

ISSN 1561-9125

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ГЕРОНТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

№ 6 2020
Том Vol. 33

Вспехи ГЕРОНТОЛОГИИ

Advances in Gerontology

**COVID-19: геронтологический
и социальный аспекты**

**Патогенез, диагностика
и клиническая картина
ассоциированных с возрастом
заболеваний**

**Профилактика и терапия
в гериатрии**



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

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, «инфodemией», 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 «позитивной 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 виropорином, 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) *TMPRSS2* активирует *RBD*, расщепляет рецептор *ACE-2* и обеспечивает проникновение *SARS*↔*CoV* в клетки. В свою очередь, этот процесс тоже протекает в два этапа: 1) *TMPRSS2* действует на фрагмент *S2*, облегчая слияние вируса с клеточной мембраной; 2) *TMPRSS2* 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 секретируемый 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 относится 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 теломера 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 С-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, имунотромбоз 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 принимались 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. Geriatr. 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 // BioXiv. 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., Whitley 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., Silvín 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. 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. Vol. 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 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