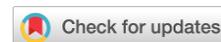


А.А. Кубанов, Д.Г. Дерябин

Государственный научный центр дерматовенерологии
и косметологии, Москва, Российская Федерация

Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого

На основании представлений об ангиотензинпревращающем ферменте 2 (АПФ2) как основном рецепторе для коронавируса-2, связанного с развитием тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), предполагается гематогенное распространение вируса с последующей гибелью АПФ2-экспрессирующих клеток в стенках микрососудов. Повреждение стенок сосудов, в первую очередь артериол, ведет к развитию микротромбозов и результируется в выходе жидкой фазы крови за пределы сосудистого русла, что патогенетически сходно с развитием ангиогенного отека. Возникающие вследствие этого нарушения имеют полиорганный характер, а в случае легочной ткани происходят по типу «отека легкого», инструментальная картина которого при проведении компьютерной томографии предшествует развитию дыхательной недостаточности. Предложенная схема патогенеза COVID-19 позволяет объяснить причины и последовательность возникновения многих симптомов этого заболевания. Обсуждаются возможные изменения в протоколах диагностики и терапии COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, ангиотензинпревращающий фермент 2, патогенез.

(Для цитирования: Кубанов А.А., Дерябин Д.Г. Новый взгляд на патогенез COVID-19: заболевание является генерализованным вирусным васкулитом, а возникающее при этом поражение легочной ткани — вариантом ангиогенного отека легкого. *Вестник РАМН.* 2020;75(2):115–117. doi: 10.15690/vramn1347)

115

Проведенный нами поиск причин кожной патологии при COVID-19 (от англ. CoronaVirus Disease 2019), анализ ставших публичными случаев коронавирусной инфекции, а также изучение мнения практикующих врачей, ведущих пациентов с COVID-19, заставили нас предположить, что его восприятие как «новой тяжело протекающей острой респираторной вирусной инфекции», возможно, является неверным, а оценка возникающего при этом поражения легких как «пневмонии» может быть ошибочной.

Патогенез

Предполагаемый нами патогенез COVID-19 заключается в следующем:

- основным механизмом прикрепления SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) к клеткам-мишеням является взаимодействие гликопротеина на отростках вирусного суперкапсида с мембранным белком — ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2);

A.A. Kubanov, D.G. Deryabin

State Research Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

A New Look at the COVID-19 Pathogenesis: the Disease is a Generalized Viral Vasculitis, and the Lung Tissue Damage is a Variant of Angiogenic Pulmonary Edema

Based on the data about angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as the main receptor for severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2), hematogenous spread of the virus is hypothesized, followed by killing of ACE2-expressed cells in the microvessel walls. Damage to the blood vessels (primarily arterioles) leads to the development of microthromboses and results in the exit of the blood liquid phase in perivascular space, which is pathogenetically similar to the angiogenic edema development. In fact, this disorder is multi-organ in nature, and in the lung tissue its occur as “pulmonary edema” variant, the signs of which during CT scan precede predicts the development of severe respiratory failure. The hypothesized COVID-19 pathogenesis allows us to explain the causes and stages of occurrence of many symptoms of this disease. Possible changes in COVID-19 diagnostic and therapeutic protocols are discussed.

Keywords: COVID-19, angiotensin-converting enzyme 2, pathogenesis.

(For citation: Kubanov AA, Deryabin DG. A New Look at the COVID-19 Pathogenesis: the Disease is a Generalized Viral Vasculitis, and the Lung Tissue Damage is a Variant of Angiogenic Pulmonary Edema. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(2):115–117. doi: 10.15690/vramn1347)

- поскольку функцией АПФ2 является конверсия вазоконстриктора ангиотензина II в вазодилаторный ангиотензин (1–7), типичной является его локализация в эндотелиальных и гладкомышечных клетках мелких сосудов (преимущественно артериол), где АПФ2 принимает участие в регуляции уровня кровяного давления;
- следствием репликации вируса в клетках, экспрессирующих АПФ2, является экспонирование фрагментов вирусных белков вместе с главным комплексом гистосовместимости I класса, индуцирующее Т-клеточный иммунный ответ;
- проявлением иммунного ответа является продукция провоспалительных интерлейкинов и активация цитотоксических Т-лимфоцитов, а его результатом — гибель экспрессирующих АПФ2-клеток в артериолах с индукцией внутрисосудистого свертывания и нарушением микроциркуляции, завершающиеся выходом жидкой части крови за пределы сосудистого русла;
- наиболее выраженное повреждение происходит в органах, микрососудистое русло в которых уже имеет предсуществующие нарушения; интенсивность выхода жидкой части крови повышается при высоком уровне артериального давления.

В соответствии с этими представлениями COVID-19 является **генерализованным вирусным васкулитом** с патогенетически значимым поражением артериол, а возникающее при этом поражение легочной ткани является вариантом **ангиогенного отека легкого**.

Предложенная схема патогенеза позволяет хорошо объяснять большинство симптомов COVID-19, в том числе характер изменений в легких при компьютерной томографии (КТ) — симптом «матового стекла»; первоначальное отсутствие клинических симптомов пневмонии при выраженной КТ-картине поражения легочной ткани; проявление сетчатого сосудистого рисунка на коже, полиорганные поражения.

До конца необъясненными в рамках предложенной концепции остаются нарушение восприятия вкуса и запаха, а также развивающееся в динамике заболевания снижение уровня гемоглобина, что, вероятно, может определяться «альтернативным» механизмом связывания SARS-CoV-2 с клетками-мишенями через CD-147 (в частности, с экспрессирующими этот рецептор нервными клетками и клетками-участниками эритропоэза). В то же время использование данной возможности для проникновения в эритроциты является маловероятным, так как отсутствие в них достаточного биосинтетического аппарата делает этот путь «тупиковым» для вируса.

В целом в развитии COVID-19 возможно выделить три этапа:

- 1) этап инкубации, во время которого вирус находится в носоглотке, клинические проявления минимальны или отсутствуют;
- 2) этап генерализации, во время которого вирус распространяется по сосудистому руслу, инфицирует экспрессирующие АПФ2-клетки и индуцирует иммунный ответ; клинические проявления заключаются в развитии лихорадки;
- 3) этап полиорганный недостаточности, клинические проявления которого заключаются в нарушении функционирования органов с наиболее выраженными повреждениями микрососудистого русла.

Возможные изменения в лабораторной диагностике и терапии

Если предложенная схема патогенеза COVID-19 верна, ее принятие должно привести к изменению ряда подходов к лабораторной диагностике и терапии данного заболевания.

При проведении лабораторной диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) основные изменения должны затронуть преаналитический этап, связанный с направленным отбором вирусосодержащих проб биологического материала. Взятие мазков из носоглотки может быть рекомендовано только на ранних этапах инфекционного процесса, в то время как на этапе генерализации для ПЦР-диагностики должны представляться образцы крови из микрососудистого русла, а на поздних этапах — биоптаты органов-мишеней.

Еще одним важным вопросом, требующим дополнительного изучения, может стать состояние репродуктивных функций у мужчин после перенесенного COVID-19. Основанием для этого является наиболее высокий уровень экспрессии АПФ2 именно в герминативных клетках яичек, что предполагает возможность их интенсивного инфицирования. Публикации по данному вопросу пока носят единичный характер, а представленные в них результаты часто противоречивы, что, очевидно, связано с малым сроком наблюдения.

В свою очередь возможная коррекция в схемах терапии может быть связана с изменением средств и методов борьбы с дыхательной недостаточностью, включая предупреждение тромбообразования в артериолах малого круга кровообращения и восстановление микроциркуляции, ограничение потребления жидкости и отказ от внутривенных инфузий при появлении КТ-проявлений отека легочной ткани, возможное применение диуретиков, использование протоколов искусственной вентиляции легких, разработанных для терапии отека легких.

Дискуссия

Предложенная схема патогенеза COVID-19 основывается на обобщающем анализе современных сведений по данному вопросу [1–3] и, с точки зрения авторов, позволяет наиболее полно объяснить причины и последовательность возникновения многих симптомов этого заболевания.

Мы будем благодарны профессиональному сообществу за обсуждение и критическую оценку представленной точки зрения. Вместе с тем мы надеемся, что подобная дискуссия позволит лучше понять природу COVID-19 и, как следствие, более эффективно противодействовать данному заболеванию.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.А. Кубанов — формулировка общей концепции патогенеза COVID-19, оценка связи предлагаемых патогенетических механизмов с клинической симптоматикой; Д.Г. Дерябин — обоснование молекулярных механизмов поражения сосудов при COVID-19, разработка предложений по совершенствованию лабораторной диагностики и терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *StatPearls [Internet]*. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
2. Yi Y, Lagniton PN, Ye S, et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753–1766. doi: 10.7150/ijbs.45134.
3. Astuti I, Ysrafil. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): an overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4):407–412. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кубанов Алексей Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Alexey A. Kubanov*, MD, PhD, Professor];
адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6 [**address:** 3 p. 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia];
тел.: +7 (499) 785-20-40, **e-mail:** info@cnikvi.ru, **SPIN-код:** 8771-4990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>

Дерябин Дмитрий Геннадиевич, д.м.н., профессор, в.н.с. [*Dmitry G. Deryabin*, MD, PhD, Professor];
тел.: +7 (499) 785-20-40, **e-mail:** dgderyabin@yandex.ru, **SPIN-код:** 8243-2537,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>