
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

ПРИЧИНЫ ГИПОКСЕМИИ ПРИ COVID-19

© 2022 г. Ж. А. Донина*

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

**E-mail: zdonina@mail.ru*

Поступила в редакцию 21.09.2021 г.

После доработки 13.10.2021 г.

Принята к публикации 18.10.2021 г.

Пандемия нового коронавирусного заболевания (COVID-19) поставила перед специалистами здравоохранения всего мира задачи, связанные с диагностикой, интенсивным изучением эпидемиологических и клинических особенностей протекания коронавирусной инфекции, разработкой профилактики, терапевтических подходов к методам лечения и реабилитационным мероприятиям. Но несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза COVID-19, многие аспекты, усугубляющие тяжесть протекания заболевания и высокую смертность пациентов, остаются неясными. Основным клиническим проявлением нового варианта вирусной инфекции SARS-CoV-2 является пневмония с массивным паренхиматозным поражением легочной ткани, диффузным повреждением альвеол, тромботическими проявлениями, нарушением вентиляционно-перфузионных отношений и др. Однако симптомы у пациентов, госпитализированных с COVID-пневмонией, имеют значительные различия: у большинства заболевание протекает с минимальными проявлениями, у других развивается тяжелая дыхательная недостаточность, осложненная развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с быстро прогрессирующей гипоксемией, приводящей к высокой смертности. Многочисленные публикации клиницистов сообщают, что у части пациентов с COVID-пневмонией без субъективных признаков тяжелой дыхательной недостаточности (одышка, воздушный “голод”) был зарегистрирован чрезвычайно (экстремально) низкий уровень сатурации. В результате возникает ситуация, получившая названия “тихая гипоксия”, “молчаливая гипоксия”, “частливая гипоксия”, противоречащая основам физиологии – тяжелая гипоксемия, несовместимая с жизнью и отсутствие при этом ощущений дыхательного дискомфорта. Все это вызывает многочисленные вопросы у врачей, что привело к широкой дискуссии в научных публикациях, освещающих вопросы патогенеза COVID-19. Дыхательная недостаточность – сложная клиническая проблема, многие аспекты которой остаются спорными. Однако, по мнению большинства авторов, одним из объективных показателей клинического признака дыхательной недостаточности, прежде всего, являются изменения внешнего дыхания, связанные с гипоксемией. В данном обзоре рассматриваются некоторые возможные причины возникновения гипоксемии при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), цитокиновый шторм, гипоксемия, острая дыхательная недостаточность

DOI: 10.31857/S0869813922010058

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила

официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом – COVID-19 (“Coronavirus disease 2019”). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 [1].

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных, так и человека. У людей коронавирусы могут вызвать целый ряд заболеваний – от легких форм острой респираторной инфекции (ОРВИ) до тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [2, 3]. Масштабные исследования обнаружили, что в первую очередь инфицируются эпителиальные клетки дыхательных путей и иммунные клетки слизистых оболочек. Инфицированные клетки вызывают неконтролируемую каскадную экспрессию провоспалительных цитокинов, хемокинов и других медиаторов острофазового ответа, образующих “цитокиновый шторм” – избыточный иммунный ответ на инфекцию [4–6]. Отличие COVID-19 от других форм вирусных инфекций заключается в том, что органом-мишенью при этом варианте цитокинового шторма преимущественно являются легкие, что связано с тропизмом коронавируса к легочной ткани [7, 8]. На сегодняшний день показано, что основным фактором смертности у критических больных COVID-19 являются респираторные осложнения, обусловленные высокой чувствительностью легких к вирусу SARS-CoV-2 [9–11]. Причина такой чувствительности объясняется тем, что клетки альвеолярного эпителия II типа имеют высокий уровень экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), который является рецептором SARS-CoV-2, и клеточной трансмембранной сериновой протеазы типа 2 (ТСП2), которая способствует связыванию вируса с АПФ-2 и проникновению в клетку [12–14]. Имеющиеся на сегодняшний день данные показывают, что АПФ2 и ТСП2, экспрессированные на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга а также эндотелия и макрофагов, могут быть причиной полиорганной недостаточности [4, 7–12, 15–21].

Как следует из недавних публикаций [22–25], у больных, поступающих в отделение интенсивной терапии с тяжелым течением ОРДС и диагностируемым COVID-19, регистрировался очень низкий уровень сатурации. Однако, несмотря на выраженность несовместимой с жизнью гипоксемии, у некоторых пациентов отсутствовали признаки респираторного дистресса (тахипноэ, одышка, “воздушный голод”). В дальнейшем, особенно у пожилых пациентов происходило резкое и внезапное ухудшение состояния, требующее применения экстренных реанимационных мероприятий. Так, например, отчет клинического наблюдения свидетельствует, что у 64-летнего пациента с положительным результатом теста на коронавирус 2 (SARS-CoV-2) и развитием ОРДС сатурация (SpO_2), измеренная с помощью пульсоксиметрии, составляла 68%, в то время как напряжение O_2 (PaO_2) в артериальной крови составляло 37 мм рт. ст. при нормокапнии ($PaCO_2$ 41 мм рт. ст.). У другого пациента в возрасте 74 лет также с подтвержденным результатом на SARS-CoV-2 при ингаляции кислорода посредством лицевой маски SpO_2 составляло 62%, а PaO_2 при этом соответствовало только 36 мм рт. ст. Однако эти больные не предъявляли жалоб на какие-либо ощущения затруднения дыхания. Из этого следует, что низкий уровень сатурации при отсутствии видимого дискомфорта со стороны респираторной системы во многих случаях является характерным явлением для большинства пациентов с COVID-пневмонией [22, 26].

Следует отметить, что для неинвазивного мониторинга гипоксемии в медицинской практике обычно используется пульсоксиметрия (SpO_2), которая отражает только насыщение гемоглобина кислородом ($HbO_2\%$), что не соответствует истинному парциальному давлению кислорода в артериальной крови (PaO_2) [27]. Но по установившимся представлениям, определяющим фактором кислородного снаб-

жения тканей организма является не $\text{HbO}_2\%$, а PaO_2 , мм рт. ст. В соответствии с физиологическими принципами, переход кислорода из гемоглобина в кровь зависит прежде всего от положения кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО), имеющей сигмовидную форму, от кислородной емкости крови, скорости кровотока, температурного фактора и др. [28]. Так, например, гипокапния и респираторный алкалоз, возникающие в результате гипервентиляции (тахипноэ, гиперпноэ), сдвигающая кривую диссоциации влево, увеличивают сродство гемоглобина к кислороду, затрудняя его переход в кровь, что объясняет более высокий уровень SpO_2 при очень низком PaO_2 [29, 30].

Как видно из приведенных клинических примеров, независимо от методов измерения — неинвазивного (пульсоксиметрия) и инвазивного определения напряжения PaO_2 в артериальной крови, у больных с COVID-пневмонией развивается гипоксемия. В последнее время в публикациях многих авторов наличие гипоксии без соответствующих признаков дыхательного дискомфорта определяется как “тихая гипоксия”, “молчаливая гипоксия”, “счастливая гипоксия” [22, 23, 31, 32]. Сообщения о “загадочной гипоксии” или “бессимптомной гипоксии” вызвали широкую дискуссию в научных работах, освещающих на основе установленных патофизиологических механизмов причины отсутствия дыхательного дистресс-синдрома при тяжелой степени гипоксии на ранней стадии развития COVID-19 [31, 33, 34]. В проведенных исследованиях многократно было показано, что прогрессирование гипоксии на ранней стадии заболевания у больных COVID-19 происходит при нормальном уровне PaCO_2 (нормокапнии), что, по-видимому, не является признаком нарушения регуляции дыхания [22, 23, 35]. Однако, как известно, гипоксия вызывает гипервентиляцию, приводящую к гипокапнии, угнетающей центральные (медуллярные) хеморецепторы, в результате притупляется вентиляторная реакция на гипоксию, что объясняет отсутствие дыхательного дискомфорта (одышки) при гипоксии. В данном случае можно говорить о нарушении механизмов регуляции дыхания. Но поскольку респираторный дистресс развивается при повышенном уровне CO_2 (гиперкапнии), то соответствующие симптомы дисфункции дыхания, видимо, проявляются на более поздних стадиях развития болезни, когда на фоне гипоксии и гиперкапнии развивается критическая дыхательная недостаточность (нарушение биомеханики дыхания, увеличение сопротивления дыхательных путей, вентиляционно-перфузионных отношений, легочной циркуляции, изменение структуры альвеоло-капиллярной мембраны, тромбоэмболия и др.) [22, 33, 36].

Следует отметить, что дыхательная недостаточность, в том числе и скрытая дыхательная недостаточность — это сложная клиническая проблема, многие аспекты которой остаются спорными. Считается, что одним из объективных показателей дыхательной недостаточности является гипоксемия [37].

Обсуждая потенциальные механизмы возникновения гипоксии при COVID-19 следует учитывать непосредственное влияние вируса SARS-CoV-2 на его клеточный рецептор (АПФ2), который экспрессируется в сенсорных клетках каротидного тела, снижая чувствительность гломусных клеток к дефициту кислорода [38, 39]. Из этого следует, что одной из возможных причин гипоксемии у пациентов с COVID-19 может являться угнетение периферической хеморецепции [40–42]. Здесь возникает важный практический вопрос о количестве АПФ2 и ТСП2 в каротидном теле, достаточной для инвазии SARS-CoV-2 в клетки. Наличие АПФ2 в каротидном теле было обнаружено методом иммуноблоттинга [43, 44], но другие авторы на основании результатов иммуногистохимического исследования каротидного тела мыши предполагают лишь минимальную экспрессию в нем рецептора АПФ2 в отличие от его массивной экспрессии эпителиальными клетками легких, кишечника и почек [40]. Следовательно, вопрос о степени участия периферическо-

го звена регуляции дыхания в рефлекторных механизмах развития гипоксемии при COVID-19 пока окончательно не решен. Однако рефлекторная регуляция не исключает непосредственного влияния гуморальных сдвигов на дыхательный центр. Возможная нейроинвазия SARS-CoV-2 в ЦНС рассматривается в качестве причин возникновения гипоксемии, хотя точная локализация инфицированных структур в областях, ответственных за регуляцию дыхания и контролирующих дыхательные ощущения, пока еще остается не вполне определенной [41, 45–47].

Вместе с тем показано, что родственные коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV были обнаружены в дыхательных нейронах ствола мозга, что приводило к летальному исходу в результате развития тяжелой дыхательной недостаточности [48–50]. Вполне вероятно, что аналогичная структура и механизмы инфицирования, обусловленные нейротропизмом и обнаруженные для других коронавирусов, могут быть применены и для SARS-CoV-2 [41, 42, 51–53].

Повреждение эндотелия и поражение микроциркуляторного русла легких является существенным звеном патогенеза COVID-19, поскольку SARS-CoV-2 инфицирует эпителиальные клетки капилляров легких, экспрессирующие АПФ2 [54]. Было установлено, что в условиях острого воспалительного процесса и эндотелиального повреждения в результате дисбаланса между прокоагулянтом и фибринолитической активностью происходит образование внутрисосудистых микротромбов в мелких сосудах легких [55]. Усиленное тромбообразование было выявлено у пациентов с COVID-19, а результаты посмертных вскрытий обнаружили массивное повреждение микрокапилляров альвеол, отечность и утолщение альвеоло-капиллярной мембраны, окклюзию легочных капилляров, наличие крупных тромбов, вызывающих тромбоз легочной артерии [56]. Эти данные указывают на то, что при тяжелом течении COVID-19 тромбоэмболические образования являются наиболее частым осложнением, способствующим обструкции легочных сосудов, нарушению вентиляционно-перфузионных отношений и развитию гипоксемии [57]. Отложение фибрина и тромбина происходит в основном в легочном микроциркуляторном русле, являясь фактором, который способствует развитию острого респираторного дистресс-синдрома и коагулопатии у пациентов, умирающих от COVID-19. Поскольку переход кислорода из альвеолярного воздуха в кровь легочных микрососудов осуществляется путем диффузии через альвеоло-капиллярную мембрану, то ее утолщение и микрососудистые тромбы могут привести к снижению диффузионной способности для кислорода (D_{LO_2}) и развитию артериальной гипоксемии. Показано, что при тяжелом течении ОРДС в результате увеличенной проницаемости эндотелиальных и альвеолярных эпителиальных барьеров капилляров легких возникает альвеолярный и интерстициальный отек, вызывая инфльтрацию жидкости богатой белком и иммунными клетками в паренхиму [58]. Накопление жидкости в альвеолах, нарушение синтеза сурфактанта, способствующего коллапсу альвеол, все это ухудшает эффективность газообмена между альвеолами и сосудистой сетью, что приводит к альвеолярной гипоксии и гипоксемии [59]. Следовательно, повреждение эндотелия микрососудистого русла и дисфункция части альвеол также являются факторами, положительно коррелирующими с развитием гипоксемии, особенно у тяжелых больных с поражениями нижних дыхательных путей.

Некоторые исследователи одним из возможных факторов тяжелой степени COVID-19 рассматривают оксидативный стресс [60]. Была установлена взаимосвязь между воспалением и окислительным стрессом [61], однако многие вопросы о степени участия окислительного стресса в цитокиновом шторме пока недостаточно изучены. Вместе с тем предполагается, что следствием COVID-19 может явиться дисфункция как внутриклеточных митохондрий, так и внеклеточных, на-

пример, митохондрий тромбоцитов, которые могут влиять на образование тромбов [62].

С помощью компьютерного моделирования представлены пока еще предварительные данные о механизме влияния вируса SARS-CoV-2 непосредственно на гемовую группу гемоглобина [7, 63]. Выдвигается гипотеза, что вирус SARS-CoV-2 непосредственно с эритроцитами не взаимодействует, а воздействует посредством дополнительного рецептора CD147. Молекулярный анализ структуры SARS-CoV-2 показал, что белок ORF8 и поверхностный гликопротеин вируса могут связываться с порфирином, а белки ORF1ab, ORF10 и ORF3a – взаимодействовать с 1-бета цепью гемоглобина, приводя к диссоциации молекул железа и порфирина. Дисфункциональный гемоглобин, лишенный атомов железа, не способен осуществлять газотранспортную функцию (транспорт O_2 и CO_2), в результате снижается эффективность газообмена и усугубляется гипоксия [64, 65].

Что касается причин возникновения гипоксемии без проявления одышки, то не все авторы упоминают, что “тихая” гипоксемия может возникать не только при COVID-19, но и у пациентов с ателектазом, внутрилегочным или внутрисердечным шунтом [66]. Как известно, адекватность газообмена в первую очередь зависит от вентиляционно-перфузионных отношений, т.е. баланса между капиллярным кровотоком и легочной вентиляцией. Как справедливо указывает ряд авторов, ключевым фактором развития гипоксемии на ранней стадии инфекции SARS-CoV-2 является несоответствие вентиляционно-перфузионных отношений (V/Q) и наличие анатомических артерио-венозных анастомозов или альвеолярных шунтов в легких [67–71]. Шунтирование справа налево подразумевает прохождение части венозной крови по шунтам, минуя вентилируемые области легких. Таким образом, при увеличении фракции легочного шунта возникает гипоксемия в результате частичного сброса неоксигенированной венозной крови (венозное примешивание) в артериальное русло [69]. Внутрилегочный шунт справа налево был продемонстрирован исследователями при эхокардиографии с контрастным усилением у пациента с COVID-19 [72], шунтирование сопровождалось гипоксией и соответствующим увеличением вентиляции легких. Однако при наличии шунта гипервентиляция не увеличивала PaO_2 , но снижала $PaCO_2$, поскольку у CO_2 диффузионная способность выше, чем у O_2 . Следовательно, в этом случае может развиваться гипокания без увеличения вентиляции, что объясняет отсутствие одышки при гипоксемии. В случае нарастания тяжести ОРДС при прогрессировании гипоксемии и нарастании $PaCO_2$, возможно, будет развиваться одышка с соответствующими проявлениями дыхательного дискомфорта.

В заключение следует отметить, что основное внимание обзорной статьи было направлено на анализ некоторых механизмов возникновения гипоксемии при ОРДС, вызванной новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Описанные в статье факторы являются звеньями одной цепи и имеют решающее значение в развитии гипоксемии при COVID-19. Очевидно, что по степени значимости на первый план выступает нейроинвазия SARS-CoV-2 в периферические и центральные центры регуляции дыхания. Дальнейший ход развивающихся нарушений является результатом комплексного влияния повреждения эндотелия микроциркуляторного русла легких, массивного поражения альвеол, повреждения молекул гемоглобина и др. Однако, согласно мнению многих исследователей, ведущее значение в развитии гипоксемии при отсутствии одышки принадлежит внутрилегочному шунтированию. Проведение дальнейших исследований позволит выявить дополнительные механизмы развития гипоксемии и ее вовлечения в патогенез COVID-19.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет средств федерального бюджета, выделяемых на выполнение Государственного задания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cao Y, Hiyoshi A, Montgomery S (2020) COVID-19 case-fatality rate and demographic and socioeconomic influencers: worldwide spatial regression analysis based on country-level. *Data BMJ Open* 10(11): e043560.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043560>
2. Franks TJ, Chong PY, Chui P, Galvin JR, Lourens RM, Reid AH, Selbs E, Mcevoy PL, Hayden DL, Fu-kuoka J, Taubenberger JK, Travis WD (2003) Lung pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a study of 8 autopsy cases from Singapore. *Hum Pathol* 34: 743–748.
[https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(03\)00367-8](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(03)00367-8)
3. Gilbert JA (2018) Advancing towards precision medicine in ARDS. *Lancet Respir Med* 6: 494–495.
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30156-5)
4. Li S, Fu B, Meshram CD (2019) Innate immune and inflammatory responses to respiratory viruses. *Mediators Inflamm* 1–2.
<https://doi.org/10.1155/2019/3146065>
5. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Van De Veen W, Bruggen MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis AC (2020) Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy* 75: 1564–1581.
<https://doi.org/10.1111/all.14364>
6. Behrens EM, Koretzky GA (2017) Review: Cytokine storm syndrome: Looking toward the precision medicine era. *Arthritis & Rheumatology* 69(6): 1135–1143.
<https://doi.org/10.1002/art.40071>
7. Liu W, Hualan L (2020) COVID-19: Attacks the 1-Beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv Epub ahead of print*.
<https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173.v9>
8. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, Zhi L, Wei H, Zhang Z, Qiu Y, Wang J, Wang A (2020) Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev* 53: 38–42.
<https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.002>
9. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS (2020) Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 46(4): 586–590.
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
10. Abdin SM, Elgendy SM, Alyammahi SK, Alhamad DW, Omar HA (2020) Tackling the cytokine storm in COVID-19, challenges and hopes. *Life* 10: 118054.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118054>
11. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, Kara T, Somers VK (2020) Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc* 95: 1138–1147.
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006>
12. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, Li F (2020) Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117(21): 11727–11734.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2003138117>
13. Letko M., Marzi A., Munster V (2020) Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 5: 562–569.
<https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
14. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F (2020) Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 94: 00127-20.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
15. Чучалин АГ (2004) Тяжелый острый респираторный синдром. *Терапевт архив* 79(3): 5–11. [Chuchalin AG (2004) Severe acute respiratory syndrome. *Therapeutic Archiv* 79(3): 5–11. (In Russ)].
16. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Zh, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM (2005) A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in

- SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 11(8): 875–879.
<https://doi.org/10.1038/nm1267>
17. *Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ* (2008) Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res* 133(1): 13–19.
<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2007.02.014>
 18. *Jiang Y, Xu J, Zhou C* (2005) Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 171(8): 850–857.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200407-857OC>
 19. *Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B* (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497–506.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 20. *Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Aermatt R, Zinkernagel A, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F* (2020) Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet* 395: 1417–1418.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
 21. *Bhattacharya S, Agarwal S, Shrimali N, Guchhai P* (2021) Interplay between hypoxia and inflammation contributes to the progression and severity of respiratory viral diseases. *Mol Aspects Med* 19: 101000.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101000>
 22. *Tobin MJ* (2020) Basing respiratory management of coronavirus on physiological principles. *Am J Respir Crit Care Med* 201(11): 1319–1320.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1076ED>
 23. *Dhont S, Eric Derom E, Braeckel EV, Depuydt P, Lambrecht BN* (2020) The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respirat Res* 21: 198.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2021.101000>
 24. *Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, Brondani M, Mehta S* (2016) The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med* 42: 699–711.
<https://doi.org/10.1007/s00134-016-4325-4>
 25. *Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R* (2020) Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* 38(10): 2243.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.044>
 26. *Leviton R* (2020) The infection that’s silently killing coronavirus patients. *The New York Times* Apr 20.
 27. *Philip K, Bennett B, Fuller S, Lonergan B, McFadyen C, Burns J, Tidswell R, Vlachou A* (2020) Working accuracy of pulse oximetry in COVID-19 patients stepping down from intensive care: a clinical evaluation. *BMJ Open Respir Res* 7(1): 000778.
<https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000778>
 28. *Roe PG, Jones JG* (1993) Analysis of factors which affect the relationship between inspired oxygen partial pressure and arterial oxygen saturation. *Br J Anaesth* 71: 488–494.
<https://doi.org/10.1093/bja/71.4.488>
 29. *Hamilton C, Steinlechner B, Gruber E, Simon P, Wollenek G* (2004) The oxygen dissociation curve: quantifying the shift. *Perfusion* 19: 141–144.
<https://doi.org/10.1191/0267659104pf7340a>
 30. *Woyke S, Rauch S, Strohle M, Gatterer H* (2021) Modulation of Hb-O₂ affinity to improve hypoxemia in COVID-19 patients. *Clin Nutr* 40: 38–39.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.036>
 31. *Ottestad W, Seim M, Mæhlen JO* (2020) COVID-19 with silent hypoxemia. *Tidsskr Den Nor Laegeforening* 140.
<https://doi.org/10.4045/tidsskr.20.0299>
 32. *Couzin-Frankel J* (2020) The mystery of the pandemic’s “happy hypoxia”. *Science* 368(6490): 455–456.
<https://doi.org/10.1126/science.368.6490.455>
 33. *Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S* (2020) COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 24: 154–154.
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-02880-z>
 34. *Simonson S, Baker T, Banzett R, Bishop T, Dempsey J, Feldman JL, Guyenet PG, Hodson EJ, Mitchell GS, Moya EA, Nokes BT, Orr JE, Owens RL, Poulin M, Rawling JM, Schmickl CN, Waters JJ, Younes M, Malhotra A* (2021) Silent hypoxaemia in COVID-19 patients. *J Physiol* 599(4): 1057–1065.
<https://doi.org/10.1113/JP280769>

35. *Bhatia P, Mohammed S* (2020) Severe Hypoxemia in Early COVID-19 Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 202(4): 621–622.
<https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1313LE>
36. *Nicholls JM, Poon LL, Lee KC* (2003) Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 361: 1773–1778.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13413-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13413-7)
37. *Tang N, Li D, Wang X, Sun Z* (2020) Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 18: 844–847.
<https://doi.org/10.1111/jth.14768>
38. *Liu X, He L, Stensaas L, Dinger B, Fidone S* (2009) Adaptation to chronic hypoxia involves immune cell invasion and increased expression of inflammatory cytokines in rat carotid body. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296: 158–166.
<https://doi.org/10.1152/ajplung.90597.2008>
39. *Fung ML* (2015) Expressions of angiotensin and cytokine receptors in the paracrine signaling of the carotid body in hypoxia and sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 209: 6–12.
<https://doi.org/10.1016/j.resp.2014.09.014>
40. *Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S* (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181: 271–280.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
41. *Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y* (2020) Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun* 111: 102452.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102452>
42. *Manganelli F, Vargas M, Iovino A, Iacovazzo C, Santoro L & Servillo G* (2020). Brainstem involvement and respiratory failure in COVID-19. *Neurol Sci* 41: 1663–1665.
<https://doi.org/10.1007/s10072-020-04487-2>
43. *Schultz HD* (2011). Angiotensin and carotid body chemo-reception in heart failure. *Curr Opin Pharmacol* 11: 144–149.
<https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.12.004>
44. *Hariri LP, North CM, Shih AR, Israel RA, Maley JH, Villalba JA, Vinarsky V, Rubin J, Okin DA, Sclafani A, Alladina JW, Griffith JW, Gillette MA, Raz Y, Richards CJ, Wong AK, Ly A, Hung YP, Chivukula RR, Petri CR, Calhoun TF, Brenner LN, Hibbert KA, Medoff BD, Hardin CC, Stone JR, Mino-Kenudson M* (2021) Lung histopathology in COVID-19 as compared to SARS and H1N1 influenza: a systematic review. *Chest* 159: 73–84.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.259>
45. *Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B* (2020) Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 77: 683–690.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
46. *Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S* (2020) A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 94: 55–58.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
47. *Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, Sordillo EM, Fowkes M* (2020) Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 92: 699–702.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
48. *McCray PB Jr, Pewe L, Wohlford-Lenane C, Hickey M, Manzel L, Shi L, Netland J, Jia HP, Halabi C, Sigmund CD, Meyerholz DK, Kirby P, Look DC, Perlman S* (2007) Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 81(2): 813–821.
<https://doi.org/10.1128/JVI.02012-06>
49. *Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S* (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 82: 15: 7264–7275.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00737-08>
50. *Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, Gibson-Corley KN, Meyerholz DK, McCray PB Jr* (2016) Middle east respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis* 213(5): 712–722.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiv499>

51. *Talbot PJ, Ekandé S, Cashman NR, Mounir S, Stewart JN* (1993) Neurotropism of human coronavirus 229E. *Adv Exp Med Biol* 342: 339–346.
https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2996-5_52
52. *Glass WG, Subbarao K, Murphy B, Murphy PM* (2004) Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. *J Immunol* 173: 4030–4039.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.6.4030>
53. *Li YC, Bai WZ, Hirano N, Hayashida T, Hashikawa T* (2012) Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells. *Virus Res* 163(2): 628–635.
<https://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.12.021>
54. *Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, Farzan M, Wohlford-Lenane C, Perlman S, McCray PB Jr* (2005) ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol* 79(23): 14614–14621.
<https://doi.org/10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005>
55. *Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H* (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 191: 145–147.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
56. *Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AN, Burdelski C, Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfeffeler S, Becker H, Bredereke-Wiedling H, Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S, Less S* (2020) Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 173(4): 268–277.
<https://doi.org/10.7326/M20-2003>
57. *Eriksson O, Hultström M, Persson B, Lipcsey M, Ekdahl KN, Nilsson B, Frithiof R* (2020) Mannose-binding lectin is associated with thrombosis and coagulopathy in critically ill COVID-19 patients. *Thrombosis and Haemostasis* 120(12): 1720–1724.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1715835>
58. *Lee KY* (2017) Pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and early immune-modulator therapy. *Int J Mol Sci* 18: 388.
<https://doi.org/10.3390/ijms18020388>
59. *Sarkar M, Niranjan N, Banyal PK* (2017) Mechanisms of hypoxemia. *Lung India* 34(1): 2–15.
<https://doi.org/10.4103/0970-2113.197116>
60. *Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV* (2018) Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses* 10(8): 392.
<https://doi.org/10.3390/v10080392>
61. *Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D* (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383(2): 120–128.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
62. *Cloonan SM, Choi AM* (2016) Mitochondria in lung disease. *J Clin Invest* 126(3): 809–820.
<https://doi.org/10.1172/JCI81113>
63. *Wenzhong L, Hualan L* (2020) COVID-19 Disease: ORF8 and surface glycoprotein inhibit heme metabolism by binding to porphyrin. *ChemRxiv Preprint*.
<https://doi.org/10.26434/chemrxiv.11938173>
64. *Cavezzi A, Troiani E, Corrao S* (2020) COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract* 10(2): 1271.
<https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271>
65. *Cloonan SM, Choi AM* (2016) Mitochondria in lung disease. *J Clin Invest* 126(3): 809–820.
<https://doi.org/10.1172/JCI81113>
66. *Dassios T, Curley A, Morley C, Ross-Russell R* (2015) Using measurements of shunt and ventilation-to-perfusion ratio to quantify the severity of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* 107(4): 283–288.
<https://doi.org/10.1159/000376567>
67. *D'Alonzo GE, Dantzker DR* (1983) Respiratory failure, mechanisms of abnormal gas exchange, and oxygen delivery. *Med Clin North Am* 67: 557–571.
[https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)31189-0](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)31189-0)
68. *West JB* (2008) *Respiratory physiology – the essentials*. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins.
69. *Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, Werlein C, Stark H, Tzankov A, Li WW, Li VW, Mentzer SJ, Jonigk D* (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 383: 120–128.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>

70. *Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharifi A* (2020) Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: possible neurological mechanism. *Clin Neurol Neurosurg* 198: 106217.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020>
71. *Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, Heinrich F, Mushumba H, Kniep I, Schröder AN, Burdelski C, Heer G, Nierhaus A, Frings D, Pfeifferle S, Becker H, Brederke-Wiedling H, Weerth A, Paschen HR, Sheikhzadeh-Eggers S, Stang A, Schmiedel S, Bokemeyer C, Addo MM, Aepfelbacher M, Püschel K, Kluge S, Less S.* (2020) Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 173 (4): 268–277.
<https://doi.org/10.7326/M20-2003>
72. *Mahjoub Y, Rodenstein DO, Jounieaux V* (2020) Severe Covid-19 disease: rather AVDS than ARDS? *Crit Care* 24: 327.
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-02972-w>

Causes of Hypoxemia in COVID-19

Zh. A. Donina*

Pavlov Institute of Physiology Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

**e-mail: zdonina@mail.ru*

The global pandemic of a new coronavirus disease (COVID-19) has set tasks for healthcare professionals around the world related to the diagnosis, intensive study of the epidemiological and clinical features of the course of coronavirus infection, the development of prevention, therapeutic approaches to treatment methods and rehabilitation measures. But despite the progress made in studying the pathogenesis of COVID-19, many aspects that aggravate the severity of the disease and the high mortality of patients remain unclear. The main clinical manifestation of the new variant of SARS-CoV-2 viral infection is pneumonia with massive parenchymal lesion of the lung tissue, diffuse alveolar damage to the alveoli, thrombotic manifestations, violation of ventilation-perfusion relations, etc. However, the symptoms in patients hospitalized with COVID-pneumonia have significant differences: most of the disease proceeds with minimal manifestations, others develop severe respiratory failure complicated by the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) with rapidly progressive hypoxemia, leading to high mortality. Numerous publications of clinicians report that an extremely low level of saturation was registered in some patients with COVID-pneumonia without subjective signs of severe respiratory failure (shortness of breath, air “hunger”). As a result, a situation arises that has received the names “silent hypoxia”, “silent hypoxia”, “happy hypoxia”, contrary to the basics of physiology – severe hypoxemia, incompatible with life and the absence of sensations of respiratory discomfort. All this raises numerous questions from doctors, which has led to a wide discussion in scientific publications covering the pathogenesis of COVID-19. Respiratory failure is a complex clinical problem, many aspects of which remain controversial. However, according to the majority of authors, one of the objective indicators of a clinical sign of respiratory insufficiency, first of all, are changes in external respiration associated with hypoxemia. This review considers some possible causes of hypoxemia in COVID-19.

Keywords: coronavirus infection (SARS-CoV-2), cytokine storm, hypoxemia, acute respiratory failure