

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ/PATHOPHYSIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/BMED.2026.10.1> EDN: GMCISX

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19): СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Обзор

Абилов П.^{1,*}¹ ORCID : 0000-0003-3970-258X;¹ Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, Узбекистан

* Корреспондирующий автор (pulatabilov85[at]gmail.com)

Предложена: 17.04.2026; Принята: 09.09.2026; Опубликовано: 25.09.2026

Аннотация

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала причиной масштабной пандемии, продемонстрировав уникальные патогенетические механизмы, отличающие её от других острых респираторных вирусных инфекций. В настоящей статье представлен всесторонний анализ патофизиологических процессов, лежащих в основе COVID-19. Рассматриваются молекулярная структура возбудителя, механизмы его проникновения в клетки-мишени, особенности репликативного цикла. Детально освещены ключевые звенья патогенеза: дисрегуляция врожденного и адаптивного иммунитета, феномен «цитокинового шторма» (его фазы, ключевые медиаторы и терапевтические мишени), эндотелиальная дисфункция и коагулопатия. Особое внимание уделено системным поражениям — респираторной системы (диффузное альвеолярное повреждение, ОРДС), сердечно-сосудистой системы (миокардит, тромбозы), системы крови, а также поражениям почек, желудочно-кишечного тракта и нервной системы. В работе также рассматриваются генетические факторы предрасположенности, эволюция вируса и патофизиологические основы феномена Long COVID с включением новейших данных 2024–2025 годов, включая роль сигнальных путей JAK-STAT и cGAS-STING.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, патофизиология, патогенез, ACE2, цитокиновый шторм, интерлейкин-6, эндотелиальная дисфункция, тромбовоспаление, ОРДС, Long COVID, варианты XEC, протеазно-антипротеазный дисбаланс, JAK-STAT, cGAS-STING.

PATHOPHYSIOLOGY OF CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19): CURRENT STATE OF THE ISSUE

Review article

Abilov P.^{1,*}¹ ORCID : 0000-0003-3970-258X;¹ Tashkent State Medical Universitet, Tashkent, Uzbekistan

* Corresponding author (pulatabilov85[at]gmail.com)

Suggested: 17.04.2026; Accepted: 09.09.2026; Published: 25.09.2026

Abstract

The new coronavirus infection (COVID-19), caused by the SARS-CoV-2 virus, has led to a large-scale pandemic, demonstrating unique pathogenetic mechanisms that distinguish it from other acute respiratory viral infections. This article presents a comprehensive analysis of the pathophysiological processes behind COVID-19. The molecular structure of the pathogen, the mechanisms of its entry into target cells, and the characteristics of its replication cycle are examined. Key links in the pathogenesis are covered in detail: dysregulation of the innate and adaptive immune systems, the "cytokine storm" phenomenon (its phases, key mediators and therapeutic targets), endothelial dysfunction and coagulopathy. Particular attention is paid to systemic involvement — of the respiratory system (diffuse alveolar damage, ARDS), the cardiovascular system (myocarditis, thrombosis), the haematological system, as well as involvement of the kidneys, the gastrointestinal tract and the nervous system. The work also reviews genetic predisposing factors, the evolution of the virus and the pathophysiological basis of the Long COVID phenomenon, incorporating the latest data from 2024–2025, including the role of the JAK-STAT and cGAS-STING signalling pathways.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, pathophysiology, pathogenesis, ACE2, cytokine storm, interleukin-6, endothelial dysfunction, thromboinflammation, ARDS, Long COVID, XEC variants, protease-antiprotease imbalance, JAK-STAT, cGAS-STING.

Введение

SARS-CoV-2 относится к семейству *Coronaviridae* и обладает наиболее крупным геномом среди всех РНК-содержащих вирусов — около 30 000 нуклеотидов [4]. Главным инструментом патогенности является **S-белок**, который состоит из субъединиц S1 и S2; в субъединице S1 расположен рецептор-связывающий домен (RBD). Мутация в RBD (замена валина на лизин в позиции 417) увеличивает аффинность связывания с ACE2 в 10–20 раз. Вторая критическая особенность — наличие фурин-подобного сайта расщепления на границе S1/S2 (вставка PRRA), что расширяет тканевой тропизм. Основным рецептором служит ACE2 — ангиотензинпревращающий фермент 2, который в норме расщепляет ангиотензин II до ангиотензина 1-7. После связывания вируса происходит интернализация

комплекса и даунрегуляция ACE2, что ведёт к накоплению ангиотензина II и активации провоспалительных путей через рецепторы AT1R [5]. Наибольшая плотность ACE2 обнаружена в альвеолоцитах II типа, энтероцитах тонкого кишечника, эндотелии сосудов, перикардиальных клетках сердца и почек, обонятельном эпителии.

Для слияния мембран необходима активация S-белка протеазами. Выделяют два пути: внеклеточный — с участием трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) — и эндоцитозный — с участием катепсина (катепсин L). Наличие фурин-подобного сайта позволяет использовать оба пути.

После проникновения вирусная РНК транслируется, образуются полипротеины, расщепляемые вирусными протеазами (3CLpro, PLpro) с образованием неструктурных белков, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp, nsr12). RdRp формирует репликативно-транскрипционный комплекс в двойных мембранных везикулах, что защищает вирусную РНК от распознавания. Вирусные белки (например, nsr1) блокируют синтез клеточных белков, вызывая стресс ЭПР, и индуцируют пироптоз.

В норме распознавание вируса происходит через TLR3, TLR7, RIG-I и MDA5 с продукцией интерферонов I типа (ИФН- α/β). Однако SARS-CoV-2 кодирует множество белков, подавляющих этот ответ (nsr1, nsr3, nsr6, ORF6 и др.), что приводит к низкому уровню ИФН- α/β при высокой вирусной нагрузке.

Из-за неэффективного интерферонового ответа вирус реплицируется, вызывая гибель инфицированных клеток путём пироптоза, что сопровождается активацией инфламмосомы NLRP3 и выходом IL-1 β , АТФ и других DAMPs. Алармины активируют соседние макрофаги и нейтрофилы, замыкая порочный круг.

Макрофаги приобретают провоспалительный фенотип (M1) и становятся главными продуцентами цитокинов. Нейтрофилы под действием IL-8 выделяют активные формы кислорода, протеазы и нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs), которые повреждают эндотелий и способствуют тромбообразованию.

Характерный признак тяжелого COVID-19 – лимфопения (снижение CD4+ и CD8+ Т-клеток). Причины: апоптоз под действием цитокинов, миграция в ткани, подавление лимфопоэза и истощение Т-клеток.

Исследования последних лет подтвердили, что тяжёлое течение COVID-19 характеризуется глобальной иммунной дисрегуляцией с участием множества клеточных типов как врождённого, так и адаптивного иммунитета [1]. В В-клеточном компартменте наблюдается потеря транзитивных В-клеток (предшественников противовоспалительных В-регуляторных клеток) и снижение количества IL-10-продуцирующих В-клеток. Цитокины, продуцируемые CD4+ Т-клетками, активно участвуют в дисрегулированном воспалении, включая продукцию IFN- γ , GM-CSF, IL-6 и IL-17. Частота CD4+ Т-регуляторных клеток снижена при тяжёлой инфекции и повышена при лёгком течении, что указывает на их протективную роль.

Цитокиновый шторм — острая системная воспалительная реакция с резким повышением провоспалительных цитокинов. Развивается на 7–10 день болезни при неэффективном раннем интерфероновом ответе.

Интерлейкин-6 (IL-6): главный дирижёр — уровень IL-6 коррелирует с тяжестью ОРДС и летальностью. IL-6 индуцирует синтез белков острой фазы (СРБ, ферритин, фибриноген), активирует Th17, эндотелий и коагуляцию.

Фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) — вызывает лихорадку, активацию эндотелия, апоптоз и снижение сократимости миокарда.

Интерлейкин-1 β (IL-1 β) — тесно связан с активацией инфламмосомы NLRP3, является пирогеном и аутокринным активатором макрофагов

Хемокины — направляют клетки в очаг воспаления; высокий уровень IP-10 — предиктор тяжелого течения [5].

Основные результаты

Противовоспалительные механизмы — повышение IL-10 отражает попытку компенсации, но недостаточно для подавления шторма.

Цитокиновый шторм вызывает генерализованное повреждение эндотелия, повышение сосудистой проницаемости, гипотензию и шок.

В 2024–2025 годах появились важные данные о роли мутаций в не-S-белковых структурах вируса [3]. Исследование варианта ХЕС, возникшего в результате рекомбинации двух субвариантов JN.1 (KS.1.1 и KP.3.3) и ставшего доминирующим в мире к апрелю 2025 года, показало, что мутация R204P в нуклеокапсидном (N) белке значительно усиливает воспаление через активацию NF- κ B. Хотя слияние клеток, опосредованное S-белком ХЕС, оставалось сравнимым с JN.1, патогенность ХЕС на модели хомяков была существенно выше. Это открытие подчёркивает критическую роль не-S-белковых мутаций в будущей эволюции SARS-CoV-2 и его способности вызывать тяжёлое воспаление, даже когда эволюционный потенциал S-белка приближается к своему пределу.

Новый взгляд на патогенез COVID-19 предлагает концепция дисбаланса между протеазами и их эндогенными ингибиторами (антипротеазами). Помимо известной роли TMPRSS2 и фурина в проникновении вируса, активированные протеолитические каскады (система комплемента, калликреин-кининовая система, коагуляционный каскад) создают самоподдерживающуюся петлю усиления воспаления и повреждения тканей. Параллельно происходит дисфункция антипротеазных систем: резко повышается уровень ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), что подавляет фибринолиз и способствует тромбозам; нарушается экспрессия тромбомодулина, что ухудшает активацию протеина C; деградация гепарансульфата на эндотелии лишает сосуды важного антикоагулянтного и противовоспалительного буфера. Всё это формирует состояние «гипофибринолиза» и усугубляет тромбовоспаление [1].

Семейство Янус-киназ (JAK) включает четыре представителя: JAK1, JAK2, JAK3 и тирозинкиназу 2 (TYK2). Каждая JAK содержит семь гомологичных доменов (JH1-JH7). JH1 представляет собой каталитический киназный домен, ответственный за фосфорилирование тирозиновых остатков, тогда как JH2 является псевдокинасным доменом, регулирующим общую активность фермента. Домены JH3-JH7 формируют FERM и SH2 домены, обеспечивающие связывание с цитокиновыми рецепторами.

В каноническом сигналинге JAK активируются после связывания цитокинов с соответствующими рецепторами, что приводит к фосфорилированию тирозиновых остатков на рецепторах и рекрутированию STAT-белков. Семейство STAT включает семь членов (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B, STAT6), каждый из которых содержит N-концевой домен, спиральный домен, ДНК-связывающий домен, линкерный домен, SH2-домен и трансактивационный домен. После фосфорилирования JAK STAT-белки диссоциируют от рецептора, димеризуются через взаимодействие SH2-домена с фосфорилированным тирозином и транслоцируются в ядро, где регулируют транскрипцию генов-мишеней.

JAK-STAT путь является критическим для различных этапов иммунного ответа — от инициации врожденного ответа до регуляции адаптивного иммунитета. При SARS-CoV-2 инфекции наблюдается одновременная активация множества JAK и STAT белков в ответ на повышенные уровни цитокинов, характерные для цитокинового шторма.

Роль STAT3 в воспалении. STAT3 является ключевым белком, вовлеченным в промоцию воспаления при тяжелом течении COVID-19. Исследования на модели сирийских хомяков показали, что ингибирование STAT3/STAT1 сигнального пути значительно снижает выраженность цитокинового шторма и коагулопатии. Механизм действия STAT3 включает активацию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, и усиление дифференцировки Th17-лимфоцитов, которые продуцируют IL-17, дополнительно усугубляющий тканевое повреждение.

Связь с интерфероновым ответом. JAK-STAT путь опосредует сигналинг от интерферонов I типа (ИФН- α/β) и III типа (ИФН- λ). Фосфорилирование STAT1 и STAT2 приводит к формированию комплекса ISGF3 (STAT1-STAT2-IRF9), который транслоцируется в ядро и активирует экспрессию интерферон-стимулируемых генов (ISG). При тяжелом течении COVID-19 наблюдается дисрегуляция этого процесса: несмотря на высокие уровни провоспалительных цитокинов, интерфероновый ответ часто подавлен вирусными белками, что способствует неконтролируемой репликации вируса.

Недавние исследования 2024–2025 годов выявили, что тяжелое течение COVID-19 характеризуется глобальной иммунной дисрегуляцией с участием множества клеточных типов [2]. В В-клеточном компартменте наблюдается потеря транзитионных В-клеток (предшественников противовоспалительных В-регуляторных клеток) и снижение количества IL-10-продуцирующих В-клеток. Цитокины, продуцируемые CD4⁺ Т-клетками, включая IFN- γ , GM-CSF, IL-6 и IL-17, активно участвуют в дисрегулированном воспалении через JAK-STAT зависимые механизмы.

Учитывая центральную роль JAK-STAT пути в патогенезе цитокинового шторма, ингибиторы JAK (JAKi) были предложены в качестве терапевтической стратегии для тяжелых форм COVID-19. Ингибиторы JAK, такие как руксолитиниб, барицитиниб и тофацитиниб, блокируют внутриклеточную передачу сигналов от множества провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-2, IL-7 и IFN- γ .

Механизм действия. Ингибиторы JAK действуют через несколько механизмов:

1) конкурентное ингибирование АТФ-связывающего сайта киназного домена;

2) активация супрессоров цитокиновой сигнализации (SOCS);

3) модуляция активности белковых тирозинфосфатаз. Барицитиниб, одобренный для лечения COVID-19, обладает селективностью в отношении JAK1 и JAK2 и дополнительно ингибирует AAK1, что может препятствовать вирусному эндоцитозу.

Клиническая эффективность. Клинические исследования подтвердили, что добавление барицитиниба к стандартной терапии (включая дексаметазон) у госпитализированных пациентов с COVID-19 снижает время выздоровления и смертность. Однако применение JAK-ингибиторов сопряжено с риском инфекционных осложнений, реактивации латентных инфекций и тромбозмобилических событий, что требует тщательного отбора пациентов.

SARS-CoV-2 кодирует множество белков, способных модулировать JAK-STAT сигналинг. Белок ORF6 нарушает ядерный транспорт STAT1 и STAT2, препятствуя их транслокации в ядро. Белок NSP1 подавляет общую трансляцию клеточных белков, включая STAT1. Белок ORF3a активирует инфламмасому NLRP3, что усиливает воспалительный ответ через JAK-STAT независимые механизмы, но создает провоспалительный фон, модулирующий JAK-STAT сигналинг.

JAK-STAT сигналинг играет ключевую роль в дифференцировке CD4⁺ Т-клеток. Различные цитокины через JAK-STAT пути направляют дифференцировку:

• IFN- γ и IL-12 (через STAT1 и STAT4) — в сторону Th1.

• IL-4 (через STAT6) — в сторону Th2.

• IL-6 и IL-23 (через STAT3) — в сторону Th17.

• IL-2 (через STAT5) — в сторону Treg.

При тяжелом COVID-19 наблюдается дисбаланс этих путей со сдвигом в сторону Th17 и снижением Treg, что способствует неконтролируемому воспалению.

cGAS-STING путь представляет собой ключевой механизм врожденного иммунитета, распознающий цитоплазматическую ДНК. cGAS (циклическая ГМФ-АМФ синтаза) является цитозольным сенсором, который при связывании с двуцепочечной ДНК катализирует синтез вторичного мессенджера — циклического ГМФ-АМФ (cGAMP). cGAMP связывается с адаптерным белком STING (стимулятор интерфероновых генов), расположенным в мембране эндоплазматического ретикула, вызывая его конформационные изменения и транслокацию в компартмент Гольджи, где происходит активация киназ TBK1 и IKK. Активированные киназы фосфорилируют транскрипционный фактор IRF3 и NF- κ B, которые транслоцируются в ядро и индуцируют экспрессию генов интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов.

Исследования 2024 года выявили принципиально важную роль базальной (тонической) активности cGAS-STING пути в определении тканевого тропизма SARS-CoV-2. В ряде клеточных линий дыхательных путей, экспрессирующих высокие уровни ACE2 (SCC25, H596, OE21, Detroit 562), наблюдалась резистентность к репликации SARS-CoV-2, обусловленная именно базальной активацией cGAS-STING пути.

Механизмы тонической активации:

1. Утечка митохондриальной ДНК (mtDNA) — поврежденные митохондрии высвобождают mtDNA в цитозоль, где она распознается cGAS.

2. Природные варианты cGAS и STING — некоторые варианты этих белков обладают повышенной склонностью к активации, что создает постоянный низкоуровневый сигнал.

3. Нарушение микробиоты — дисбиоз дыхательных путей и ЖКТ может усиливать активацию cGAS-STING через продукты микробного происхождения.

Доказательства роли cGAS-STING. Генетическое подавление STING (с помощью CRISPR-нокаута) и фармакологическое ингибирование STING значительно снижали базальную экспрессию ISG и усиливали репликацию SARS-CoV-2 в ACE2-позитивных клетках дыхательных путей. Более того, в первичных культурах эпителия дыхательных путей ингибирование STING повышало выход инфекционных вирионов и снижало вирус-индуцированную активацию врожденного иммунитета.

В эндотелиальных клетках. SARS-CoV-2 активирует cGAS-STING сигналинг в эндотелиоцитах, что приводит к продукции интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов. Это способствует эндотелиальной дисфункции, повышению сосудистой проницаемости и тромбовоспалению. В культурах эпителиальных клеток, экспрессирующих ACE2 и S-белок, формирование многоядерных синцитиев сопровождалось повреждением ДНК и появлением микроядер, содержащих cGAS-STING, что стимулировало продукцию интерферонов.

Взаимодействие с инфламмасомой NLRP3. cGAS-STING путь функционирует в тесной взаимосвязи с инфламмасомой NLRP3. Детекция цитозольной ДНК через cGAS-STING индуцирует программу клеточной гибели, инициирующую калиевый эффлюкс, необходимый для активации NLRP3. Комбинация этих двух путей формирует первичный инфламмасомный ответ при вирусных и бактериальных инфекциях в клетках миелоидного ряда человека.

Нейровоспаление. В микроглии (BV-2 клетки) стимуляция S1 субъединицей S-белка индуцирует нейровоспаление через активацию TLR4 и последующую активацию NLRP3. S-белок также активирует cGAS-STING путь, что усиливает продукцию провоспалительных медиаторов. Чрезмерная активация этих путей может способствовать нейродегенеративным процессам.

SARS-CoV-2 кодирует множество белков, подавляющих cGAS-STING сигналинг:

- ORF3a, NSP6, NSP7, NSP8 — блокируют активацию cGAS-STING пути.
- NSP1 — подавляет общую трансляцию клеточных белков.
- ORF6 — нарушает ядерный транспорт транскрипционных факторов IRF3 и NF-κB.

В продуктивно инфицированных клетках наблюдается эффективная антагонизация пути, тогда как в неинфицированных клетках (bystander cells) сохраняется IFN-ответ, что демонстрирует сложную пространственную регуляцию иммунного ответа.

Активация cGAS-STING сигналинга вовлечена в патогенез системных осложнений COVID-19:

- Острое повреждение почек — активация cGAS-STING в клетках проксимальных канальцев.
- Поражение печени — воспалительные изменения, связанные с ДНК-зависимыми сигнальными путями.
- Кардиальные осложнения — активация пути в кардиомиоцитах и эндотелии.
- Неврологические нарушения — активация в микроглии и нейронах.

Понимание роли cGAS-STING в патогенезе COVID-19 открывает новые терапевтические возможности. Фармакологическое ингибирование STING в первичных культурах клеток дыхательных путей усиливает репликацию SARS-CoV-2, что указывает на протективную роль пути. Однако чрезмерная активация cGAS-STING может способствовать гипervоспалению. Таким образом, оптимальная терапевтическая стратегия должна быть направлена на модуляцию, а не полное подавление этого пути, возможно с использованием ингибиторов STING на поздних стадиях заболевания для ограничения патологического воспаления.

JAK-STAT и cGAS-STING пути функционируют как взаимосвязанная сеть:

1. cGAS-STING инициирует продукцию интерферонов I типа в ответ на вирусную ДНК или повреждение клетки.
2. Интерфероны через JAK-STAT путь активируют экспрессию ISG, создавая противовирусное состояние.
3. Цитокиновый шторм (IL-6, TNF-α) через JAK-STAT путь усиливает воспаление.
4. Вирусные белки одновременно подавляют оба пути для обеспечения репликации.
5. Дисбаланс этих путей определяет тяжесть течения и исход инфекции.

Эндотелиоциты экспрессируют ACE2, вирус обнаруживается внутри них [2]. Механизмы повреждения: прямое инфицирование, цитокин-опосредованное, активация комплемента. Последствия: потеря барьерной функции, переход в протромботическое состояние, адгезия лейкоцитов.

Коагулопатия при COVID-19 характеризуется высоким риском тромбозов, повышением D-димера при относительно сохраненных тромбоцитах. Механизмы: активация тканевого фактора на моноцитах, активация тромбоцитов, подавление фибринолиза (повышение PAI-1), образование NETs. Микротромбозы в капиллярах ведут к полиорганной недостаточности.

Как отмечено выше, концепция протеазно-антипротеазного дисбаланса получила развитие в 2025 году. Показано, что повреждение эндотелия приводит к потере гепарансульфата — ключевого гликозаминогликана, который в норме связывает антитромбин и усиливает его ингибирующую активность в отношении тромбина и фактора Ха. Его деградация усугубляет гиперкоагуляцию. Одновременное повышение PAI-1 и нарушение функции тромбомодулина создают состояние выраженного гипofибринолиза, делая тромбы устойчивыми к растворению.

Вирус поражает альвеолоциты II типа, что ведёт к недостатку сурфактанта и спадению альвеол. Повышение проницаемости капилляров вызывает отёк интерстиция и альвеол, образование гиалиновых мембран.

Гипоксемия обусловлена шунтированием крови справа налево и нарушением рефлексa Эйлера-Лильебранда из-за эндотелиальной дисфункции.

Пролиферация фибробластов и отложение коллагена ведут к фиброзу лёгких.

Острое повреждение миокарда (повышение тропонина) регистрируется у 20–40% госпитализированных. Причины: прямой вирусный миокардит, ишемия на фоне тромбозов, цитокин-опосредованное повреждение, стресс-индуцированная кардиомиопатия. Аритмии и шок.

Масштабные исследования 2024–2025 годов существенно расширили понимание отдалённого кардиоваскулярного воздействия инфекции:

1. Ускоренное сосудистое старение. Многонациональное исследование CARTESIAN (2025) с участием почти 2400 пациентов из 18 стран показало, что у переболевших COVID-19 через 6 месяцев после инфекции наблюдается значительно более высокая скорость пульсовой волны (маркер жёсткости артерий), что эквивалентно ускоренному старению сосудов. Эффект был особенно выражен у женщин и пациентов с Long COVID.

2. Прогрессирование атеросклеротических бляшек. Исследование с использованием коронарной КТ-ангиографии (Фуданьский университет, 2025) продемонстрировало, что у пациентов после COVID-19 наблюдается ускоренное прогрессирование атеросклеротических бляшек, особенно некальцинированных бляшек высокого риска. Риск серьёзных сердечно-сосудистых событий (инфаркт, реваскуляризация) у них был почти в три раза выше.

3. Распространённость кардиальных симптомов при Long COVID. Мета-анализ 37 исследований с участием почти 3 миллионов человек (2025) подтвердил высокую частоту кардиоваскулярных симптомов: боль в груди (22%), сердцебиение (18%), артериальная гипертензия (19%).

4. Глобальное исследование Всемирной кардиологической федерации. Проспективное исследование с участием 2535 взрослых, госпитализированных с COVID-19 в 16 странах, показало, что через год после выписки около 25% пациентов сообщали как минимум об одном симптоме Long COVID, а новые осложнения включали тромбоз эмболию легочной артерии (8%), заболевания почек (4%) и гипертензию (3%).

Нарушение фильтруемости эритроцитов, их жесткость, повреждение мембраны, гемолиз. Лимфопения и нейтрофилёз.

Новые данные о транскрипционных профилях при разных вариантах (2024). Исследование транскриптома крови пациентов, инфицированных разными вариантами SARS-CoV-2 (2024), выявило, что варианты, вызывающие озабоченность (VOC), индуцируют качественно иные паттерны экспрессии генов по сравнению с исходным штаммом. Инфекция вариантами Дельта и Омикрон приводила к супрессии генов пути биосинтеза гема (ALAS2, HBB, HBG1), что может объяснять нарушения кислород-транспортной функции крови, наблюдаемые при тяжёлом течении. Одновременно наблюдалась повышенная экспрессия провоспалительных генов (EGR1, CXCL8) и супрессия интерферон-стимулируемых генов (ISG).

ОПП развивается у 20–40% госпитализированных. Причины: преренальные (гипоперфузия), ренальные — острый канальцевый некроз, прямое вирусное поражение канальцев и подоцитов, коллапсирующая гломерулопатия, микротромбозы.

Энтероциты тонкой кишки экспрессируют ACE2, что объясняет диарею и выделение вируса с фекалиями. Поражение печени (повышение трансаминаз) — следствие прямого цитопатического эффекта, цитокинового повреждения, лекарственного поражения и ишемии.

Обзор литературы 2025 года, посвящённый патологии печени при COVID-19, подтверждает, что поражение печени (стеатоз, сосудистые нарушения, слабая воспалительная инфильтрация, холестаз) наблюдается у большинства пациентов. Однако гипотеза о прямом цитотоксическом действии вируса на гепатоциты или холангиоциты не нашла убедительных доказательств. Морфологические изменения носят неспецифический характер и обусловлены многофакторным патогенезом: гипоксией, цитокиновым штормом, коагулопатией, шоком и лекарственной гепатотоксичностью.

Неврологические проявления включают аносмию, агевзию, головную боль, нарушение сознания, инсульты. Механизмы: прямое проникновение через обонятельный нерв (с участием нейропилина-1), гематогенный путь через инфицированные лейкоциты, системное воспаление, цереброваскулярные осложнения, постинфекционные аутоиммунные реакции (синдром Гийена-Барре).

Локус 3p21.31 (ген *LZTFL1*) — самый сильный фактор риска тяжелого COVID-19. Группа крови ABO: риск выше для II (A), ниже для I (O). Редкие мутации в генах интерферонного ответа (*TLR3*, *IRF7*, *IRF9* и др.). Аутоантитела к интерферонам I типа.

Штамм Дельта — повышенная репликация и патогенность. Штамм Омикрон — изменение тропизма к верхним дыхательным путям, уклонение от иммунитета.

Как подробно описано выше, вариант ХЕС, доминирующий в 2025 году, демонстрирует уникальные патогенетические особенности. Его быстрое распространение обусловлено мутациями в S-белке (S:F456L, S:Q493E, S:T22N, S:F59S), повышающими приспособленность вируса. Однако ключевым открытием стало то, что мутация **N:R204P** в нуклеокапсидном белке независимо от S-белка усиливает патогенность, активируя NF-κB и вызывая более выраженное воспаление в модели на хомяках. Это подчёркивает важность мониторинга мутаций за пределами гена S для прогнозирования вирулентности будущих вариантов.

Персистенция вирусных антигенов в тканевых резервуарах (ЖКТ, жировая ткань, нервная ткань). Хроническое воспаление и иммунная дисрегуляция. Аутоиммунитет (молекулярная мимикрия, активация «свидетелей»). Дисфункция эндотелия и микротромбозы. Нарушение метаболизма и функции митохондрий. Поражение вегетативной нервной системы (POTS).

Респираторные: одышка при нагрузке — остаточный фиброз, микроангиопатия. Кардиальные: боль в груди, сердцебиение — миокардит, перикардит. Неврологические: «мозговой туман» — ишемия, воспаление, аутоиммунное поражение. Общие: утомляемость, постнагрузочное недомогание — митохондриальная дисфункция.

Французское исследование 2025 года выявило, что профили биомаркеров у пациентов с постковидным синдромом (PASC) различаются в зависимости от симптомов и времени, прошедшего с момента заражения [3]. Уровни воспалительных биомаркеров (IFN- γ и CD163) и маркеров сосудистой активации (VCAM-1 и ICAM-1) продемонстрировали сильную корреляцию со специфическими симптомами, особенно у переболевших в течение последнего года. Маркеры вирусной активации (PD-L1 и IP-10) были связаны с симптомами острой фазы (аносмия/агевзия, кашель). Полное исчезновение симптомов чаще наблюдалось у переболевших более года назад (38% против 20%). Современный обзор 2025 года выделяет ключевые молекулярные пути, лежащие в основе Long COVID:

1. Ингибирование аутофагии. Вирусные белки (NSP13, ORF3a, ORF8) нарушают процессы аутофагии, что препятствует клиренсу вирусных частиц и клеточного дебриса, способствуя персистенции воспаления.

2. Митохондриальная дисфункция и окислительный стресс. Вирусная инфекция вызывает дисфункцию митохондрий, дисрегуляцию кальциевого сигналинга и хроническую активацию HIF-1 α (фактора, индуцируемого гипоксией) при одновременном ингибировании Nrf2 (фактора транскрипции, защищающего от окислительного стресса). Это создаёт самоподдерживающуюся воспалительную петлю.

3. Реактивация латентных патогенов. Вирус SARS-CoV-2 может вызывать реактивацию латентных вирусов, таких как вирус Эпштейна-Барр (EBV) или цитомегаловирус (CMV), что дополнительно усугубляет иммунную дисрегуляцию.

4. Персистенция вируса. Вирус или его компоненты могут длительно сохраняться в различных тканях (ЖКТ, нервная система), выступая в роли хронического стимула для иммунной системы.

Понимание двухфазной природы COVID-19 (ранняя вирус-зависимая и поздняя воспалительная фазы) является основой для выбора терапии.

Цель — подавление репликации вируса. Эффективна только в первую фазу заболевания.

- Ингибиторы РНК-полимеразы (ремдесивир): Аналог нуклеозида, вызывающий терминацию синтеза РНК.

- Ингибиторы протеаз (нирматрелвир/ритонавир): Блокируют главную протеазу вируса (Mpro).

- Исследования 2024–2025 годов подтверждают эффективность этих препаратов против новых вариантов, включая ХЕС.

Применяется при развитии цитокинового шторма и коагулопатии.

- Противовоспалительная/иммуносупрессивная терапия:

- ГКС (дексаметазон): Подавляют активность NF- κ B.

- Ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб): Блокируют центральный медиатор шторма.

- Ингибиторы JAK-киназ (барицитиниб): Подавляют сигналы от множества цитокинов.

- Антикоагулянтная терапия:

- Гепарины (НМГ): Основной метод профилактики и лечения тромбозов.

Новые данные 2025 года указывают на потенциальные мишени для терапии Long COVID: активация аутофагии, активация Nrf2, ингибирование гликолиза, восстановление гомеостаза кальция. Однако эти стратегии находятся на стадии изучения.

Заключение

Патофизиология COVID-19 продолжает раскрывать свои тайны даже спустя пять лет после начала пандемии. Накопленные знания подтверждают ключевую роль двухфазного течения болезни, дисрегуляции иммунитета и тромбовоспаления. Новые данные 2024–2025 годов обогатили наше понимание патогенеза:

1. Эволюция вируса выходит за пределы S-белка. Мутации в нуклеокапсиде (N:R204P у ХЕС) могут самостоятельно усиливать патогенность через активацию NF- κ B, что требует расширенного геномного мониторинга.

2. Протеазно-антипротеазный дисбаланс emerges as an integrating concept, linking viral entry, inflammation, and coagulopathy into a single self-amplifying network.

3. Отдалённые последствия для сердечно-сосудистой системы (ускоренное сосудистое старение, прогрессирование атеросклероза) и других органов становятся новой реальностью, требующей долгосрочного наблюдения за переболевшими.

4. Молекулярные механизмы Long COVID начинают проясняться, открывая новые терапевтические мишени, такие как аутофагия и пути Nrf2/HIF-1 α .

5. Сигнальные пути JAK-STAT и cGAS-STING являются критическими узлами, связывающими вирусную репликацию, врожденный иммунитет и гипервоспаление. Их модуляция представляет собой перспективную терапевтическую стратегию, требующую тонкой настройки для достижения оптимального баланса между противовирусной защитой и ограничением тканевого повреждения.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку более точных иммуномодулирующих стратегий для лечения тяжёлой фазы, создание вакцин, вызывающих длительный и широкий Т-клеточный иммунитет, а также на поиск эффективных методов реабилитации для миллионов людей, страдающих от постковидного синдрома.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.



Список литературы / References

1. Абилов П.М. Патогенетические аспекты возникновения коронавирусной инфекции COVID-19: обзор литературы / П.М. Абилов // Медицина. — 2025. — Т. 13. — № 2 (50). — С. 112–126.
2. Синякин И.А. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе COVID-19 / И.А. Синякин, И.А. Андриевская, Н.А. Ишутина [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2021. — № 82. — С. 107–115. — DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-107-115. — EDN WJMSZY.
3. Болдырева М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций / М.Н. Болдырева // Иммунология. — 2020. — Т. 41. — № 3. — С. 197–205.
4. Веселова Е.И. Новая коронавирусная инфекция / Е.И. Веселова, А.Е. Русских, Г.Д. Каминский [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2020. — Т. 98. — № 4. — С. 6–14.
5. Зайратьянц О.В. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий / О.В. Зайратьянц, М.В. Самсонова, А.Л. Черняев [и др.] // Судебная медицина. — 2020. — Т. 6. — № 4. — С. 10–23.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Abilov P.M. Patogeneticheskie aspekti vozniknoveniya koronavirusnoi infektsii COVID-19: obzor literaturi [Pathogenetic aspects of the emergence of coronavirus infection COVID-19: a literature review] / P.M. Abilov // Meditsina [Medicine]. — 2025. — Vol. 13. — № 2 (50). — P. 112–126. [in Russian]
2. Sinyakin I.A. Rol' Toll-podobnykh receptorov v patogeneze COVID-19 [Role of toll-like receptors in COVID-19 pathogenesis] / I.A. Sinyakin, I.A. Andrievskaya, N.A. Ishutina [et al.] // Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. — 2021. — № 82. — P. 107–115. — DOI: 10.36604/1998-5029-2021-82-107-115. — EDN WJMSZY. [in Russian]
3. Boldyreva M.N. Virus SARS-CoV-2 i drugie epidemicheskie koronavirusi: patogeneticheskie i geneticheskie faktori razvitiya infektsii [SARS-CoV-2 virus and other epidemic coronaviruses: pathogenetic and genetic factors for the development of infections] / M.N. Boldyreva // Immunologiya [Immunology]. — 2020. — Vol. 41. — № 3. — P. 197–205. [in Russian]
4. Veselova E.I. Novaya koronavirusnaya infektsiya [Novel coronavirus infection] / E.I. Veselova, A.E. Russkikh, G.D. Kaminsky [et al.] // Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]. — 2020. — Vol. 98. — № 4. — P. 6–14. [in Russian]
5. Zayratyants O.V. Patologicheskaya anatomiya COVID-19: opyt 2000 autopsij [COVID-19 pathology: experience of 2000 autopsies] / O.V. Zayratyants, M.V. Samsonova, A.L. Cherniaev [et al.] // Sudebnaya medicina [Russian Journal of Forensic Medicine]. — 2020. — Vol. 6. — № 4. — P. 10–23. [in Russian]