N.P., Huang S., Zhu B. et al. Tissue-Resident Macrophages Limit Pulmonary CD8 Resident Memory T Cell Establishment // *Front. Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 2332. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02332>
35. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging corona-virus infections // *J. Pathol*. 2015. Vol. 235. № 2. P. 185–195. <https://doi.org/10.1002/path.4454>
36. Hawkinson D., Hinthorn D., Danziger-Isakov L. Novel Antiviral Agents for Respiratory Viral Infection in Immunocompromised Adult // *Curr. Infect. Dis. Rep*. 2013. Vol. 15. № 6. P. 497–503. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0370-0>
37. Henry B.M., Santos de Oliveira M.H., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // *Clin. Chem. Lab. Med*. 2020. Vol. 58. № 7. P. 1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
38. Henry B.M., Vikse J., Benoit S. et al. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis // *Clin. Chim. Acta*. 2020. Vol. 507. P. 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027>
39. Jamilloux Y., Henry T., Belot A. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions // *Autoimmun. Rev*. 2020. № 102567. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102567>
40. Keragala C.B., Draxler D.F., McQuilten Z.K., Medcalf R.L. Haemostasis and innate immunity — a complementary relationship: A review of the intricate relationship between coagulation and complement pathways // *Brit. J. Haematol*. 2018. Vol. 180. P. 782–798. <https://doi.org/10.1111/bjh.15062>
41. Kimhofer T., Lodge S., Whiley L. et al. Integrative Modelling of Quantitative Plasma Lipoprotein, Metabolic and Amino Acid Data Reveals a Multi-organ Pathological Signature of SARS-CoV-2 // *Infect. J. Proteome Res*. 2020. Vol. 19. № 11. P. 4442–4454. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00519>
42. Kimura H., Francisco D., Conway M. et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells // *J. Allergy clin. Immunol*. 2020. Vol. 146. № 1. P. 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.004>
43. Labò N., Ohnuki H., Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection // *Cells*. 2020. Vol. 9. № 7. P. 1583. <https://doi.org/10.3390/cells9071583>
44. Landi F., Barillaro C., Bellieni A. et al. The New Challenge of Geriatrics: Saving Frail Older People from the SARS-COV-2 Pandemic Infection // *J. Nutr. Hlth Aging*. 2020. Vol. 24. P. 466–470. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1356-x>
45. Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses // *J. Med. Virol*. 2020. Vol. 92. P. 424–432. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>
46. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System // *Circulation*. 2020. Vol. 142. № 1. P. 68–78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
47. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The Hallmarks of Aging // *Cell*. 2013. Vol. 153. № 6. P. 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
48. Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M. et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections // *J. Neuroimmune Pharmacol*. 2020. № 15. P. 359–386. <https://doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
49. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D. et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases // *Transl. Res*. 2020. Vol. 220. P. 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>
50. Malik S., Gupta A., Zhong X. et al. Emerging Therapeutic Modalities against COVID-19 // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020. Vol. 13. № 8. P. 188. <https://doi.org/10.3390/ph13080188>
51. Mazucanti C.H., Egan J.M. SARS-CoV-2 disease severity and diabetes: why the connection and what is to be done? // *Immun. Ageing*. 2020. Vol. 17. P. 21. <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00192-y>
52. McMaster S.R., Wein A.N., Dunbar P.R. et al. Pulmonary antigen encounter regulates the establishment of tissue-resident CD8 memory T cells in the lung airways and parenchyma // *Mucosal Immunol*. 2018. Vol. 11. № 4. P. 1071–1078. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0003-x>
53. Melenotte C., Silvin A., Goubet A.-G. et al. Immune responses during COVID-19 infection // *Oncoimmunology*. 2020. Vol. 9. № 1. P. 1807836. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>
54. Meysman P., Postovskaya A., De Neuter N. et al. Tracking SARS-CoV-2 T cells with epitope-T-cell receptor recognition models // *bioRxiv*. 2020. № 289355. <https://doi.org/10.1101/2020.09.09.289355>

55. Mubarak A., Alturaikiand W., Hemida M.G. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV): Infection, Immunological Response, and Vaccine Development // *J. Immunol. Res.* 2019. Article № 6491738. <https://doi.org/10.1155/2019/6491738>
56. Nagashima S., Mendes M.C., Camargo Martins A.P. et al. Endothelial Dysfunction and Thrombosis in Patients With COVID-19 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020. Vol. 40. № 10. P. 2404–2407. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314860>
57. Nieto-Torres J.L., Verdía-Báguenab C., Jimenez-Guardeño J.M. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E protein transports calcium ions and activates the NLRP3 inflammasome // *Virology*. 2015. Vol. 485. P. 330–339. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.08.010>
58. Nikolich-Zugich J., Knox K.S., Rios C.T. et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in Older Adults: What We May Expect Regarding Pathogenesis, Immune Responses, and Outcomes // *Geroscience*. 2020. Vol. 42. № 2. P. 505–514. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00186-0>
59. Nishiga M., Wang D.W., Han Y. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives // *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. P. 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
60. Okba N.M.A., Müller M.A., Li W. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease Patients // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. Vol. 26. № 7. P. 1478–1488. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200841>
61. Omrani A.S., Al-Tawfiq J.A., Memish Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): animal to human interaction. *Pathog // Glob. Hlth.* 2015. Vol. 109. № 8. P. 354–362. <https://doi.org/10.1080/20477724.2015.1122852>
62. Pankaj C., Haq S.I.A., Iqbal A., Gurdarshan S. Advances in the possible treatment of COVID-19 // *Europ. J. Pharmacol.* 2020. Vol. 883. P. 173372. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173372>
63. Peng Y., Mentzer A.J., Liu G. et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent COVID-19 patients // *bioRxiv*. 2020. № 134551. <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.134551>
64. Petrakis D., Margină D., Tsarouhas K. et al. Obesity — a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality // *Molec. Med. Rep.* 2020. Vol. 22. № 1. P. 9–19. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11127>
65. Robison D., Lhermie G. Living with COVID-19: A Systemic and Multi-Criteria Approach to Enact Evidence-Based Health Policy // *Front. Publ. Hlth.* 2020. Vol. 8. P. 294. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00294>
66. Rovetta A., Bhagavathula A.S. Global Infodemiology of COVID-19: Focus on Google web searches and Instagram hashtags // *medRxiv*. 2020. № 90882626. <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20108910>
67. Sargiacomo C., Sotgia F., Lisanti M.P. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection? // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 129. № 8. P. 6511–6517. <https://doi.org/10.18632/aging.103001>
68. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) // *Indian J. Pediatr.* 2020. Vol. 87. P. 281–286. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
69. Siu Y.L., Teoh K.T., Lo J. et al. The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles // *J. Virol.* 2008. Vol. 82. № 22. P. 11318–11330. <https://doi.org/10.1128/JVI.01052-08>
70. Song Z., Xu Y., Bao L. et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight // *Viruses*. 2019. Vol. 11. № 1. P. 59. <https://doi.org/10.3390/v11010059>
71. Soy M., Keser G., Atagündüz P. et al. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment // *Clin. Rheumatol.* 2020. Vol. 39. № 7. P. 2085–2094. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>
72. Su S., Wong G., Shi W. et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses // *Trends Microbiol.* 2016. Vol. 24. № 6. P. 490–502. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
73. Tang N., Bai H., Chen X. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // *Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 18. № 5. P. 1094–1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
74. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20. P. 363–374. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>
75. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science // *Immunity*. 2020. Vol. 52. № 6. P. 910–941. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
76. Vellas C., Delobel P., De Souto Barreto P. et al. COVID-19, Virology and Geroscience: A Perspective // *J. Nutr. Hlth Aging*. 2020. Vol. 24. P. 685–691. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1416-2>
77. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome // *Transl. Res.* 2020. Vol. 226. P. 57–69. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>
78. Watanabe M., Risi R., Tuccinardi D. et al. Obesity and SARS-CoV-2: a population to safeguard // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020. Vol. 36. № 7. P. e3325. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3325>
79. Westmeier J., Paniskaki K., Karaköse Z. Impaired Cytotoxic CD8+ T Cell Response in Elderly COVID-19 Patients // *mBio*. 2020. Vol. 11. № 5. e02243–20. <https://doi.org/10.1128/mBio.02243-20>
80. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. № 4. P. 420–422. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
81. Yang Y., Peng F., Wang R. et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China // *J. Autoimmun.* 2020. Vol. 109. P. 102434. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>
82. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020. Vol. 49. № 5. P. 411–417. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
83. Yap J.K.Y., Moriyama M., Iwasaki A. Inflammasomes and Pyroptosis as Therapeutic Targets for COVID-19 // *J. Immunol.* 2020. Vol. 205. № 2. P. 307–312. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000513>
84. Yoshimoto F.K. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19 // *Protein J.* 2020. Vol. 39. № 3. P. 198–216. <https://doi.org/10.1007/s10930-020-09901-4>
85. Zhang C., Wu Z., Li J.W. et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist tocilizumab may be the key to reduce the mortality // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020. Vol. 55. № 5. P. 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>
86. Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U. et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors // *Science*. 2020. Vol. 368. № 6489. P. 409–412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>
87. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. № 395. P. 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
88. Zhou M., Zhang X., Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update // *Front. Med.* 2020. Vol. 14. № 2. P. 126–135. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0767-8>

Поступила в редакцию 04.11.2020

После доработки 26.11.2020

Принята к публикации 10.12.2020

B. I. Kuznik¹, V. Kh. Khavinson^{2,3}, V. S. Smirnov^{4,5}

FEATURES OF PATHOGENESIS AND COVID-19 COURSE FOR THE ELDERLY AND OLD AGE

¹ Chita State Medical Academy, 39a M. Gorky str., Chita 672000; ² Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, 3 pr. Dynamo, Saint-Petersburg 197110; ³ I. P. Pavlov Institute of Physiology, RAS, 6 Makarova emb., St. Petersburg 199034; ⁴ JSC «Cytomed», 11 str. 4th Line V. O., St. Petersburg 199034; ⁵ Saint-Petersburg Pasteur Institute, 14 Mira str., St. Petersburg 197101, e-mail: vssmi@mail.ru

The causative agents of coronavirus infection have long been considered the cause of benign respiratory diseases «common colds» until their pathogenic types appeared on the epidemic arena: *SARS-CoV-1*, *MERS* and finally, *SARS-CoV-2*. Diseases caused by the listed viruses characterized by moderate invasiveness and noticeable mortality compared to other respiratory viruses. The pathogenesis of these infections is based on a wide range of innate immunity dysfunctions, manifested in the direct suppression of anti-inflammatory functions and, on the contrary, the activation of pro-inflammatory functions, such as the assembly and activation of *NLRP3* inflammasome, as well as the synthesis and secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines. Excessive secretion of pro-inflammatory factors is accompanied by a disturbance in the balance of cytokines, leading to the development of a cytokine storm. When the body manages to cope with these disorders, a stable adaptive immunity develops, which is a harmonious combination of cellular and humoral mechanisms of resistance. Particularly difficult *COVID-19* occurs in elderly and senile people. It has been shown that the main tests for the risk of multiple organ failure and death in *COVID-19* in this category of patients are concomitant diseases, lymphocytopenia, increased transferases, D-dimer and other metabolic disorders. It has been established that critically ill *COVID-19* patients develop endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy, immunothrombosis and disseminated intravascular coagulation, which are the basis of multiple organ failure. Pneumonia, as a complication of *COVID-19*, accompanied by the development of acute respiratory respiratory syndrome, ultimately leads to pulmonary fibrosis, which is often fatal. There is no specific therapy for *COVID-19*. Recently, immunomodulatory drugs have been widely introduced in the treatment of this infection, including remdesivir, synthetic quinine derivatives and neutralize antibodies.

Key words: *coronavirus infection, immune response, hemostasis, elderly patients, therapy*