



Л.Д. Тодоріко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Проблемні питання патогенезу запальної реакції та перебігу коронавірусної інфекції

Мета роботи — виконати аналіз та систематизацію даних літератури щодо питання патогенезу запальної реакції та клінічного перебігу коронавірусної інфекції, зумовленої SARS-CoV-2.

Матеріали та методи. Було використано доступ до повнотекстових і реферативних баз даних за пошуковим запитом «coronavirus», «COVID-19», «SARS-CoV-2» та проведено їхнє систематичне оцінювання. Отримано найповнішу базу доступних літературних джерел (близько 70) з молекулярної патофізіології COVID-19.

Результати та обговорення. Дослідження показало, що біомедичні терміни, які асоціюються з COVID-19/SARS-CoV-2, формують кілька кластерів: кластер 1 — це запалення і формування цитокінетичного шторму; кластер 2 — патофізіологічне обґрунтування лікування коронавірусної інфекції; кластер 3 — коморбідні стани.

Аналіз даних кластера 1 показав, що на сьогодні однією з найцікавіших робочих гіпотез є модель брадикінінового шторму. Ця гіпотеза здатна пояснити мультисимптомність COVID-19, включаючи деякі із найдивніших його виявів.

Суть теорії брадикініну полягає в тому, що коли вірус починає впливати на регуляцію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) через активацію ангіотензин-перетворювального ферменту другого типу, він примушує механізми, які регулюють рівень брадикініну, виходити з ладу. Рецептори брадикініну повторно сенсibiliзуються, і організм також припиняє ефективно розщеплювати брадикінін. АПФ розщеплює брадикінін, але коли вірус пригнічує його активність, він не може працювати з такою самою ефективністю. Кінцевим результатом такого дисбалансу є викид надмірної кількості брадикініну внаслідок масового нестримного накопичення його з формуванням феномену — брадикінінового шторму. Згідно з гіпотезою брадикініну, власне цей варіант шторму є відповідальним за поліморбідність клінічної картини та смертельні ефекти, спричинені COVID-19.

Висновки. Брадикінінова гіпотеза розвитку системної запальної реакції при ураженні вірусом SARS-CoV-2 представляє модель, яка сприяє кращому розумінню патогенезу та перебігу COVID-19 і додає новизни даним, які вже є відомими. Вона прогнозує майже всі відомі на сьогодні симптоми і пропонує якісні методи лікування хвороби. Аналіз оброблених даних літератури кластера 2, присвяченого патофізіологічному обґрунтуванню лікування коронавірусної інфекції, вивів на роль вітаміну D як нутрієнта, що бере участь у регуляторних процесах за участі РААС.

Ключові слова

Коронавірусна інфекція, системне запалення, гіпотеза брадикінінового шторму, вітамін D.

Уже понад рік інтенсивно вивчаються епідеміологічні, патогенетичні та клінічні особливості перебігу такого захворювання, як COVID-19, спричиненого дією SARS-CoV-2 [5, 12]. Активно розробляються і стрімко впроваджуються нові лікарські засоби, медичні технології та клінічні настанови його профілактики і лікування [14, 24].

До сьогодні найпоширенішим клінічним виявом коронавірусної інфекції, що вимагає інтенсифікації лікування і може мати несприятливий прогноз, залишається двобічна пневмонія (вірусне дифузне альвеолярне пошкодження з мікроангіопатією) [21]. У 3–4 % таких пацієнтів може розвиватися гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) [11]. У частини хворих розвивається гіперкоагуляційний синдром з тромбозами і тром-

боемболіями, формується системна запальна реакція з ураженням практично всіх органів та систем (центральної та периферичної нервової, травної, ендокринної та імунної системи, міокарда, нирки, печінка), можливим є розвиток сепсису і септичного шоку [3, 27, 44, 51].

Близько року тому у списку пріоритетних проєктів ВООЗ для досліджень та розробок були лише три патогени: коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS; SARS-CoV), коронавірус респіраторного синдрому Близького Сходу (MERS; MERS-CoV), мікобактерії туберкульозу [3, 5, 7, 46]. У січні 2020 р. SARS-CoV-2, який є причиною COVID-19, було додано до списку пріоритетів. ВООЗ 11.03.2020 р. оголосила пандемію нового небезпечного захворювання — COVID-19, який виділяється з-поміж інших інфекційних захворювань як масштабом своєї глобальної дії, так і очевидною випадковістю безлічі його симптомів [42, 54]. Як засвідчив уже більше ніж річний досвід, коронавірусна інфекція на сьогодні — це марафон, а не спринтерський забіг.

Особливостями коронавірусної інфекції є те, що вона легко поширюється і, як показує вже набутий досвід, не має вираженої сезонності перебігу [1, 45]. Небезпека при інфікуванні SARS-CoV-2 полягає у високій контагіозності при тривалому інкубаційному періоді, а якісною особливістю є те, що безсимптомні пацієнти є найбільшими поширювачами інфекції. Прогнозовано оптимістичним залишається факт, що більшість інфікованих переносять захворювання в легкій формі. Однак, за останніми статистичними даними, що нещодавно було оприлюднено, приблизно у 5 % пацієнтів із симптомами COVID-19 розвиваються пневмонії з тяжким перебігом і високим показником смертності в цій групі [29].

Особливістю перебігу пневмонії при COVID-19 часто є невідповідність ступеня тяжкості пневмонії суб'єктивним відчуттям пацієнта, особливо на початку захворювання [22, 42]. До прикладу, у пацієнта неуразженими, за даними комп'ютерної томографії (КТ), залишилися лише верхівки легень, сатурація крові до 70 %, а пацієнт не відчуває задишки у стані спокою (тільки при фізичному навантаженні) і на початку захворювання не вбачає потреби в негайній госпіталізації та інтенсивній терапії.

Ураження легень при COVID-19, на думку багатьох фахівців, — це не просто вірусно-бактерійна пневмонія, а швидше за все дифузне захворювання паренхіми легень з виявами інтерстиційного пневмоніту, асоційованого з вірусом SARS-CoV-2 як пускового чинника [43].

У більшості випадків тяжкий перебіг коронавірусної інфекції характеризується масивним

інтерстиційним пневмонітом у поєднанні з легневим судинним мікротромбозом [35, 47]. Дотичним підтвердженням таких висновків є типова клінічна картина, типоспецифічні лабораторні маркери з порушенням гемостазу та специфічна рентгенологічна картина з акцентом на патерні ураження легень, як при легневому мікротромбозі (розвиток тромботичного процесу) [47]. Ще одним доказом є доведена ефективність гормональної терапії (дексаметазон, метилпреднізолон) та внутрішньовенного імуноглобуліну при лікуванні тяжких форм пневмоній [51].

Які фактори є тригерами формування тяжких пневмоній навіть у пацієнтів з груп ризику, чітко встановити дотепер ще складно, однак винятковою є специфічна імунна відповідь на вірус SARS-CoV-2 та реакція системи гемостазу на специфічне ушкодження власною імунною системою [52].

Така специфіка може бути генетично зумовленою, тому маркером тяжкого перебігу є високий рівень D-димеру, підвищення рівня якого корелює з тяжкістю перебігу коронавірусної пневмонії при SARS-CoV-2 [30]. В окремих випадках, як описано в наукових виданнях [17], великий відсоток ураження паренхіми легень не завжди корелює з тяжкістю перебігу та ступенем дихальної недостатності. Усе залежить від варіанта клінічного перебігу, типу та характеру ураження паренхіми легень (наявність специфічних та неспецифічних рентгенологічних змін, клінічних виявів інших супутніх факторів, на основі яких і було створено рентгенологічну класифікацію (CO-RADS)). Площа ураження може бути великою, а перебіг легким, і навпаки, в інших випадках з подібною за величиною площею ураження є можливим тяжкий перебіг захворювання.

Нещодавно було виявлено нову мутацію коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 (16–18.10.20 р.; м. Транхейм, Норвегія) [40]. Властивості цієї мутації коронавірусної інфекції науковці наразі не можуть визначити остаточно. Однак характерною її особливістю є те, що заразитися коронавірусною інфекцією стало легше — не обов'язково через тісний контакт одне з одним.

Одним з нових симптомів коронавірусної інфекції є погіршення слуху. Британські дослідники відмітили, що в результаті SARS-CoV-2 дехто з пацієнтів втратив слух [33].

Отже, на сьогодні має місце безліч теорій щодо розвитку запальної реакції, спричиненої дією SARS-CoV-2. Інтенсивний дослідницький попит власне з цього питання, зумовлений необхідністю призначення адекватного лікування, що дало б змогу зменшити ризик формування тяжкого

перебігу, ускладнень та негативного прогнозу, і зумовлює актуальність проведеного нами літературного пошуку серед найновітніших наукових джерел.

Мета роботи — виконати аналіз та систематизацію найновітніших даних літератури щодо питання патогенезу запальної реакції та клінічного перебігу коронавірусної інфекції, зумовленої SARS-CoV-2.

Матеріали та методи

Дослідження виконано за період травень—грудень 2020 р. Як основне джерело досліджень використано цифровий доступ до таких повнотекстових і реферативних баз даних, як: єдиний інформаційний базовий пакет EBSCO; найбільша в світі єдина реферативна база даних і наукометрична платформа Scopus; вільно доступна пошукова система Google Scholar; MEDLINE with Full Text; MEDLINE Complete; Dyna Med Plus; EBSCO eBooks Clinical Collection; реферативна наукометрична база даних наукових публікацій проекту Web of Knowledge компанії Thomson Reuters — Web of Science Core Collection WoS (CC); статистичні дані МОЗ України та Центру громадського здоров'я; SCIE (Science Citation Index Expanded); SSCI (Social Science Citation Index); онлайн-база Національної наукової медичної бібліотеки України; ANCI (Artand Humanities Citation Index).

Пошук також охопив репозиторії препринтів відкритого доступу, оскільки багато наукових видань стосовно нової коронавірусної інфекції є доступними тільки там, оскільки час від початку пандемії є нетривалим. Пошук виконувався за пошуковим запитом «coronavirus», «COVID-19», «SARS-CoV-2». На першому етапі було ідентифіковано увесь доступний до 30 жовтня 2020 р. масив видань наукової літератури з теми коронавірусної інфекції. Наступний етап із застосуванням системного топологічного і метричного комп'ютерного аналізу отриманих даних — виділення найбільш інформативних за темою рубрик, чітко асоційованих із COVID-19/SARS-CoV-2. Як результат отримано найбільш повну базу доступних літературних джерел (близько 70) з молекулярної патофізіології COVID-19.

Результати та обговорення

Результати проведеного аналізу щодо молекулярної патофізіології COVID-19 показав, що біомедичні терміни, які асоціюються з COVID-19/SARS-CoV-2, формують кілька кластерів: кластер 1 — це запалення і формування цитокінового шторму; кластер 2 — патофізіологічне обґрунту-

вання лікування коронавірусної інфекції, кластер 3 — коморбідні стани.

Аналіз даних 1-го кластера підтвердив інформацію, що SARS-CoV-2 — оболонковий вірус з одноланцюговою РНК позитивною полярністю, що належить до сімейства *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus* [3, 9, 47]. Генетична послідовність SARS-CoV-2 подібна до послідовності SARS-CoV, щонайменше на 79 %. Генетичний аналіз понад 50 тис. геномів SARS-CoV-2, отриманих у результаті секвестрування, дає змогу виділити окремі генетичні групи збудника, часто пов'язані з його циркуляцією в певних географічних регіонах світу [7, 31]. Разом з тим швидкість еволюційних змін вірусу невисока. Зокрема вона суттєво нижча, ніж у вірусів сезонного грипу. Крім того, різні генетичні групи зараз не відрізняються між собою за своїми патогенними властивостями. Віруси SARS-CoV, SARS-CoV-2 і MERS-CoV є високопатогенними і тому віднесені до II групи патогенності [21, 34].

На сьогодні результатами численних досліджень встановлено, що основними вхідними воротами для SARS-CoV-2 є епітелій верхніх дихальних шляхів (ВДШ), епітеліальна вистілка шлунка і кишечника, ниркового апарату [10, 34, 50].

Початковий етап зараження характеризується проникненням вірусу в клітини-мішені, що мають на своїй поверхні рецептори до ангіотензин-перетворювального ферменту 2 типу (АПФ2) [30, 34, 37]. Клітинна трансмембранна серинова протеаза типу 2 (ТСП2) сприяє зв'язуванню вірусу з АПФ2, активуючи його S-протеїн, необхідний для проникнення SARS-CoV-2 у клітину [13]. Накопичені на сьогодні дані цілої низки досліджень свідчать, що АПФ2 та ТСП2 експресуються на поверхні різного виду клітин органів дихання, стравоходу, кишечника, серця, надниркових залоз, сечового міхура, головного мозку (гіпоталамуса) і гіпофіза, а також ендотелію і макрофагів [23].

Згідно із сучасними уявленнями вже є очевидним, що у тропності вірусу SARS-CoV-2 до клітин організму-хазяїна відіграє шиноподібний білок S, який має два домени (S1 і S2) [16, 49]. Як встановлено американськими та польськими дослідниками, процес реплікації коронавірусу у ВДШ з подальшим розмноженням відбувається через використання так званих «молекулярних ножиць» — ферменту SARS-CoV-2-PLpro, без якого він не може розмножуватися і відключати білки людини, важливі для імунної відповіді, про що і повідомляється в авторитетних виданнях [7, 43]. Фермент SARS-CoV-2-PLpro стимулює вивільнення білків, які необхідні для реплікації вірусу, та пригнічує цитокіни і хемокини — моле-

кули, які відіграють роль сигналів для активації імунної системи. Фермент розрізає убіквітин і ISG15, порушуючи їхні функції. Дослідницька група встановила, що фермент SARS-CoV-2-PLpro можна заблокувати двома інгібіторами — VIR250 і VIR251 [9, 20, 50].

На сторінках цілої низки авторитетних видань [13, 20, 28] подано результати ретроспективного когортного дослідження з оцінки показника тяжкості захворювання та поганого прогнозу при коронавірусній інфекції. Показано пряму залежність тяжкості перебігу COVID-19 від інтенсивності та виявів цитокінового шторму, який, як повідомляється в окремих виданнях [13, 21, 49], асоціюється з порушенням синтезу та передачею сигналу інтерферонами типу 1 (IFN-1), проте механізми, за допомогою яких IFN-1 підтримує патогенез захворювання, залишаються недостатньо вивченими [45].

Проведено експериментальне дослідження [20, 27, 43], у якому повідомляється, що дефіцит активності ферментів USP18, USP18 та USP15 під час вірусної інфекції призводить до неконтрольованої тяжкої патологічної імунної відповіді, що характеризується гематологічними порушеннями, посиленням синтезу цитокінів (ЦК), збільшенням проникності судин легень та може закінчитися смертю. Відсутність USP18 у миєлоїдних клітинах імітувала патологічні вияви, що спостерігались у мишей USP18 або USP18C61A, які залежали від USP15. Продемонстровано, що переривання ланцюга ISGylation/deISGylation збільшує позаклітинний рівень ISG15, що супроводжується активацією нейтрофілів та запального процесу в легенях. Як підсумок, дослідники констатують, що ферментативна функція USP18 має вирішальне значення для регулювання позаклітинного вивільнення ISG15, надмірна кількість якого супроводжується зміною диференціації нейтрофілів, посиленням синтезу ЦК та зростанням смертності в динаміці перебігу вірусної інфекції. Більше того, наведені дослідниками результати свідчать про те, що позаклітинний ISG15 може спричинити варіант запалення, який може бути як потенційним предиктором прогнозу захворювання, так і терапевтичною мішенню під час важкого перебігу респіраторних вірусних інфекцій [37, 42, 47].

Варто наголосити, що перелічені вище сполуки розпізнають тільки коронавірусний білок і не реагують на інші подібні білки в організмі людини.

Отже, інфекція COVID-19 починається з моменту проникнення вірусу в організм через рецептори до АПФ2 слизової оболонки носа (таких рецепторів там багато). Процес реплікації вірусу у ВДШ може супроводжуватися характер-

ними симптомами з різною варіабельністю виявів (катаральні симптоми, біль у горлі, лихоманка різної інтенсивності, слабкість) або мати безсимптомний перебіг [24]. На цьому етапі вірусологічне дослідження здебільшого може бути позитивним.

Однак найцікавіше у клінічному перебігу настає, коли вірус SARS-CoV-2 стверджується в організмі, оскільки вірус стрімко поширюється та генералізується, проникаючи у клітини інших систем та органів, де також є рецептори до АПФ2 (епітелій нирок, стравоходу, сечового міхура, клубової кишки, серця, судин центральної нервової системи), а також вони є ко-рецептором для поглинання поживних речовин епітеліальними клітинами кишечника та містяться на альвеолах 2 типу в легенях [23, 36, 41, 48]. Імовірно, це пояснює мультисимптомність і варіабельність клінічних виявів при цьому захворюванні від початку розвитку до маніфестації клінічної картини з персоніфікованими ознаками, які, можливо, є генетично детермінованими, що суттєво утруднює ранню діагностику.

Аналіз доступних наукових джерел показав, що на сьогодні однією з найцікавіших робочих гіпотез, яка ґрунтується на обробленні величезного масиву даних, отриманих під час забору матеріалу для проведення полімеразно-ланцюгового дослідження (ПЛР), із застосуванням найсучасніших методів обчислювальної системної біології і спроможна в найповнішому об'ємі пояснити варіанти формування тяжких виявів системної запальної реакції при коронавірусній інфекції, є модель брадикінінового шторму (БКШ). Ця гіпотеза здатна пояснити мультисимптомність COVID-19, включаючи деякі із його найдивніших виявів [43, 47, 50].

Бази отриманого масиву різних даних проаналізовано на Summit (другий за потужністю та за швидкістю комп'ютер у світі) та оброблено й опубліковано на сторінках авторитетних видань групою дослідників під керівництвом Данієла Джейкобсона, які є апологетами теорії БКШ, демонструють, що SARS-CoV-2 не обмежується простим зараженням клітин, які вже експресують множинно-чисельні рецептори АПФ2. Вірус також активно захоплює інші системи організму та примушує їх активувати рецептори АПФ2 у тих місцях, де вони зазвичай синтезуються на низькому та середньому рівнях, включаючи легені [23, 31].

Загальновідомим є той факт, що ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС) контролює багато аспектів кровоносної системи, зокрема й рівень брадикініну (БК), завдяки якому відбувається регуляція кров'яного тиску. В умо-

вах, коли вірус починає впливати на регуляцію РААС через активацію АПФ2, механізми, що регулюють рівень БК, починають виходити з ладу [41]. Рецептори БК повторно сенсibiliзуються, і організм також припиняє ефективно його розщеплювати. АПФ зазвичай розщеплює БК, але коли вірус пригнічує його, то він не може працювати так само ефективно. Кінцевим результатом, за словами дослідників, є викид БК унаслідок масового нестримного накопичення його з формуванням феномену — БКШ. Згідно з гіпотезою БК, власне цей варіант шторму зрештою і є відповідальним за багато смертельних ефектів, спричинених COVID-19 [20, 43, 47].

У міру того як БК накопичується в організмі, він різко збільшує проникність судин, тобто судини стають нещільними. Це узгоджується з нещодавно опублікованими клінічними даними інших дослідників, які частіше розглядають COVID-19 у першу чергу як судинне захворювання, а не респіраторне [21, 30].

Однак SARS-CoV-2, як і раніше, має потужний вплив на легені. Дослідники стверджують, що через збільшення проникності кровоносних судин через БКШ легені можуть заповнюватися рідиною. У свою чергу імунні клітини також проникають у легені, спричинюючи і посилюючи запальну реакцію. Потенціюється ексудативний ефект, що може призвести до неконтрольованого ГРДС [11, 27, 30, 37, 46].

Для коронавірусної інфекції досліджено ще один підступний механізм формування альвеолярного набряку. Так, SARS-CoV-2 збільшує продукування гіалуронової кислоти (ГК) у легенях, що має здатність поглинати рідину в об'ємах, які перевищують її масу в 1000 разів. Коли цей ефект поєднується з виходом рідини в легені, то результати виявляються незадовільними — утворюється гідрогель, здатний заповнювати легені. У таких випадках в окремих пацієнтів формується феномен — «дихання через желе» [45]. У рамки цієї гіпотези вписується пояснення, чому апарати ШВЛ виявилися мало-ефективними в лікуванні поширеного SARS-CoV-2, як того очікували на початку епідемії, за прикладом моделі поведінки інших подібних вірусів. Тобто незалежно від того, скільки кисню ви накачаєте в легені, це не має значення, тому що альвеоли в легенях заповнені гідрогелем, як стверджують науковці дослідницької групи Д. Джейкобсона. На їхню думку, легені стають схожими на повітряну кульку з водою. Пацієнти можуть задихнутися навіть за повної підтримки дихання, що і спостерігається нами у тяжких випадках перебігу коронавірусної інфекції на практиці [23, 36, 45].

Гіпотеза БКШ може поширюватися на багато виявів, спричинених SARS-CoV-2, зокрема і пояснювати його вплив на серце. Нещодавно оприлюднено дані, що приблизно кожен 5-й пацієнт, госпіталізований з COVID-19, має ушкодження серця навіть у випадку, коли раніше таких проблем не було. Частково це, ймовірно, можна пов'язати з тим, що вірус заражає серце безпосередньо через рецептори до АПФ2. Однак РААС також контролює частоту серцевих скорочень і артеріальний тиск (АТ). На думку окремих дослідників [23, 36, 45, 49], брадикардія дисфункція може спричинити аритмії і зниження АТ, що часто спостерігається в пацієнтів з COVID-19.

Теорія брадикардіної дизрегуляції також пояснює неврологічні вияви COVID-19, які є одними із найбільш неочікуваних елементів хвороби, що викликають занепокоєння. Такі симптоми (зокрема і запаморочення, судоми, делірії, інсульт) є майже в половині госпіталізованих пацієнтів. Оцінювання результатів досліджень магнітно-резонансної томографії у Франції показало, що в багатьох пацієнтів з COVID-19 є ознаки протікання крові із судин у мозкову тканину [28, 47].

Згідно з оприлюдненими даними літератури БК, особливо у високих дозах, може призвести до порушення гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). За фізіологічних умов цей бар'єр діє як фільтр між мозком і мікроциркуляторною системою кровообігу. Він пропускає поживні речовини і невеликі молекули, необхідні мозку для функціонування, при цьому не пропускає токсини і патогени у внутрішнє середовище мозкової тканини. На сьогодні опубліковано дослідження, у яких стверджується, що брадикардіна дизрегуляція, спричинюючи руйнування ГЕБ, може призвести до збільшення проникнення біологічно активних сполук у мозкову тканину з формуванням запалення та потенційного органічного ураження мозку і появи багатьох неврологічних симптомів, які описують пацієнти з COVID-19 [50].

Отже, на сьогодні брадикардіна теорія патогенезу COVID-19 — це розумна гіпотеза, яка може пояснити різноманіття неврологічних симптомів при COVID-19, що логічно вкладаються у концепцію надлишку БК.

У літературі трапляються повідомлення, що БК може дійсно збільшувати проникність ГЕБ, оскільки неврологічні симптоми спостерігалися і при інших захворюваннях, зумовлених надлишком БК [43, 47].

Підвищений рівень БК може стати також причиною інших поширених симптомів COVID-19.

На сьогодні важливо пам'ятати, що інгібітори АПФ — клас препаратів, які використовуються

для лікування високого АТ, мають таку саму дію на систему РААС, як і COVID-19, підвищуючи рівень БК. Тобто вірус SARS-CoV-2 фармакологічно діє як інгібітор АПФ (майже прямо копіюючи дію цих препаратів), може спричинювати ті самі ефекти, які іноді виникають у пацієнтів з гіпертонією, коли вони приймають препарати, що знижують АТ.

Загальновідомо, що інгібітори АПФ можуть спричинювати сухий кашель і втомлюваність (два симптоми COVID-19) і потенційно підвищувати рівень калію (K) у крові, що також спостерігається в пацієнтів з COVID-19. Дослідники стверджують, що схожість між побічними ефектами інгібіторів АПФ і симптомами COVID-19 підсилює вагомість брадикінінової гіпотези.

Відомо, що інгібітори АПФ також можуть спричинювати втрату смаку і нюху [20, 28, 38]. Однак більшість дослідників вважають, що цей симптом швидше за все пов'язаний безпосередньо з вірусом, який діє на клітини, що оточують нюховий нерв, а не з прямою дією БК.

Гіпотеза БК все ще є новою теорією, але вона найповніше пояснює кілька інших, здавалось би, дивних симптомів COVID-19. Автори цієї теорії припускають, що підвищена судинна проникність (мікроциркуляторна), зумовлена БКШ, може бути причиною COVID-tasc (стан, пов'язаний з набряканням пальців ніг, що можуть відчувати окремі пацієнти з коронавірусною інфекцією).

БК також може впливати на щитоподібну залозу, зумовлюючи появу відповідної симптоматики її функціональної дизрегуляції, що віднедавна спостерігають в окремих пацієнтів [9, 10, 47].

Окремі демографічні моделі значного поширення хвороби також можна обґрунтувати з позицій гіпотези БК. Дослідники відмічають, що деякі аспекти РААС пов'язані зі статтю, оскільки білки для деяких рецепторів (наприклад TMSB4X) розташовані на X-хромосомі. Це означає, що жінки матимуть у два рази більше цього білка, ніж чоловіки. У цілому таке припущення може пояснити більш низьку захворюваність жінок на COVID-19. Генетична примха РААС може дати жінкам додатковий захист від хвороби [16, 23, 31].

Отже, у підсумку, БК-гіпотеза становить модель, яка сприяє кращому розумінню перебігу COVID-19 і додає новизни даним, які вже є відомими. Вона прогнозує майже всі відомі на сьогодні симптоми (наприклад, навіть такий парадоксальний, як синюшність на пальцях ніг, яка спочатку нібито з'являється випадково) і пропонує нові методи лікування хвороби.

Пандемія COVID-19 виявила уразливість широких верств населення до цього інфекційно-

го захворювання. Результати цілої низки досліджень свідчать, що однією з важливих причин уразливості до COVID-19 є зниження імунітету внаслідок дефіциту мікронутрієнтів [10].

Враховуючи все викладене вище, як потенційно корисний препарат при COVID-19 рекомендують вітамін D, починаючи від етапу профілактики і завершуючи лікуванням тяжких форм коронавірусної інфекції.

Аналіз даних кластера 2, присвяченого патофізіологічному обґрунтуванню лікування коронавірусної інфекції, вивів на вітамін D, який відіграє суттєву роль у профілактиці розвитку неконтрольованої системної запальної реакції, а його недостатність пов'язана з патофізіологічними процесами поширення коронавірусної інфекції.

Результати цілої низки ґрунтовних досліджень свідчать, що вітамін D бере участь у регуляторних процесах за участі РААС і є корисним за рахунок зниження рівня іншої сполуки, відомої як REN (ренін). Припускають, що такий механізм взаєморегуляції може зупинити формування потенційно смертоносного брадикінінового шторму [10, 50].

За численними даними, близько 20 % населення на сьогодні мають дефіцит вітаміну D [6, 32]. Якщо буде доказово доведено, що вітамін D є дійсно ефективним для зменшення тяжкості перебігу брадикінінового шторму, то це може бути відносно простим і безпечним способом знизити серйозність впливу вірусу в перспективі.

Слід зазначити, що під терміном «Вітамін D» об'єднують групу подібних за хімічною будовою двох форм вітаміну D — холекальциферолу (D₃) і ергокальциферолу (D₂). Вітамін D₃ надходить в організм людини в кількості не більше ніж 20–30 % від потреби у складі злакових, риб'ячого жиру, вершкового масла, маргарину, молока, яєчного жовтка тощо. Вітамін D₃ — утворюється в організмі з превітаміну D₃ (7-дегідрохолестерину) під впливом короткохвильового ультрафіолетового β-опромінення [2, 6, 32].

У деяких виданнях підтверджено, що вітамін D активує експресію генів, долучених до інтерферонового захисту від коронавірусів, і є важливим для послаблення ефектів цитокінового шторму [1, 39]. Результати цілої низки досліджень свідчать, що вітамін D сприяє компенсації хронічних коморбідних станів [49]. Як показує практика при лікуванні COVID-19, тактично дуже важливим є запобігти розвитку цитокінового шторму — лавиноподібного наростання концентрацій прозапальних ЦК, що призводить до пошкодження легень, зниження вентиляційно-перфузійного балансу й оксигенації, і, як наслідок, до потреби

в оксигенотерапії. Якщо не допустити розвитку подій за таким сценарієм, то летальність пацієнтів з COVID-19 різко знизиться [50].

Численна кількість видань на сьогодні доводить, що наявність у пацієнта хронічного запалення (гломерулонефриту, холестази, атеросклерозу, зайвої ваги, цукрового діабету, бронхіальної астми, дисфункції ендотелію при артеріальній гіпертонії тощо) стимулює прискорений синтез прозапальних ЦК, зокрема й інтерлейкіну (ІЛ)-1 (GO:0004909, GO:0004908), хемокіну CCL2 (GO:0035715), ІЛ-6 (GO:0070104), інтерферону-гамма (ІФН- γ) (GO:1902715). Інтерлейкіни підвищують активацію лейкоцитів (GO:0050902) і розпад гранул опасистих клітин (GO:0042629). Ці процеси відбуваються за участі вітаміну D (GO:0008434) та цілої низки інших мікронутрієнтів (цинк, вітамін А, вітамін РР).

На сьогодні практично не викликає сумніву доведений численними дослідженнями факт, що вітамін D є одним з важливих регуляторів імунітету, а адекватне забезпечення організму цим вітаміном — одна з основ протівірусного імунітету [7]. Проведені метааналізи підтвердили, що додавання вітаміну D полегшують перебіг гострої респіраторної вірусної інфекції у дорослих і дітей [9]. Показано в цілій низці видань, що імунорегулюючий ефект активної форми вітаміну D (кальцитріолу) — 1,25(OH)2D3 зумовлений широким спектром дії кальцитріолу на метаболізм і активність макрофагів, Т- і В-клітин [15, 18]. Кальцитріол сприяє зниженню рівня прозапальних ЦК ІЛ-6, фактора некрозу пухлин (ФНП- α), CXCL8, CXCL10, стимулює синтез антимікробних пептидів (кателіцидин, дефенсин), які також виявляють протівірусні властивості [10, 19]. Наявність рецептора вітаміну D (VDR) і вітамін- D_3 -метаболізуючих ферментів (CYP27B1 тощо) у моноцитах, макрофагах, В- і Т-клітинах вказує на те, що клітини імунної системи можуть синтезувати і використовувати активну форму вітаміну D — кальцитріол (1,25(OH)2D3) для підтримання клітинного імунітету, що є важливим при коронавірусній інфекції [15, 32]. Отже, для боротьби з COVID-19 важливо використовувати всі можливі способи підвищення протівірусного імунітету і перш за все через збільшення забезпеченості організму вітаміном D населення.

Аналіз доступних для огляду джерел літератури показав, що ефекти вітаміну D в організмі людини реалізуються за участі рецептора VDR (від англ. — vitamin D receptor). Рецептор VDR специфічно активується кальцитріолом і призводить до змін експресії понад 2700 генів людини. Повногеномний системно-біологічний аналіз зв'язування рецептора вітаміну D дав змогу

систематизувати біологічну роль вітаміну D для профілактики і терапії широкого кола захворювань [15, 38].

Зокрема було встановлено, що у підтриманні протівірусного імунітету беруть участь принаймні 155 білків, експресія генів яких регулюється рецептором вітаміну D. Отримані у низці досліджень результати повногеномного аналізу VDR показали, що 19 із 155 генів/білків безпосередньо стосуються захисту від одноланцюгових РНК-вірусів, до яких належить і SARS-CoV-2 [17, 25, 39]. Слід виокремити найважливіші ефекти дії вітаміну D, зокрема стимуляцію експресії генів, що кодують: інтерферон-індуковані білки з тетрапептидними повторами (гени IFIT1, IFIT3, IFIT5); інтерферон-регуляторні фактори (IRF1, IRF3, IRF7, IRF9); убіквітиноподібний модифікатор ISG15; екзонуклеазу 20 кДа, яка стимулюється інтерфероном (ISG20); білки стійкості до міксовірусів, зокрема і до грипу (MX1, MX2); 2'-5'-олігоаденілатсинтетази (OAS1, OAS2); рецептор ретиноїдів RXRAi; білки — регулятори протівірусної відповіді (TRIM22, TRIM38, TRIM56) та убіквітин (відіграють важливу роль у підтриманні протівірусного імунітету до РНК-вірусів (UBB, UBC) за рахунок цинковмісного комплексу ZNF175, який гальмує реплікацію вірусів) [13, 23, 39].

Аналіз інформації про рівні 25(OH)D у населення 20 європейських країн, а також інформація про захворюваність і смертність від COVID-19 показав наявність негативних кореляцій між середніми рівнями 25(OH)D і кількістю випадків COVID-19 на 1 млн населення (у середньому 296) і смертністю на 1 млн (у середньому 5,96). Рівні 25(OH)D були найбільш зниженими в пацієнтів літнього та старечого віку в Італії, Іспанії та Швейцарії [17, 26, 38].

У нашій клінічній практиці є позитивний досвід використання у пацієнтів з коронавірусною інфекцією вітаміну D (препарат «Відеїн» — лікарський засіб вітчизняного виробництва). Особливостями «Відеїну» є те, що він містить також невелику дозу вітаміну Е, який сприяє кращому засвоєнню вітаміну D. Діючою речовиною «Відеїну» є холекальциферол (1 капсула містить холекальциферолу 12,5 мкг (вітамін- D_3 — 500 МО) або 25 мкг (вітамін- D_3 — 1000—2000 МО). Допоміжні речовини: токоферолу ацетат (0,07 та 0,035 мг); тригліцериди середнього ланцюга; оболонка капсули: желатин, гліцерин. Раннє застосування достатньої дози (до 4000 МО на добу) профілактує прогресування перебігу коронавірусної інфекції, і достовірно клінічно ефективним є призначення препарату при постковідному синдромі.

Так, можна спрогнозувати, що своєчасна профілактика при коронавірусній інфекції дасть змогу знизити навантаження на бюджет охорони здоров'я і зменшить питому вагу пацієнтів з тяжким перебігом хвороби. З цих міркувань важливим пунктом є профілактика недостатності вітаміну D для підтримання противірусного імунітету, зниження розвитку цитокинового шторму, компенсації хронічних коморбідних патологій, які сприяють тяжкому перебігу коронавірусної інфекції.

Висновки

Аналіз доступної бази накопичених до сьогоднішніх даних щодо патофізіології коронавірусної інфекції та її впливу на клінічний перебіг після секвестрації найважливіших аспектів свідчить, що брадикінінова теорія патогенезу коронавірусної інфекції — це гіпотеза, яка не тільки сприяє

кращому розумінню перебігу захворювання, а й може пояснити різноманіття симптомів при COVID-19 і додає новизни даним, які вже є відомими, та логічно вкладається у концепцію надлишку брадикініну.

Аналіз даних літератури кластера 2, який присвячений патофізіологічному обґрунтуванню лікування коронавірусної інфекції, показав важливу роль вітаміну D як нутрієнта, що бере участь у регуляторних процесах за участі ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Припускають, що вплив на цей механізм взаємодії та взаєморегуляції може зупинити формування потенційно смертоносного брадикінінового шторму і відігравати роль у профілактиці розвитку неконтрольованої системної запальної реакції, а недостатність вітаміну D може сприяти поширенню коронавірусної інфекції.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Громова О.А., Торшин І.О., Габдуліна Г.Х. Пандемія COVID-19: захисні ролі вітаміну D // Фармакоеконіка.— 2020.— № 13 (2).— С. 132–145. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.044.
2. Громова О.А., Торшин І.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномний аналіз сайтів зв'язування рецептора вітаміну D указує на широкий спектр потенціальних применень вітаміну D в терапії // Медицинский совет.— 2016.— № 1.— С. 12–21. doi: 10.21518/2079-701X-2016-1-12-21.
3. Макацарія А.Д., Григор'єва К.Н., Мингалімов М.А. и др. Коронавірусна інфекція (COVID-19) и синдром диссемінованого внутрисудинистого свертывания // Акушерство, гинекология и репродукция.— 2020.— № 14 (2).— С. 123–131. doi: 10.17749/2313-7347.132.
4. Порівняльні дані про хвороби органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2011–2018 рр.— К.: НАМН України, центр медичної статистики України МОЗ України, ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», 2019. <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulmukr2018.pdf>.
5. Тодоріко Л.Д., Островський М.М., Семянів І.О., Шевченко О.С. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19 // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2020.— № 4 (43).— С. 52–63. doi: 10.30978/ТВ2020-4-52.
6. Bergman P., Lindh A.U., Björkhem-Bergman L., Lindh J.D. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // PLoS One.— 2013.— Vol. 8 (6).— P. e65835. doi: 10.1371/journal.pone.0065835.
7. Bozkurt B., Kovacs R., Harrington R. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns Re: using RAAS antagonists in COVID-19 // J. Card. Fail.— 2020.— Vol. 26 (5).— P. 370. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.04.013.
8. Chen L., Xiong J., Bao L., Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19 // Lancet Infect. Dis.— 2020.— Vol. 20.— P. 3398–3400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9.
9. Chen Y., Gong X., Wang L., Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis // medRxiv.— 2020.— Vol. 3 (25).— P. 20043113. doi: 10.1101/2020.03.25.20043133.
10. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D // J. Autoimmun.— 2017.— Vol. 85.— P. 738–797. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.007.
11. Daneshkhan A., Agrawal V., Eshein A. et al. The possible role of vitamin d in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients // medRxiv.— 2020.— 18 p. doi: 10.1101/2020.04.08.20058578.
12. Dankers W., Colin E.M., van Hamburg J.P., Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential // Front Immunol.— 2017.— Vol. 7.— P. 697. doi: 10.3389/fimmu.2016.00697.
13. De Abajo F., Rodrigues-Martin S., Lerma V. et al. Use of renin-angiotensin-albosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study // Lancet.— 2020.— Vol. 395.— P. 1705–1714. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.
14. Emami A., Javanmardi F., Pirbonyeh N., Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis // Arch. Acad. Emerg. Med.— 2020.— Vol. 8 (1).— P. e35.
15. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L. et al. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths // Nutrients.— 2020.— Vol. 12.— P. 9388.
16. Gurvitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-COV-2 therapeutics // Drug. Dev. Res.— 2020.— Vol. 81 (5).— P. 537–540. doi: 10.1002/ddr.21656.
17. Hipsley-Cox J., Young D., Coupland C. et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers cohort study including 8.3 million people // Heart.— 2020.— Vol. 106.— P. 1503–1511. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317393.
18. Ilie P.C., Stefanescu S., Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality // Aging. Clin. Exp. Res.— 2020.— P. 1–4. doi: 10.1007/s40520-020-01570-8.
19. Ji H.L., Zhao R., Matalon S., Matthay M.A. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility // Physiol. Rev.— 2020.— Vol. 100 (3).— P. 1065–1075. doi: 10.1152/physrev.00013.2020.
20. Jiang F., Yang G., Zhang Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets // Nat. Rev. Cardiol.— 2014.— Vol. 11.— P. 413–426. doi: 10.1038/nrcardio.2014.59.

21. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut.*— 2020. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.
22. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) // *Nat. Rev. Drug Discov.*— 2020.— Vol. 19.— P. 149–150. doi: 10.1038 / d41573-020-00016-0.
23. Li G., Fan Y., Lai Y. et al. Coronavirus infections and immune responses // *J. Med. Virol.*— 2020.— Vol. 92 (4).— P. 424–432. doi: 10.1002/jmv.25685.
24. Li L., Zhang W., Hu Y. et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial // *JAMA.*— 2020.— Vol. 32.— P. 460–470. doi: 10.1001/jama.2020.10044.
25. Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X. et al. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.*— 2020.— Vol. 28 (2).— P. 148–152. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003.
26. Ma W.X., Ran X.W. The Management of Blood Glucose Should be Emphasized in the Treatment of COVID-19 // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.*— 2020.— Vol. 51 (2).— P. 146–150. doi: 10.12182/20200360606.
27. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review // *JAMA Cardiol.*— 2020. pii: 2763846. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
28. Mancina G., Rea F., Ludergrani M. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19 // *N. Engl. J. Med.*— 2020.— Vol. 382 (25).— P. 2431–2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
29. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data // *BMJ.*— 2017.— Vol. 356.— P. i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.
30. Mehta N., Kalra A., Nowacki A. et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptors blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.*— 2020.— P. e201955. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1855.
31. O'Mara G.J. Could ACE inhibitors, and particularly ARBs, increase susceptibility to COVID-19 infection. Marzo 2020 Disponible en: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m406/rr-13>. Consultado 15 Mar 2020.
32. Ostrovskyy M.M., Varunkiv O.I., Todoriko L.D. Nitric oxide metabolism in patients with community-acquired pneumonia associated with coronary heart disease and the possibility of its medicamentous management // *Wiad. Lek.*— 2020.— Vol. 73 (8).— P. 1707–1711. doi: 10.36740/WLek202008122.
33. Patel V.B., Zhong J.C., Grant M.B., Oudit G.Y. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure // *Circ. Res.*— 2016.— Vol. 118 (8).— P. 113–126. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
34. Patel V.B., Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. What is the evidence? // *JAMA.*— 2020.— Vol. 323.— P. 1769–1770. doi: 10.1001/jama.2020.4812.
35. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Sheehan P. et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2019.— Vol. 381.— P. 520–530. doi: 10.1056/NEJMoa1900906.
36. Prajapat M., Sarma P., Shekhar N. et al. Drug targets for corona virus: A systematic review // *Indian J. Pharmacol.*— 2020.— Vol. 52 (1).— P. 56–65. doi: 10.4103/ijp.IJP_115_20.
37. Qi F., Qian S., Zhang S., Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2020. pii: S0006-291X(20)30523-4. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
38. Reynolds H., Adhikari S., Pulgarin C. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 // *N. Engl. J. Med.*— 2020.— Vol. 382 (25).— P. 2441–2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
39. Salehi S., Abedi A., Balakrishnan S., Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients // *AJR Am. J. Roentgenol.*— 2020.— P. 1–7. doi: 10.2214/AJR.20.23034.
40. Sanders J.M., Monogue M.L., Jodlowski T.Z., Cutrell J.B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA.*— 2020.— Vol. 323.— P. 1824–1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
41. Schneider W.M., Chevillotte M.D., Rice C.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses // *Ann. Rev. Immunol.*— 2014.— Vol. 32.— P. 513–545. doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120231.
42. Shaabani N., Zak Ja, Johnson J.L. et al. ISG15 drives immune pathology and respiratory failure during viral infection // *bioRxiv.*— 2020. doi: 10.1101/2020.04.13.039321.
43. Shvets O.M., Shevchenko O.S., Todoriko L.D. Carbohydrate and lipid metabolic profiles of Tuberculosis patients with bilateral pulmonary Lesions and mycobacteria excretion // *Wiad. Lek.*— 2020.— Vol. 73 (7).— P. 1373–1376. doi: 10.36740/wlek202007113.
44. Spinato G., Fabbri C., Polesel J. et al. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA.*— 2020.— Vol. 323.— P. 23089–2091. doi: 10.1001/jama.2020.6771.
45. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.*— 2020.— Vol. 18 (4).— P. 844–847. doi: 10.1111/jth.14768.
46. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solubility properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values // *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications).*— 2017.— Vol. 27 (2).— P. 184–199.
47. Vanherwegen A.S., Gysemans C., Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*— 2017.— Vol. 46 (4).— P. 1061–1094. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.010.
48. Wu J., Li W., Shi X. et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19) // *J. Intern. Med.*— 2020. doi: 10.1111/joim.13063.
49. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Resp. Med.*— 2020.— Vol. 8 (4).— P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
50. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Infect. Dis.*— 2020.— Vol. 94.— P. 931–995. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.

Л.Д. Тодорико
Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы

Проблемные вопросы патогенеза воспалительной реакции и течения коронавирусной инфекции

Цель работы — выполнить анализ и систематизацию данных литературы по вопросу патогенеза воспалительной реакции и клинического течения коронавирусной инфекции, обусловленной SARS-CoV-2.

Материалы и методы. Был использован доступ к полнотекстовым и реферативным базам данных по поисковому запросу «coronavirus», «COVID-19», «SARS-CoV-2» и проведена их систематическая оценка. Была получена наиболее полная база доступных литературных источников (около 70) по молекулярной патофизиологии COVID-19.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что биомедицинская терминология, которая ассоциируется с COVID-19/SARS-CoV-2, формирует несколько кластеров: кластер 1 — это воспаление и формирование цитокинового шторма; кластер 2 — патофизиологическое обоснование лечения коронавирусной инфекции; кластер 3 — коморбидные состояния.

Анализ кластера 1 показал, что на сегодняшний день одной из самых интересных рабочих гипотез является модель брадикининового шторма. Эта гипотеза способна объяснить мультисимптомность COVID-19, включая некоторые из самых удивительных его проявлений.

Суть теории брадикинина заключается в том, что когда вирус начинает влиять на регуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) из-за активации ангиотензин-превращающего фермента второго типа, он заставляет механизмы, регулирующие уровень брадикинина, выходить из-под контроля. Рецепторы брадикинина повторно сенсibiliзируются, и организм также перестает эффективно расщеплять брадикинин. АПФ расщепляет брадикинин, но когда вирус подавляет его активность, то он не может работать с такой же эффективностью. Конечным результатом такого дисбаланса является выброс избыточного количества брадикинина в результате массового безудержного накопления его с формированием феномена — брадикининового шторма. Согласно гипотезы брадикинина, именно этот вариант шторма в конечном итоге отвечает за полиморбидность клинической картины и смертельные эффекты, вызванные COVID-19. Анализ обработанных данных литературы кластера 2, посвященного патофизиологическому обоснованию лечения коронавирусной инфекции, вывел на роль витамина D как нутриента, участвующего в регуляторных процессах с участием РААС.

Выводы. Брадикининовая гипотеза развития системной воспалительной реакции при поражении вирусом SARS-CoV-2 представляет модель, которая способствует лучшему пониманию патогенеза и течения COVID-19 и добавляет новизну данным, которые уже известны. Она прогнозирует почти все известные на сегодняшний день симптомы и предлагает качественные методы лечения болезни.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, системное воспаление, гипотеза брадикининового шторма, витамин D.

L.D. Todoriko
Bukovinian State Medical University, Chernivtsy, Ukraine

Problem issues of the pathogenesis of inflammatory reaction and the course of coronavirus infection

Objective — to analysis and systematization of literature data about pathogenesis of the inflammatory reaction and the clinical course of coronavirus infection caused by SARS-CoV-2.

Materials and methods. Access to various full-text and abstract databases was used for the search query «coronavirus», «COVID-19», «SARS-CoV-2» and their systematic evaluation was carried out. The most complete database of available literature sources (about 70) was obtained on the molecular pathophysiology of COVID-19.

Results and discussion. The results of the analysis of the molecular pathophysiology of COVID-19 showed that the biomedical terms associated with COVID-19/SARS-CoV-2 form several clusters: cluster 1 is inflammation and the formation of a cytokine storm; cluster 2 — pathophysiological justification of the treatment of coronavirus infection, cluster 3 — comorbid conditions.

Analytics of cluster 1 showed one of the most interesting working hypotheses today is model of bradykinin storm. This hypothesis can explain the multisymptomatic nature of COVID-19, including some of its strangest manifestations. The essence of the theory of bradykinin is that, when the virus begins to affect the regulation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) through the activation of angiotensin-converting enzyme type II, it causes the mechanisms that regulate bradykinin levels to fail. Bradykinin's receptors repeatedly are sensitized and the body also ceases to efficiently break down bradykinin. ACE break down bradykinin, but when the virus suppresses its activity, it cannot work with the same efficiency. The end result of such an imbalance is the release of excessive amounts of bradykinin, due to its mass unrestrained accumulation with the formation of a phenomenon – bradykinin storm. According to the bradykinin hypothesis, this particular variant of the storm is ultimately responsible for the polymorbidity of the clinical picture and the fatal effects caused by COVID-19.

Conclusions. The bradykinin hypothesis of the development of a systemic inflammatory response in SARS-CoV-2 virus is a model that contributes to a better understanding of the pathogenesis and course of COVID-19 and adds novelty to data that are already known. It predicts almost all known symptoms today and offers quality treatments for the disease. Analysis of the processed data from the literature of cluster 2, devoted to the pathophysiological rationale treatment of coronavirus infection led to the role of vitamin D – as a nutrient involved in regulatory processes with participation of RAAS.

Key words: coronavirus infection, systemic inflammation, bradykinin storm, vitamin D.

Контактна інформація:

Тодоріко Лілія Дмитрівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри фізіотерії та пульмонології
<http://orcid.org/0000-0001-9042-0073>
58002, м. Чернівці, пл. Театральна, 2
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 12 лютого 2021 р.