Ковид 19 ба дархлаа
(тойм өгүүлэл)

С.Цогтсайхан, Н.Хүрэлбаатар, Г.Батбаатар

Анагаахын Шинжлэх Ухааны Үндэсний Их Сургууль
Email: tsogtsaikhan.s@mnums.edu.mn

КОВИД 19 ЦАР ТАХАЛ:

БНХАУ-ын Ухань хотод 2019 оны 12 сард анхлан илэрч, өдгөө дэлхий дахиныг хамран тархаад байгаа Ковид 19 (англ. COVID-19 - Coronavirus Disease 2019) өвчин нь богино хугацаанд нийтийг хамран халдварлан тархах чадамж, олон хүнд нэг зэрэг эрчимт эмчилгээ шаардлагатай хүнд хэлбэрийн халдварт өвчин үүсгэж, нас барах эрсдэл үүсгэдэг зэргийн улмаас олон улс орон, бүс нутагт гамшиг тариад байна[1,2].

Дээрх шалтгаануудын улмаас Дэлхийн эрүүл мэндийн байгууллага (ДЭМБ)-аас энэ өвчнийг 2020 оны 1 сарын 30-нд Олон улсын анхаарах нийгмийн эрүүл мэндийн онц байдал (Public Health Emergency of International Concern) бүхий өвчин, мөн оны 3 сарын 11-нд дэлхий нийтийг хамарсан цар тахал (Global Pandemics) хэмээн албан ёсоор зарлаад байгаа юм[2]. 2020 оны 12 сарын 1-ний байдлаар Ковид 19 өвчнөөр 63,8 сая хүн өвчилж, тэдгээрийн 1.48 сая нь нас бараад байна[1,3]. Ковид 19 халдварт өвчнөөс хүн амыг хамгаалах вакцин бүтээх, нийт хүн амыг хамруулах ажил дөнгөж эхэлж байна. Ковид 19 өвчний үүсгэгч SARS-CoV-2 вирүсийн эсрэг өрнөх дархлааны урвал нь өвчний эмгэгших жам, эмнэлзүйн явц, тавиланг тодорхойлох чухал хүчин зүйл болж байгааг судлан тогтоогоод байгаа юм[4,5]. Дархлааны урвал нь нэг талаас вирүсийн эсрэг дархлааны механизмыг идэвхжүүлж биеэс вирүс зайлуулагдахыг нөхцөлдүүлдэг ч, нөгөө талаас их хэмжээний үрэвслийн цитокин ялгаруулж лимфоцит эсийн тоо цөөрөх, үйл ажиллагаа нь хямрах, гранулоцит ба моноцит эсийн өөрчлөлтөд хүргэдэг хяналтгүй үрэвслийг нөхцөлдүүлж байна[4-6].

Үүсгэгч: Ковид 19 өвчний үүсгэгч нь амьсгалын цочмог халтай хамшинж-2-ийн коронавирүс (Severe Acute Respiratory Syndrome-2 Coronavirus, SARS-CoV-2) юм. SARS-CoV-2 нь 80-160 нанометр (10^{-9} м) хэмжээтэй, гадаргуудаа титэмтэй төстөй харагдах дүрс үүсгэдэг пепломер ургацаг (англ. spike) бүхий рибонуклейн хүчил (ribonucleic acid, RNA) агуулсан вирүс юм[2,7,8]. SARS-CoV-2 нь 2002 оны төгсгөлөөс эхлэн 2003 оны турш дэгдсэн Амьсгалын цочмог халтай хамшинж (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)-ийн үүсгэгч SARS-ийн коронавирүс (SARS-CoV)-тэй удмын хувьд маш ойр, бүтэц, эмгэгшүүлэх чадвар нь төстөй байна[9].

Халдвар: Амьсгалын замаар нэвтэрсэн SARS-CoV-2-ийн S (spike) уураг нь хүний 2-р хэвшинжийн ангиотензин хувиргагч энзим 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) уурагтай өндөр ижилдүү чанартай амин хүчлийн дарааллууд агуулах өвөрмөц домен (globular receptor binding domain-RBD)-той ба энэ домен нь эзэн биеийн эсийн гадаргууд байх ACE2-той холбогдож салстын эдэд бэхлэгдээд[10], эзэн эсийн гадаргууд байх серин протеаз (transmembrane serine protease type 2, TMPRSS2)-ийг ашиглан эсийн шингэн рүү нэвтрэн ордог. Үүнтэй зэрэгцэн вирүсийн PAMPs (pathogen associated molecular patterns)-ыг салстын эдийн эсийн PRRs (pattern recognition receptors)-ууд танина. Тухайлбал, PRRs-ийн нэг төрөл болох RLRs-д (RIG-like receptors) хамаарах RIG-I ба MDA5 нь РНХ-ийн хеликазууд бөгөөд вирүсийн ssRNA (single-stranded RNA) ба богино dsDNA (double-stranded deoxyribonucleic acid)-тай холбогдож вирүс нэвтэрсэн тухай дохио дамжуулах дараалсан зам идэвхжинэ. Вирүсийн нуклейн хүчлийг TLRs (Toll-Like receptors)-уудын хувилбар болох TLR3, TLR7, TLR8 ба TLR9 таньдаг бол TLR2 ба TLR4 нь эсийн гадаргуу дээрх вирүсийн уураг, репликацийн бүтээгдэхүүнийг танина[6,11]. TLR2 нь SARS-CoV-2-ийн S уургийг мөн танина[12].

Коронавирүсүүд нь төрөлхийн дархлааны таних механизмаас зайлсхийж үржих чадвартай. Тухайлбал, тэдгээрийн геномд CpG (Cytosine-phosphate-Guanine) дараалалын агууламж бага байдаг ба өөрийн RNA-г тусгаарлах, дархан давамгай антигений эпитопуудаа далдлах, I ба III хэвшинжийн интерферoны идэвхжих замыг саатуулах чадвартай байна[13]. Жишээлбэл, вирүсийн эсрэг цайр агуулсан уураг (zinc finger antiviral protein, ZAP) нь RNA агуулдаг вирүсийн CpG хэрчимтэй холбогдон задалдаг бол SARS-CoV-2 вирүсд CpG дараалал нэн бага учир ZAP-ын үйлчлэлд тэсвэртэй байдаг байна[14].

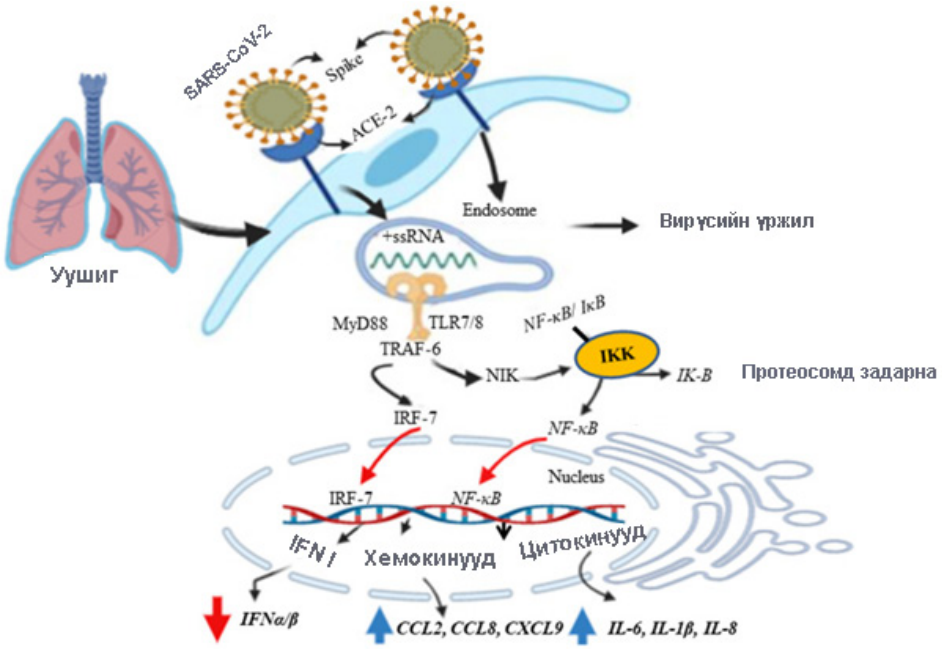
SARS-COV-2-ИЙН ЭСРЭГ ӨРНӨХ ДАРХЛААНЫ УРВАЛ

Төрөлхийн дархлааны урвал: Ангиотензин хувиргагч энзим 2 нь ангиотензин I-ийг ангиотензин II болж хувирах үйлийн катализатор бөгөөд зүрх-бөөрний үйл ажиллагаа, цусны даралтын зохицуулгад түлхүүр үүрэгтэй фермент юм[15]. ACE2 нь эсийн мембранд илэрч буй ангиотензин II-ийн С-төгсгөлөөс ренин-ангиотензиний тогтолцоонд хамаарахгүй зарим пептидийг тасалж ангиотензин 1-7 болгон хувиргах үүрэгтэй[16]. ACE2 нь I ба II хэвшинжийн пневмоцит (цулцангийн хучуур) эс, нарийн гэдэсний хучуур эсэд хамгийн их, гуурсан хоолойн хучуур эс, ам, хамар залгиурын хучуур эдийн суурин мембранд бага хэмжээтэй илрэх[17] ба хамрын салстын хундган болон намираа хучуур эсэд ACE2 генийн экспресс хамгийн

их байсан байна[18]. SARS-CoV-2 нь I ба II хэвшинжийн пневмоцит, цулцангийн макрофагд халдварлаж, үржих боломжтойг тогтоосон байна[19].

ACE2 нь вирүстэй холбогдмогц ADAM металлопептидазын домен 17-гийн (ADAM17) оролцоотой эсийн мембранаас салж альвеолын хөндий рүү чөлөөлөгдөнө[20]. ADAM17 идэвхжсэнээр IL-6-гийн рецепторын мембраны α хэлбэр (IL-6R-α) уусамхай хэлбэрт (sIL-6R-α) шилжих ба sIL-6R-α/IL-6 бүрдэл нь IL-6R-α илэрддэггүй эсүүдэд, тухайлбал хучуур эсэд STAT3-ын (signal transduction and transcription 3) идэвхжлийг өдөөнө. STAT3 нь үрэвслийн идэвхжлийн дохио дамжуулдаг NF-κB (Nuclear Factor-κB)-ийн

Уушигны цулцангийн хучуур ба макрофагын гадаргууд эдэд нэвтэрсэн вирүсийг таних PRR-ууд болох TLR-үүд (TLR7, TLR8), RLR-ууд (rethoic acid-like receptor), NLR-ууд (Nod-like receptor, NOD-nucleotide-binding oligomerization domain) илэрсэн байна[22]. Вирүсийн PAMPs-ийг таньж идэвхжсэн RLR ба TLR-ээр дамжин IRF (interferon regulating factor), NF-kB ба AP-1-ийн (activator protein-1) дохио дамжуулах зам идэвхжиж, дээрх транскрипцийн хүчин зүйлс нь I (IFNα ба IFNβ) ба III (IFNγ) хэвшинжийн интерфероноос гадна бусад үрэвслийн хемокин, цитокины транскрипцийг эхлүүлнэ (Зураг 1)[6,11,12,23].



Зураг 1. Уушгиний эсэд SARS-CoV-2 нэвтрэх үед дархлааны урвалыг өдөөх дохио дамжуулах замын бүдүүвч зураг

Вирүс цулцангийн хучуур эсэд ACE2 рецептороор дамжин халдварлана. Вирүсийн ssRNA-тай эндосомын дан утаслаг RNA (single stranded RNA, ssRNA)-тай эндосомын мембраны TLR-7-той холбогдсоноор цитозолийн MyD88 фосфоржиж, улмаар IRF-ийн ба NF-κB-гийн замыг идэвхжүүлнэ. Үр дүнд нь I хэвшинжийн интерферон, үрэвслийн цитокин ба хемокинуудын ялгарал нэмэгдэнэ[24].

Эндээс харахад төрөлхийн дархлааг идэвхжүүлэгч гол PAMPs нь вирүсийн S уураг ба вирүсийн нуклейн хүчил, тэдгээртэй холбогддог бүтцүүд нь хүний ACE2-оос гадна амьсгалын замын хучуур эсүүд болон тэнд байршсан дархлааны эсийн гадаргууд, эсвэл цитоплазмд байх TLR-үүд, RLR-үүд, NLR-үүд зэрэг үндсэн PRR-үүд байна. Эдгээр бүтэц хоорондоо холбогдсоноор интерферонууд, үрэвслийн цитокин ба хемокины ялгаралыг дэмжих дохио дамжуулалт эрчимждэг байна.

Хемокинууд нь төрөлхийн дархлааны эсийг (полиморф бөөмт лейкоцит, моноцит, NK эс, сэртэнт эс) халдварын голомт руу дайчлан ирүүлэх ба эдгээрээс ялгарах CXCL9 (monokine induced by IFNγ, MIG), CXCL10 (IFNγ induced protein-10, IP-10), CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) зэрэг хемокины үйлчлэлээр үрэвслийн голомтод лимфоцит эс нүүдэллэн ирж сэртэнт эс (Dendritic Cell, DC)-ийн илчилсэн антигенийг танина[25-27].

Вирүс халдварласны дараа уушгины rDCs (resident respiratory DC) халдвартай хучуур эсээс ялгарах вирүс, эсвэл түүнийг антигенийг олзолсоноор идэвхжинэ. Идэвхжсэн rDC нь вирүсийн антигенийг боловсруулж, дунд таславч болон хүзүү орчимд байрлах өгсөх цорготой лимфийн зангилаа (draining lymph nodes, DLN) руу нүүдэллэнэ очиж пептид/MHC (Major Histocompatibility Complex) бүрдэл хэлбэрээр эргэлдэгч гэнэн Т лимфоцит эсийн TCR-д (T cell receptor) илчилнэ[28,29]. Гэхдээ SARS-CoV-2 нь SARS-CoV, MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus), RSV (Respiratory Syncytial Virus), HPIV3 (parainfluenza virus 3), IAV (Influenza A virus) зэрэг бусад амьсгалын замын цочмог халдвар үүсгэдэг вирүстэй харьцуулахад I ба III хэвшинжийн IFN-ий ялгаралтыг өдөөх чадвар нь сул боловч бусад үрэвслийн хемокин, IL-1β, IL-6, TNFα, IL-1RA (Interleukin 1 Receptor Antagonist) зэрэг үрэвслийн цитокины ялгарлыг өдөөх чадвар нь өндөр байдаг ажээ[30].

SARS-CoV-2-ын PAMPs-ийн дохио дамжсаны дараа IRF ба NFκB транскрипцийн хүчин зүйл идэвхжиж IFN-I ба үрэвслийн хемокин, IL-6, IL-8 зэрэг үрэвслийн цитокины ялгарал нэмэгддэг тухай өмнө өгүүлсэн. Гэхдээ халдвар авснаас хойш 12 цагийн дараа NF-κB-ээр дохио дамжих зам идэвхжсэн байдаг бол интерфероны ялгарал ISG-ийн (interferon-stimulated genes) экспресс 48 цагийн дараа буюу хожимдож эхэлдэг байна[31]. NF-κB эрт идэвхждэг боловч IFN-I-ийн ялгарал хожимдсон нөхцөлд төрөлхийн дархлааны урвалын тэнцвэр алдагдан макрофаг ба DC-ийн үрэвсэл өдөөх урвал эрчимжсэнээр[32] Ковид 19-ийн халдвартай зарим хүмүүст хэт эрчимтэй үрэвсэл (hyperinflammation) үүсэх шалтгаан болно[13]. IFN-I-ийн ялгарал хожимдсон үед туршилтын амьтанд IMMs-аар (inflammatory monocyte-macrophages) нөхцөлдсөн өндөр хоруу чанартай үрэвсэлийн үүсэх ба уушгиний эдэд үрэвслийн цитокин ихээр хуримтлагдах, вирүст өвөрмөц Т эсийн урвал доголдоход хүргэж байжээ[33].

SARS-CoV-ийн халдварын үед APC-ийн (antigen-presenting cells) үйл доголддог, тухайлбал DC-ийн нүүдэллэх үйл саатан Т эсийг идэвхжүүлэх нь доголдсоноос уушгиний эдэд вирүст өвөрмөц Т эсийн тоо цөөн байдаг тухай мэдээлжээ[32,34].

SARS-CoV-2-ийн S уураг нь гликопротейн бүтэцтэй ба гликанаар баялаг[35] учир халдварлагдсан эсийн гадаргууд BMP-той (Mannose-binding protein) холбогдон лектиний замаар хавсаргын идэвхжүүлж, эдийн гэмтэл даамжрахад нөлөөлдөг байна.

Дээр дурдсан онцлог шинжүүд нь SARS-CoV-2 уушгины эдэд үржих, IFN-I ба III-ын вирүсийн эсрэг үйлчлэлээс зайлсхийх, төрөлхийн дархлааг идэвхжүүлэх, өвөрмөц дархлааны эсийг идэвхжүүлэн дайчлах чадвараараа бусад коронавирүсээс ялгаатай болохыг харуулж байгаа юм[4].

Өвөрмөц дархлааны урвал: Өвөрмөц дархлааны урвал идэвхжих үйл нь SARS-CoV-2-ийн халдварын эгзэгтэй үе шат юм. Халдварын дархлаа зохицуулгын үйл бүрэн тодорхой болоогүй, ямар үед дархлааны хамгаалах урвал өрнөж, ямар үед үрэвслийн хэт эрчимтэй урвал давамгайлж байгааг хараахан тайлбарлаагүй байна[36-39].

Т эсийн урвал. Дархлааны зохистой хамгаалах урвал нь Т лимфоцит эсийн оролцоотой өрнөх ба энэ нь В эс CD4+ Т эсийн тусламжтай идэвхжин вирүст өвөрмөц, саармагжуулагч эсрэгбие нийлэгшүүлэх ба халдвартай эсийг устгах чадвартай CD8+ CTL эс (Cytotoxic T Lymphocyte) идэвхжих гэсэн хоёр чиглэлээр идэвхжинэ. Уушгинд нэвчсэн дархлааны эсийн 80% нь CD8+ Т эс байна[40]. Дархлааны гаж урвалын үед цитокины шуурга үүссэнээр вирүсийн репликацийг саатуулах, халдвартай эсийг устгах үйл саатаж, даамжирсан үрэвсэл үргэлжлэх ба энэ нь ARDS (acute respiratory distress syndrome,) ба DIC (disseminated intravascular coagulation) зэрэг системийн шинжтэй хүнд эмнэлзүйн хамшинжээр илрэнэ[4]. Тухайлбал, сармагчинд SARS-CoV короновирүсээр халдварлуулсанаас хойш 10 хоногт уушгинд вирүсийн репликаци зогсож клиренс болсон байхад уушгины үрэвсэл улам даамжирч 14 дэх хоногт оргил үедээ хүрээд, 28 дах хоног хүртэл үргэлжилж байсан байна[41]. Эндээс өвчний **вирүс хамааралт эрт үе** ба даамжирсан үрэвсэл бүхий **вирүс үл хамааралт (дархлаа-хамааралт) хожуу үе** гэж ангилж болохоор байгаа юм[4]. Вирүс үл хамааралт үе үүсч байгаа нь ACE2-ийг саатуулсаны дараах үрэвсэлтэй, эсвэл удаан үргэлжилсэн үрэвслийн үр дүнд гэмтсэн эдээс ялгарах DAMPs-аар (damage associated molecular patterns) нөхцөлдсөн эпитопийн тэлэлтийн (epitope spreading) улмаас үүсэх аутоиммун урвалтай холбоотой байх боломжтой юм[27,42].

Т ба В лимфоцит эс, макрофаг, DC зэрэг дархлааны эс нь гадаргуудаа ACE2 илрүүлдэггүй боловч DC-ийн DC-SIGN (Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin) рецептор нь SARS-CoV-2-ийг холбон Т лимфоцит эсэд хүргэн өгч халдварлуулдаг тухай зарим судалгааны дүн байна[22,26,43]. Т эс халдварласнаар вирүс эс дотор үржиж олширдоггүй (non-productive infection) ч Т эсийн AICD-ийг (Activation-Induced Cell Death)-ийг өдөөж [22,44], хүнд хэлбэрийн халдварын үед илэрч байгаа лимфопени ба Т эсийн үйл ажиллагааны туйльдалын (exhaust) шалтгаан болдог байж болох юм[45].

Эсрэгбиеийн урвал. SARS-CoV-2-ийн S уургийн эсрэг чиглэсэн эсрэгбие үүссэнээр гадаргуудаа ACE2 бүхий халдвар өртөмхий эсүүдэд вирүс холбогдохыг хориглож, халдварын тархалтыг хязгаарлана[46-49]. Шинж тэмдэг илэрч эхэлснээс хойш эхний 7 хоногт багтан IgM, IgA эсрэгбие, ойролцоогоор 14 хоногийн дараа IgG өвөрмөц эсрэгбие нийлэгшиж эхлэх[42,50,51] боловч эдгээр эсрэгбиеийн агууламж, хамгаалах чадвар ямар хугацаатай хадгалагддаг нь тодорхойгүй байна. 2002 оны дэгдэлтийн үед SARS-CoV вирүст халдвараар өвчилсөн 23 хүний 21-д нь 6 жилийн дараа эсрэгбие илрэхгүй, өвөрмөц санамжийн В эс тодорхойлогдоогүй боловч 14-т нь санамжийн Т эс тодорхойлогдож байсныг мэдээлжээ[52].

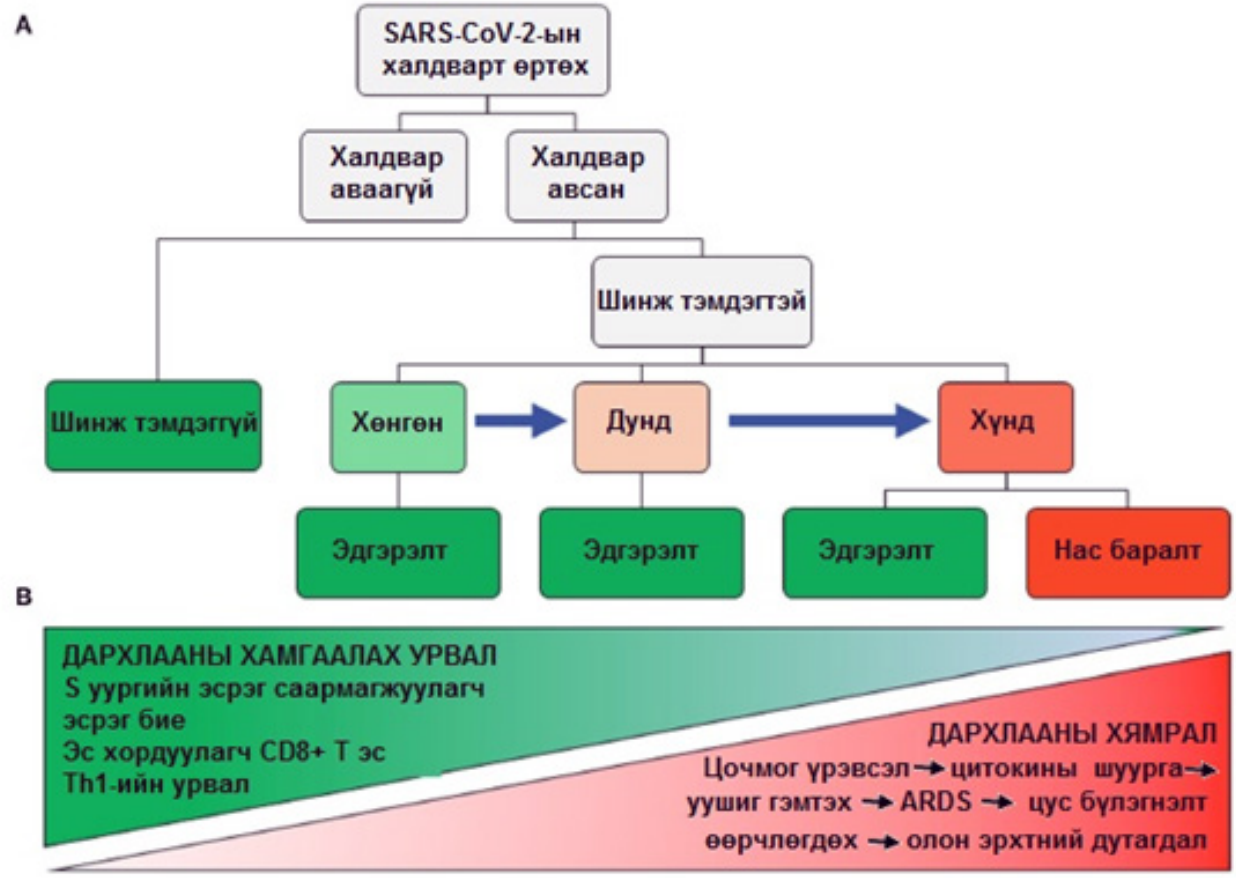
Халдварын эсрэг IgA-гийн гүйцэтгэх үүрэг нарийн тодорхой бус ч Ковид 19-тэй эмчлүүлэгчдийн ийлдэст IgA илэрдэг[50,53-55], SARS-ын вакцины эмнэлзүйн өмнөх судалгаанд вакцинийг хэлэн дор уусгаж, эсвэл хамарт дусааж хэрэглэсэн хүмүүсийн гуурсан хоолой-цулцангийн угаадасд IgA тодорхойлогдож байсан[56,57] зэргээс харахад энэ ангийн эсрэгбие хамгаалах тодорхой үүрэгтэй бөгөөд түүнийг нарийвчлан судлах шаардлагатай байгаа юм.

Ho, et al. (2005)[58] SARS-ийн эмнэлзүйн хүнд хэлбэрээр өвдсөн эмчлүүлэгчдэд эсрэгбие илүү эрт үед, өндөр агууламжтай үүсэж байгааг илрүүлсэн байна. Дараа дараагийн судлаачид эрт үед үүссэн S уургийн эсрэгбие нь вирүсийг холбон саармагжуулж, эсэд вирүс нэвтрэхийг хориглох боловч холбосон вирүсийн хамт макрофаг зэрэг IgG-гийн FcRII рецептортой эстэй холбогдон халдварлуулснаар тэдгээрийг идэвхжүүлж, үрэвслийн цитокины ялгаралтыг нэмэгдүүлдэг болохыг харуулсан байна[59,60]. **Эсрэгбие хамааралт хүчжүүлэлт** буюу ADE (Antibody-dependent enhancement) хэмээн нэрлэсэн энэ үзэгдэл нь коронавирүст халдварын явц хүндрэх нэг шалтгаан болохоос гадна шинэ вакцин хөгжүүлэхэд хүндрэл учруулах нэг хүчин зүйл болоод байгаа юм[61-63].

КОВИД 19-ЫН ЭМНЭЛЗҮЙН ЯВЦ БА ДАРХЛААНЫ УРВАЛ

SARS-CoV-2-ын халдвартай зарим хүмүүст үүсч байгаа амь насанд аюултай, олон эрхтэн тогтолцооны дутагдал бүхий эмнэлзүйн хүнд явцтай тохиолдолын нэг гол шалтгаан нь дархлааны хамгаалах нь урвал хэт эрчимтэй үрэвсэл бүхий дархлаа зохицуулгын хямралаар солигдох үйл явц байгааг олон судалгааны үр дүн харуулаад байна. Дархлаа зохицуулгын ийм хямрал нь одоохондоо бүрэн тодорхой бус байгаа механизмаар цитокины шуурга буюу CRS (cytokine release syndrome), түүний үр дагавар болсон хэт эрчимтэй үрэвсэл үүсгэдэг байна[4,6,37,38,40,64,65]. Эмнэлзүйн явц хүндрэх дархлааны механизмыг нарийвчлан тогтоох нь өвчний үе шатаас хамааралтай эмчилгээний ялгаатай тактик боловсруулах, тавилангийн (prognostic) ба өвчний явцыг урьдчилан магадлах (predictive) ач холбогдолтой биомаркеруудыг зураглал гаргах боломж олгох юм[4].

Харамсалтай нь шинж тэмдэггүй эсвэл хөнгөн явцтай өвчилсөн хүмүүсийн дархлааны байдлыг судалсан судалгаа тун хомс байгаа учраас өнөөдөр хуримтлагдаад байгаа дархлааны үзүүлэлтийн өөрчлөлтийн тухай мэдлэг нь дунд зэргийн ба хүнд явцтай тохиолдлуудыг хооронд нь харьцуулсан, мөн цочмог үеийн ба эдгэрэлтийн үеийн өгөгдлийг харьцуулсан судалгаан дээр тулгуурласан байгаа юм[4]. Зураг 2-т Ковид 19-ийн явц, тавилангийн хувилбарууд ба халдварын эсрэг дархлааны урвалын шинжийн холбоог үзүүлсэн болно[4]. Гэхдээ энд халдвар үүсгэгчийн үйлчлэлд өртсөн хугацаа, давтамж зэрэг тархвар судлалын хүчин зүйлс, үүсгэгчийн удамзүйн хувилбар, хоруу чанар зэрэг вирүс судлалын хүчин зүйл, нас, хавсарсан өвчин, удмын өртөмхий эсвэл тэсвэрлэх чанар зэрэг дархлаа чадамжтай шууд холбоотой хувь хүний хүчин зүйлийг тооцоогүй болохыг анхаарах нь зүйтэй.



Зураг 2. Ковид 19-ийн явц, тавилан ба халдварын эсрэг дархлааны урвалын хамаарал
А. Ковид 19-ийн эмнэлзүйн үе шат; В. Хамгаалах урвал ба хяналтгүй үрэвслийн хүрээ

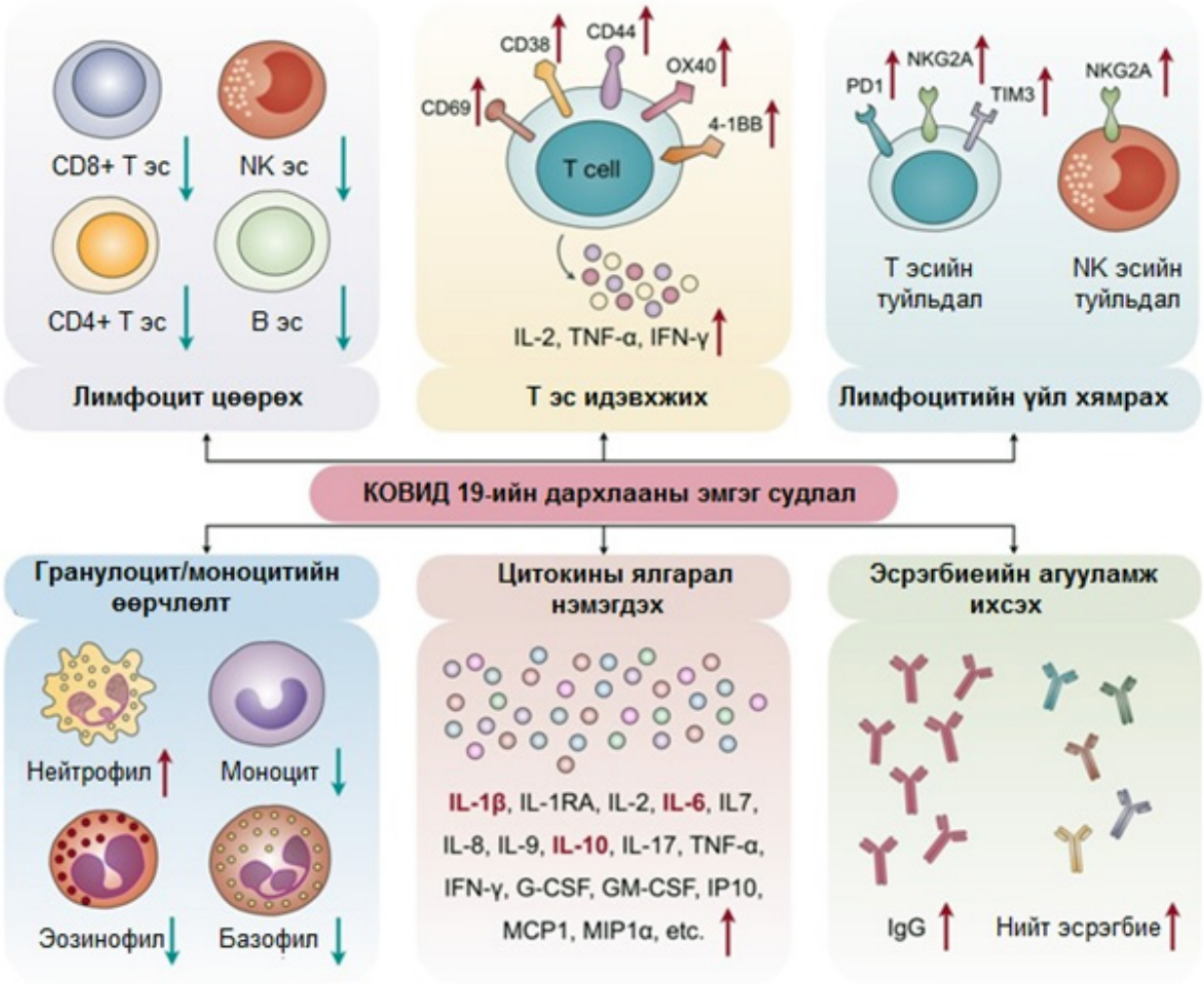
SARS-CoV-2-ын эсрэг өрнөх дархлааны өвөрмөц урвалын үед вирүсийн антигенийг APC-ийн HLAI молекул CD8+ Т эсэд, HLAII молекул CD4+ Т эсэд тус тус илчилнэ. Grifoni, et al. (2020) [66] биоинформатикийн судалгааны аргаар HLAII-ын аллеллиудаас 241, HLAI-ийн аллеллиудаас 628 эпитопийг SARS-CoV-2-ыг илүү сайн холбох боломжтой хэмээн тодорхойлжээ. Эдгээр хаплотипийн тархалт үндэстэн угсаатанд харилцан адилгүй байдаг нь мөн анхаарах асуудлын нэг юм.

Ковид 19-ийн шалтгаанаар нас барагсдад хийсэн эмгэг судлалын шинжилгээнд илэрсэн өөрчлөлт 2002 оны SARS-ийн үед илэрч байсантай ижил төстэй байна[67]. Эд судлалын шинжилгээнд SARS-CoV-2-ын шууд эс эмгэгшүүлэх шинжээс гадна хүнд хэлбэрийн үрэвслийн урвалын ба уушгиний эдийн тархмал гэмтлийн шинж илэрч байжээ[26].

КОВИД 19-ТЭЙ ЭМЧЛҮҮЛЭГЧДИЙН ДАРХЛААНЫ БАЙДАЛ

Захын цус ба ийлдэст илрэх дархлааны өөрчлөлт: Хүнд хэлбэрийн Ковид 19-тэй өвчтөнд үүсэх уушгиний ба тогтолцооны үрэвслийн урвалыг илтгэх өнөөдөртөө хүлээн зөвшөөрөөд байгаа биомаркерууд нь цитокины шуурга[65,68,69] үүссэнтэй холбоотой агууламж нь өөрчлөгддөг CRP (C-reactive protein), лактат дегидрагеназ (LDH), ферритин, D-димер ба IL-6 юм[45,68,70-72].

Ковид 19-тэй эмчлүүлэгчийн цус ба ийлдэст илрэх өөрчлөлтийн зураглалыг зураг 3-д[5], эмнэлзүйн хувьд дунд зэргийн ба хүнд явцтай эмчлүүлэгчдэд илрэх дархлааны үзүүлэлтийн өөрчлөлтийн нийтлэгдсэн тоймыг[4] харьцуулан хүснэгт 1-д тус тус үзүүлэв.



Зураг 3. Хүнд явцтай Ковид 19-ийн үед илрэх дархлааны эмгэг судлалын өөрчлөлтүүд

Лимфоцит эс цөөрөх нь Ковид 19-тэй эмчлүүлэгчдэд, ялангуя хүнд хэлбэрийн үед нийтлэг илрэх шинж юм. CD4+ ба CD8+ Т эсийн гадаргуу дээр CD69 (эсийн идэвхжлийн эрт үеийн маркер), CD38 (эс-эсийн наалдалт, дохио дамжуулалт, кальцийн сувгийн идэвхжилд оролцоно), CD44 (идэвхжсэн эсийн үржил, ялгаран хөгжилд оролцоно) бүтцүүд ихээр ялгарна. Хүнд тохиолдлуудад IFNγ, TNFα, IL-2 зэрэг үрэвслийн цитокины агууламж хэт ихэссэн, IL-1β, IL-6, IL-10 зэрэг цитокин ихэнх өвчтөнд ихэссэн байна. Гэхдээ лимфоцит эсийн гадаргуу дээр түүний туйльдалын маркерууд болох эсийн программчлагдсан үхлийн PD-1 уураг 1 (programmed death 1), TIM3 (T cell immunoglobulin and mucin domain,) ба NKGA2 (killer cell lecti-like receptor subfamily C member,) зэрэг молекулын ялгарал нэмэгдсэн байна. Хүнд өвчтнүүдэд нейтрофилийн тоо мэдэгдэхүйц олшрох боловч эозинофил, базофил, моноцитийн тоо цөөрсөн байна. Ийлдсийн нийт иммуноглобулин, түүн дотроо IgG-гийн агууламж ихсэнэ[5].

Хүснэгт 1. Дунд зэргийн ба хүнд явцтай Ковид 19-төй эмчлүүлэгчдийн цусанд илрэх дархлааны өөрчлөлтийн товчоон[4]

Эх сурвалж	Дунд зэргийн Ковид 19	Хүнд явцтай Ковид 19
Zhou et al. (2020)[73]	Өгөгдөл байхгүй	↓Лимфоцит, ↓CD4
Huang et al. (2020)[71]	↑Нейтрофил, ↓Лимфоцит	↑IL-2, IL-7, IP-10, MIP1A, TNF;
Wu et al. (2020[74])	↑Нейтрофил, ↓Лимфоцит, ↓CD4	↑IL-6 (нас барах эрсдэлийг заана)
Qin et al. (2020)[75]	Өгөгдөл байхгүй	↑Нейтрофил, ↓Лимфоцит, ↓T (Th v Treg), ↓B, ↓NK, ↑гэнэн T, ↓санамжийн T ↑IL-2R, IL-6, IL8, IL10;
Chen et al. (2020)[76]	↓Лимфоцит, ↑IL-2R, IL-6, IL10, TNF; →IL1β, IL-8	↓↓Лимфоцит, ↓CD4 ба CD8, ↑↑IL-2R, IL-6, IL10, TNF;
Zheng et al. (2020)[45]	↓CD8, NK (NKG2+CD107a +IFNγ+grzB+); ↓NK, ↑TγδCD25+, →PD-1	↓↓CD8, NK (NKG2+CD107a +IFNγ+grzB+)
Lei et al. (2020)[77]	↓NK, ↑TγδCD25+, →PD-1	
Zhou et al. (2020)[78]	↓Лимфоцит, ↓Моноцит, ↓CD4, →Нейтрофил, B эс, NK эс; ↑Tim3+PD-1+ ↑Моноцит CD14+ CD16+	↓↓Лимфоцит, ↓↓Моноцит, ↓CD4 ↑(CD69+CD38+CD44+), ↓CD8; ↑↑Tim3+PD-1+; ↑CD8+IFNγ+GM-CSF+; ↑↑Моноцит CD14+ CD16+
Xu et al. (2020)[79]		↑↑CD4+HLADR+; ↑↑CD8+CD38+; ↑↑CD4+CCR6+Th17
Bordini et al. (2020)[80]	↓Лимфоцит, ↓CD3, ↑MDSC ↑IL-1β, IL-6, IL-8, TNF	↓Лимфоцит, ↓CD3, ↑MDSC, ↓NKperf+ ↑IL-1β, IL-6, IL-8, TNF

→, хэвийн хэмжээнд; ↓, багассан; ↓↓, хэт багассан; ↑, ихэссэн; ↑↑, хэт ихэссэн; MIP-1A, macrophage inflammatory protein 1A; MDSC, myeloid-derived suppressor cell; NKperf+, perforin releasing NK cell

Үүнээс гадна хүнд хэлбэрийн Ковид 19-тэй ихэнх өвчтөнд CRP, эритроцитийн тунах хурд (ESR), прокальцитонин, шээсний азот, креатинин, аланин (ALT) ба аспартат (AST) трансаминазууд, лактат дегидрогеназ, ферритин, фибриноген, D-димер, ийлдсийн амилоид A, зүрхний тропонин (cTnl) зэрэг хурц үеийн урвалж бодисууд ба цусны биохимийн үзүүлэлтүүд ихэссэн, ийлдсийн альбумины хэмжээ багассан, протромбиний хугацаа (PT) ба идэвхжүүлсэн тромбопластины хэсэгчилсэн хугацаа (APTT) уртассан байдаг байна[81].

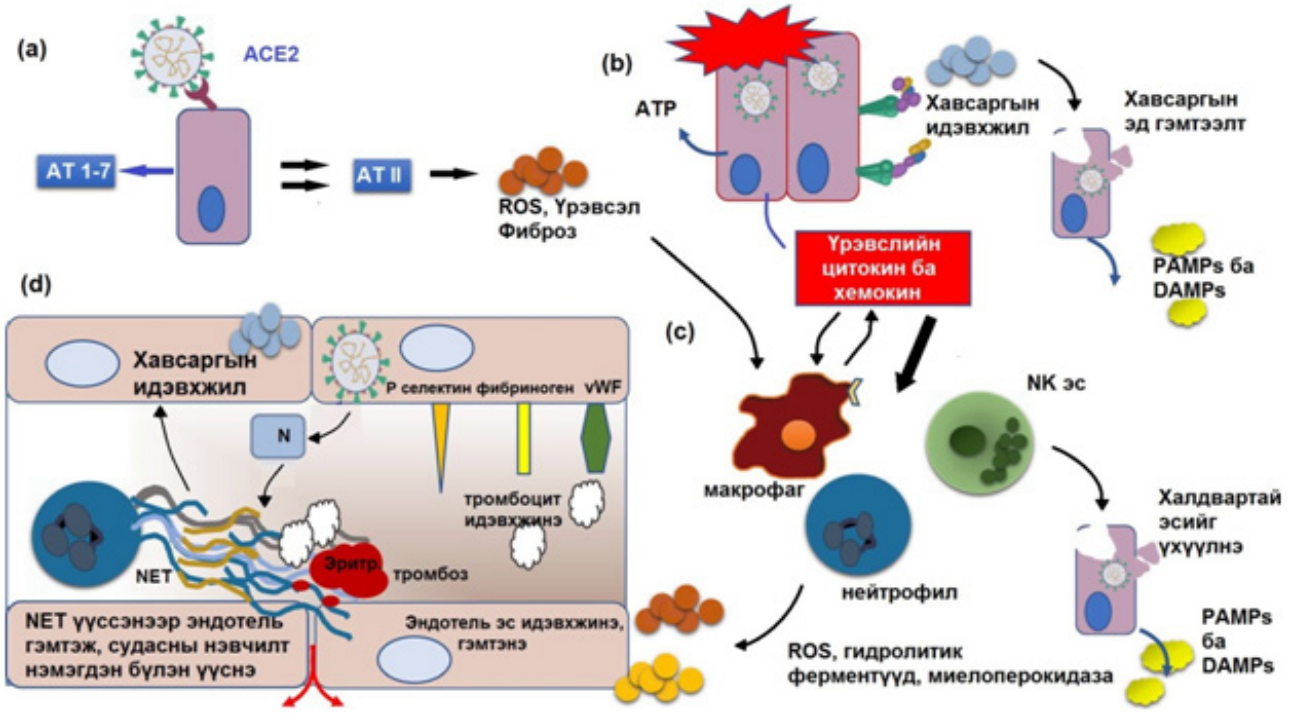
Дархлааны ба үрэвслийн урвалын хөдлөлзүй: Ковид 19 өвчний үед вирүсийн репликаци, дархлааны хамгаалах урвал ба хэт эрчимтэй үрэвслийн хөдлөл зүй богино хугацаанд харилцан уялдаатай өөрчлөгдөн, ялгаатай үр дагаварт хүргэж болохыг хэд хэдэн судалгааны дүн харуулаад байна. Тухайлбал, Thever-ajan et al. (2020)[82] хөнгөнөөс дунд хэлбэрт шилжиж байсан халдвартай нэг тохиолдолд нарийвчилсан дүн шинжилгээ хийж үзэхэд шинж тэмдэг илэрснээс хойш 13 дахь хоногт эдгэрсэн (гэхдээ 20 дах хоног хүртэл ажиглалтыг үргэлжлүүлсэн), 4-5 дахь хоногт вирүс хамар залгиурын арчдаст илэрсэн боловч ийлдэст өвөрмөц эсрэгбие илрээгүй, IgM ба IgG эсрэгбие 7 дахь хоногт илэрч эхлээд 20 дахь хоног хүртэл агууламж нь эрчимтэй нэмэгдсээр байсан, мөн 7 дахь хоногт вирүс тодорхойлогдохгүй болохтой зэрэгцэн эсрэгбие ялгаруулдаг эргэлдэгч B эс (CD3+CD19+C-D27hiCD38hi) эс тодорхойлогдож эхэлсэн ба 8 дахь хоногт хамгийн олон болж энэ нь 20 дахь хоног хүртэл хадгалагдсаар байсан, TFH (follicular Th) (CD4+CXCR5+ICOS+PD-1+) эс мөн 7 дахь өдрөөс тодорхойлогдож, 20 дахь хоног хүртэл олширсоор байсан, идэвхжсэн CTL эс (CD8+CD38+HLA-DR+) 7 дах хоногоос тодорхойлогдож, 9 дэх хоног хүртэл олшроод, 20 дахь хоног хүртэл тоо нь цөөрч байсан ч эрүүл хяналтынхаас их байсан, CD14+CD16+ үрэвслийн моноцит эс ба идэвхжсэн NK эсийн (CD3-CD56+HLA-DR+) тоо өөрчлөгдөөгүй, ийлдэст 17 төрлийн үрэвслийн цитокин тодорхойлоход зөвхөн MCP/CCL2-ийн агууламж 7-9 дэх хоногт буурсан

болохыг тогтоожээ. Энэ судалгаа нь хөнгөн тохиолдолд хийсэн цөөхөн судалгааны нэг бөгөөд Ковид 19-ийн эмнэлзүйн шинж тэмдэг арилж, эдгэрэхээс өмнө, вирүсийн клиренс болохтой зэрэгцэн хамгаалалтын эсүүд үржиж идэвхжиж буйг тогтоосноороо ач холбогдолтой юм.

Ong et al. (2020)[83] ковид 19-тэй, нэгд нь хожим нь хүнд хэлбэрийн өвчин үүссэн 3 эмчлүүлэгчийн халдварын эрт үеийн дархлааны байдлыг эрүүл 10 хүний үзүүлэлттэй харьцуулсан байна. Хожим хүндэрсэн эмчлүүлэгчид амьсгалын үйл ажиллагаа доголдож эхлэхийн өмнө ийлдсийн IL-1α ба IL-1β-гийн агууламж илт их байсан ба бусад үрэвслийн цитокины, тухайлбал IL-6, IL-2, TNFα ба IFNα-1/IFNα-13 зэрэг үрэвслийн цитокиний генийн экспресс арай хожуу нэмэгдэж, оргилдоо хүрч байжээ. Мөн энэ өвчтний HLA, CD4 ба CD8 эсийн идэвхжилтэй холбоотой транскриптүүдийн экспресс буурсан байхад хүндрээгүй 2 эмчлүүлэгчийнх эрүүл хяналтын хүмүүсийнхтэй ижил төвшинд байсан байна.

Хүндрэл, нас баралтад нөлөөлөх хүчин зүйлс: SARS-CoV-2-ын халдварын ихэнх нь хөнгөн хэлбэртэй буюу ойролцоогоор нэг 7 хоног орчмын хугацаанд эдгэрдэг ч цөөн заримд нь 2-3 дахь долоо хоногт хүнд хэлбэрийн уушгиний үрэвсэл үүсч, энэ нь цитокиний шуурга, хоёрдогч халдвар ба амьсгалын цочмог дистресс хамшинж (ARDS), олон эрхтний дутагдал, судсан доторх тархмал цус бүлэгнэлт (disseminated intravascular coagulation, DIC)-ээр хүндэрнэ[81].

Цитокин чөлөөлөгдөх хамшинж (эмийн бодис халдвар зэрэг цочроогчийн хариуд өрнөх тогтолцооны эмгэг урвалаар илрэх эмнэлзүйн хамшинж) буюу цитокины шуурганы (дархлаа тогтолцооны хэт хяналтгүй идэвхжилтэй холбоотой үүссэн тогтолцоот үрэвсэл) үед цусны маш олон тооны эс зэрэг идэвхжин их хэмжээний үрэвслийн цитокин ялгарч цусаар дамжин бие махбодод тархсантай холбоотой өвөрмөц, тавилангийн хувьд таагүй эмгэг төлөв байдал үүснэ[84,85]. Вирүсийн PAMPs-ыг эзний PRR-ууд таниснаар вирүсийн эсрэг чиглэсэн үрэвслийн хариу урвал эхлэх ба SARS-CoV-2-ын халдварын үед эсийн дотор үрэвслийн дохио дамжуулдаг гол зам нь NF-κB, идэвхжлийн уураг 1 (AP-1), интерферон зохицуулагч хүчин зүйл 1 ба 3 (IRF1, IRF3) гэсэн транскрипцийн хүчин зүйлийн идэвхжлээр дамжин өрнөдөг. Үрэвслийн цитокин, хемокиний ялгаралыг өдөөдөг NF-κB-ийн замаас вирүсийн репликацийг саатуулж, халдварын тархалтыг хязгаарладаг IRF-ийн зам хожуу идэвхждэг тухай өмнө өгүүлсэн[6,11,12,23,31,32]. Цусанд эргэлдэх хавсаргын идэвхжлийн бүтээгдэхүүнүүд ба үрэвслийн цитокин, тухайлбал IL-6, IL-1, TNFα,IF-Nγ-гийн агууламж огцом ихэссэнээр цитокины шуурга эхэлнэ. Энэ нь олон тооны моноцит, нейтрофил, Т эсийг цуснаас халдварын голомт руу дайчлан ирүүлэх ба энэ нь эндотелийн эс хоорондын холбоог тогтворгүй болгох, судасны хананы хориг чанарыг өөрчлөх, хялгасан судсыг гэмтээх, цулцангийн ханыг тархмал байдлаар гэмтээх, цаашлаад олон эрхтний үйл ажиллагаа, бүтцийг өөрчлөн гаждал үүсгэх хөнөөлтөй[85]. Уушги гэмтэх нь цитокины шуургын нэг үр дагавар бөгөөд түүний эмнэлзүйн хүнд хэлбэр нь ARDS юм. ARDS-ийн үед хүчилтөрөгчийн сатураци буурч нас баралтын гол шалтгаан болно[71,85]. Ковид 19-төй өвчтөнд үүсч байгаа ARDS-ийн шалтгаан гүйцэд тодорхой биш байгаа ч үрэвслийн цитокины хэт их ялгарал нь гол хүчин зүйл гэж үзэж байна[71,85-87]. Үрэвслийн цитокин ихээр ялгарах нь бусад судас түгээмлээр гэмтэх, цусны бүлэгнэлт өөрчлөгдөх, цаашлаад олон эрхтэн гэмтэх шалтгаан болно (зураг 4)[13].



Зураг 4. SARS-CoV-2-ын халдварын үед цусны судас гэмтэж, бүлэгнэлт өөрчлөгдөнө.

SARS-Cov-2 биед нэвтэрч ACE2-той холбогдоход (a) ACE2-оор өдөөгддөг антиоксидант ангиотензины үүсэлт саатна. Энэ нь ROS (reactive oxygen species) зэрэг урвалж исэлдүүлэгчид үүсэхийг нэмэгдүүлнэ. Зарим хүнд халдварын шалтгаант пироптоз (үрэвслээс шалтгаалсан апоптоз) үүсч, хавсаргын тогтолцоо идэвхжих (b) ба хэт идэвхтэй үрэвслийн дүнд макрофаг, NK эс, нейтрофил голомтод ихээр дайчлагдан ирнэ. (c) Үүний дүнд эс гэмтэж DAMPs ба PAMPs их хэмжээгээр чөлөөлөгдөнө. Үүнтэй зэрэгцэн ROS-ын ялгарал нэмэгдсээр байна. (d) Идэвхжсэн нейтрофил нь вирүсийн N уураг ба ROS-ийн үйлдлээр гэмтсэн эндотель эсийн цочруулгын нөлөөгөөр NET (neutrophil extracellular trap) гэх хоруу ширхэгүүдийг ялгаруулж эхэлнэ. Үрэвслийн цитокинууд, NET ба ROS-ын өдөөлтөөр судасны хориг бүтэц эвдэрч, эндотель эс гэмтэж P селектин, Виллебрандын хүчин зүйл (vWF), фибриноген ихээр ялгарч, тромбоцит наалдаж, эдийн ба тромбоцитын бүлэгнэлтийн механизм идэвхжинэ. Хавсаргын тогтолцоо идэвхжих нь бүлэн үүсэлтийг дэмжинэ[13,88].

Хүнд хэлбэрийн Ковид 19, түүнтэй холбоотой нас баралт ахмад ба өндөр настангуудад үнэн магадтай их тохиолдож байгаа бол бага насны хүүхдэд бүртгэгдэхгүй байгаа юм. Ахмад настанд ажиглагддаг дархлааны өөрчлөлт төрөлхийн дархлааны[89] ба Т эс хамааралт урвал дээр[90,91] илүү тод ажиглагдана. Туршилтын хөгшин хулганад залуу хулганатай харьцуулахад үрэвслийн цитокины ялгарал нэмэгдсэн байдаг ба тэдний цулцангийн макрофаг IFNγ-гийн өдөөлтөнд мэдрэгээр идэвхждэг байна[92]. Хүнд хэлбэрийн Ковид 19-д настангууд илүү өртөмтгий, хүүхдүүд тэсвэртэй байгааг Brodin (2020)[93] 1) хүүхдийн ба насанд хүрэгсэдийн дархлаа чадамжийн онцлог; 2) хүүхдийн амьсгалын замын салстад өөр өөр вирүс зэрэгцэн байдаг нь вирүс-вирүсийн шууд өрсөлдөөн өдөөж SARS-CoV-2-ийн үржлийг саатуулдаг; 3) ахмад настнуудын дунд артерийн даралтыг бууруулах зорилгоор ACE2-ийн саатуулагчид ба ангиотензиний рецепторыг хориглогч бэлдмэл хэрэглэх нь түгээмэл байдгаас ACE2-ийн экспресс нэмэгдсэн байдагтай тус тус холбон тайлбарласан байна. Гэхдээ эдгээр тайлбарыг туршилтын болон эмнэлзүйн ажиглалт судалгаагаар баталгаажуулах шаардлагатай байгаа юм.

2020 оны 5-р сарын дэлхий нийтийн өвчлөлийн байдалд дүн шинжилгээ хийсэн судалгаанд эмэгтэйчүүдийн дундах нас баралт эрэгтэйчүүдийнхээс бага байсан ба үүний нэг шалтгаан нь тэдний төрөлхийн ба олдмол дархлааны зарим онцлогтой холбоотой юм[38]. Тухайлбал, эмэгтэйчүүдэд липоксин, протектин, ресолвин, маресин зэрэг үрэвслийн шийдлийн (resolution of inflammation) урьдал үеийн медиаторуудын ялгаралт эрэгтэйчүүдийнхээс их байдаг байна[38, 94]. Эрэгтэй ба эмэгтэй хүмүүсийн захын цусны мононуклеар эс (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)-ийг TLR2, TLR4, TLR7, TLR8-ийн өөр өөр лигандаар үйлчлэн өсгөвөрлөхөд эрэгтэйчүүдийн өсгөврийн шингэн дэх үрэвслийн шингэний ялгарал их байсныг илрүүлжээ [95]. Энэ нь дархлааны хариу урвалд оролцдог олон молекулыг бүртгэдэг ген, тухайлбал зарим TLR, CD40L ба NF-κB транскрипцийн хүчин зүйлээр үрэвслийн дохио дамжихад оролцдог хэд хэдэн уургийн ген Х хромосом дээр оршдогтой холбоотой байж болох юм[96,97]. Үрэвслийн маркеруудын агууламж бэлгийн бойжилтийн өмнөх насны охид ба хөвгүүдэд ч мэдэгдэхүйц ялгаатай байгаагаас үзэхэд бэлгийн хромосомын үрэвсэлд үзүүлэх нь нөлөө бэлгийн дааврааас ч илүү ач холбогдолтой гэж үзэхээр байгаа юм[98].

Тархвар судлалын ба вирүс судлалын үзүүлэлтээс гадна дархлааны үзүүлэлт Ковид 19-ийн эмнэлзүйн явц, тавилангийн магадлалын үзүүлэлт (predictive value) байж болохыг тогтоогоод байна. Үүнд: эрт үед (шинж тэмдэг илэрч эхэлсэнээс хойш 1-3 хоног) захын цусанд нейтрофил эсийн үнэмлэхүй тоог лимфоцит эсийн үнэмлэхүй тоонд харьцуулсан харьцаа (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) өндөр байх[99,100]; ийлдсийн CRP[100,101] ба D-димерийн агууламж ихсэх[100], ийлдсийн IL-6[100,102], IL-8 and TNF-α их байх[102] зэргийг нэрлээд байна. Монгол улсад импортлогдон орж ирж, 2020 оны 9-р сарын нэгнээс өмнө бүртгэгдсэн Ковид 19-ын 276 тохиолдлоос эмнэлзүйн хувьд дунд зэргийн хүнд (n=26) ба хөнгөн явцтай (n=46) нийт 72 хүнд (эрэгтэй 48, эмэгтэй 24) ийлдсийн 15 төрлийн цитокин ба хемокинийг тодорхойлсон судалгааны урьдчилсан дүнгээс харахад эмнэлэгт хэвтэх үед хөнгөн ба дунд зэргийн явцтай эмчлүүлэгчдийн цитокины агууламжид статистикийн үнэн магадтай ялгаа илрээгүй ч 45-аас дээш насныханд IL-4 ба IL-17-гийн агууламж ихэссэн ($p<0.01$), эрэгтэйчүүдэд IL-17 ба IL-12-ын агууламж их ($p<0.05$) байсан нь ажиглагдсан[103].

Дархлаа эмчилгээ: Хүнд хэлбэрийн Ковид 19-ийн эмчилгээнд үрэвсэл дарангуйлах ба лимфоцит эсийг эрчимжүүлэх нь дархлаа эмчилгээний хамгийн найдлага төрүүлсэн чиглэл гэж үзэж байна[5].

Хэт эрчимтэй үрэвслийг намжаахад дархлаа дарангуйлах эмчилгээ хамгийн үр дүнтэй байна. Дексаметазон хэрэглэснээр амьсгалын аппаратаар эмчлэгдэж байсан ARDS-той өвчтний нас баралт буурж байгааг мэдээлжээ[104].

Лимфоцит эсийг эрчимжүүлэх зорилгоор дархлааны эсүүд, тухайлбал, NK эсэд суурилсан эмчилгээ, дархлаа зүгшрүүлэх (иммуномодулятор) болон эдгэрэгсдийн сийвэнгээр эмчлэх эмчилгээг ашиглаж байна[5]. Эхний 2 чиглэлийн эмчилгээний арга эмнэлзүйн судалгааны шатандаа байгаа бөгөөд, нэгтгэсэн үр дүн зөвлөмж хараахан гараагүй байна. Эдгэрэгсдийн сийвэнг ашиглан эмчлэхэд нас баралтын хувь буурч байгаа бөгөөд хүндрэх магадлалтай өвчтөнд өвчний эрт үед хийхэд илүү үр дүнтэй байгааг мэдээлжээ[105]. Энэ эмчилгээний аргын хүндрэл, гаж нөлөө, аюулгүй байдлын ажиглалт судалгаа үргэлжилсээр байна.

Товч дүгнэлт: Ковид 19-ийн халдварын үед үүсгэгчийн эсрэг өрнөх дархлааны урвал нь зарим онцлог шинжтэй байна. Халдвар авсан хүмүүст өвчний явц хүндрэх, тавилан таагүй байх нь дархлаа зохицуулга хямарч, хяналтгүй, хэт эрчимтэй үрэвсэл үүсдэгтэй холбоотой байна. Өвчний эмгэгших жам, үе шат, хүндрэлийн эрсдэлийг үнэлсэн оновчтой эмчилгээ нь хүндрэлээс сэргийлэх, тавиланг сайжруулах боломж олгож байна.

Ном зүй:

1. *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports [Dec 1, 2020].*
2. *World Health Organization. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19 and the Virus That Causes it. Available online at: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causesit, (accessed March 14, 2020).*
3. *Covid 19 coronavirus pandemics. https://www.worldometers.info/coronavirus/ [Dec 1, 2020].*
4. *Garcia LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. Front Immunol. June 2020;11(Article 1441):doi: 10.3389/fimmu.2020.01441.*
5. *Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. Sig Transduct Target Ther. July 2020;5(128):doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2.*
6. *Mortaz E, Tabarsi P, Varahram M, Folkerts G, Adcock IM. The Immune Response and Immunopathology of COVID-19. Front Immunol. 26 Aug 2020;11(Article 2037):doi.org/10.3389/fimmu.2020.02037.*
7. *Wu F, Zhao S, Yu B, Chen MY,Wang W, Song GZ, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579:265-9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.*
8. *Zhou P, Yang LX, Wang GX, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579:270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.*
9. *Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. The Lancet. Sep 2020;20(9):E238-E44. DOI:https://doi.org/10.1016/S473-3099(20)30484-9.*
10. *Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci. Mar 2020;63(30):457-60. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.*
11. *Li K, Hao Z, Zhao X, Du J, Zhou Y. SARS-CoV-2 infection-induced immune responses: Friends or foes? Scand J Immunol. May 2020:oi.org/10.1111/sji.289.*
12. *Spiegel M, Pichlmair A, Martinez-Sobrido, Cros J, Garcia-Sastre A, et al. Inhibition of Beta interferon induction by severe acute respiratory syndrome coronavirus suggests a two-step model for activation of interferon regulatory factor 3. J Virol. Feb 2005;79(4):2079-86. doi: 10.1128/JVI.79.4.2079-86.05.*
13. *Amor S, Blanco LE, Baker D. Innate immunity during SARS-CoV-2: evasion strategies and activation trigger hypoxia and vascular damage. Clin Exp Immunol. Sep 2020;202:193-209. doi: 10.1111/cei.13523.*
14. *Xia X. Extreme genomic CpG deficiency in SARS-CoV-2 and evasion of host antiviral defense. Mol Biol Evol. 2020;37:2699-705.*
15. *Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. Int J Pept. 2012 (256294):doi: 10.1155/2012/256294.*
16. *Keidar S, Kaplan M, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). Cardiovascular Research. Feb 2007;73(3):463-9. doi:10.1016/j.cardiores.2006.09.006.*
17. *Hamming I, Timens W, Bulthius MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203:631-7.*
18. *Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat Med. 2020;26:681-7.*
19. *Chu H, Chan FJ, Wang Y, Yuen TT, Chai Y, Hou Y, et al. Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19. Clin Infect Dis. 2020:doi: 10.1093/cid/ciaa410.*
20. *Jia HP, Look DC, Tan P, Shi L, Hickey M, Gakhar L, et al. Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia. Am J Physiol Lung Cell Mol Ohyssiol. 2009;297:L84-96. doi: 10.1152/ajplung.00071.2009.*
21. *Murakami M, Kamimura D, Hirano T. Pleiotropy and specificity: insights from the interleukin 6 family of cytokines. Immunity. 2019;50:812-31. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.027.*
22. *Fung TS, Liu DX. Human coronavirus: host-pathogen interaction. Annu Rev Microbiol. 2019;73:529-57. doi: 10.1146/annurev-micro-020518-115759.*
23. *Thompson M, Kaminski J, Kurt-Jones E, Fitzgerald K. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. Viruses. 2011; 3:920-40. doi: 10.3390/v3060920.*
24. *Shibabaw T, Molla MD, Teferi B, Ayelign B. Role of IFN and Complements System: Innate Immunity in SARS-CoV-2. J Inflamm Res. 2020;13.*
25. *Lau YL, Peiris JS. Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. Curr Opin Immunol. 2005;17:404-10. doi: 10.1016/j.coi.2005.05.009.*
26. *Chen J, Subbarao K. The immunobiology of SARS. Annu Rev Immunol. 2007;25:443-72. doi: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141706.*
27. *Perlman S, Dandekar AA, 5:917–27. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. Nat Rev Immunol. 2005;5:917-27. doi: 10.1038/nri732.*
28. *Belz GT, Smith CM, Kleinert L, Reading P, Brooks A, Shortman K, et al. Distinct migrating and nonmigrating dendritic cell populations are involved in MHC class I-restricted antigen presentation after lung infection with virus. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:8670-5. doi: 10.1073/pnas.0402644101.*
29. *Larsson M, Messmer D, Somersan S, Fonteneau JF, Donahoe SM, Lee M, et al. Requirement of mature dendritic cells for efficient activation of influenza A-specific memory CD8+ T cells. J Immunol. 2000;165:1182-90. doi: 10.4049/jimmunol.165.3.1182.*
30. *Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu CW, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell. 2020;181:1036-45. doi: 10.16/j.cell.2020.04.026.*
31. *Yoshikawa T, Hill TE, Yoshikawa N, et al. Dynamic innate immune responses of human bronchial epithelial cells to severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. PLoS One. 2010;5:e8729.*
32. *Yoshikawa T, Hill T, Li K, Peters CJ, Tseng CT. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. J Virol. 2009;83:3039-48.*
33. *Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. Cell Host Microbe. 2016;19:181-93.*
34. *Zhao J, Zhao J, Legge K, Perlman S. Age-related increases in PGD(2) expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. J Clin Investigat. 2011;121:4921-30. doi: 10.1172/JCI59777.*
35. *Casalino L, Gaieb Z, Goldsmith JA, Hjorth CK, Dommer AC, et al. Beyond Shielding: The Roles of Glycans in the SARS-CoV-2 Spike Protein. ACS Cent Sci. Sep 2020;6(10):1722-34. doi.org/10.021/acscentsci.0c01056.*
36. *Tay MZ, Poh MC, Rénia L, MacAry AP, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020;20:363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.*
37. *Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. Nat Rev Immunol. 2020;20:269–70. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3.*
38. *Manjili RH, Zarei M, Habibi M, Manjili MH. COVID-19 as an acute inflammatory disease. J Immunol. 2020:doi: 10.4049/jimmunol.2000413.*
39. *Felsenstein S, Herbert AJ, McNamara SP, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. Clin Immunol. 2020;215(108448):doi: 10.1016/j.clim.2020.108448.*
40. *Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020; 92:424-32. doi: 10.1002/jmv.25685.*
41. *Clay C, Donart N, Fomukong N, Knight BJ, Lei W, Price L, et al. Primary severe acute respiratory syndrome coronavirus infection limits replication but not lung inflammation upon homologous rechallenge. J Virol. 2012;86:4234-44. doi: 10.1128/JVI.06791-11.*
42. *Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings TDM, Yang B, Katzelnick L, Rattigan MS, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. Nat Commun. Sep. 2020;11(4704):doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4.*
43. *Yang ZY, Huang Y, Ganesh L, Leung K, Kong PW, Schwartz O, et al.*

pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. J Virol. 2004;78:5642-50. doi: 10.1128/JVI.78.11.5642-50.2004.

44. *Huang IC, Bailey CC, Weyer LJ, Radoshitzky RS, Becker MM, Chiang JJ, et al. Distinct patterns of IFITM-mediated restriction of filoviruses, SARS coronavirus, and influenza A virus. PLoS Pathog. 2011;7:e1001258. doi: 10.1371/journal.ppat.*
45. *Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020;17:533-5. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2.*
46. *Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. Cell Mol Immunol. 2020;17:621-30. doi: 10.1038/s41423-020-0400-4.*
47. *Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1620):doi: 10.1038/s41467-020-15562-9.*
48. *He Y, Zhou Y, Liu S, Kou Z, Li W, Farzan M, et al. Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: implication for developing subunit vaccine. Biochem Biophys Res Commun. 2004;324:773-81. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.09.106.*
49. *Bonavia A, Zelus DB, Wentworth ED, Talbot JP, Holmes KV. Identification of a receptor-binding domain of the spike glycoprotein of human coronavirus HCoV-229E. J Virol. 2003;77:2530-8. doi: 10.1128/JVI.77.4.2530-8.003.*
50. *Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020;71(15):778-85. doi.org/10.1093/cid/ciaa310.*
51. *Theel ES, Slev P, Wheeler S, Couturier RM, Wong JS, Kadkhoda K. The role of antibody testing for SARS-CoV-2: is there one? . J Clin Microbiol. 2020;58(8):e00797-20. DOI: 10.1128/JCM.-20.*
52. *Tang F, Quan Y, Xin ZT, Wrammert J, Ma MJ, Lv H, et al. Lack of peripheral B cell memory responses in recovered patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: A six years follow-up study. J Immunol. 2011;186:7264-8. doi: 10.4049/jimmunol.0903490.*
53. *Haveri A, Smura T, Kuivanen S, Osterlund P, Hepojoki J, Ikonen N, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. Euro Surveill. 2020;25(266):doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266.*
54. *Okba NMA, Muller AM, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel HC, Corman MV, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease 2019 patients. Emerg Infect Dis. 2020;26(841):doi: 10.3201/eid2607.200841.*
55. *Patel R, Babady E, Theel SE, Storch AG, Pinsky AB, St. George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit: value of diagnostic testing for SARSCoV-2/COVID-19. mBio. 23 March 2020;11(20):doi: 10.1128/mBio.00722-20.*
56. *Shim BS, Stadler K, Nguyen HH, Yun HC, Kim WD, Chang J, et al. Sublingual immunization with recombinant adenovirus encoding SARS-CoV spike protein induces systemic and mucosal immunity without redirection of the virus to the brain. Virol J. 2012;9(215):doi: 10.1186/743-422X-9-215.*
57. *Du L, Zhao G, Lin Y, Sui H, Chan C, Ma S, et al. Intranasal vaccination of recombinant adeno-associated virus encoding receptor-binding domain of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) spike protein induces strong mucosal immune responses and provides long-term protection against SARS-CoV infection. 2008;180:948-56. doi: 10.4049/jimmunol.180.2.948.*
58. *Ho MS, Chen JW, Chen YH, Lin FS, Wang CM, Di J, et al. Neutralizing antibody response and SARS severity. Emerg Infect Dis. 2005;11:1730-7. doi: 10.3201/eid1111.040659.*
59. *Jaume M, Yip SM, Cheung YC, Leung LH, Li HP, Kien F, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. J Virol. 2011;85(10582-97):671-11. doi: 10.1128/JVI.00.*
60. *Yip MS, Leung HN, Cheung YC, Li HP, Lee HH, Daeron M, et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus. Virol J. 2014;11(82):doi: 10.1186/743-422X-11-82.*
61. *Peeples L. News feature: avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. Proc Natl Acad Sci USA. 2020;117:8218-21. doi: 10.1073/pnas.2005456117.*
62. *Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? Microbes Infect. 2020; 22:72-3. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.006.*
63. *Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. Nat Rev Immunol. 2020;20:339-41. doi: 10.1038/s41577-020-0321-6.*
64. *Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Science. May 2020;368(6490):473-4. DOI: 10.1126/science.abb8925.*
65. *Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. Immunity. May 2020;52:731-3. doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003.*
66. *Grifoni A, Sidney J, Zhang Y, Scheuermann HR, Peters B, Sette A. A sequence homology and bioinformatic approach can predict candidate targets for immune responses to SARS-CoV-2. Cell Host Microbe. 2020;27:671–80.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.002.*
67. *Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. J Pathol. 2003;200:282-9. doi: 10.1002/path.440.*
68. *Mehta P, McAuley FD, Brown M, Sanchez E, Tattersall SR, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. 2020;395:1033-4. doi: 10.16/S0140-6736(20)30628-0.*
69. *Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Investigat. 2020;130:2202-5. doi: 10.1172/JCI137647.*
70. *Guan WJ, Ni YZ, Hu Y, Liang HW, Ou QC, He XJ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708-20. doi: 10.056/NEJMoa2002032.*
71. *Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020;395:497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.*
72. *Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020;368(m1091.):doi: 10.1136/bmj.m091.*
73. *Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. Ann Palliat Med. 2020;9:428-36. doi: 10.21037/apm.2020.03.26.*
74. *Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. Jama Internal Medicine. March 2020;1080(7):934-43. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.*
75. *Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. Jul 2020;71:762-8. doi: 10.1093/cid/ciaa248.*
76. *Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 2020;130:2620-9. doi: 10.1172/JCI137244.*
77. *Lei L, Qian H, Zhou X, Zhang X, Zhang D, Dai T, et al. The phenotypic changes of gd T cells in COVID-19 patients. medRxiv. 2020:doi: 10.1101/2020.04.05.20046433.*
78. *Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. Natl Sci Rev. 2020 (nwaa041):doi: 10.1093/nsr/nwaa041.*
79. *Xu Z, Shi L,Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8:420-2. doi: 10.1016/S2213-600(20)30076-X.*
80. *Bordoni V, Sacchi A, Cimini E, Notari S, Grassi G, Tartaglia E, et al. An inflammatory profile correlates with decreased frequency of cytotoxic cells in COVID-19. Clin Infect Dis. Nov 2020;71(16):2272-5. doi: 10.1093/cid/ciaa577.*
81. *Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy. May 2020;75:1564-81. DOI: 10.111/all.14364.*
82. *Thevarajan I, Nguyen OHT, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nat Med.*

2020;26:453-5. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.
83. Ong EZ, Chan ZFY, Leong YW, Lee YMN, Kalimuddin S, Mohideen HMS et al. A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. Cell Host Microbe. 2020:S1931-3128:30185-2. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.021.
84. Behrens EM, Koretzky GA. Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. Arthritis & Rheumatology. 2017;69(6):1135-43. doi.org/10.002/art.40071.
85. Ragab D, Eldin HS, Taeimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. Front Immunol. June 2020;11(1446):doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.
86. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020;395:507–13. doi: 10.1016/S0140-67362030211-7.
87. Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020;55:105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.
88. Zuo Y, Zuo M, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps and thrombosis in COVID-19. J Thromb Thrombolysis. Nov 2020;5:1-8. doi: 10.1007/s11239-020-02324-z.
89. Shaw AC, Goldstein RD, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2013;13:875-87. doi: 10.1038/nri3547.
90. Nikolich-Zugich J. Aging of the T cell compartment in mice and humans: fromno naive expectations to foggy memories. J Immunol. 2014;193:2622-9. doi: 10.4049/jimmunol.1401174.
91. Goldberg EL, Dixit VD. Drivers of age-related inflammation and strategies for healthspan extension. Immunological Rev. 2015;265:63-74. doi: 10.1111/imr.12295.
92. Canan CH, Gokhale SN, Carruthers B, Lafuse PW, Schlesinger SL, Torrelles BJ, et al. Characterization of lung inflammation and its impact on macrophage function in aging. J Leuk Biol. 2014;96:473-80. doi: 10.1189/jlb.4A0214-093RR.
93. Brodin P. Why is COVID-19 so mild in children? Acta Paediatr. 2020;109:1082-3. doi: 10.111/apa.15271.
94. Rathod KS, Kapil V, Velmurugan S, Khambata RS, Siddique U, et al. Accelerated resolution of inflammation underlies sex differences in inflammatory responses in humans. J Clin Invest. 2017;127:169-82.
95. Lefèvre N, Corazza F, Valsamis J, Delbaere A, De Maertelaer V, et al. The number of X chromosomes influences inflammatory cytokine production following toll-like receptor stimulation. Front Immunol. 2019;10(1052):doi.org/10.3389/fimmu.2019.01052.
96. Libert C, Dejager L, Pinheiro I. The X chromosome in immune functions: when a chromosome makes the difference. Nat Rev Immunol. 2010;10(8):594–604. doi: 10.1038/nri2815. PMID: 20651746.
97. Spolarics Z. The X-files of inflammation: cellular mosaicism of X-linked polymorphic genes and the female advantage in the host response to injury and infection. Shock. 2007 27(6):597-604. doi: 10.1097/SHK.0b013e31802e40bd.
98. Casimir GJA, Mulier S, Hanssens L, Zylberberg K, Duchateau J. Gender differences in inflammatory markers in children. Shock. 2010;33(3):258-62. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181b2b36b.
99. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020;24(647):doi.org/10.1186/s13054-020-03374-8.
100. Zhou Y, Yang Z, Guo Y, Geng S, Gao S, et al. A New Predictor of Disease Severity in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. Research Square. 2020:doi.org/10.21203/rs.3.rs-9566/v1.
101. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. Int J Inf Dis. June 2020;95(332-339. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041).
102. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. Nat Med. 2020;26:1336-643. doi.org/10.038/s41591-020-1051-9.
103. Munkh-Undrakh B, Sarangua G, Tsolmon B, Naranzul D, Purevjargal E, Bolortsetseg T, Ankhbayar S, Naranzul Ts, Dolgorsuren S, Tunsag M, Nyamkhuu D, Darmaa B, Tsogtsaikhan S, Oyungerel R, Enkhsaikhan L, editor Serum cytokine profile of "Covid-19" imported cases in Mongolia. Recent Advances in Immunology International Online Conference; Oct 16, 2020; Ulaanbaatar.
104. Matthay MA, Thompson BT. Dexamethasone in hospitalised patients with COVID-19: addressing uncertainties. Lancet Respir Med. Oct 2020;8(2):1170-2. doi.org/10.016/S2213-600(20)30503-8.
105. Sun M, Xu Y, He H, Zhang L,Wang X, et al. A potentially effective treatment for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of convalescent plasma therapy in treating severe infectious disease. Int J Inf Dis. 2020;98:334-46. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.107