

И.Ю. ТОРШИН, О.А. ГРОМОВА

МИКРОНУТРИЕНТЫ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСОВ

**Под редакцией
академика РАН А.Г. ЧУЧАЛИНА**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	4
Благодарности	5
Список сокращений и условных обозначений	6
Введение	7
Искусственный интеллект в помощь медицине: анализ всех доступных публикаций по SARS-CoV-2 и другим коронавирусам	11
Особенности клинического течения COVID-19	14
Взаимосвязь течения COVID-19 с коморбидными патологиями	17
Молекулярные механизмы иммунного ответа на коронавирусы и «цитокиновый шторм»	21
Молекулярная биология вируса SARS-CoV-2	24
О клеточных рецепторах SARS-CoV-2, тяжести COVID-19 и вреде курения	27
Подходы к фармакотерапии COVID-19	29
Результаты протеомного анализа микронутриентзависимых белков противовирусной защиты человека	31
Коронавирусная инфекция и цинк	37
Другие биологические эффекты цинка, важные для профилактики и терапии COVID-19	40
Цинк и компенсация хронических коморбидных патологий	42
Магний- и марганецзависимые белки защиты от РНК-вирусов	47
Дефицит магния, антибиотики и «болезни цивилизации»	49
Коронавирусная инфекция и витамин D	55
Хронические патологии и дефицит витамина D	63
Об использовании кальция глюконата для профилактики и терапии аллергического воспаления	64
Коронавирусная инфекция и витамин А	68
Коронавирусная инфекция и витамин С	69
Коронавирусная инфекция и полифенольные экстракты: нутрицевтики ресвератрол, куркумин, рутозид	72
Коронавирусная инфекция и другие микронутриенты	76
О возможностях использования препаратов на основе пептидных экстрактов в экстренной терапии COVID-19	79
О психологических последствиях COVID-19 и микронутриентах	84
Заключение	85
Список литературы	87

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ В ПОМОЩЬ МЕДИЦИНЕ: АНАЛИЗ ВСЕХ ДОСТУПНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО SARS-CoV-2 И ДРУГИМ КОРОНАВИРУСАМ

Чтобы ответить на поставленные во введении вопросы относительно лечения и профилактики инфекции COVID-19, мы осуществили систематический компьютерный анализ всего массива публикаций имеющейся научной литературы по коронавирусам (21 000 публикаций в базе данных биомедицинских публикаций PubMed, в том числе около 7000 публикаций по COVID-19/SARS-CoV-2).

Мы провели этот анализ с использованием современных методов анализа больших данных (см. ресурс www.bigdata-mining.ru), развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации (Torshin I.Yu., Rudakov K.V., 2013–2019). В ходе систематического анализа литературы были выделены 85 информативных биомедицинских терминов, необходимых для того, чтобы отличать публикации по COVID-19/SARS-CoV-2 от публикаций в контрольной выборке текстов (статьи, найденные по запросу “(betacoronavirus OR soganavirus OR coronaviridae) NOT COVID-19”). Была проведена рубрикация текстов исследований по молекулярно-биологическим процессам (в соответствии с международной номенклатурой GO — Gene Ontology).

Экспертный анализ полученного списка рубрик GO позволил выделить 49 наиболее информативных рубрик, которые достоверно чаще встречались в выборке публикаций по COVID-19/SARS-CoV-2 — в 3–8 раз чаще, чем в контроле ($p < 0,05$ для каждого из 49 терминов). В результате была получена своего рода «карта» молекулярной патофизиологии COVID-19, включающая эти 49 молекулярных механизмов, ряд микронутриентов и коморбидных патологий (рис. 1).

Анализ диаграммы на рис. 1 методом метрических сгущений (Torshin I.Yu., Rudakov K.V., 2017) показал, что наиболее информативные биомедицинские термины, достоверно чаще встречающиеся в публикациях по COVID-19/SARS-CoV-2, естественным образом сгруппированы в кластер I «Воспаление и формирование “цитокинового шторма”» и в кластер II «Коморбидные состояния». Эти два кластера указывают на «тактический» (кластер I) и «стратегический» (кластер II) подходы к профилактике и терапии COVID-19.

Формирование так называемого «цитокинового шторма» (см. далее) является характерной особенностью COVID-19, приводящей к тяжелому течению заболевания, в том числе к необходимости применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Именно поэтому **тактически**

важным является подавление или максимально быстрое купирование этого процесса, что снижает риск и тяжелого течения инфекции, и летальных исходов. Наличие в организме пациента хронического воспаления (на что указывают ключевые слова *гломерулонефрит, альбуминурия, холестаз, атеросклероз*) стимулирует более быстрое усиление синтеза провоспалительных цитокинов (GO:1900017), в том числе *ИЛ-1* (GO:0004909, GO:0004908), *CCL2* (GO:0035715), *ИЛ-6* (GO:0070104), *интерферона- γ* (GO:1902715), что усиливает адгезию и активацию лейкоцитов (GO:0050902), распадение *гранул тучных клеток* (GO:0042629).

В соответствии с построенной нами картой на рис. 1 эти процессы регулируются сигнальными каскадами *mTOR* (GO:0031929), *NF- κ B* (GO:1901222) и *метаболизма простагландина* (GO:0006693). При нарушении регуляции указанных каскадов происходит лавинообразное формирование этих процессов, в результате которого и образуется «*цитокиновый шторм*».

Нарушения регуляции этих сигнальных каскадов происходят при дефицитах *цинка* (GO:0071294), *витамина А* и других *ретиноидов* (GO:0071300), *витамина В₃* (витамин РР, GO:0033552). Регуляция может улучшаться под воздействием *полифенольных нутрицевтиков ресвератрола* (GO:1904638) и *куркумина* (GO:1904644). *Регулирование сигнального каскада NF- κ B* (GO:1901222) может осуществляться посредством таких нутрицевтиков, как *глюкозамина сульфат* (ГС) и *хондроитина сульфат* (ХС) (Лиля А.М. и др., 2017).

Стратегически важным в терапии и профилактике COVID-19 является компенсация коморбидных патологий (кластер II), многие из которых связаны с хроническим воспалением. Кроме очевидной симптоматики вирусной пневмонии (J12.9 «*Вирусная пневмония, сухой кашель, одышка, нарушения обоняния*», J96.0 «*Острая респираторная недостаточность*»), более тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с *кардиомиопатиями, миопатиями, ожирением, диагнозами I10 «Эссенциальная гипертензия», I51.9 «Болезнь сердца неуточненная, сахарный диабет»* (E10–E14 по МКБ-10) и неврологической симптоматикой (*гипералгезия, усталость, тревожность, обыкновенная мигрень*).

Эти процессы патофизиологически взаимосвязаны с факторами воспаления (GO:0001692 *Метаболизм гистамина*, GO:0042095 *Биосинтез интерферона- γ* , GO:0043418 *Катаболизм гомоцистеина*, GO:0004972 *NMDA-рецепторы*), в том числе с факторами, сконцентрированными в кластере I. Снижение избыточного хронического воспаления может

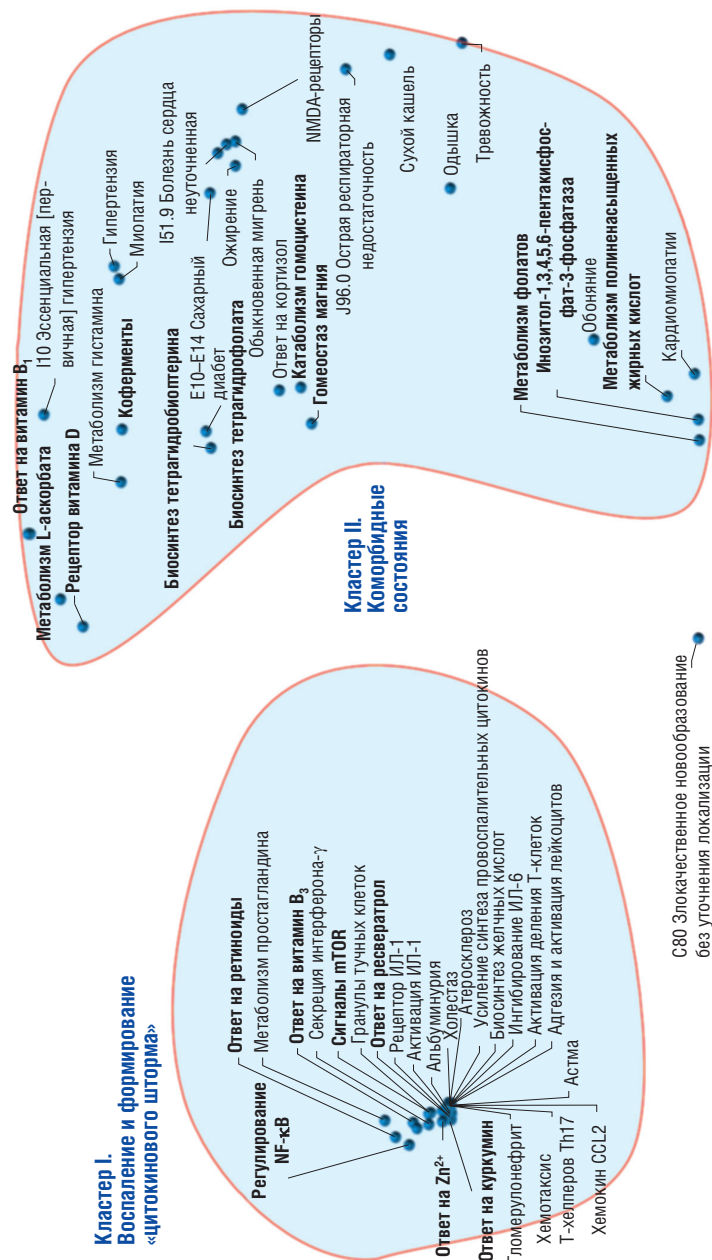


Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярной патофизиологии COVID-19. Расстояние между точками, соответствующими терминам, обратно пропорционально совместности встречаемости терминов в исследованной выборке публикаций (чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов). Приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы, синдромы и соответствующие биологические процессы. Биологические активности по международной номенклатуре GO (Gene Ontology) приведены на рисунке без кодов (см. коды в тексте)

осуществляться посредством производных *кортизола* (GO:0051414), *салицилатами* (GO:0009751), повышения обеспеченности такими микронутриентами, как *фолаты* (GO:0046654, GO:0009396), *витамин D* (GO:0008434), *витамин B₁* (GO:0010266), магний (GO:0010961), *омега-3 полиненасыщенные кислоты* (GO:0033559), *инозитол* (GO:0030351) и *L-аскорбат* (GO:0019852).

Таким образом, в результате проведенного анализа по методологии «больших данных» были выделены наиболее информативные *термины, достоверно отличающие публикации по COVID-19 от публикаций по другим коронавирусам*. Далее последовательно рассмотрены:

- особенности клинического течения COVID-19;
- взаимосвязи COVID-19 и хронических коморбидных патологий;
- молекулярные механизмы иммунного ответа на коронавирусы;
- «цитокиновый шторм»;
- молекулярная биология вируса SARS-CoV-2;
- подходы к фармакотерапии COVID-19;
- результаты протеомного анализа микронутриентзависимых белков противовирусной защиты;
- роли важнейших «противовирусных» микронутриентов — цинка, магния и витаминов D и C;
- роли цинка, магния и витамина D в компенсации коморбидных патологий;
- взаимосвязи между микронутриентами и психологическими последствиями COVID-19.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Анализ 72 314 случаев заболеваний в Центре по контролю и предотвращению заболеваний КНП показал, что в 87% случаев заболевшие были в возрасте от 30 до 79 лет и только 2% — дети и подростки (Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, данные на 11.02.2020). В США более 30% пациентов — пожилые люди старше 65 лет, и именно эта подгруппа пациентов формирует 80% летальных исходов среди пациентов с COVID-19 (CDC COVID-19 Response Team, 2020). По неопубликованным российским данным, 50% пациентов с COVID-19 моложе 40 лет (зачастую страдающих избыточной массой тела).

В отличие от ранее известных коронавирусов, вызывающих атипичную пневмонию (SARS-CoV, MERS-CoV), SARS-CoV-2 характеризуется более высокой контагиозностью и большей скоростью распро-

странения в популяциях (Meo S.A. et al., 2020). Типичными *симптомами* COVID-19 являются:

- лихорадка (температура более 37,5 °С, отмечена у 88,7% пациентов);
- кашель (67,8%);
- одышка (18,7%);
- миалгия или артралгия (14,9% случаев);
- головная боль (13,1%);
- симптомы гастроэнтерита, включающие диарею, тошноту и рвоту.

В отличие от сезонного гриппа, гораздо реже встречаются боль в горле (13,9%) и заложенность носа (4,8%) (Guan W.J. et al., 2020). SARS-CoV-2 также характеризуется нейроинвазивным потенциалом (в частности, ствола головного мозга) (Li Y.C. et al., 2020). Однако COVID-19 опасен не столько описанными выше клиническими проявлениями, сколько осложнениями, повышающими риск летального исхода (Guan W.J. et al., 2020). Типичными *осложнениями* COVID-19 являются:

- острый респираторный дистресс-синдром (17–29%);
- аритмии (7–12%);
- острая дыхательная недостаточность (8%);
- острая почечная недостаточность (7%);
- сепсис (до 8%).

У 71% погибших от COVID-19 установлено диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Известные *особенности компьютерной томографии (КТ) и рентгенографии легких* при COVID-19 включают двусторонние помутнения типа «матовое стекло» с распределением главным образом в нижних долях и правой средней доле, утолщение перегородки, бронхоэктазию, утолщение плевры и субплевральное поражение (Salehi S. et al., 2020; Sun D. et al., 2020) — рис. 2. У некоторых пациентов картина поражений легких вследствие COVID-19 соответствовала пневмониту.

Характерные для COVID-19 нарушения структуры тканей легких и тяжелое течение инфекции были ассоциированы со сниженной оксигенацией ($p < 0,001$), наличием коморбидных состояний (у 28,8% обследованных), более частой встречаемостью лихорадки, кашля, головной боли, более высокими уровнями общего билирубина, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), С-реактивного белка (СРБ) (Zhang X. et al., 2020).

Очень важно заметить, что течение COVID-19 зачастую связано не только с очевидными нарушениями дыхательной системы, но и с *дисфункцией других систем органов*. Инфекция COVID-19 ассоциирована с повышением уровней маркеров *дисфункции печени* [аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), альбумина,

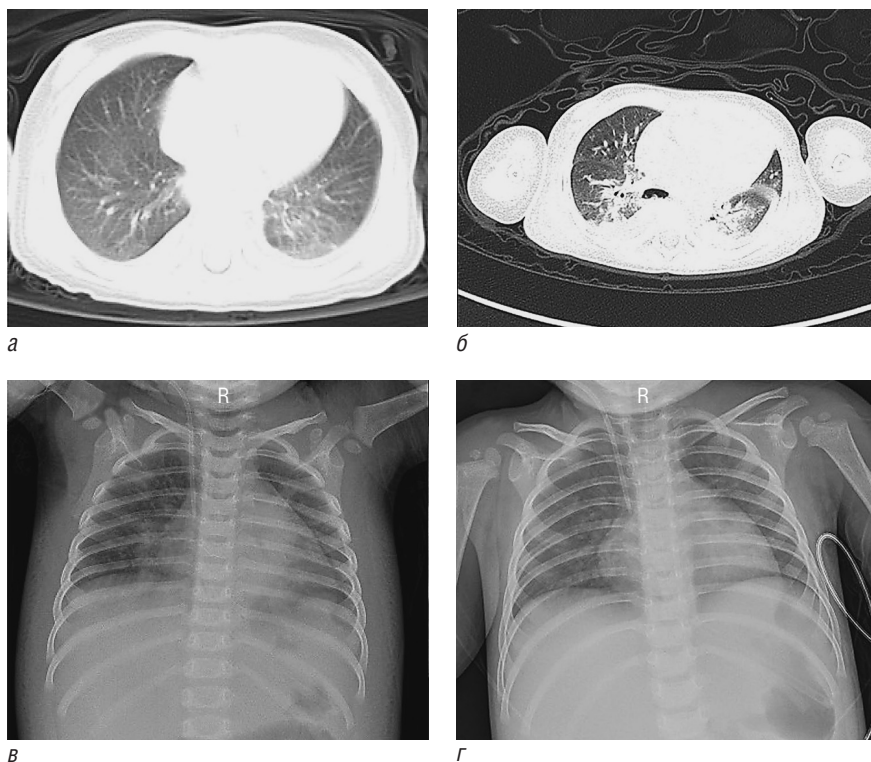


Рис. 2. Пример рентгенограммы и компьютерной томограммы грудной клетки в прогрессии COVID-19: *а* — небольшие теньевые уплотнения и плевральный выпот (04.02.2020); *б* — непрозрачные участки типа «матового стекла», консолидация теней (09.02.2020); *в* — дальнейшее прогрессирование поражений (12.02.2020); *г* — улучшение по рентгенограмме (Sun D., 2020)

билирубина) (Liu C., 2020), которые также ассоциированы с более тяжелым течением пневмонии и с клиническими проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, рвота, диарея) (Jin X., 2020).

Оксигенация крови — степень наполненности крови кислородом, оцениваемая посредством измерения парциального давления кислорода (p_aO_2), содержания кислорода в артериальной крови (C_aO_2) и степени сатурации крови кислородом (SaO_2). Пульсоксиметры позволяют неинвазивно оценить параметр SaO_2 , значение которого в норме составляет 95–98%. Значения $SaO_2 < 90\%$ соответствуют прогнозу тяжелого течения COVID-19.

Пациенты с COVID-19 характеризуются *выраженными нарушениями коагуляционного профиля крови*. Прокоагулянтные нарушения профиля свертываемости крови (повышение уровней D-димера, продуктов деградации фибрина) ассоциированы с более высоким риском смертности от COVID-19 (Tang N. et al., 2020). Более высокие уровни плазмينا соответствуют усилению фибринолиза и повышению уровней D-димера при тяжелом течении COVID-19. Заметим, что повышенные уровни плазмينا и плазминогена являются биомаркерами повышенной восприимчивости к SARS-CoV-2, так как протеаза плазмин может «разрезать» соответствующий сайт S-белка SARS-CoV-2, что повышает вирулентность (Ji H.L. et al., 2020).

В исследовании, проведенном в госпитале Уханьского университета, сравнивали данные пациентов с инфекцией ($n=94$, где n — число пациентов) и здоровых участников из группы контроля ($n=40$). На фоне COVID-19 были установлены сниженные уровни антитромбина ($p < 0,001$), более короткое тромбиновое время, повышенные уровни D-димера, фибриногена, фибрина и продуктов деградации фибрина. При этом уровни D-димера и продуктов деградации фибрина были тем выше, чем тяжелее было течение инфекции (Han H., 2020). Очевидно, что *если до инфицирования COVID-19 у пациента уже сформировался прокоагуляционный профиль крови, то он будет существенно утяжелять течение инфекции*.

Вследствие вовлечения легких у достаточно большого числа пациентов падает *оксигенация крови*. Анализ данных пациентов с COVID-19 из Уханя ($n=69$) показал, что уровень сатурации крови кислородом (SpO_2) менее 90% был ассоциирован с большим числом коморбидных состояний, более высокими уровнями ИЛ-6, ЛДГ, СРБ и высокой смертностью (5 из 5 пациентов) (Wang Z. et al., 2020). С риском смертности ассоциированы более высокий индекс массы тела (ИМТ) (88% ИМТ > 25 кг/м²), сниженный индекс оксигенации крови ($p < 0,001$) и повышенные уровни молочной кислоты в крови ($p < 0,001$) (Peng Y.D., 2020).

ВЗАИМОСВЯЗЬ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 С КОМОРБИДНЫМИ ПАТОЛОГИЯМИ

Выше мы описали взаимосвязи COVID-19 со снижением оксигенации крови, повышением коагуляции крови, стремительным, лавинообразным развитием воспалительных реакций, нарушениями функции печени и др. Эти взаимосвязи особенно выражены при наличии у пациента одновременно нескольких заболеваний, которые повышают риск быстрой прогрессии, тяжелого течения и летального исхода при инфекции

COVID-19. Факторы риска смертности от COVID-19 включают наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета 2-го типа (СД2), ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярных патологий (Madjid M., 2020). Среди пациентов с COVID-19 на фоне СД2 чаще отмечаются критические состояния, требующие вмешательства реаниматологов (Ma W.X., Ran X.W., 2020).

Очевидно, что именно наличие у пациента хронических коморбидных патологий является патофизиологическим объяснением более тяжелого течения COVID-19 у пожилых пациентов. Например, в многоцентровом китайском исследовании ($n=280$) доля пациентов старше 65 лет достоверно выше среди тяжелых случаев (59%), чем у пациентов с легким течением инфекции (10,2%; $p < 0,05$). При этом 85,5% пациентов с тяжелым течением COVID-19 также имели СД или стенокардию, которые встречались в 7–10 раз чаще ($p=0,042$), чем у пациентов с легкой формой COVID-19 (Wu J. et al., 2020).

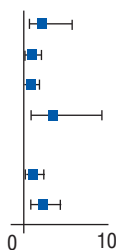
Анализ когорты пациентов ($n=1590$) из 575 госпиталей КНР с лабораторно подтвержденным SARS-CoV-2 показал, что 25% пациентов имели *по крайней мере одну* коморбидную патологию (АГ — 16,9% пациентов или СД2 — 8,2%). Риск при наличии одного коморбидного состояния повышался в 1,8 раза (ОШ 1,79; 95% ДИ 1,16–2,77), при наличии двух и более — в 2,6 раза (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,61–4,17) (Guan W.J. et al., 2020) (рис. 3). Факторами риска тяжелого течения COVID-19 являлись:

- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (ОШ 2,68; 95% ДИ 1,42–5,03);
- СД2 (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,03–2,45);
- АГ (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,07–2,32);
- опухолевые заболевания (ОШ 3,50; 95% ДИ 1,60–7,64).

Здесь отметим, что сниженные уровни магния в сыворотке крови ($-0,05$ ммоль/л) являются независимым предиктором повторной госпитализации вследствие ХОБЛ. При этом вакцинация против гриппа существенно не влияла на необходимость повторной госпитализации (Bhatt S.P. et al., 2008).

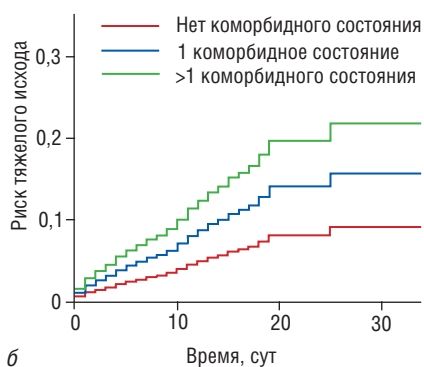
Метаанализ восьми клинических исследований пациентов с COVID-19 ($n=46\,248$) подтвердил, что наиболее распространенными коморбидными состояниями были АГ (17%), СД2 (8%), ИБС (5%), заболевания легких и/или бронхов. *Коморбидные состояния соответствовали увеличению риска тяжелого течения инфекции COVID-19:* АГ — в 2,4 раза (95% ДИ 1,5–3,8), респираторные заболевания — в 2,5 раза (95% ДИ 1,8–3,4), ИБС — в 3,4 раза (95% ДИ 1,88–6,22) (Yang J. et al., 2020).

Предиктор	ОШ	95% ДИ	<i>p</i>
Коморбидные состояния			
ХОБЛ	2,681	(1,424–5,048)	0,002
СД2	1,586	(1,028–2,449)	0,037
АГ	1,575	(1,069–2,322)	0,022
Опухоли	3,501	(1,604–7,643)	0,002
Число коморбидностей			
1	1,789	(1,155–2,772)	0,009
2 и более	2,592	(1,611–4,171)	<0,001



а

Рис. 3. Риск тяжелого течения/исхода COVID-19 при наличии различных коморбидных состояний: *а* — предикторы: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; АГ — артериальная гипертензия; *б* — сравнение риска в динамике



б

Типичные предикторы тяжелого течения COVID-19 (российский опыт):

- сниженная оксигенация крови ($\text{SaO}_2 < 90\%$);
- повышенные уровни D-димера (> 500 нг/мл);
- повышенные уровни СРБ (> 5 мг/л);
- повышенные уровни ферритина (возрастные нормы);
- низкие уровни гемоглобина (< 120 г/л);
- лимфопения (< 1000 кл./мкл);
- сниженные уровни Т-лимфоцитов CD4^+ (< 400 кл./мл) и CD8^+ (< 200 кл./мл).

Детальные клинические исследования китайских медиков показали, что характерными предикторами тяжелого течения инфекции COVID-19 являются одышка, лимфопения, гипоальбуминемия, повышенные уровни АЛТ, ЛДГ, маркера коагуляции D-димера, маркеров воспаления СРБ, ферритина, интерлейкинов ИЛ-2R, -6, -10 и фактора некроза опухоли- α (ФНО α) (Chen C. et al., 2020). Абсолютное количество CD4^+ и CD8^+ Т-лимфоцитов было заметно меньше в тяжелых случаях (CD4^+ : 294 млн/л, легкое течение — 640,5 млн/л; CD8^+ : 89,0 млн/л, легкое течение — 254 млн/л) (Chen G. et al., 2020).

Информация о наличии у пациента хронических коморбидных состояний особенно важна для минимизации риска летального исхода. Сравнительный анализ данных пациентов, которые выздоровели после COVID-19 ($n=116$), и данных пациентов, скончавшихся в результате инфекции ($n=109$), показал, что смертность была ассоциирована с наличием коморбидных патологий. Среди умерших от COVID-19 коморбидные патологии были найдены у 72,5%, а среди излечившихся — только у 41,5% ($p < 0,001$). Грозным признаком тяжелого течения COVID-19 являлось раннее появление одышки (70,6%, излечившиеся — 24,7%; $p < 0,001$). Одышка и смертность у умерших от COVID-19 были ассоциированы со сниженным уровнем насыщения кислородом крови (в среднем 85%), в то время как у излечившихся оксигенация крови была в пределах нормы (в среднем 97%; $p < 0,001$). У пациентов, умерших от COVID-19, отмечены более высокий воспалительный фон (повышенные уровни лейкоцитов и СРБ в крови), вероятные повреждения печени (повышенные уровни АСТ, АЛТ) и почек (повышенный креатинин) (Deng Y. et al., 2020).

Клиническая характеристика пациентов, умерших от COVID-19 в госпитале г. Ухань ($n=113$), показала, что с *повышенным риском летального исхода* были ассоциированы одышка (62%), боль в груди (49%), АГ (48%), нарушения сознания (22%) и СД2 (14%). Лабораторные анализы умерших от COVID-19 указали на повышенную частоту встречаемости лейкоцитоза — повышенных уровней лейкоцитов (50% умерших и только 4% выживших), лимфопении — пониженных уровней лимфоцитов (91%), повышенные уровни маркеров повреждения печени (АЛТ, АСТ), почек (креатинина, креатининкиназы), сердца (ЛДГ, сердечного тропонина I, натрийуретического пептида) и прокоагулянтный профиль крови (повышение уровней D-димера). С летальным исходом были достоверно ассоциированы острый дыхательный дистресс (100%), сепсис (100%), острое повреждение миокарда (77%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (49%), алкалоз крови (40%), гиперкалиемия (37%), острое повреждение почек (25%) и гипоксическая энцефалопатия (20%) (Chen T. et al., 2020).

У 20% пациентов, умерших от COVID-19, обнаружены те или иные *повреждения миокарда*. У этих 20% пациентов в анамнезе чаще встречались АГ и СД2, отмечались более высокие уровни воспаления (лейкоцитоз, повышенный СРБ), гибели клеток (повышенные креатинкиназа, креатинин, АЛТ), «стекловидные» изменения на магнитно-резонансной томографии легких, характерные для тяжелых форм COVID-19. При жизни эти пациенты с повреждениями миокарда чаще находились на

ИВЛ (46,3%; контроль — 3,9%; $p < 0,001$), у них чаще отмечались повреждения почек (8,5%; контроль — 0,3%; $p < 0,001$), нарушения электролитного баланса (15,9%; контроль — 5,1%; $p = 0,003$) и нарушения свертывания крови (7,3%; контроль — 1,8%; $p = 0,02$). Повреждения миокарда были ассоциированы с существенно более высокой смертностью (51,2%; контроль — 4,5%; $p < 0,001$) (Shi S. et al., 2020).

Даже у детей, заболевших COVID-19, сопутствующие заболевания отягощали течение инфекции. Например, в исследовании детей от 2 мес до 15 лет с тяжелой формой COVID-19, ПЦП-подтвержденным SARS-CoV-2 и с типичными изменениями на рентгенограмме легких инфекция сопровождалась так называемым «цитокиновым штормом» (см. следующий раздел) и дисфункцией многих органов, в том числе печени и почек; могла наблюдаться и более тяжелая коморбидная патология (острый лейкоз и др.) (Sun D. et al., 2020). Результаты наших предыдущих исследований позволяют утверждать, что хроническое воспаление и сочетанная дисфункция многих органов характерны для пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (нДСТ). Помимо генетических факторов, причинами хронического воспаления и нДСТ являются хронические полинутриентные дефициты, формирующиеся еще с дородового периода (см. наше руководство «Микронутриенты и репродуктивное здоровье», 2019, и оригинальные статьи).

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУННОГО ОТВЕТА НА КОРОНАВИРУСЫ И «ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ»

К развитию острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) приводят около 200 возбудителей (вирус парагриппа, гриппа, аденовирусы, RS-вирусы, риновирусы, герпесвирусы, вирусы Коксаки, коронавирусы и др.). Острая фаза воспаления при респираторно-вирусной инфекции сопровождается отеком слизистой оболочки носа и бронхов разной степени выраженности. У пациентов с неблагоприятным аллергическим фоном происходит усиленный выброс гистамина, брадикинина и других медиаторов аллергического воспаления из тучных клеток слизистых оболочек бронхов и из базофилов крови.

Течение инфекции COVID-19 осложнено тем, что описанные выше процессы протекают в более острой форме, нежели при обычной ОРВИ или при гриппе. Для SARS-CoV-2 характерен так называемый «цитокиновый шторм» — лавинообразное повышение уровня многочисленных маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИФН γ и др.), которое сопровождается