

Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенностьГоловкин А. С.¹, Кудрявцев И. В.², Дмитриев А. В.², Калинина О. В.¹

В феврале 2020г объявлена пандемия вирусной инфекции, возбудителем которой является новый коронавирус SARS-CoV-2. Количество людей, переболевших новой коронавирусной инфекцией, во всем мире неуклонно увеличивается. Сопоставление данных о ее патогенезе, клиническом течении, осложнениях и исходах с другими респираторными вирусными инфекциями, в первую очередь, вызываемыми возбудителями того же рода *Betacoronavirus*, дает основания ожидать в ближайшее время рост количества пациентов после перенесенной COVID-19 с отсроченными поражениями сердечно-сосудистой, дыхательной и др. систем. В патогенезе возможных осложнений ведущая роль будет принадлежать нарушениям функционирования иммунной системы, в первую очередь, адаптивного иммунного ответа. В данном обзоре рассматривается участие субпопуляций Т-хелперов и продуцируемых ими гуморальных факторов в патогенезе осложнений вирусных (коронавирусных) инфекций с поражением сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также известные данные о генетическом детерминировании цитокинпродуцирующей активности указанных клеток.

Ключевые слова: COVID-19, фиброз, субпопуляции Т-хелперов, гуморальные факторы.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-75-20076).

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург; ²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

Головкин А. С.* — руководитель группы геном-клеточной инженерии Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-7577-628X, ResearcherID:

I-2583-2014, Кудрявцев И. В. — зав. лабораторий иммунорегуляции отдела иммунологии, ORCID: 0000-0001-7204-7850, ResearcherID: D-2124-2013, Дмитриев А. В. — директор института, ORCID: 0000-0002-6214-9770, Калинина О. В. — зав. кафедрой биологии института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-1916-5705, ResearcherID: L-1822-2017.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
golovkin_a@mail.ru

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АПФ2 — рецептор ангиотензинпревращающего фермента II, ИФН γ — интерферон γ , ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФНО- α — фактор некроза опухолей α , Ang I — ангиотензин I, Ang II — ангиотензин II, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция (Corona Virus Infectious Disease-19), IL — интерлейкин, SARS-CoV-2 — новый коронавирус (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), TGF β — трансформирующий фактор роста- β , Th — Т-хелпер.

Рукопись получена 04.09.2020

Рецензия получена 11.09.2020

Принята к публикации 15.09.2020



Для цитирования: Головкин А. С., Кудрявцев И. В., Дмитриев А. В., Калинина О. В. Фиброзные изменения сердечно-сосудистой и дыхательной систем после перенесенной COVID-19: вклад факторов иммунной системы и генетическая предрасположенность. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4087. doi:10.15829/1560-4071-2020-4087

Fibrosis in the cardiovascular and respiratory systems after COVID-19: a contribution of immune factors and genetic predispositionGolovkin A. S.¹, Kudryavtsev I. V.², Dmitriev A. V.², Kalinina O. V.¹

In February 2020, a pandemic of a SARS-CoV-2 infection was declared. The number of people who have been exposed to the novel coronavirus infection is steadily increasing around the world. Comparison of data on pathogenesis, clinical course, complications and outcomes with other respiratory viral infections, primarily caused by *Betacoronavirus*, gives reason to expect an increase in the number of patients after COVID-19 with long-term cardiovascular, respiratory and other complications. In the pathogenesis of possible complications, the leading role will be played by impaired immune function, primarily the adaptive immunity. This review examines the involvement of T-helpers and the humoral factors they produce in the pathogenesis of complications of viral (coronavirus) infections with cardiovascular and respiratory injury, as well as the known data on the genetic determination of cytokine-producing activity of these cells.

Key words: COVID-19, fibrosis, T-helper subpopulations, humoral factors.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (project № 19-75-20076).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Institute for Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia.

Golovkin A. S.* ORCID: 0000-0002-7577-628X, ResearcherID: I-2583-2014, Kudryavtsev I. V. ORCID: 0000-0001-7204-7850, ResearcherID: D-2124-2013, Dmitriev A. V. ORCID: 0000-0002-6214-9770, Kalinina O. V. ORCID: 0000-0003-1916-5705, ResearcherID: L-1822-2017.

*Corresponding author:
golovkin_a@mail.ru

Received: 04.09.2020 **Revision Received:** 11.09.2020 **Accepted:** 15.09.2020

For citation: Golovkin A. S., Kudryavtsev I. V., Dmitriev A. V., Kalinina O. V. Fibrosis in the cardiovascular and respiratory systems after COVID-19: a contribution of immune factors and genetic predisposition. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4087. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4087

Впервые за последние 100 лет, в феврале 2020г была объявлена пандемия, возбудителем которой оказался новый коронавирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), классифицированный в подсемейство *Orthocoronavirinae* род *Betacoronavirus* суброд *Sarbecovirus* [1]. Первый представитель рода *Betacoronavirus*, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром с летальностью 9,6% и, соответственно, получивший название SARS-CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus), начал циркулировать в человеческой популяции в 2002г, случаи инфицирования были зарегистрированы в 29 странах в период с 1 ноября 2002 по 31 июля 2003гг, при этом общее количество инфицированных за весь период составило 8096 человек [2]. Второй представитель рода *Betacoronavirus*, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром с высокой летальностью 35% и получивший название MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) в соответствии с географическим регионом происхождения, появился в 2012г и до сих пор эпизодически регистрируется в различных странах. На 31 мая 2020г общее количество инфицированных достигло 2562 случая [3]. В отличие от перечисленных эпидемий, новым коронавирусом SARS-CoV-2 за полгода циркуляции в человеческой популяции в мире инфицировано уже >22 млн человек и зарегистрировано >790 тыс. летальных исходов [4], заболевание, вызываемое данным вирусом, получило название COVID-19 (новая коронавирусная инфекция 2019г, Corona Virus Infectious Disease-19) [5].

Острый период заболевания COVID-19 может протекать в 81% случаев в легкой степени, в 14% — в тяжелой степени с проявлениями дыхательной недостаточности (одышка, частота дыхания ≥ 30 в мин, сатурация крови кислородом $\leq 93\%$, парциальное давление артериального кислорода к фракции вдыхаемого кислорода < 300 и/или инфильтраты легких $> 50\%$ в течение 24-48 ч) или в 5% случаев в крайне тяжелой степени с проявлениями дыхательной недостаточности, нуждающейся в применении дополнительных средств вентиляционной поддержки, с системными проявлениями, множественными органными дисфункциями и полиорганной недостаточностью [6].

Острый период COVID-19 может быть ассоциирован с развитием интерстициальной пневмонии, в тяжелых случаях с формированием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), системного воспалительного ответа, “цитокинового шторма”, вовлечением в процесс факторов адаптивного и врожденного иммунитета. Опыт наблюдения за пациентами, перенесшими атипичную пневмонию, вызванную близкородственным вирусом — SARS-CoV, демонстрирует, что в отдаленном периоде у 27-45% пациентов, перенесших инфекцию, развиваются явления фиброза со стороны дыхательной и сер-

дечно-сосудистой систем, с которыми могут быть связаны большинство неблагоприятных последствий перенесенной коронавирусной инфекции [7-9].

Формирование системного воспалительного ответа, индуцированного вирусной инфекцией, повреждением тканей и реализуемого в числе прочего посредством “цитокинового шторма”, также может иметь неблагоприятные исходы и осложнения в отсроченном и отдаленном периоде. В частности, у большинства пациентов сохраняется стойкое, в течение нескольких недель, нарушение функционирования как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа. В дальнейшем возможно формирование синдрома хронического критического заболевания, который часто (до 40%) прогрессирует с формированием синдрома персистирующего воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS)) [10].

Кроме того, триггерами отдаленных осложнений могут быть проводимые терапевтические мероприятия. В частности, длительное проведение механической респираторной поддержки с использованием кислорода или кислородно-воздушной смеси может вызывать негативные эффекты и провоцировать развитие фиброза легких [11, 12].

Таким образом, даже в случае успешного лечения и клинического выздоровления после COVID-19, в отдаленном периоде возможно развитие осложнений, связанных с перенесенным местным и системным воспалением, сформировавшейся иммуносупрессией, затрагивающей как врожденный, так и адаптивный иммунитет, усиленным катаболизмом. Возможными отсроченными осложнениями следует считать поражение нижних дыхательных путей с формированием фиброза и интерстициальной болезни легких, миокардит, кардиомиопатию, поражение почек, печени и т.д. Лидирующим патогенетическим механизмом этих поражений будет фиброз — патологическое состояние, характеризующееся аномальной пролиферацией фибробластов и повышенным отложением компонентов внеклеточного матрикса, приводящее к изменению архитектуры и функции пораженного органа [13].

Биология SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 является оболочечным вирусом, который в качестве генома содержит одноцепочечную (+) РНК размером ~30 тыс. нуклеотидов. Две трети генома на 5' конце кодируют неструктурные белки, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу, одна треть генома ближе к 3' концу — четыре структурных (S (шип), М (мембранный), N (нуклеокапсид), Е (оболочечный)) белка [14]. Геном SARS-CoV-2 на 79,6% идентичен геному SARS-CoV [14].

S белок, расположенный на поверхности вириона и формирующий характерную “корону” вируса,

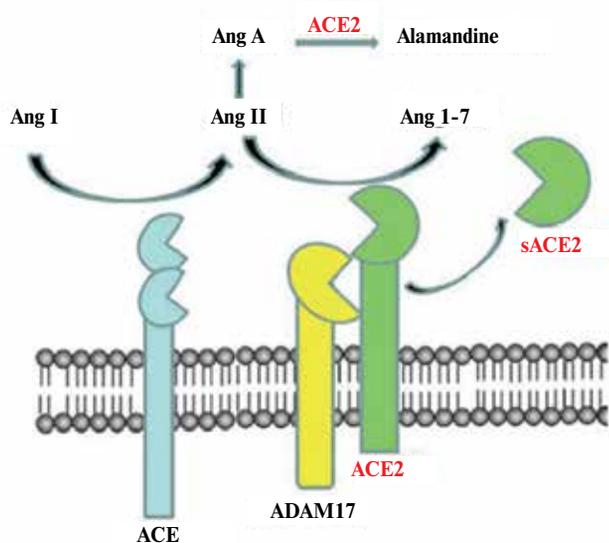


Рис. 1. Некоторые аспекты биологии и функции АПФ2 с модификациями, согласно Turner AJ [19].

Примечание: ангиотензин II (Ang II) индуцирует ADAM17-опосредованное сдвигание АПФ2, обеспечивая механизм положительной обратной связи в РААС. Расщепление растворимого АПФ (sАПФ2) на плазматической мембране посредством его связывания с интегринами может регулировать передачу сигналов интегрин, модулирующую взаимодействия клетка-внеклеточный матрикс.

состоит из двух субъединиц S1 и S2, которые отвечают за прикрепление и проникновение вириона внутрь клетки [15]. Рецептор-связывающий домен субъединицы S1 (RBD-S1) имеет сродство к рецептору ангиотензинпревращающего фермента II (АПФ2) и является наиболее варибельным регионом в геноме коронавируса [14, 16]. Данный домен обладает большей аффинностью к АПФ2 по сравнению с таковым у SARS-CoV, что способствует успешному распространению вируса [17]. АПФ2 фермент является высокогликозилированным трансмембранным белком и близким структурным аналогом классического ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), наряду с АПФ участвует в метаболизме ангиотензина и реализации функций ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), экспрессируется в альвеолярных клетках и капиллярном эндотелии легких, а также во многих других органах, в т.ч. в сердце, сосудах, печени, почках и желудочно-кишечном тракте [18]. Несмотря на большое сходство нуклеотидных последовательностей генов АПФ и АПФ2, между этими ферментами существуют различия в субстратной специфичности: АПФ2 функционирует исключительно как карбоксипептидаза, отщепляя одну аминокислоту на С-конце и превращая ангиотензин II (Ang II) в ангиотензин 1-7 (Ang-(1-7)), гораздо менее эффективно ангиотензин I (Ang I) в ангиотензин 1-9 (Ang-(1-9)); тогда как АПФ в основном действует как карбоксидипептидаза (пептидидипептидаза), удаляя С-концевой дипептид и пре-

вращая Ang I в Ang II (рис. 1) [19]. АПФ2 играет различные биологические роли, в т.ч. может являться протективным фактором при развитии фиброза за счет снижения уровня Ang II или повышения уровня Ang-(1-7) [19]. Так, в эксперименте показана протективная роль АПФ2 и рецептора ангиотензина II типа 2 в отношении острого повреждения легких у мышей при аспирационном повреждении и сепсисе. Однако другие компоненты ренин-ангиотензиновой системы, включая АПФ, ангиотензин II и рецептор ангиотензина II типа 1a, могут активно участвовать в патогенезе COVID-19, вызывая отек легких в остром периоде заболевания и способствуя развитию фиброзных осложнений [20]. Взаимодействие RBD-S1 SARS-CoV-2 вируса с АПФ2 может приводить к блокировке биологических функций АПФ2 в РААС системе и служить триггером для развития осложнений как в остром, так и в отдаленном периодах коронавирусной инфекции, в т.ч. за счет снижения локального противовоспалительного действия метаболитов Ang II.

S белок является высокогликозилированным белком, что дополнительно способствует успешной адгезии вируса на клеточной мембране и расширяет спектр его потенциальных рецепторов [21]. Одним из них является CD147 (Basigin), экспрессирующийся на поверхности многих типов клеток, в т.ч. эритроцитах, тромбоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках, а также Т-лимфоцитах. CD147 представляет собой высокогликозилированный трансмембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов, который действует в качестве основного стимулятора матриксных металлопротеиназ, уровень его экспрессии может повышаться при диабете, обострениях астмы, воспалительных процессах и онкозаболеваниях [22, 23]. Другими потенциальными рецепторами SARS-CoV-2 могут являться гепарансульфат-протеогликан, которые присутствуют на поверхности большинства клеток, а также во внеклеточном матриксе [24]. Гепарансульфаты, взаимодействуя с широким спектром белков, играют ключевую роль в регуляции различных физиологических процессов, таких как клеточная адгезия, клеточная пролиферация, ангиогенез, воспалительные процессы, микробная инвазия.

Патогенез COVID-19

Очевидно, что именно легкие в первую очередь поражаются при COVID-19, т.к. верхние дыхательные пути являются главными входными воротами инфекции, а легкие — основным местом репликации вируса. Быстрая репликации вируса может вызвать массовую гибель эпителиальных и эндотелиальных клеток и повышенную проницаемость сосудов, вызывая выработку большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов [25]. Дополнительным отягощающим фактором можно считать сравни-

тельно низкую скорость регенерации легочной ткани [25, 26]. Даунрегуляция АПФ2, а также увеличение концентрации его растворимой формы, могут приводить к дисфункции РААС, усиливать воспалительный ответ и повышать проницаемость сосудов.

После проникновения в клетки вирус может стимулировать выраженную местную воспалительную реакцию, выражающуюся увеличением уровней интерлейкинов (IL) IL-2, IL-6, IL-7, гранулоцитарного колонии-стимулирующего фактора, интерферона γ (ИФН γ), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, макрофагального воспалительного протеина (MIP-1), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и других медиаторов воспаления [27-31].

За исключением пациентов с легким течением инфекции, в подавляющем большинстве случаев на фоне COVID-19 отмечается выраженная лимфопения с резким снижением абсолютного количества CD4+ Т-клеток, CD8+ Т-клеток, В-клеток и натуральных киллеров [27, 32, 33]. При этом уровень CD3+ лимфоцитов обратно коррелирует с сывороточными концентрациями провоспалительных цитокинов IL6, IL10, ФНО- α , а снижение уровня данных цитокинов ассоциируется с улучшением состояния пациентов и восстановлением у них пула циркулирующих Т-лимфоцитов [34]. Отмечено, что у пациентов с COVID-19 отмечается высокая экспрессия маркеров поздней или “хронической” активации на поверхности Т-хелперов (Th) и цитотоксических Т-лимфоцитов [32]. Среди Th наблюдалась тенденция к снижению уровня ИФН γ -продуцирующих клеток у больных с тяжелой формой COVID-19 [35]. С другой стороны, отмечено, что относительное содержание Th периферической крови, способных синтезировать IL-6, гранулоцитарного колонии-стимулирующего фактора и ИФН γ в ответ на стимуляцию *in vitro*, при COVID-19 существенно повышено [36].

Цитокиновый шторм и ОРДС являются основой для формирования системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных расстройств и как следствие органной дисфункции и полиорганной недостаточности при COVID-19 [26]. Так, на фоне текущей системной воспалительной реакции в миокарде определяется умеренная инфильтрация интерстиция моноцитами, лимфоцитами и/или нейтрофилами, десквамированный эпителий сосудов, явления тромбоваскулита и тромбоза [37]. Сходные изменения, включая инфильтрацию лимфоцитами и моноцитами, очаговые некрозы и микротромбозы, наблюдаются и в других паренхиматозных органах, включая печень и почки [37]. Данные воспалительные изменения на фоне явлений цитокинового шторма являются субстратом для формирования диффузного мелкоочагового фиброза с последующим развитием ремоделирования миокарда. Таким образом, при тяжелой COVID-19

имеет место генерализованное поражение тканей и органов с нарушением процессов микроциркуляции и поражением интерстиция.

Клеточные факторы воспаления, цитокины и их генетические варианты в патогенезе фиброзных изменений при COVID-19

Иммунокомпетентные клетки являются непосредственными участниками регуляции фиброзного процесса. Так, наличие CD4+ Т-лимфоцитов в различных органах неизменно связывают с фиброгенезом, что подтверждается в исследованиях у людей и на животных моделях [38, 39]. Интерес к изучению функций CD4+ Т-клеток в развитии фиброза связан с их способностью продуцировать цитокины, хемокины и факторы роста, которые могут стимулировать пролиферацию и дифференцировку фибробластов, а также выработку ими коллагена [40-42]. Ряд исследований продемонстрировал, что определенные субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов играют ключевую роль в фиброгенезе миокарда и легких [43]. В настоящее время в качестве регуляторов процессов фиброза рассматривают субпопуляции CD4+ Т-клеток: Th1, Th2, Th17 и Th22.

Так, Th1-клетки и связанные с ними цитокины (ИФН γ) способствуют формированию хронического воспалительного процесса и пролиферации фибробластов [44, 45]. Показано, что одним из рецепторов распознавания образов патогенов, в частности, репликативной формы вирусной РНК в клетке, является IFIH1 (InterFeron-Induced Helicase 1, иначе MDA5 — melanoma differentiation associated gene-5), который индуцирует выработку интерферона для запуска клеточно-опосредованного гуморального иммунитета и регулирует выработку цитокинов в ответ на вирусную инфекцию, активируя MAVS (mitochondrial antiviral system) [46, 47]. Полиморфные варианты гена *IFIH1* rs1990760 (C>T, aaA946T) могут быть ассоциированы не только с развитием ряда аутоиммунных заболеваний (сахарный диабет I типа, витилиго и др.), но также с резистентностью к вирусным инфекциям. В частности, выявлены статистически достоверные ассоциации между наличием минорного аллеля T rs1990760 и риском развития болезни Грейвса, рассеянного склероза и LADA диабета (latent autoimmune diabetes in adults) [48]; проведенный метаанализ показал, что генотип rs1990760A/A в бразильской популяции связан с уменьшением риска развития артериальной гипертензии [49]. Предполагается, что низкая частота встречаемости минорного аллеля T rs1990760 гена *IFIH1* в афро-американской и китайской популяциях могут являться одним из генетических факторов, обуславливающих более высокую уязвимость этих популяций для COVID-19 [50].

Многочисленные исследования указывают на то, что в процессе формирования фиброзной ткани Th2 также играют важную роль, и что каждый из Th2-про-

дуцируемых цитокинов (IL-4, IL-13 и IL-5) имеет значение при регуляции тканевого ремоделирования. Рецепторы для IL-4 и IL-13 обнаружены на субпопуляциях тканевых фибробластов, и в исследованиях *in vitro* было показано, что синтез белков внеклеточного матрикса [44] и дифференцировка миофибробластов индуцируются стимуляцией IL-4 или IL-13. Суперэкспрессия IL-13 в легких вызывала значительный субэпителиальный фиброз дыхательных путей у мышей в отсутствие какого-либо дополнительного воспалительного стимула [51]. Эти результаты убедительно доказывают, что Th2-поляризация иммунного ответа связана с развитием патологического фиброза. Теоретически IL-4 и IL-13, подавляя провоспалительную активность макрофагов, могут противодействовать воспалению, связанному с COVID-19 в зависимости от фазы инфекции [52]. Несмотря на то, что IL-4 и IL-13 не участвуют напрямую в процессе воспаления в легких у пациентов с COVID-19, опосредованно они могут модулировать цитокиновый шторм и развитие фиброза в качестве медиаторов, регулирующих Th1 и Th17 иммунный ответы [52]. Показана ассоциация полиморфных вариантов генов, кодирующих IL-4 или IL-13, с хроническими воспалительными заболеваниями [53–55], однако их возможная связь с вероятностью развития и тяжестью течения COVID-19 до настоящего времени не проанализирована. С учетом значения данных полиморфных вариантов для эффективности антицитокиновой терапии при таких заболеваниях, как атопический дерматит, периодонтит, бронхиальная астма, их влияние на эффективность антицитокиновой терапии при COVID-19 и лекарственное взаимодействие требует дополнительного изучения [56].

Роль субпопуляций провоспалительных Th17-лимфоцитов в формировании фиброза продемонстрирована в экспериментальных исследованиях. Так, блокада IL-17 может снижать выраженность фиброза миокарда при сердечной недостаточности и фиброза печени на холестатической и гепатотоксической моделях [57–59]. IL-17A не только усиливает продукцию цитокинов (CCL2, IL-6, IL-11 и VEGF) и хемокинов (IL-8, MIP-2 и хемотрактантов кератиноцитов) фибробластами [60, 61], но также вызывает их пролиферацию и дифференцировку, а также стимулирует синтез белков внеклеточного матрикса и металлопротеиназ посредством возможного трансформирующего фактора роста- β (TGF β)-зависимого механизма [59, 62]. Эпителиальные клетки также представляют собой важную мишень для IL-17A. Этот цитокин значительно увеличивает синтез и секрецию коллагена, уменьшает деградацию коллагена и стимулирует процесс эндотелиально-мезенхимного перехода в культурах эпителиальных клеток [63, 64], что убедительно доказывает прямую профибротическую активность Th17 клеток и IL-17A [13].

Для MERS, SARS и COVID-19 показано, что тяжесть заболевания положительно коррелирует с уровнями IL-17 и другими провоспалительными цитокинами, такими как IL-1, IL-6, IL-15, ФНО и ИФН γ [57]. В небольшой выборке пациентов с COVID-19 повышение уровня IL-17 в дополнение к 14 другим цитокинам положительно коррелировало со степенью тяжести повреждения легких согласно шкале Мюррея [57]. Полиморфизм гена *IL17A* rs1974226 в татарской популяции ассоциирован с риском развития хронической обструктивной болезни легких [65], а исследования вариантов *IL-17* у китайских пациентов с ОРДС определили два функциональных полиморфизма rs2275913 и rs8193036, связанные с риском и прогнозом ОРДС [66]. Гомозиготный генотип ТТ и гетерозиготный генотип СТ rs8193036 были ассоциированы с повышенным риском развития ОРДС и 30-дневным риском летальности ($p < 0,05$), а Т аллель rs8193036 — с повышенным уровнем IL-17. Снижение 30-дневного риска летальности и пониженный уровень выработки IL-17 были обнаружены среди носителей А аллеля rs2275913 [66].

Клетки Th22 представляют собой четко обособленную от Th17 субпопуляцию Т-клеток, продуцирующих IL-22, IL-26, IL-13, причем именно IL-22 является наиболее важным с точки зрения реализации функций этих клеток в очаге воспаления [67]. Профиль транскриптома Th-клеток, продуцирующих IL-22, включает гены, кодирующие белки, участвующие в ремоделировании ткани, такие как FGF (fibroblast growth factor), и хемокины, участвующие в ангиогенезе и репарации [68]. Показано, что полиморфные варианты IL-22 ассоциированы с развитием таких хронических иммуноопосредованных воспалительных заболеваний, как рассеянный склероз и системная красная волчанка [69, 70], однако связь полиморфных вариантов данного гена с риском развития и тяжестью течения COVID-19 требует дополнительного анализа. Антифибротический эффект IL-22, вероятно, опосредуется высвобождением хемокинов, участвующих в заживлении ран кожи, в индукции старения фибробластов в печени и регенерацией эпителиальных клеточных барьеров в легких [58, 71, 72]. В целом IL-22 является потенциальным антифибротическим цитокином и повышение его уровня может быть прогностически благоприятным фактором при фиброзе легких и миокарда, особенно, связанном с воспалением [68, 73].

В процессы развития фиброза легких и миокарда также вовлечены иммуносупрессорные Tregs (Т-регуляторные) клетки, экспрессирующие ключевой фактор фиброза TGF β . CD4⁺ Foxp3⁺ Tregs могут способствовать развитию фиброза путем стимуляции пролиферации фибробластов посредством секреции PDGF-B (platelet-derived growth factor) [74], а также могут увеличивать выработку и отложение коллагена

после вирусных инфекций через TGF β и активность хитиназы в фибробластах [75]. Показано, что клеточные инфильтраты в миокарде, легких, печени, лимфатической системе, поджелудочной железе и почечной ткани содержат большое количество Tregs *in situ* [76, 77] или периферической крови. У пациентов с идиопатическим фиброзом легких и саркоидозом, а также с прогрессирующим фиброзом, отмечается массивная инфильтрация тканей Т-лимфоцитами, секретирующими большое количество IL-10 и TGF β [78, 79]. Вместе с тем, в других исследованиях было показано, что у пациентов с идиопатическим фиброзом легких или с силикозом уровень Tregs был снижен в легких, бронхоальвеолярном лаваже или в крови [80, 81].

Генетическая предрасположенность и спектр полиморфных вариантов генов, кодирующих про- и противовоспалительные цитокины, тесно ассоциированы с возникновением системной воспалительной реакции и ОРДС [82], однако данные о значении полиморфных вариантов этих генов в патогенезе COVID-19 до настоящего времени крайне ограничены и требуют дальнейшего изучения.

Литература/References

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
- World Health Organization (WHO). Emergencies preparedness, response Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Internet]. Vol. 9, World Health Organization. 2020. p. 2003-5. Available from: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/.
- WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) — Saudi Arabia. [Internet]. World Health Organization. 2020. Available from: <https://www.who.int/csr/don/02-jul-2020-mers-saudi-arabia/en/>.
- WHO. Brazil: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Who. 2020. Available from: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>.
- World Health Organization (WHO). Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. World Health Organization. 2020. p. 1. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA — J Am Med Assoc*. 2020 Apr 7;323(13):1239-42. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res*. 2017;143:142-50. doi:10.1016/j.antiviral.2017.03.022.
- Venkataraman T, Coleman CM, Frieman MB. Overactive Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Leads to Increased Fibrosis after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Virol*. 2017;91(12): 2017;91(12):e00182-17. doi:10.1128/JVI.00182-17.
- Zhang P, Li J, Liu H, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res*. 2020;8(1). doi:10.1038/s41413-020-0084-5.
- Vanzant EL, Lopez CM, Ozragat-Baslanti T, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;76(1):21-30. doi:10.1097/TA.0b013e3182ab1ab5.
- Graney BA, Wamboldt FS, Baird S, et al. Looking ahead and behind at supplemental oxygen: A qualitative study of patients with pulmonary fibrosis. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2017;46(5):37-93. doi:10.1016/j.hrting.2017.07.001.
- Faverio P, De Giacomi F, Bonaiti G, et al. Management of Chronic Respiratory Failure in Interstitial Lung Diseases: Overview and Clinical Insights. *Int J Med Sci*. 2019;16(7):967-80. doi:10.7150/ijms.32752.
- Lo Re S, Lison D, Huaux F. CD4 + T lymphocytes in lung fibrosis: diverse subsets, diverse functions. *J Leukoc Biol*. 2013;93(4):499-510. doi:10.1189/jlb.0512261.
- Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
- Li F. Evidence for a Common Evolutionary Origin of Coronavirus Spike Protein Receptor-Binding Subunits. *J Virol*. 2012;86(5):2856-8. doi:10.1128/JVI.06882-11.
- Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-8. doi:10.1126/science.abb2762.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3. doi:10.1126/science.abb2507.
- Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, et al. Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Severe COVID-19 Infections: Premises for the Therapeutic Use. *Cells*. 2020;9(4):924. doi:10.3390/cells9040924.
- Turner AJ. ACE2 Cell Biology, Regulation, and Physiological Functions. In: *The Protective Arm of the Renin Angiotensin System (RAS): Functional Aspects and Therapeutic Implications*. 2015:185-9. doi:10.1016/B978-0-12-801364-9.00025-0.
- Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6. doi:10.1038/nature03712.
- Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):601-4. doi:10.1080/22221751.2020.1739565.
- Kong LM, Liao CG, Zhang Y, et al. A regulatory loop involving miR-22, Sp1, and c-Myc modulates CD147 expression in breast cancer invasion and metastasis. *Cancer Res*. 2014;74(14):3764-78. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-3555.
- Huang W, Luo WJ, Zhu P, et al. Modulation of CD147-induced matrix metalloproteinase activity: Role of CD147N-glycosylation. *Biochem J*. 2013;449(2):437-48. doi:10.1042/BJ20120343.
- Liu J, Li J, Arnold K, et al. Using heparin molecules to manage COVID-2019. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(4):518-23. doi:10.1002/rth2.12353.
- Yang M. Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. (January 29, 2020). doi:10.2139/ssrn.3527420.
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Viral Sin*. 2020;35(3):266-271. doi:10.1007/s12250-020-00207-4.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- Leng Z, Zhu R, Hou W, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with covid-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020;11(2):216-28. doi:10.14336/AD.2020.0228.

Заключение

Количество людей, переболевших COVID-19, во всем мире неуклонно увеличивается. Сопоставление данных о ее патогенезе, клиническом течении, осложнениях и исходах с другими вирусными инфекциями, в первую очередь, вызываемыми возбудителями того же рода *Betacoronavirus*, дает основания ожидать в ближайшее время рост количества пациентов после перенесенной COVID-19 с отсроченными поражениями сердечно-сосудистой, дыхательной и др. систем. В патогенезе возможных осложнений ведущая роль будет принадлежать нарушениям функционирования иммунной системы, в первую очередь, адаптивного иммунного ответа. Поскольку функционирование клеток адаптивного иммунитета и продукция гуморальных факторов оказывается в высокой степени генетически детерминированной, целесообразно оценивать вклад генетических факторов в патогенез развивающихся осложнений перенесенной COVID-19.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 19-75-20076).

30. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. doi:10.3390/v12040372.
31. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613. doi:10.1016/j.jinf.2020.03.037.
32. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
33. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762-768. doi:10.1093/cid/ciaa248.
34. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi:10.3389/fimmu.2020.00827.
35. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9. doi:10.1172/JCI137244.
36. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020;7(6):998-1002. doi:10.1093/nsr/nwaa041/5804736.
37. Version T. Diagnosis and Treatment Plan for COVID-19 (Trial Version 6). *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1087-95. doi:10.1097/CM9.0000000000000819.
38. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchet ME. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10(5):276-81. doi:10.1016/j.autrev.2010.09.016.
39. Falta MT, Bowerman NA, Dai S, et al. Linking genetic susceptibility and T cell activation in beryllium-induced disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(2):126-9. doi:10.1513/pats.201002-022RM.
40. Niedermeier M, Reich B, Gomez MR, et al. CD4+ T cells control the differentiation of Gr1+ monocytes into fibrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(42):17892-7. doi:10.1073/pnas.0906070106.
41. Parra ER, Kairalla RA, Ribeiro De Carvalho CR, et al. Inflammatory cell phenotyping of the pulmonary interstitium in idiopathic interstitial pneumonia. *Respiration*. 2007;74(2):159-69. doi:10.1159/000097133.
42. Papiiris SA, Kollintza A, Kitsanta P, et al. Relationship of BAL and lung tissue CD4+ and CD8+ T lymphocytes, and their ratio in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128(4):2971-7. doi:10.1378/cheest.128.4.2971.
43. Gilani SR, Vuqa LJ, Lindell KO, et al. CD28 down-regulation on circulating CD4 T-cells is associated with poor prognoses of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2010;5(1):e8959. doi:10.1371/journal.pone.0008959.
44. Huau F, Liu T, McGarry B, et al. Eosinophils and T Lymphocytes Possess Distinct Roles in Bleomycin-Induced Lung Injury and Fibrosis. *J Immunol*. 2003;171(10):5470-81. doi:10.4049/jimmunol.171.10.5470.
45. Yamauchi K, Kasuya Y, Kuroda F, et al. Attenuation of lung inflammation and fibrosis in CD69-deficient mice after intratracheal bleomycin. *Respir Res*. 2011;12(1):131. doi:10.1186/1465-9921-12-131.
46. Sprockholt JK, Kaptein TM, van Hamme JL, et al. RIG-I-like Receptor Triggering by Dengue Virus Drives Dendritic Cell Immune Activation and T H 1 Differentiation. *J Immunol*. 2017;198(12):4764-71. doi:10.4049/jimmunol.1602121.
47. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34. doi:10.1038/nrmicro.2016.81.
48. Wawrusiewicz-Kurylonek N, Gościak J, Choraży M, et al. The interferon-induced helicase C domain-containing protein 1 gene variant (rs1990760) as an autoimmune-based pathology susceptibility factor. *Immunobiology*. 2020;225(1):151864. doi:10.1016/j.imbio.2019.10.013.
49. Gorman JA, Hundhausen C, Errett JS, et al. The A946T variant of the RNA sensor IFIH1 mediates an interferon program that limits viral infection but increases the risk for autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18(7):744-52. doi:10.1038/ni.3766.
50. Maiti AK. The African-American population with a low allele frequency of SNP rs1990760 (T allele) in IFIH1 predicts less IFN-beta expression and potential vulnerability to COVID-19 infection. *Immunogenetics*. 2020; doi:10.1007/s00251-020-01174-6.
51. Zhu Z, Homer RD, Wang Z, et al. Pulmonary expression of interleukin-13 causes inflammation, mucus hypersecretion, subepithelial fibrosis, physiologic abnormalities, and eotaxin production. *J Clin Invest*. 1999;103(6):779-88. doi:10.1172/JCI5909.
52. Schön MP, Berking C, Biedermann T, et al. COVID-19 and immunological regulations — from basic and translational aspects to clinical implications. *JDDG — J Ger Soc Dermatology*. 2020;18(8):795-807. doi:10.1111/ddg.14169.
53. Tanaka K, Yamamoto-Fukuda M, Takizawa T, et al. Association analysis of non-synonymous polymorphisms of interleukin-4 receptor- α and interleukin-13 genes in canine atopic dermatitis. *J Vet Med Sci*. 2020;82(9):1253-1259. doi:10.1292/jvms.20-0301.
54. Zheng Y, Chai L, Fan Y, et al. Th2 cell regulatory and effector molecules single nucleotide polymorphisms and periodontitis. *J Leukoc Biol*. 2020. doi:10.1002/JLB.4MA0720-698RR.
55. Aarafi H, Yadegari A, Dastgheib SA, et al. Association of +1923C > T, +112C > T and +2044A > G Polymorphisms in IL-13 Gene with Susceptibility to Pediatric Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;1-19. doi:10.1080/15513815.2020.1783406.
56. Patruno C, Stingeni L, Fabbrocini G, et al. Dupilumab and COVID-19: what should we expect? *Dermatol Ther*. 2020;e13502. doi:10.1111/dth.13502.
57. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):345-6. doi:10.1038/s41577-020-0328-z.
58. Feng W, Li W, Liu W, et al. IL-17 induces myocardial fibrosis and enhances RANKL/OPG and MMP/TIMP signaling in isoproterenol-induced heart failure. *Exp Mol Pathol*. 2009;87(3):212-8. doi:10.1016/j.yexmp.2009.06.001.
59. Meng F, Wang K, Aoyama T, et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice. *Gastroenterology*. 2012;143(3):765-776.e3. doi:10.1053/j.gastro.2012.05.049.
60. Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(3):430-8. doi:10.1067/mai.2001.117929.
61. Numasaki M, Lotze MT, Sasaki H. Interleukin-17 augments tumor necrosis factor- α -induced elaboration of proangiogenic factors from fibroblasts. *Immunol Lett*. 2004;93(1):39-43. doi:10.1016/j.imlet.2004.01.014.
62. Lo Re S, Dumoutier L, Couillin I, et al. IL-17A-Producing gammadelta T and Th17 Lymphocytes Mediate Lung Inflammation but Not Fibrosis in Experimental Silicosis. *J Immunol*. 2010;184(11):6367-77. doi:10.4049/jimmunol.0900459.
63. Mi S, Li Z, Yang H-Z, et al. Correction: Blocking IL-17A Promotes the Resolution of Pulmonary Inflammation and Fibrosis Via TGF- β -Dependent and -Independent Mechanisms. *J Immunol*. 2014;193(10):5345-6.
64. Bellini A, Marini MA, Bianchetti L, et al. Interleukin (IL)-4, IL-13, and IL-17A differentially affect the profibrotic and proinflammatory functions of fibrocytes from asthmatic patients. *Mucosal Immunol*. 2012;5(2):140-9. doi:10.1038/mi.2011.60.
65. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Kochetova O V, et al. Inflammatory and Immune Response Genes Polymorphisms are Associated with Susceptibility to Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Tatars Population from Russia. *Biochem Genet*. 2016;54(4):388-412. doi:10.1007/s10528-016-9726-0.
66. Xie M, Cheng B, Ding Y, et al. Correlations of IL-17 and NF- κ B gene polymorphisms with susceptibility and prognosis in acute respiratory distress syndrome in a Chinese population. *Biosci Rep*. 2019;39(2):BSR20181987. doi:10.1042/BSR20181987.
67. Kumar P, Rajasekaran K, Palmer JM, et al. IL-22: An evolutionary missing-link authenticating the role of the immune system in tissue regeneration. *J Cancer*. 2013;4(1):57-65. doi:10.7150/jca.5048.
68. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest*. 2009;119(12):3573-85. doi:10.1172/JCI40202.
69. Gómez-Fernández P, Lopez de Lapuente Portilla A, Astobiza I, et al. The Rare IL22RA2 Signal Peptide Coding Variant rs28385692 Decreases Secretion of IL-22BP Isoform-1, -2 and -3 and Is Associated with Risk for Multiple Sclerosis. *Cells*. 2020;9(1):175. doi:10.3390/cells9010175.
70. Wang R, Zeng YL, Qin HM, et al. Association of interleukin 22 gene polymorphisms and serum IL-22 level with risk of systemic lupus erythematosus in a Chinese population. *Clin Exp Immunol*. 2018;193(2):143-51. doi:10.1111/cei.13133.
71. Gasse P, Riteau N, Vacher R, et al. IL-1 and IL-23 mediate early IL-17A production in pulmonary inflammation leading to late fibrosis. *PLoS One*. 2011;6(8):e23185. doi:10.1371/journal.pone.0023185.
72. Oh K, Park HB, Byoun OJ, et al. Epithelial transglutaminase 2 is needed for T cell interleukin-17 production and subsequent pulmonary inflammation and fibrosis in bleomycin-treated mice. *J Exp Med*. 2011;208(18):1707-19. doi:10.1084/jem.20101457.
73. Paget C, Ivanov S, Fontaine J, et al. Interleukin-22 is produced by invariant natural killer T lymphocytes during influenza A virus infection: Potential role in protection against lung epithelial damages. *J Biol Chem*. 2012;287(12):8816-29. doi:10.1074/jbc.M111.304758.
74. Re S Lo, Lecocq M, Uwambayinema F, et al. Platelet-derived growth factor-producing CD4+ foxp3+ regulatory T lymphocytes promote lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(11):1270-81. doi:10.1164/rccm.201103-0516OC.
75. Zeng M, Smith AJ, Wietgreffe SW, et al. Cumulative mechanisms of lymphoid tissue fibrosis and T cell depletion in HIV-1 and SIV infections. *J Clin Invest*. 2011;121(3):998-1008. doi:10.1172/JCI45157.
76. Kurasawa K, Hirose K, Sano H, et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2455-63. doi:10.1002/1529-0131(200011)43:11<2455::AID-ANR12>3.0.CO;2-K.
77. Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, et al. Regulatory T cells in Type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:795026. doi:10.1155/2012/795026.
78. Rappal G, Pabst S, Riemann D, et al. Regulatory T cells with reduced repressor capacities are extensively amplified in pulmonary sarcoid lesions and sustain granuloma formation. *Clin Immunol*. 2011;140(1):71-83. doi:10.1016/j.clim.2011.03.015.
79. Feghali-Bostwick CA, Tsai CG, Valentine VG, et al. Cellular and Humoral Autoreactivity in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Immunol*. 2007;179(4):2592-9. doi:10.4049/jimmunol.179.4.2592.
80. Kotsianidis I, Nakou E, Bouchliou I, et al. Global impairment of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(12):1121-30. doi:10.1164/rccm.200812-1936OC.
81. Hayashi H, Miura Y, Maeda M, et al. Reductive alteration of the regulatory function of the CD4(+)/CD25(+) T cell fraction in silicosis patients. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(4):1099-109. doi:10.1177/039463201002300414.
82. Meyer NJ, Christie JD. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(4):459-74. doi:10.1055/s-0033-1351121.