

<https://doi.org/10.36425/rehab104997>

## Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19

С.Г. Щербак<sup>1,2</sup>, Т.А. Камилова<sup>1</sup>, А.С. Голота<sup>1</sup>, Д.А. Вологжанин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

С момента своего первого обнаружения коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), вызванная инфекцией коронавируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), быстро распространилась по всему миру. Хотя коронавирус SARS-CoV-2 поражает в первую очередь дыхательную систему, сердечно-сосудистые, неврологические и почечные осложнения повышают риск смерти от этого заболевания. К настоящему времени клинический опыт показал существенную неоднородность траектории заражения SARS-CoV-2 — от бессимптомных до легкой, средней и тяжелой форм заболевания с низкой выживаемостью. Точный прогноз смертности от COVID-19 и выявление факторов, способствующих этому, позволит разработать целевые стратегии для пациентов с высоким риском смерти. Мы стремились определить клинические и лабораторные особенности, которые больше всего влияют на этот прогноз. Лучшее понимание факторов прогнозирования COVID-19 имеет решающее значение для выявления лиц с повышенным риском смертности и принятия клинических решений для снижения риска смерти. К основным факторам риска тяжелого течения COVID-19, развития осложнений и смерти относятся пожилой возраст, сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые, хронические заболевания легких, сахарный диабет и гипертензия), температура тела  $\geq 37,8^\circ\text{C}$ , сатурация  $< 92\%$ , количественное и функциональное истощение врожденного иммунитета, двусторонние легочные инфильтраты, повышенные уровни лабораторных показателей системного воспаления, дыхательной, сердечной, почечной и/или печеночной недостаточности. Надлежащая оценка прогностических факторов и тщательный мониторинг для обеспечения необходимых вмешательств в подходящее время у пациентов с высоким риском могут снизить уровень летальности от COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19; коронавирус; SARS-CoV-2; прогноз смертности от COVID-19; факторы риска клинического ухудшения, тяжелого течения и смерти от COVID-19; сопутствующие заболевания; иммунитет при COVID-19.

**Для цитирования:** Щербак С.Г., Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022;4(1):14–36. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab104997>

**Поступила:** 16.02.2022 **Принята:** 16.03.2022 **Опубликована:** 26.03.2022

### Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза  
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
 АСТ — аспартатаминотрансфераза  
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
 ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание  
 ДК — дендритные клетки  
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
 КТ — компьютерная томография  
 ЛДГ — лактатдегидрогеназа  
 ОИТ — отделение интенсивной терапии  
 ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром

СРБ — С-реактивный белок  
 ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание  
 ЦТЛ — цитотоксические Т-лимфоциты  
 ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) — ангиотензинпревращающий фермент 2  
 cTnI/cTnT (cardiac troponin I/cardiac troponin T) — сердечные тропонины  
 HLA (human leucocyte antigens) — лейкоцитарные антигены человека (антигены тканевой совместимости)  
 NK (natural killer) — естественные клетки-киллеры  
 NLR (neutrophil to lymphocyte ratio) — соотношение нейтрофилов к лимфоцитам  
 OR (odds ratio) — отношение рисков

# Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19

S.G. Sherbak<sup>1,2</sup>, T.A. Kamilova<sup>1</sup>, A.S. Golota<sup>1</sup>, D.A. Vologzhanin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg City Hospital No 40, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Since its first detection, coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) infection has spread rapidly around the world. Although coronavirus SARS-CoV-2 primarily targets the respiratory system, complications in other organ systems (cardiovascular, neurological, and renal) can also contribute to death from the disease. Clinical experience thus far has shown substantial heterogeneity in the trajectory of SARS-CoV-2 infection, spanning from asymptomatic to mild, moderate, and severe disease forms with low survival rates. Accurate prediction of COVID-19 mortality and the identification of contributing factors would allow for targeted strategies in patients with the high risk of death. We aimed to identify clinical and laboratory features that contributed the most to this prediction. An improved understanding of predictive factors for COVID-19 is crucial for identify those with higher risk of mortality and for clinical decision making to reduce the risk of death. The main risk factors for the severe course of COVID-19, the development of complications and death include old age, concomitant diseases (cardiovascular diseases, chronic lung diseases, diabetes mellitus and hypertension), body temperature  $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ , oxygen saturation  $< 92\%$ , quantitative and functional depletion of innate immunity, bilateral pulmonary infiltrates, increased levels of laboratory parameters of systemic inflammation, respiratory, cardiac, renal and/or hepatic failure. Proper assessment of prognostic factors and careful monitoring to ensure the necessary interventions at the appropriate time in high-risk patients can reduce the fatality rate from COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-2; prediction of COVID-19 mortality; risk factors for clinical deterioration; severe course and death from COVID-19; concomitant diseases; immunity in COVID-19.

**For citation:** Sherbak SG, Kamilova TA, Golota AS, Vologzhanin DA. Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(1):14–36. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab104997>

**Received:** 16.02.2022 **Accepted:** 16.03.2022 **Published:** 26.03.2022

## Введение

Новый бета-коронавирус из семейства Coronaviridae рода Betacoronavirus отряда Nidovirales идентифицирован как возбудитель тяжелого острого респираторного заболевания. 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила новой коронавирусной инфекции официальное название COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов (International Committee of Taxonomy of Viruses, ICTV) присвоил официальное название возбудителю этой инфекции — SARSCoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [1]. Это третье заболевание человека, вызываемое коронавирусом, после тяжелого острого респираторного синдрома (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), известного как атипичная пневмония, и ближневосточного респираторного синдрома (Middle-East respiratory syndrome, MERS). 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила распространение коронавируса SARS-COV-2, вызывающего болезнь COVID-19, глобальной пандемией.

## Клинические проявления

COVID-19 характеризуется широким спектром клинических проявлений — от бессимптомного до быстрого прогрессирования в дыхательную недостаточность. В начале пандемии стало ясно, что пожилой возраст, мужской пол и некоторые сопутствующие заболевания являются основными факторами риска. Они, однако, не в полной мере объясняют, почему у одних инфицированных коронавирусом SARS-COV-2 симптомы слабые или их нет вообще, в то время как другие болеют тяжело. Крайне тяжелое течение заболевания у пациентов, госпитализированных с COVID-19, ассоциировано прежде всего с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) и потребностью в инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ), дисфункцией внелегочных органов и значительной внутрибольничной смертностью [2]. Наиболее распространенными симптомами с начала заболевания были повышение температуры (~90%), кашель (60–77%), одышка (30–74%) и утомляемость (40–50%). Частота одышки в смертельных случаях достоверно выше,

чем в нефатальных [3–7]. В фатальных случаях резко возрастает частота наиболее распространенных осложнений, ассоциированных со смертью: вторичной инфекции (90 против 40%), ОРДС (40–90 против 4%), септического шока (45 против 0%), острой почечной недостаточности (10–20%), острой сердечной недостаточности (20 против 2%) и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС; >20 против 0%) [3, 4]. Респираторные симптомы (дыхательная недостаточность и низкая сатурация) в момент госпитализации — самый прогностически сильный предиктор крайне тяжелого течения заболевания и смерти пациентов при COVID-19 [5, 7]. Пациенты с одышкой с большей вероятностью перешли в критическое состояние и/или умерли, но пациенты с лихорадкой прогрессировали к выздоровлению лучше, чем пациенты без лихорадки. Отсутствие лихорадки у пациента является признаком низкого иммунитета, поэтому необходимо быть готовыми к дальнейшему ухудшению его состояния [8]. Симптом «матового стекла» (80,0%) и двусторонняя пневмония (73,2%) были наиболее часто обнаруживаемыми данными компьютерной томографии (КТ) легких у больных в тяжелом состоянии. Общая распространенность тяжелых случаев и смерти составила 25,6% (17,4–34,9) и 3,6% (1,1–7,2) соответственно [4].

Тяжелое состояние больного определяется как наличие одного из следующих критериев: затрудненное дыхание, частота дыхания  $\geq 30$  уд/мин; сатурация  $\leq 93\%$  в покое;  $PaO_2$  (напряжение кислорода в артериальной крови)/ $FiO_2$  (концентрация  $O_2$  во вдыхаемом воздухе)  $\leq 300$  мм рт.ст. Крайне тяжелое состояние определяется как наличие одного из следующих критериев: дыхательная недостаточность, потребность в ИВЛ; шок; полиорганная недостаточность, необходимость интенсивной терапии [9].

По сравнению с выжившими умершие пациенты были старше (64,6 против 51,9 года), с большей вероятностью развития ОРДС (81 против 45%), им чаще требовалась инвазивная или неинвазивная ИВЛ (94 против 35%). У большинства пациентов имелись нарушения функций органов, в том числе острое повреждение почек (29%), сердца (23%), печени (29%) [10].

Летальность при COVID-19 варьирует от 3,14% [3], что близко к представленной в отчете ВОЗ от 8 марта 2020 г. (3,39%) [11], до 11,5% у пациентов с тяжелой пневмонией [12]. Хотя в среднем она ниже, чем во время эпидемии SARS-CoV-1 2003 года (10%) и MERS-CoV 2012 года (36%), трансмиссивность SARS-CoV-2 намного выше. S-белок SARS-CoV-2 приобрел мутации, которые увеличивают его сред-

ство к человеческому ангиотензинпревращающему рецептору ACE2 (angiotensin-converting enzyme), посредством которого коронавирус проникает в клетку, в 10–12 раз по сравнению с S-белком шипа SARS-CoV-1, что делает его очень заразным [3, 13].

ACE2 экспрессируется на клеточных мембранах эндотелия, тканей сердца, артерий, полости рта и языка, легких, почек, мужских яичек, женских яичников, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, толстого и тонкого кишечника, поэтому инфекция SARS-CoV-2 может вызывать полиорганное повреждение у пациентов с COVID-19 [14, 15].

У 76% (318/417) пациентов с COVID-19 были аномальные результаты печеночных тестов, у 21,5% — повреждения печени уже к моменту госпитализации. Аномальность печеночных тестов стала более выраженной в течение двух недель пребывания в больнице: уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина и гамма-глутамилтрансферазы более чем в 3 раза превысили верхний предел нормы. Пациенты с аномальными печеночными тестами при поступлении в больницу имели более высокие шансы прогрессирования заболевания до тяжелого (OR 2,7–4,4). Аномальные результаты печеночных тестов могут быть использованы в качестве предиктора тяжести заболевания [16]. У пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции SARS-CoV-2 осложнения развиваются чаще, чем у остальных: ОРДС (OR 29,09), шок (OR 40,47) и острое повреждение почек (OR 5,62). У пациентов этой категории наблюдалось более выраженное нарушение функции печени и повреждение миокарда. Постоянное отслеживание лабораторных результатов имеет решающее значение для выявления тех пациентов, которые могут прогрессировать до тяжелого состояния [7].

Существует положительная линейная корреляция между уровнями биомаркеров повреждения сердца (сердечных тропонинов) и системного воспаления (С-реактивного белка, СРБ) в плазме крови у пациентов с COVID-19. Пациенты с сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) в анамнезе подвержены повышенной внутрибольничной смертности. Вероятный механизм связан с высокой экспрессией ACE2 в сердце. У пациентов, принимавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) до поступления в больницу и прекративших прием препарата, смертность была выше, чем у пациентов, которые не принимали ингибитор АПФ до поступления [17]. Можно предположить, что использование ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II полезно при лечении COVID-19, однако оно приводит к увеличению экспрессии

ACE2. Это вызвало споры вокруг использования этих препаратов из-за потенциального повышения риска заражения за счет увеличения пути доступа SARS-CoV-2 [18].

### Иммунитет при COVID-19

Инфицированные коронавирусом клетки распознаются вирус-специфичными цитотоксическими Т-лимфоцитами (ЦТЛ) через вирусные пептиды, представленные в качестве антигенов молекулами HLA (human leucocyte antigens). Презентация вирусного антигена в основном зависит от молекул HLA-I, но HLA-II также вносят свой вклад. Молекулы HLA-I предъявляют пептиды из вирусных белков на поверхности инфицированных клеток, что активирует Т-клетки CD8+, чтобы индуцировать апоптоз в инфицированных клетках. Дендритные клетки (ДК) и макрофаги также являются компонентами врожденного иммунитета, стимулирующими как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции на вирусные патогены [19].

Ключевым моментом инфекции SARS-CoV-2 является истощение противовирусной защиты, связанной с врожденным иммунным ответом, а также повышенная продукция воспалительных цитокинов [20, 21]. У пациентов с COVID-19 наблюдаются аномально повышенные уровни циркулирующих цитокинов: интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), хемоаттрактантов, альфа-фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) и других факторов, а также их рецепторов.

В случае инфекции РНК-вирусов, таких как SARS-CoV-2, сигнальные пути врожденного иммунитета активируются посредством взаимодействия вирусной РНК с внеклеточными и эндосомальными РНК-сенсорными рецепторами и запускают секрецию цитокинов, в том числе наиболее важных для противовирусной защиты интерферонов: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL18. Вместе они активируют противовирусные программы в клетках-мишенях и потенцируют адаптивный иммунный ответ. Поскольку эти цитокины представляют собой главный барьер для вирусной инфекции, коронавирусы выработали несколько механизмов ингибирования индукции и передачи сигналов IFN типа I [22]. Ответ IFN типа I достаточно сильный (8–12-й дни) у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести, в то время как у пациентов с тяжелой формой отсутствует продукция IFN и экспрессия IFN-стимулируемых генов подавлена [22, 23].

**Т-клеточный иммунитет.** У всех пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС обнаружены

вирус-специфичные Т-клетки памяти CD4+ и CD8+. D. Weiskopf и соавт. [24] выявили специфичность Т-клеток CD8+ и CD4+ к S-белковым эпитопам. Дальнейший анализ S-белок-специфичных Т-клеток продемонстрировал стойкую индукцию IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  и других цитокинов [24]. J. Braun и соавт. [25] обнаружили S-специфичные Т-клетки CD4+ не только у пациентов с легким, тяжелым и крайне тяжелым COVID-19, но и у 34% серонегативных по SARS-CoV-2 здоровых доноров. Это означает, что в усиленный SARS-CoV-2-специфичный ответ могут быть вовлечены перекрестно-реактивные Т-клетки памяти CD4+ благодаря заражению «простудным» коронавирусом.

Нарушение регуляции Т-клеточных ответов приводит к повышению степени тяжести COVID-19. Т-клетки, способные *ex vivo* к чрезмерно высокой продукции IL-6 и IFN- $\gamma$ , найдены только у пациентов в крайне тяжелом состоянии [26]. У этих больных снижено количество Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+, продуцирующих более одного цитокина, вследствие непрерывной экспрессии ингибирующих рецепторов, таких как PD-1 (programmed cell death protein 1) и TIM-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain 3) [27, 28]. Напротив, у выздоравливающих пациентов показано увеличение популяции Т-клеток CD4+, а также снижение экспрессии ингибирующих маркеров и повышение — эффекторных молекул, таких как гранзим А, гранзим В и перфорин [29, 30].

Количество ЦТЛ всех популяций и В-клеток у больных COVID-19 снижено до половины нормальных значений. У крайне тяжелых пациентов количество Т-лимфоцитов уменьшено до 1/3 от среднего числа у пациентов с легкими формами заболевания и до половины среднего числа у пациентов с тяжелыми формами. У умерших пациентов число Т-клеток CD4+ и Т-клеток CD8+ было меньше, чем у других пациентов в критическом состоянии ( $p < 0,001$ ). В ходе выздоровления численность Т-клеточных популяций возрастает по сравнению с началом заболевания [9].

**В-клеточный иммунитет.** Гуморальный (В-клеточный) иммунный ответ имеет решающее значение для клиренса цитопатических вирусов и является основной частью иммунной памяти, которая предотвращает повторное заражение [31]. Иммунная система реагирует на SARS-CoV-2, в течение нескольких дней генерируя специфичные антитела IgM, а затем — специфичные IgG. Антитела против белка N (nucleocapsid) появляются первыми и могут служить ранним и надежным сывороточным маркером вирусной инфекции, антитела против белка S (spike) появляются позднее и являются как маркером вирусного воздействия, так и инди-

катором восстановления [19]. У большинства пациентов с COVID-19 сероконверсия происходит через 7–14 дней после появления симптомов, а титры антител сохраняются несколько недель после клиренса вируса [32–37]. Нейтрализующие антитела, которые выявляются у большинства протестированных пациентов, связываясь с рецептор-связывающим доменом S-белка, блокируют его взаимодействие с клеточным рецептором ACE2 [36, 38]. После разрешения инфекции плазматические клетки, образовавшиеся во время острой и реконвалесцентной фаз инфекции, продолжают выделять антитела, вызывая серологическую память. В-клетки памяти, которые образуются во время первичной инфекции, могут быстро реагировать на повторное заражение, генерируя новые высокоаффинные плазматические клетки. Почти универсальная сероконверсия и отсутствие реинфекции у пациентов с COVID-19 указывают на сильный ответ антител, которые вместе с Т-клетками памяти обеспечивают долгосрочную защиту от повторного заражения [29, 38–40].

**Миелоидные клетки при COVID-19.** Иммунные реакции слизистой оболочки на инфекционные агенты регулируются миелоидными клетками со специализированными функциями, к которым относятся обычные ДК, моноцитарные ДК, плазматоидные ДК и макрофаги. Нарушение регуляции миелоидных реакций приводит к развитию

COVID-19-ассоциированных синдромов, таких как ОРДС и синдром выброса цитокинов [39]. Экспансия моноцитов, секретирующих IL-1 $\beta$  [40, 41], в периферической крови пациентов с COVID-19 и связанные с IL-1 $\beta$  воспалительные сигнатуры [42] указывают на клиническое прогрессирование заболевания, быстрое снижение альвеолярной проходимости и развитие ОРДС [39]. Несмотря на важную роль миелоидных клеток в ранних противовирусных реакциях, на более поздних стадиях COVID-19 макрофаги могут приводить в действие патогенный воспалительный каскад, который индуцирует апоптоз нейтрофилов [43].

**Иммунологические биомаркеры** особенно важны, так как иммунопатология считается основным фактором заболеваемости и смертности при COVID-19, а иммунологические показатели коррелируют с тяжестью COVID-19 (табл. 1) [39]. В частности, повышенные уровни IL-6 обнаружены у тяжелых и крайне тяжелых больных и связаны с дыхательной недостаточностью, госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и плохим прогнозом [44]. Уровни IL-6 при первой оценке могут предсказать дыхательную недостаточность [45], однако другие авторы продемонстрировали, что уровень IL-6 повышается довольно поздно, что ставит под сомнение его прогностическую ценность на ранних стадиях [26].

**Таблица 1.** Иммунологические прогностические биомаркеры у пациентов с COVID-19 [39]

Биомаркер	Значение
Количество Т-клеток CD4+, Т-клеток CD8+ и NK	Коррелирует с тяжестью COVID-19
Экспрессия PD-1 и TIM-3 на Т-клетках	Повышается по мере того, как пациенты переходят от продромальной стадии к симптоматической, особенно у пациентов в отделении интенсивной терапии (ОИТ)
Фенотипические изменения моноцитов периферической крови	Популяция моноцитов CD11b+, CD14+, CD16+, CD68+, CD80+, CD163+ CD206+, секретирующих IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$ , выявлена у пациентов, нуждающихся в длительной госпитализации и реанимации
IP-10, MCP-3, IL-1ra	Тесно связаны с тяжестью и исходом COVID-19
IL-6	Повышенные уровни связаны с риском дыхательной недостаточности
IL-8	Положительно коррелирует с тяжестью заболевания
IL-10	Увеличен у тяжелых и крайне тяжелых пациентов по сравнению с пациентами с COVID-19 легкой степени тяжести
IL-2R	Ассоциирован с тяжестью COVID-19
IL-1 $\beta$	Моноциты CD14+ IL-1 $\beta$ + в избытке присутствуют у пациентов на раннем этапе выздоровления, связаны с цитокиновым штормом
IL-4	Ассоциирован с поражением легких
IL-18	Играет важную роль в продукции антител В-клетками
GM-CSF	Т-лимфоцитов GM-CSF+ IFN- $\gamma$ + больше у пациентов в ОИТ, чем у пациентов вне ОИТ
IL-2 и IFN- $\gamma$	Повышаются в тяжелых случаях

Иммунологические особенности пациентов с COVID-19 различной степени тяжести: высокие сывороточные уровни IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$ , низкое абсолютное количество ЦТЛ, низкая продукция IFN- $\gamma$  Т-клетками CD4+ у пациентов с тяжелым заболеванием по сравнению со случаями средней тяжести [27].

**IL-6** — многофункциональный провоспалительный цитокин, основной триггер цитокиновых бурь [46]. Системные уровни IL-6 значительно повышены у пациентов с COVID-19 и коррелируют с уменьшенным количеством естественных клеток-киллеров (natural killer, NK) [47, 48], тяжестью заболевания [49] и внутрибольничной смертностью [2]. Нарушенные цитолитические функции (продукция перфорина и гранзима В) NK можно восстановить с помощью тоцилизумаба (антитело против IL-6R) [39].

IL-6 вызывает усиление воспалительной реакции, активацию каскада коагуляции и ДВС-синдром, индуцирует экспрессию белков острой фазы, в частности СРБ и сывороточный амилоид А (serum amyloid A, SAA), а также антитрипсина, гепсидина (негативный регулятор метаболизма железа), фибриногена и компонентов комплемента. Описано динамическое изменение уровня IL-6 с высокого в тяжелом состоянии при COVID-19 до низкого при излечении. Аутопсия двух случаев летального исхода показала, что в дистальных отделах дыхательных путей скопилась массивная слизь. IL-6 может быть связан с повышенной продукцией слизи у пациентов с COVID-19, так как он стимулирует экспрессию генов *MUC5AC* и *MUC5B* в клетках трахеобронхиального эпителия [50].

**IL-10** считается противовоспалительным цитокином, так как он ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-6, предотвращает созревание ДК и подавляет экспрессию HLA и костимулирующих молекул. Однако IL-10 может оказывать иммуностимулирующее действие, индуцируя секрецию IFN- $\gamma$  Т-клетками CD8+. Он также является мощным фактором роста и дифференцировки В-клеток, тучных клеток и тимоцитов. Повышение уровня IL-10 у пациентов с COVID-19, особенно у пациентов пожилого возраста, ассоциировано с прогрессированием заболевания [20] и может отражать самозащиту организма во время цитокинового шторма [50].

Хемокин **IP-10** (interferon-gamma-induced protein 10 kD) секретируется нейтрофилами, эндотелиоцитами, кератиноцитами, фибробластами, ДК, астроцитами и гепатоцитами. Он регулирует иммунные ответы путем активации и рекрутирования лейко-

цитов (Т-клетки, моноциты и NK) в воспаленные ткани, способствуя их повреждению. Повышенные уровни IP-10 в сыворотке пациентов с COVID-19, особенно у тех, кто нуждался в госпитализации в ОИТ, ассоциированы с более высокой вирусемией и большим повреждением легких, прогрессированием заболевания и смертностью [51, 52].

### Цитокиновый шторм

Коронавирус SARS-CoV-2 атакует клетки альвеолярного эпителия посредством рецептора клеточной поверхности ACE2. Основная роль ACE2 заключается в расщеплении ангиотензина II и противодействии ангиотензин II-индуцированному сокращению гладких мышц сосудов, фиброзу и воспалению сосудов. Когда SARS-CoV-2 связывается с рецептором ACE2 на поверхности альвеолярных эпителиальных клеток, экспрессия ACE2 в них подавляется, повышенная в результате этого концентрация ангиотензина II приводит к воспалительному ответу, экссудации нейтрофилов, макрофагов, фибринозной пневмонии и потере вентиляционной функции легких [9]. Проникнув в клетку через рецептор ACE2, вирус SARS-CoV-2 активирует генерацию вирус-специфичных ЦТЛ CD8+, антиген-специфичных В-клеток, продукцию воспалительных цитокинов и антител [53]. Резкое повышение уровней воспалительных факторов, вызванное коронавирусной инфекцией, может стать причиной цитокинового шторма, системного иммунного повреждения, полиорганной недостаточности и смерти [8].

Цитокиновый шторм — это сильная неконтролируемая генерализованная системная воспалительная реакция у пациента с крайне тяжелым COVID-19 [26, 44, 54–57]. Сывороточные концентрации цитокинов (IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, IL-7, IL-10, IP-10, TNF- $\alpha$ ) позволяют различать легкие, средние и тяжелые случаи [26, 27, 49, 51, 58]. Соответственно, гиперцитокинемию следует рассматривать как общий маркер SARS-CoV-2, в то время как термин «цитокиновый шторм» следует использовать для тех ситуаций чрезмерного воспаления, которые приводят к крайне тяжелым состояниям, таким как ОРДС, ДВС-синдром и полиорганная недостаточность [23]. Для лечения пациентов с крайне тяжелым COVID-19 полезны биопрепараты, одобренные Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) для анти-IL-6 терапии, — тоцилизумаб (Актемра, антитело против рецептора IL-6) и силтуксимаб (Сильвант, химерное моноклональное антитело против IL-6) [59]. Антицитокиновая терапия должна проводиться в правильное время,

т.е. противовирусные препараты и иммуностимуляторы следует назначать сразу после появления симптомов, тогда как иммунодепрессанты — в начале цитокиновой бури [23].

### Популяции иммунных клеток при COVID-19

В отличие от результатов других исследований [44, 60, 61], Y.H. Xu и соавт. [62] отмечают, что необходимость реанимации в ОИТ пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в большей степени связана с лейкоцитозом, чем с лейкопенией. Авторы предполагают, что лейкоцитоз является отражением чрезмерного воспаления, о чем свидетельствуют значительно более высокие уровни СРБ у пациентов с тяжелым COVID-19, госпитализированных в ОИТ. Лимфопения чаще встречалась у пациентов в ОИТ, вероятно, вследствие перемещения лимфоцитов из периферической крови в легкие [62].

**Лейкоцитоз** (нейтрофилия, лимфоцитоз или то и другое) выявлен у 11,4% пациентов с тяжелым COVID-19 и у 4,8% пациентов с заболеванием легкой или средней степени тяжести (OR 2,54) [63]. Нейтрофилия является выражением гипервоспалительного состояния при COVID-19 и других подобных инфекциях. Цитоплазматические и ядерные морфологические аномалии циркулирующих гранулоцитов, от гипосегментированных ядер до апоптоза, в момент госпитализации обычно предшествуют увеличению числа реактивных лимфоцитов. Нейтрофилия может быть признаком наложившейся бактериальной инфекции, степень нейтрофилии коррелирует с тяжестью состояния: у пациентов в ОИТ она достигает  $11,6 \times 10^9/\text{л}$  против  $3,5 \times 10^9/\text{л}$  у остальных пациентов [64].

**Лимфопения** наблюдается более чем у 80% пациентов [23, 65] и считается проявлением дефектного иммунного ответа на вирус со значительным снижением числа Т-лимфоцитов разных субпопуляций, включая ЦТЛ CD4+ и CD8+, NK, Т-клетки памяти и регуляторные Т-клетки, а также В-клеток [9, 27, 47, 55, 66, 67]. Метаанализ 11 исследований показал, что лимфопения (определяемая как абсолютное количество лимфоцитов  $< 0,6 \times 10^9/\text{л}$ ) была наиболее частой особенностью умерших пациентов [68]. У детей лимфопения встречается значительно реже. Лимфопения тесно связана с тяжелым течением заболевания [47, 69] и является показанием для госпитализации в ОИТ [64]. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 меньше ЦТЛ, чем у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести [28, 70].

В посмертном исследовании селезенки и лимфатических узлов пациентов, которые умерли от

COVID-19, Y. Chen и соавт. [71] наблюдали обширную гибель лимфоцитов. Привлечение Т-клеток в участки инфекции также может уменьшить их присутствие в периферической крови. Посмертное обследование пациента, скончавшегося от ОРДС после инфекции SARS-CoV-2, выявило обширную лимфоцитарную инфильтрацию легких [72].

К общим признакам инфекции высокопатогенных коронавирусов относится обширная инфильтрация легочной ткани лейкоцитами, которые обильно секретируют провоспалительные цитокины и другие химические медиаторы, вызывающие диффузное альвеолярное повреждение. Однако больше смертей от инфекции коронавируса SARS-CoV-2 вызвано синдромом полиорганной недостаточности, а не дыхательной недостаточностью, что отличает его от инфекций, вызванных SARS-CoV и MERS-CoV [19].

Степень лимфопении, особенно Т-клеток CD8+, у пациентов, поступающих в ОИТ, коррелирует с тяжестью течения COVID-19 и связанной с ней смертностью [27, 47, 48, 55, 73, 74]. Предупреждающие (пороговые) значения количества лимфоцитов, Т-клеток CD3+, Т-клеток CD4+, Т-клеток CD8+ и В-клеток для прогнозирования внутрибольничной смерти составили 559; 235; 104; 85 и 82 соответственно [9].

Влияние воспалительной среды способствует уменьшению количества Т-клеток в крови. Лимфопения коррелирует с сывороточными уровнями IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  [22, 73], в то время как у выздоравливающих пациентов обнаружено восстановление объемных частот Т-лимфоцитов параллельно со снижением уровней провоспалительных цитокинов [73, 75, 76]. Лимфопения, возникающая у 80% пациентов с крайне тяжелым COVID-19, индуцирована некрозом или апоптозом лимфоцитов и отражает тяжесть инфекции [10].

Уменьшение общего количества Т-лимфоцитов, Т-клеток CD8+ и NK у инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, особенно у пациентов с тяжелой формой COVID-19-ассоциированной пневмонии, и их функциональное истощение связано с повышенной экспрессией ингибиторного рецептора NKG2A на Т-клетках CD8+ и NK. У большинства выздоравливающих пациентов количество Т-клеток CD8+ и NK восстанавливается, процент ЦТЛ NKG2A+ и NK NKG2A+ снижается по сравнению с показателями до лечения. Авторы предлагают рассматривать ингибирующую молекулу NKG2A в качестве потенциальной терапевтической мишени, таргетирование которой может предотвратить функциональное истощение ЦТЛ и, сле-

довательно, способствовать элиминации вируса SARS-CoV-2 на ранней стадии инфекции [66]. Пациенты, умершие от COVID-19, также могли быть носителями мутаций, которые нарушают перфоринный механизм цитотоксичности Т-клеток CD8+ и NK (формирование пор, ведущее к лизису и апоптозу инфицированных вирусом клеток), как это наблюдается при пневмонии, вызванной вирусом гриппа H1N1 [58].

Таким образом, лимфопения, увеличение концентрации провоспалительных маркеров и цитокинов в крови и гиперкоагуляция характеризуют тяжелые случаи COVID-19 с признаками, напоминающими синдромы выброса цитокинов. Это объясняет разнообразие клинического спектра от бессимптомных до тяжелых и крайне тяжелых случаев. В течение инкубационного периода и ранней фазы заболевания количество лейкоцитов и лимфоцитов в норме или слегка снижено. После того, как SARS-CoV-2 инфицирует ACE2-экспрессирующие органы, наблюдается повышение уровней неспецифических маркеров воспаления. В более тяжелых случаях происходит системная гиперсекреция медиаторов воспаления и цитокинов, связанная с усилением лимфопении и атрофией лимфоидных органов [77].

**Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов.** При поступлении в стационар количество нейтрофилов заметно больше, а количество лимфоцитов значительно меньше у пациентов с тяжелой формой, чем у пациентов с легкой формой COVID-19 [66]. Отношение числа нейтрофилов к числу лимфоцитов (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR/НЛО) — суррогатный маркер для оценки степени системного воспаления. Многие авторы сообщили об увеличении НЛО у пациентов с тяжелым COVID-19 по сравнению с НЛО у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести [39, 50, 63, 69, 70, 78–81].

**Тромбоцитопения** является показателем тяжелой патологии у пациентов с COVID-19. Тромбоцитопения отмечается у 57,7% пациентов с тяжелой формой COVID-19 против 31,6% пациентов с менее значимыми симптомами (OR 2,96) [82] и связана с повреждением сердца и внутрибольничной смертностью [18]. Количество тромбоцитов было значительно меньше у умерших, чем у выживших больных (165,5 против  $220,0 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ ). У пациентов с повышенным уровнем сердечного тропонина I (сTnI) при поступлении было значительно меньше тромбоцитов, чем у пациентов без повреждения сердца (172 против  $216 \times 10^3/\text{мкл}$ ,  $p < 0,001$ ). Это показывает, что аномальная коагуляция связана с повреждением сердца у пациентов с COVID-19 [18].

## Терапевтические цитокиновые вмешательства

**Интерфероны типа I.** Наиболее эффективно ингибируют коронавирус IFN- $\beta$ 1b и IFN- $\beta$ 1a; их следует вводить как можно раньше после заражения (в идеале до появления симптомов), но не на поздней стадии из-за возможного повреждения ткани [83]. Лечение больных COVID-19 аэрозольным IFN- $\alpha$ 2b значительно уменьшало продолжительность присутствия вируса в верхних дыхательных путях и концентрацию воспалительных маркеров (IL-6 и CRP). Ни у одного из пациентов не было ни дисфункции органов, ни дыхательной недостаточности, требующей лечения кислородом или интенсивной терапии [84]. Использование назальных капель IFN- $\alpha$ 1b для предотвращения инфекции SARS-CoV-2 у медицинского персонала снизило заболеваемость до нуля, тогда как более 2000 новых случаев COVID-19 были диагностированы среди медицинского персонала за тот же период [85]. Таким образом, IFN- $\alpha$ 1b зарекомендовал себя как эффективное профилактическое средство против COVID-19.

**Ингибирование интерлейкина-6.** IL-6 является основным медиатором цитокиновой бури, его уровни тесно связаны с тяжестью и исходом ОРДС, а также с уровнем виремии SARS-CoV-2. Метаанализ показал почти в 3 раза более высокие сывороточные уровни IL-6 у пациентов с осложненным COVID-19 по сравнению с пациентами с неосложненным заболеванием [86]. Ингибиторы IL-6 (силтуксимаб, клазакизумаб, сирукумаб) и его рецептора (тоцилизумаб, сарилумаб) успешно применяют при лечении пациентов с тяжелой пневмонией и признаками цитокинового шторма [87]. Продемонстрировано снижение потребности в кислороде (75% случаев), разрешение аномалий КТ (90,5%) и клиническое улучшение (100%). О побочных эффектах или смертельных исходах не сообщалось. Одним из важнейших вопросов является оптимальное время введения анти-IL6-агентов: если слишком рано — лекарства могут отрицательно повлиять на клиренс вируса, если слишком поздно — оказаться неэффективными [23].

**Блокада IL-1 $\beta$ .** Высокие уровни продукции IL-1 $\beta$  наблюдались в крови и бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Это поразительный факт, поскольку IL-1 $\beta$  имеет короткий период полураспада и редко выделяется в периферию. Повышенный уровень IL-1 $\beta$  является центральным при ОРДС. Рекомбинантный IL-1RA (Anakinra, антагонист IL-1 $\beta$ ) доказал свою эффективность в лечении синдрома активации макрофагов. Непрерывная внутривенная

инфузия анакинры значительно улучшает выживаемость пациентов с тяжелым сепсисом и считается безопасной. Анакинра имеет короткий период полураспада и может быть препаратом выбора у больных COVID-19 с признаками неизбежного цитокинового шторма [23].

### Лабораторные исследования

Средняя продолжительность выделения коронавируса у выживших пациентов составила 20 (17–24) дней, но у умерших SARS-CoV-2 выявлялся до самой смерти. Максимальная продолжительность выделения вируса у выживших — 37 дней [26]. В большинстве стран реализованы 2 основных диагностических подхода, оба с использованием ПЦР. Первый, получивший одобрение ВОЗ, использует в качестве мишеней 3 вирусных гена (*E*, *RdRp* и *N*) [88]. Второй подход разработан Центром по контролю и профилактике заболеваний США и использует комбинированный анализ вирусного гена N1/2/3 и гена РНКазы Р в качестве контроля. Так, 3% пациентов с результатами КТ, которые явно свидетельствуют о наличии инфекции SARS-CoV-2, изначально имели отрицательный результат РТ-ПЦР. В некоторых исследованиях все первоначально отрицательные пациенты имели положительный результат при повторном тестировании в среднем через 5 дней. Вирусная нагрузка значительно увеличивается в течение инкубационного периода (в среднем 6 дней), поэтому тестирование в начале симптоматического периода, а также при выздоровлении от инфекции, когда пациенты предположительно все еще заразны, может дать ложноотрицательные результаты [82]. Тесты на основе антител являются дополнительным вариантом диагностики и скрининга. По мере того, как развивается иммунный ответ хозяина, титры антивирусных IgM и IgG повышаются. Частота сероконверсии в течение 1 недели составляла менее 40% и увеличилась до 100% после 15-го дня заболевания [89]. До 30% взрослых и, возможно, больший процент детей имеют клинически молчащую инфекцию. Комбинированный иммунологический анализ IgG/IgM может быть простым, информативным и экономически эффективным способом скрининга населения [90].

Наиболее распространенными лабораторными отклонениями у больных COVID-19, как показал метаанализ 43 исследований с участием 3600 пациентов, были повышенные уровни СРБ (68,6% пациентов) и лактатдегидрогеназы (51,6%), а также лимфопения (57,4% пациентов). Тяжелое течение болезни (25,6% пациентов) сопровождается более значительным уменьшением числа лимфоцитов

и тромбоцитов, повышением уровней АСТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), СРБ, D-димера, прокальцитонина, креатинина и креатинкиназы по сравнению с болезнью средней степени тяжести [4].

В смертельных случаях наблюдались следующие отклонения лабораторных показателей при поступлении: лимфопения (97,6% случаев), лейкопения (42,5%), повышенные уровни СРБ (100%), ЛДГ (91,4%), D-димера (87,2%), АСТ (68,6%), АЛТ (54,3%), прокальцитонина (41,2%) и общего билирубина (39,0%). Эти отклонения, а также повышенные уровни креатинкиназы и креатинина были более выраженными в случаях со смертельным исходом по сравнению с нефатальными случаями. Уровни альбумина и гемоглобина также были ниже у пациентов с тяжелой формой в сравнении с легкой [66]. Диарея и повышенный уровень ЛДГ как факторы риска смерти чаще упоминаются в исследованиях, в которых была больше доля пациентов с любым сопутствующим заболеванием [4].

При сравнении лабораторных показателей у выживших (38,5%) и умерших (61,5%) пациентов с крайне тяжелым COVID-19 выявлены следующие различия: количество лимфоцитов 0,74 против  $0,62 \times 10^9/\text{л}$ ; количество тромбоцитов 164 против  $191 \times 10^9/\text{л}$ ; протромбиновое время 10,9 против 12,9 с; концентрация общего билирубина 13,1 против 19,5 мкмоль/л; креатинина в сыворотке 76,3 против 80,7 мкмоль/л; ЛДГ 1,6 против 1,9 ммоль, а также  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  62,5 (52,0–74,1) против 100,0 (66,6–126,7) мм рт.ст. [10].

F. Zhou и соавт. [26] также сопоставили клинические и лабораторные данные выживших (72%) и умерших (28%) пациентов с подтвержденным COVID-19 по числу лейкоцитов ( $5,2$  против  $9,8 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитов ( $1,1$  против  $0,6 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитов (220,0 против  $165,5 \times 10^9/\text{л}$ ), сывороточным уровням IL-6, ЛДГ, D-димера, креатинина, креатинкиназы, АЛТ, высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI), ферритина, прокальцитонина и протромбиновому времени. Количество лимфоцитов у выживших пациентов увеличивалось в процессе лечения, тогда как у умерших тяжелая лимфопения оставалась до самой смерти. Уровни D-димера, hs-cTnI, сывороточного ферритина, ЛДГ и IL-6 у умерших пациентов повышались по мере ухудшения состояния, тогда как уровень ЛДГ, повышенный на ранней стадии заболевания как у выживших, так и у умерших, снижался в процессе лечения у выживших. Уровни D-димера выше 1 мкг/мл (у тяжелых больных — 18,42; 2,64–128,55) и креатинина  $>133$  мкмоль/л при поступлении считаются факторами риска внутрибольничной смерти [26].

В сообщении Z. Zhu и соавт. [50] к группе тяжелого COVID-19 отнесены 12,6% пациентов. Высокий уровень IL-6, СРБ и гипертония — независимые факторы тяжести COVID-19. Модель риска, основанная на этих факторах, имела самую большую прогностическую силу в этом исследовании. Исходный уровень IL-6 положительно коррелирует с другими иммуновоспалительными параметрами и отрицательно — с абсолютным и относительным количеством лимфоцитов и тромбоцитов, а динамическое изменение IL-6 в тяжелых случаях происходит параллельно улучшению состояния. Кроме IL-6 и СРБ, с тяжелой формой COVID-19 коррелируют количество нейтрофилов (увеличивается процент, но не абсолютное количество), лимфоцитов (процент и абсолютное количество уменьшаются), тромбоцитов (процент и абсолютное количество уменьшаются), НЛЮ (увеличивается); уровни фибриногена, сиаловых кислот, IL-10 и IFN- $\gamma$  повышаются, рО<sub>2</sub> и рСО<sub>2</sub> уменьшаются. У пациентов с артериальной гипертензией IL-6 повышен более значимо, чем без артериальной гипертензии ( $p=0,001$ ) [50].

### Биохимические факторы тяжелого COVID-19 и риска смерти

**D-димер.** Тромбоцитопения и повышенные уровни D-димера ( $>0,5$  мг/л) свидетельствуют о коагулопатиях у пациентов с COVID-19 [8, 91, 92]. Выброс цитокинов и тканевых факторов вызывает гиперкоагуляцию крови и увеличивает риск тромбоза и эмболизации органов, прогрессирования заболевания до критического состояния или смерти. D-димер продемонстрировал прогностическую ценность у пациентов с COVID-19. Высокие уровни D-димера чаще наблюдались в крайне тяжелых случаях по сравнению с тяжелыми [8]. Уровень D-димера при поступлении у умерших был выше, чем у выживших пациентов (2,1 против 0,7 мкг/мл,  $p=0,000$ ). Уровень D-димера  $>1$  мкг/мл при поступлении является независимым предиктором риска смерти (OR 18–43,  $p=0,003$ ) и может помочь клиницистам идентифицировать пациентов с плохим прогнозом на ранней стадии. Уровни D-димера были в 4 раза выше верхнего предела нормы у пациентов, которые впоследствии были госпитализированы в ОИТ, чем у остальных пациентов (2,4 против 0,5 мг/л,  $p=0,004$ ) [18, 26, 70]. Эти данные обосновывают использование антикоагулянтной терапии с мониторингом маркеров коагуляции (включая D-димер). Повышенный уровень D-димера при поступлении ассоциирован с острым повреждением миокарда, диагностированным по повышению сТnI [2, 18, 93]. В модели логистической регрессии уровни D-димера выше 1 мг/л

при поступлении ассоциировались с тяжелой формой COVID-19 вместе с другими характеристиками (возраст 65 лет и старше, гипертония и уровень ЛДГ более 445 Ед/л) [93].

Ретроспективный анализ пациентов с COVID-19 обнаружил, что использование низкомолекулярного гепарина улучшает прогноз в тяжелых случаях COVID-19 с заметно повышенным D-димером. Это подтверждает ключевую роль аномальной коагуляции в ухудшении состояния пациентов с COVID-19 и то, что параметры коагуляции могут помочь в оптимизации лечения в тяжелых случаях COVID-19 [18].

У некоторых пациентов с тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией развиваются вирусный сепсис, ДВС-синдром и полиорганная недостаточность. ДВС-синдром развивался чаще у умерших пациентов, чем у выживших (71,4 против 0,6%), в среднем через 4 дня после поступления [94]. У некоторых пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, развиваются коагулопатия, артериальные и венозные тромботические явления, такие как инфаркт головного мозга [12]. При чрезмерной активации каскада коагуляции развивается системный и легочный тромбоз [91, 92, 95]. Большое многоцентровое ретроспективное исследование показало, что протромбиновое время 16 секунд и более ассоциировано со смертью в стационаре (OR 4,62). После госпитализации протромбиновое время продолжало расти у тех, кто не выжил. Как и повышение D-димера, увеличение протромбинового времени ассоциировано с острым повреждением миокарда [18].

Таким образом, до 20% пациентов с COVID-19 имеют аномальную коагуляцию [8]; 70% умерших больных соответствовали диагностическим критериям ДВС-синдрома на поздних стадиях заболевания (в соответствии с критериями Международного общества по тромбозам и гематомам). Следовательно, аномальная коагуляция связана с ухудшением состояния и высокой смертностью, наблюдаемой при COVID-19 [18].

**ЛДГ** является маркером клеточного лизиса [26, 44, 54, 56, 57]. Повышенные уровни ЛДГ отмечены у 51,6% больных COVID-19 [4] и в 91,4% смертельных случаев [3, 66]. Обнаружены значительные различия по уровню ЛДГ между группами пациентов с тяжелым COVID-19 и средней степени тяжести (997 против 528 ед/л,  $p < 0,001$ ) [4, 7, 96], более выраженные в случаях со смертельным исходом [3, 66]. Повышенный уровень ЛДГ у пациентов с COVID-19 указывает на необходимость интенсивной терапии [64, 82]. Высокий уровень

ЛДГ (>445 ед/л [70, 78, 93] или >1,5 ммоль/л [2, 26, 66, 97]) в сыворотке при поступлении связан с тяжелым и крайне тяжелым COVID-19 и риском смерти. У выживших (38,5%) и умерших (61,5%) пациентов с крайне тяжелой формой COVID-19 концентрация ЛДГ составила 1,6 и 1,9 ммоль/л соответственно [10]. Уровень ЛДГ, повышенный на ранней стадии заболевания, снижался в процессе успешного лечения у выживших [26].

Одним из факторов риска смерти при COVID-19 в последнее время считается прием кортикостероидов. Пациенты с тяжелым течением болезни, получавшие кортикостероиды, имели более высокий уровень ЛДГ по сравнению с пациентами без предварительного приема кортикостероидов ( $p < 0,05$ ) [93].

**СРБ** — неспецифический белок острой фазы, индуцируемый ИЛ-6 в печени, чувствительный биомаркер воспаления, инфекции и повреждения ткани [46]. Повышение уровня СРБ является уникальным для пациентов с COVID-19 по сравнению с другими вирусными инфекциями [39]. СРБ увеличивается у 75–93% пациентов с COVID-19, особенно при тяжелых формах заболевания [68]. Повышенные уровни СРБ выявляются при поступлении в больницу у 68,6% больных COVID-19 [4] и в 100% случаев с летальным исходом [3]. Значимо различающиеся уровни СРБ при поступлении — 25,4 мг/л (3,9–81,3) у выживших и 78,7 мг/л (51,3–166,3) у умерших больных — позволяют использовать его для прогнозирования степени тяжести COVID-19 [70]. Уровень СРБ 8,47 мг/л (2,79–16,19) у больных COVID-19 средней степени тяжести, 36,64 мг/л (15,33–69,94) у тяжелых [50] и 84,5 мг/л у крайне тяжелых больных [80] — независимый маркер тяжести COVID-19. P. Kivela и колл. [59] предлагают использовать СРБ наряду с ИЛ-6 и ферритином для идентификации пациентов высокого риска [66].

Высокие уровни СРБ продемонстрировали наиболее высокую чувствительность, специфичность и положительную прогностическую ценность при прогнозировании потребности в ИВЛ или высокопоточной оксигенотерапии через носовую канюлю (OR 26) [79]. Концентрация СРБ >80 мг/л указывает на самый высокий риск тяжелого клинического течения и является лучшей диагностической характеристикой системного гипервоспаления и тяжелых случаев COVID-19-ассоциированной пневмонии [58].

**Ферритин.** Внезапное и быстро прогрессирующее клиническое ухудшение на поздних стадиях COVID-19 (7–10-й дни) коррелирует с повышением уровней реактантов острой фазы (СРБ, ферритин) [26, 44, 54, 56, 57], а также с клиническими и лабораторными показателями цитокинового шторма

[26, 27, 49, 58]. Концентрация ферритина >500 мкг/л выявлена у 55,9% пациентов с нетяжелыми формами COVID-19 и у 81,7% — с тяжелыми ( $p < 0,000$ ) [93]. Гиперферритинемия наблюдается при синдроме активации макрофагов и ОРДС [98] и может идентифицировать пациентов с риском развития тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии [58, 59, 66]. Высокий уровень ферритина, измеренный в пределах 48 ч с момента госпитализации больных с тяжелым COVID-19 с острой дыхательной недостаточностью, — один из наиболее значимых факторов смерти [2, 19].

**Прокальцитонин** — гликопротеин без гормональной активности, предшественник кальцитонина — гормона, который играет основную роль в гомеостазе кальция. Уровень прокальцитонина в сыворотке, обычно низкий или неопределимый, относительно низок при вирусных инфекциях, но повышается при бактериальных инфекциях и, следовательно, может использоваться для различения бактериальных и вирусных инфекций. Повышенный уровень прокальцитонина является одним из постоянно отмечаемых маркеров у больных тяжелой формой COVID-19 и умерших больных [39], связан с септическим шоком и дисфункцией органов, позволяет предполагать наличие сопутствующей бактериальной инфекции, способствующей прогрессированию COVID-19 [46]. Уровень прокальцитонина выше 0,5 нг/мл включен в номограмму как надежный предиктор летальности (OR 8,72) [3].

Тяжелое течение COVID-19 (25,6% пациентов) сопровождается более значительным повышением уровня прокальцитонина по сравнению с болезнью средней степени тяжести [4]. Пациенты в тяжелом и крайне тяжелом (8,2%) состоянии различались по уровням прокальцитонина: 0,6 против 0,8 нг/мл соответственно [80, 93] (при норме <0,05 нг/мл [70]).

**Креатинин** — показатель функции почек. Ряд крупных метаанализов (12 опубликованных статей, 2445 пациентов с COVID-19 [7]; 13 исследований с участием 3027 пациентов [8]; 43 исследования с участием 3600 пациентов [4]) установили, что уровни креатинина (OR 2,14–5,30) и креатининкиназы (OR 2,45) в сыворотке крови достоверно выше у пациентов в ОИТ, чем у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести, не требующих интенсивной терапии, что свидетельствует о повреждении почек у пациентов в ОИТ. Результаты этой работы согласуются с данными других авторов: повышенное содержание креатинина в сыворотке крови ( $\geq 133$  моль/л или 1,0 мг/дл при поступлении в больницу) является фактором риска летального исхода (OR 14,42) [2, 3, 10, 26, 39, 66, 79, 82].

**NT-proBNP.** Маркер сердечной недостаточности — натрийуретический пептид NT-proBNP (N terminal pro B type natriuretic peptide) — секретируется в ответ на повышенную нагрузку на миокард и острое повреждение почек. Уровень NT-proBNP в плазме крови положительно коррелирует с возрастом, маркерами повреждения сердца, почек и системного воспаления, внутрибольничной смертностью больных COVID-19. Оптимальное пороговое значение NT-proBNP для прогнозирования внутрибольничной смерти — 88,64 пг/мл с чувствительностью 100% и специфичностью 66,67%. Уровни NT-proBNP значительно повысились за время пребывания в больнице у тех, кто впоследствии умер. Коронавирус SARS-CoV-2 может непосредственно повышать уровень NT-proBNP, так как связывание вируса с ACE2 приводит к неконтролируемому высвобождению ангиотензина II, который способствует секреции NT-proBNP [99].

### Прогностические модели

Многие исследовательские коллективы, описывая клинические и лабораторные данные пациентов с COVID-19, предлагают свои прогностические модели риска развития тяжелого заболевания и смерти.

**Риск смерти.** Лимфопения является наиболее частым прогностическим маркером COVID-19 и на ранних стадиях предсказывает течение заболевания и смертность. Предложена прогностическая модель, основанная на подсчете лимфоцитов в двух временных точках: у пациентов менее чем с 20% лимфоцитов в 10–12-й дни от появления симптомов и менее 5% лимфоцитов в 17–19-й дни были худшие исходы [100].

В многомерной регрессионной модели пожилой возраст, лимфоцитопения, повышенные уровни ЛДГ и D-димера при поступлении являются независимыми предикторами риска смерти, которые могут помочь клиницистам идентифицировать пациентов с плохим прогнозом на ранней стадии [70].

J. Y. Lee и соавт. [79] разработали свою систему оценки состояния больных COVID-19 при госпитализации на основе физиологических прогностических шкал MEWS (modified early warning score) для пациентов хирургического отделения и NEWS2 (national early warning score 2) для пациентов с гиперкапнической дыхательной недостаточностью. Индексы этих шкал включают в себя такие значимые прогностические факторы смертности, как систолическое артериальное давление <110 мм рт.ст. (OR 5,83), оксигенация <95% (OR 3,31), частота дыхания, частота сердечных сокращений, температура тела и измененный психический статус (OR 12,40).

Все умершие пациенты имели частоту дыхания  $\geq 20$ /мин при поступлении. Показатели MEWS и NEWS2 были значительно выше у пациентов, которые впоследствии умерли. Учитывались ассоциированные со смертностью лабораторные факторы риска: повышенное количество лейкоцитов ( $7855/\text{мм}^3$  у умерших против  $5135/\text{мм}^3$  у выживших), количество нейтрофилов ( $>4500/\text{мм}^3$ , OR 14,48), количество лимфоцитов  $<900/\text{мм}^3$  (OR 10,88), азот мочевины в крови  $>20$  мг/дл (OR 6,77), креатинин сыворотки  $>1,0$  мг/дл (OR 14,42) и СРБ  $>8,0$  мг/дл (OR 27,95) [79].

Увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов, уменьшение количества лимфоцитов и гемоглобина, повышение уровней АЛТ и/или АСТ, СРБ, ЛДГ, креатинина в сыворотке и/или снижение скорости клубочковой фильтрации, снижение уровня альбумина ( $p < 0,001$  для всех переменных) на момент госпитализации связано с тяжелым и крайне тяжелым COVID-19. Доля пациентов с таким набором признаков при поступлении оказалась больше среди умерших впоследствии пациентов, чем среди выживших [78].

**Риск развития COVID-19 высокой степени тяжести.** W. Liang и соавт. [80] создали свою шкалу риска развития критического состояния. Основная группа состояла из 1590 пациентов (средний возраст 48,9 лет; 57,3% мужчин), группа валидации — из 710 пациентов (средний возраст 48,2 года, 53,8% мужчины). Из 72 проанализированных потенциальных предикторов в шкалу включены 10 независимых прогностических факторов: рентгенографическая аномалия грудной клетки, возраст, кровохарканье, одышка, потеря сознания, число сопутствующих заболеваний, анамнестическая история рака, НЛЮ, уровни ЛДГ и прямого (конъюгированного) билирубина [80].

Сахарный диабет, температура тела  $\geq 37,8^\circ\text{C}$ , сатурация  $<92\%$  и уровень креатинкиназы-МВ (creatin kinase-myocardial band, чувствительный и специфичный индикатор острого инфаркта миокарда)  $>6,3$  нг/мл при поступлении — независимые факторы высокого риска тяжелого COVID-19. Вероятность развития тяжелой формы COVID-19 увеличивается с увеличением числа прогностических факторов. Поэтому в прогностической модели стоит учесть и другие лабораторные данные, по которым существуют статистически значимые различия между тяжелой и нетяжелой группой больных: количество лейкоцитов ( $8,2 \pm 3,4$  против  $6,3 \pm 3,2$ ,  $p = 0,017$ ), нейтрофилов ( $7,1 \pm 3,4$  против  $4,1 \pm 3,0$ ,  $p < 0,001$ ), лимфоцитов ( $0,7 \pm 0,3$  против  $1,6 \pm 0,7$ ,  $p < 0,001$ ), тромбоцитов ( $184,7 \pm 75,3$  про-

тив  $259,8 \pm 104,6$ ,  $p=0,002$ ). Концентрации АСТ, общего билирубина, азота мочевины крови, креатинкиназы-МБ ( $5,3 \pm 4,1$  против  $1,9 \pm 1,8$  нг/мл,  $p=0,003$ ), СРБ ( $15,5 \pm 8,8$  против  $3,3 \pm 6,2$  мг/л,  $p < 0,001$ ) были достоверно выше, а уровень альбумина — значительно ниже ( $3,1 \pm 0,4$  против  $3,9 \pm 0,5$  г/дл,  $p < 0,001$ ) в группе тяжелых больных [96].

Тяжелая форма COVID-19 у пациентов, помещенных в ОИТ, и COVID-19 легкой и средней степени тяжести различаются по снижению количества лимфоцитов (OR 4,60) и тромбоцитов (OR 2,82) и увеличению количества лейкоцитов (OR 3,46), уровням СРБ (OR 4,02), прокальцитонина (OR 6,69), ЛДГ (OR 3,36), АСТ (OR 3,26), АЛТ (OR 1,95), креатинкиназы (OR 2,45) и креатинина (OR 2,14). Эти характеристики следует постоянно отслеживать для выявления тех пациентов, которые могут прогрессировать до тяжелого состояния [7]. Уровни IL-6, СРБ и прокальцитонина повышены при поступлении у 95 (67,9%); 91 (65,0%) и 8 (5,7%) пациентов соответственно. Доля пациентов с повышенными уровнями IL-6 ( $>32,1$  пг/мл), СРБ ( $>41,8$  мг/л) и прокальцитонина ( $>0,07$  пг/мл) была достоверно выше в тяжелой группе, чем в группе средней степени тяжести. Кроме того, пациенты с IL-6  $>32,1$  пг/мл, СРБ  $>41,8$  мг/л и прокальцитонина  $0,07$  пг/мл чаще имели тяжелые осложнения [46].

**Риск осложнений.** Несколько рутинных анализов крови и серологических показателей предложены для стратификации пациентов, подверженных повышенному риску осложнений: количество лимфоцитов и тромбоцитов, НЛО, уровни СРБ, D-димера, SAA, NT-proBNP и ЛДГ, численность популяций Т-клеток CD4+, CD8+ и NK, экспрессия ингибирующих молекул PD-1 и TIM-3, присутствие в периферической крови моноцитов, секретирующих IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$ , экспрессия IP-10, MCP-3 и IL-1RA, уровни IL-6, IL-8, IL-10, IL-2R, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-18, GM-CSF, IL-2, IFN- $\gamma$ , анти-SARS-CoV-2 антител. Обширное повреждение органов у пациентов с тяжелым COVID-19, возможно, связано с различиями в экспрессии ACE2 [39].

Метаанализ 13 исследований с участием 3027 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 показал, что клинические проявления, такие как лихорадка и одышка, связаны с прогрессированием заболевания. Концентрации АСТ  $>40$  ед/л (OR 4,0), креатинина  $\geq 133$  моль/л (OR 5,3), hs-cTnI  $>28$  пг/мл (OR 43,2), прокальцитонина  $>0,5$  нг/мл (OR 43,2), ЛДГ  $>245$  ед/л (OR 43,2) и D-димера  $>0,5$  мг/л (OR 43,2) на ранней стадии заболевания предсказывают ухудшение течения заболевания, в то время как количество лейкоцитов  $<4 \times 10^9$ /л означает улучшение клиническо-

го статуса и лучший клинический исход (OR 0,3,  $p < 0,00001$ ). Уровни АСТ  $>40$  ед/л, ЛДГ  $>245$  ед/л и креатинина  $\geq 133$  моль/л указывают на дисфункцию печени и почек и необходимость своевременного принятия соответствующих мер для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния пациента [8]. Одним из осложнений у больных COVID-19 было повреждение сердца, которое определяли по сыровоточному уровню hs-cTnI  $>15,6$  пг/мл без острых коронарных симптомов или аномальной электрокардиограммы [93].

Метаанализ 30 исследований (53 000 пациентов) идентифицировал пациентов на ранней стадии COVID-19 с плохим прогнозом. Наиболее последовательными результатами в различных исследованиях были повышенные уровни СРБ, ЛДГ и D-димера, а также снижение количества тромбоцитов и лимфоцитов в крови [97].

Повышенные уровни билирубина и АЛТ в сыворотке крови полезны для мониторинга состояния печени у пациентов, поступивших в ОИТ [64, 68, 82]. В исследовании E. Roggiali и соавт. [101] лабораторные тесты выявили среднее значение АЛТ 77,4 ед/л (29–162), АСТ — 81,9 ед/л (30–284), гамма-глутамилтрансферазы — 123 ед/л (54–218). Авторы полагают, что хотя желудочно-кишечные симптомы встречаются у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 реже респираторных и их труднее распознать как часть синдрома COVID-19, больных с такой симптоматикой тоже следует тестировать на SARS-CoV-2 для ранней диагностики COVID-19 и прекращения распространения вируса.

L. Wynants и соавт. [81] проанализировали 145 прогностических моделей, и в результате этой работы не рекомендуют использовать какие-либо из этих моделей в текущей практике. Предикторы, идентифицированные в моделях, следует рассматривать как кандидаты в предикторы для разработки новых, более строгих, моделей. Однако они выделили СРБ, НЛО и ЛДГ в качестве наиболее значимых прогностических биомаркеров.

### Сопутствующие заболевания, возраст, пол и статус курения

По данным многочисленных сообщений, факторами риска, связанными с COVID-19, являются пожилой возраст, мужской пол, наличие сопутствующих заболеваний и курение.

**Сопутствующие заболевания.** Метаанализ 42 исследований эпидемиологических, демографических и клинических характеристик 98 714 пациентов с COVID-19 установил, что общая распространенность сопутствующих заболеваний составила 42%,

среди поступивших в ОИТ — 61%, среди умерших — 77%. Отношение шансов смерти для пациента с сопутствующей патологией по сравнению с пациентом без сопутствующей патологии — OR 2,4 ( $p < 0,0001$ ). Сопутствующие заболевания повышают вероятность того, что пациенту с COVID-19 потребуется интенсивная терапия или он умрет, особенно если ранее существовавшим заболеванием являются гипертония, ССЗ или диабет. Гипертония была наиболее распространенной сопутствующей патологией во всех изученных группах (32; 26 и 35% соответственно) [102].

Доля пациентов с сопутствующими заболеваниями значительно выше среди крайне тяжелых пациентов по сравнению с остальными больными (диабет: OR 3,68,  $p < 0,00001$ ; гипертония: OR 2,72,  $p = 0,0002$ ; ССЗ: OR 5,19,  $p < 0,00001$ ; респираторное заболевание: OR 5,15,  $p < 0,00001$ ). Гипертония, диабет, ССЗ и респираторные заболевания значимо влияют на прогноз COVID-19 [8].

До 37% пациентов имели по меньшей мере один вид хронического заболевания. Пациенты этой категории чаще болели тяжелой или крайне тяжелой формой COVID-19 ( $p < 0,001$ ). Ранее диагностированные воспалительные заболевания также связаны с тяжестью течения COVID-19. Пациенты с заболеванием легкой (100%), средней (76,5%), тяжелой (60,0%) и крайне тяжелой (34,0%) степени тяжести не имели сопутствующих хронических заболеваний. У 68,0% умерших пациентов было по меньшей мере одно хроническое заболевание, т. е. сопутствующие хронические заболевания являются фактором повышенной смертности ( $p < 0,001$ ) больных COVID-19 [78].

М. J. Cummings и колл. [2], помимо высоких концентраций провоспалительных цитокинов, включая IL-6, нарушения коагуляции и тромбоза, относят к факторам риска смерти больных COVID-19 хроническую ишемическую болезнь сердца (или хроническую сердечную недостаточность), хроническую obstructивную болезнь легких, хроническую болезнь почек, диабет и ожирение (индекс массы тела  $> 40$ ). Данные других авторов показывают до 90% распространенности сопутствующих заболеваний в смертельных случаях [103].

Сопутствующие заболевания, такие как диабет и гипертония, снижают иммунитет. Длительный анамнез диабета и гипертонии повреждает структуру сосудов, и такие пациенты с большей вероятностью перейдут в терминальную стадию при инфекции SARS-CoV-2 [8]. Хронические заболевания имеют общие с инфекционными болезнями признаки, такие как воспалительное состояние и осла-

бление врожденного иммунного ответа. Например, при диабете накопление активированных клеток врожденного иммунитета в метаболических тканях приводит к высвобождению медиаторов воспаления, особенно IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , которые способствуют системной резистентности к инсулину и повреждению  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Метаболические расстройства нарушают функции макрофагов и лимфоцитов, что делает людей более восприимчивыми к осложнениям инфекционных заболеваний. В частности, диабет и хронические ССЗ являются независимыми факторами риска тяжелого течения сезонного гриппа [6].

ССЗ — третья по распространенности сопутствующая патология у пациентов с COVID-19 (5–15%) [18]. Пациенты с сопутствующими заболеваниями, а также пациенты пожилого возраста подвержены более высокому риску быстрого прогрессирования до ОРДС, септического шока, метаболического ацидоза, дисфункции коагуляции, аритмии, повреждения почек, сердечной недостаточности, дисфункции печени и вторичной инфекции, часто приводящей к смерти [10, 54].

Повышенные сывороточные уровни сердечных тропонинов являются основными показателями в диагностике инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома. сTnI является золотым стандартом некротического биомаркера для оценки миокардиального риска [18]. Метаанализ сообщений, измеривших сTnI, привел к выводу, что пациентам с COVID-19 и артериальной гипертензией и/или другими сопутствующими ССЗ следует проводить тестирование уровня сTnI в течение всей госпитализации для оценки потенциального повреждения миокарда [104]. S. Shi и соавт. [105] определили, что 20% пациентов с COVID-19 имели повреждение миокарда, диагностированное по уровню сTnI в сыворотке (0,19 против 0,006 мкг/л у пациентов без повреждения сердца). Уровень смертности этих пациентов (51%) значительно выше смертности пациентов с нормальным уровнем сTnI и отсутствием повреждения миокарда (4,5%,  $p < 0,0001$ ). Измерение уровней сTnI в сыворотке может позволить избежать ухудшения состояния у уязвимых пациентов, выявляя их на ранней стадии и предоставляя им интенсивный план предотвращения повреждения миокарда [18].

Повышение уровня сердечного тропонина Т (сTnT) в сыворотке 28% госпитализированных пациентов с COVID-19 также сопровождается повреждением миокарда [106]. У этих пациентов смертность составила 60% по сравнению с 9% у пациентов с нормальным уровнем сTnT. В то же время у пациентов

с COVID-19 с повышенным уровнем сТnT и установленным ССЗ смертность достигла 69,4%, пациенты с повышенным уровнем сТnT в сыворотке крови, но без ССЗ имели уровень смертности 37,5%. Наоборот, у пациентов с нормальным уровнем сТnT в сыворотке и установленным ССЗ уровень смертности был 13,3% по сравнению с 59,6% у пациентов с повышенным уровнем сТnT. Это указывает на прогностическую ценность выявления повышенных уровней сТnT у всех пациентов с COVID-19, независимо от наличия ССЗ в анамнезе [18].

**Возраст.** Пожилой возраст является самым сильным фактором риска летального исхода при COVID-19. Риск смерти увеличен в 7,9 раза у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет и в 3,4 раза у пациентов в возрасте 65–74 лет по сравнению с пациентами в возрасте до 65 лет. На основании отчета Китайского центра по контролю и профилактике заболеваний, который включал 44 672 подтвержденных случая, показатель летальности достиг 14,8% у пациентов в возрасте  $\geq 80$  лет и 8,0% у пациентов в возрасте 70–79 лет [3].

По результатам метаанализа 43 исследований (3600 пациентов) установлено, что пожилые пациенты и пациенты с сопутствующими заболеваниями, как правило, имеют более серьезные клинические симптомы и более высокую общую распространенность тяжелых случаев и смерти. Смертность и распространенность ОРДС выше в исследованиях, в которых была больше доля пожилых пациентов [4]. По сравнению с выжившими умершие больные (15%) были старше (средний возраст 69 лет против 55 лет,  $p=0,003$ ) [70].

Пациенты в возрасте 60 лет и старше составляют почти 85% всех смертей от COVID-19 в горячих точках США по заболеваемости COVID-19. Умершие пациенты с COVID-19 (8,1%) были значительно старше (73,4 против 54,7 года) выживших ( $p < 0,001$ ). Они имели более высокую температуру тела ( $p < 0,001$ ) и более низкую сатурацию ( $p < 0,001$ ) [5]. До 90% смертей от SARS-CoV-2 в штате Вашингтон (США) приходится на людей старше 60 лет. У лиц старше 60 лет экспрессия индуцированных интерфероном хемокинов снижается, что, по-видимому, способствует сниженной индукции противовирусного ответа цитотоксических Т- и НК-клеток и ухудшению исходов COVID-19 [107].

В китайской популяции пациентов в возрасте 65 лет и старше тяжелых случаев было почти вдвое больше, чем пациентов с нетяжелым COVID-19 того же возраста (50,2 против 26,9%;  $p < 0,001$ ). Однако не было различий в возрасте и частоте сопутствующих заболеваний между тяжелобольными

и крайне тяжелобольными [93]. В другой китайской популяции пациентов летальность больных в возрасте 65–69 лет составила 6,1%, в возрасте 70–79 лет — 22,7%, в возрасте  $\geq 80$  лет — 38,1% [79].

**Пол.** По данным ВОЗ, смертность от COVID-19 среди женщин составляет около 1,7%, среди мужчин — 2,8%, а данные из больниц Гонконга указывают, что 32% заболевших мужчин и 15% женщин нуждались в интенсивной терапии или умерли [14]. В общей группе больных COVID-19 мужчины составляли 50,9%, а в группе тяжелых случаев мужчин было больше, чем в группе нетяжелых случаев (57 против 45%;  $p=0,006$ ) [93].

SARS-CoV-2 взаимодействует с рецептором ACE2, который играет важную роль в проникновении в клетку. Ген ACE2 лежит на X-хромосоме (локус Хр22.2), что позволяет женщинам быть потенциально гетерозиготными, в отличие от мужчин, которые определено гомозиготны. X-хромосома несет большое количество генов, ответственных за врожденные и адаптивные иммунные ответы на инфекцию, в том числе несколько генов, контролирующих воспаление. Гетерозиготность по X-хромосоме, включая ген ACE2, может улучшить исход COVID-19 за счет уменьшения воспаления и тромбоза. Белок ADAM17 (metallopeptidase domain 17), также известный как TACE (TNF $\alpha$ -converting enzyme), ответственный за расщепление многих эктодоменов при атеросклерозе, участвует в отщеплении эктодомена ACE2 и увеличении количества растворимого ACE2. Эстрогены увеличивают уровни экспрессии ADAM17, что позволяет считать их механизмом наблюдаемого гендерного неравенства COVID-19 [14].

Хотя пол не является основным фактором смертности [3], большинство крайне тяжелобольных пациентов — мужчины. Поскольку иммунитет организма снижается с возрастом, пожилые пациенты с большей вероятностью могут заболеть крайне тяжелой формой заболевания и умереть. Следовательно, у пациента-мужчины старше 65 лет повышен риск развития критического заболевания и смерти [8, 10].

Гендерные различия по распространенности, интенсивности и смертности проявляются в усилении гуморального и клеточного иммунного ответа на вирусную инфекцию у женщин: женщины избавляются от инфекции быстрее и эффективнее, чем мужчины. Половые гормоны предложены в качестве потенциальных медиаторов полового диморфизма в силу их способности модулировать врожденный и адаптивный иммунитет: связываясь со специфическими рецепторами на иммунных клетках, они могут активи-

ровать (эстроген) или подавлять его (тестостерон). X-сцепленные гены (гены цитокинов, их рецепторов и других иммуномодуляторов; гены сигнальных путей рецепторов TLR; гены, участвующие в апоптозе; гены, вовлеченные в окислительно-восстановительный баланс) являются основными детерминантами полового диморфизма в восприимчивости к инфекции и прогнозе COVID-19 и других воспалительных состояний, включая респираторные заболевания. Эпидемиологические данные подтверждают, что SARS-CoV-2, подобно другим респираторным воспалительным заболеваниям и инфекциям MERS-CoV и SARS-CoV, поражает чаще мужчин, чем женщин, у которых лучше прогноз [14].

Как выяснили в своей совместной работе ученые ряда американских университетов, у мужчин, больных COVID-19, снижена экспрессия специфичных для В-клеток и NK транскриптов, связанных с иммунной функцией, по сравнению с женщинами. Уменьшение количества рецепторов, активирующих NK, и усиление экспрессии негативных регуляторов иммунной эффекторной функции согласуется с более тяжелым течением COVID-19 у мужчин. Смещение в сторону экспрессии транскриптов В-клеток у женщин в исследовании N. Lieberman и соавт. [107] происходит на фоне большего количества В-клеток у женщин независимо от возраста. Наблюдаемые различия могут влиять на течение и исход заболевания.

**Статус курения.** Среди пациентов с тяжелой формой COVID-19 курильщиками были 19,2%. У пациентов этой категории чаще, чем у некурящих, имелись сопутствующие заболевания, включая хроническую обструктивную болезнь легких (4,8 против 1,4%;  $p=0,026$ ), ишемическую болезнь сердца (10,4 против 2,2%;  $p < 0,001$ ), гипертонию (38,7 против 22,2%;  $p < 0,001$ ) и диабет (19,3 против 11,1%;  $p=0,009$ ) [93]. Метаанализ 13 исследований с участием 3027 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 показал, что курение ( $p=0,0006$ ) наравне с мужским полом ( $p < 0,00001$ ) и возрастом старше 65 лет ( $p < 0,00001$ ) является фактором прогрессирования COVID-19 до крайне тяжелого состояния [8].

### Генетические ассоциации

Генетические факторы риска COVID-19 находятся в стадии изучения. Исследование D. Ellinghaus и соавт. (Severe Covid-19 GWAS Group) [108] идентифицировало две области генома — кластер генов в локусе 3p21.31 и полиморфный сайт rs657152 в локусе 9q34.2, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19 (и друг с другом), как локусы риска дыхательной недостаточности при инфекции

SARS-CoV-2 [109]. Исследование 3199 госпитализированных пациентов с COVID-19 и контрольных лиц воспроизводит этот результат и показывает, что кластер генов на хромосоме 3 является основным генетическим фактором риска тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2. Риск связан с геномным сегментом 49 400 пар оснований на хромосоме 3, который унаследован от неандертальцев. Этот геномный регион проанализирован во всех 5008 геномах проекта «1000 Genome Project». Гаплотип риска неандертальцев встречается в Южной Азии с частотой 30%, в Европе — 8%, в США — 4%, с более низкими частотами в Восточной Азии и почти полностью отсутствует у жителей Африки. В настоящее время неизвестно, насколько эффекты этой особенности специфичны для коронавирусов или любых других патогенов. Однако в текущей пандемии это наследие неандертальцев имеет трагические последствия [110].

Другая геномная область, идентифицированная D. Ellinghaus и соавт. [108] на хромосоме 9, определяет группу крови AB0 [109]. Группа крови А связана с наиболее высоким риском COVID-19 по сравнению с остальными группами крови системы AB0; группа крови 0 имеет самый низкий риск заражения.

Исследования полиморфизма сосредоточены на генетических вариантах, которые могут влиять на экспрессию или функцию генов, важных для связывания и интернализации вируса, а именно генов *ACE2* (рецептор SARS-CoV-2) и *TMPRSS2* (transmembrane serine protease 2, активатор S-белка шипа SARS-CoV-2) [13, 111, 112].

Наиболее исследованной генетической вариацией является инсерция/делеция (I/D) в Alu-последовательности интрона 16 гена *ACE1*, которая влияет на уровень экспрессии гена. Каталог человеческих генов и генетических нарушений OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) информирует, что D-аллель считается фактором генетической предрасположенности, влияющим на прогрессирование пневмонии до SARS. D. Gemmati и соавт. [14] подтвердили это относительно коронавируса SARS-CoV-2. Хотя I/D-полиморфизм определяет уровень *ACE1* на 60%, существует значительная разница между полами по уровню *ACE1* в сыворотке, который ниже у женщин как при здоровых, так и при патологических состояниях. Этот факт вместе с наблюдением, что I-аллель *ACE1*, по-видимому, чрезмерно представлен у женщин, а D-аллель (связанный с высоким уровнем *ACE1*) — у мужчин, указывает на более высокие шансы иметь дисбаланс экспрессии *ACE1/ACE2* у мужчин с супрессией рецептора *ACE2* при инфекции SARS-CoV-2. Количественное изменение уровней *ACE1* модули-

руется локусом гликозилтрансферазы крови АВО (9q34.2). Полиморфизмы АВО (*rs495828* в промоторе гена и *rs8176746* в экзоне 7) влияют на ответ на лечение ингибиторами АПФ и могут способствовать снижению трансмиссии коронавируса с точки зрения числа инфицированных людей. Это означает снижение риска инфекции у обладателей группы крови 0 [14].

Однонуклеотидный полиморфизм *rs2285666* (G8790A) в гене *ACE2* — фактор риска гипертонии, диабета 2-го типа и ишемической болезни сердца, возможно, является предрасполагающим фактором сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19. В отличие от мутаций аутосомных генов (включая *ACE1* в локусе 17q23.2) мутации X-сцепленного гена *ACE2* не могут присутствовать у мужчин в гетерозиготном состоянии. Соответственно, при низкой активности гена *ACE2*, например, связанной с аллелем 8790G, мужчины-носители, будучи гемизиготами, не способны компенсировать ее с помощью аллеля 8790A во второй копии гена. Полиморфизм *ACE2* G8790A в сочетании с классическими факторами сердечно-сосудистого риска может привести к серьезным локальным и/или системным нарушениям тканевого гомеостаза [14].

Идентифицированы мутации, влияющие на структуру и стабильность белка ACE2. Наиболее распространенными среди них являются три замены: с.2158A>G (p.Asn720Asp), с.77A>G (p.Lys26Arg) и с.631G>A (p.Gly211Arg). Редкие варианты, которые нарушают процесс интернализации коронавируса SARS-CoV-2, — с.1051C>G (p.Leu351Val) и с.1166C>A (p.Pro389His) [112]. В целом варианты ACE2 редки, что согласуется с отсутствием давления отбора, учитывая недавнюю историю коронавирусных эпидемий, однако, вероятно, они изменяют восприимчивость к SARS-CoV-2 [13].

Ген *TMPRSS2* (transmembrane protease, serine 2) — кандидат в модуляторы течения COVID-19. Белок

*TMPRSS2* расщепляет S-протеин шипа коронавируса для облегчения его проникновения в клетку, а также отвечает за андроген/эстрогенную стимуляцию экспрессии ACE2. Полиморфный сайт *rs8134378* в энхансере гена *TMPRSS2*, андроген-специфично активирует его экспрессию [111].

С. Lu и соавт. [113] обнаружили 5 новых вариантов высокого риска в 4 генах, влияющих на выживание и способность индуцировать или модулировать эффективный иммунный и антистрессовый ответ на инфекцию SARS-CoV-2 (табл. 2).

Ген *ERAP2* экспрессируется в большинстве типов клеток и кодирует цинковую металлоаминопептидазу (endoplasmic reticulum aminopeptidase, ERAP2), которая имеет важное значение для получения антигенных эпитопов и их презентации молекулами HLA-I. Эффективность этого процесса отражается на эффективности иммунного ответа на SARS-CoV-2; нарушение образования антигенных пептидов приводит к уклонению инфекции от иммунной системы. Мутация замены аргинина на цистеин R751C нарушает третичную структуру белка. В отличие от аргининового варианта (дикого типа), создающего 17 контактов, цистеиновый мутант участвует только в 5 контактах, дестабилизируя белок.

Ген *BRF2/TFIIIB50* кодирует субъединицу редокс-чувствительного транскрипционного фактора, который играет главную роль в ответе на окислительный стресс при инфекции SARS-CoV-2. Обильная продукция активных форм кислорода наряду с деградацией антиоксидантного механизма создает возможность беспрепятственной репликации вируса. Мутация D9N изменяет электростатический потенциал фактора BRF2, что влияет на распознавание нуклеотид-связывающих партнеров.

Ген *ALOXE3* кодирует арахидонатлипоксигеназу, которая является членом семейства липоксигеназ — ферментов перекисного окисления липидов, вовлеченных в патогенез воспалительных

**Таблица 2.** Генетические факторы риска инфекции SARS-CoV-2 [113]

Ген	Полиморфизм	Онтологический термин
<i>ERAP2</i> (endoplasmic reticulum aminopeptidase 2)	<i>rs150892504</i> (T/C)	Металлоаминопептидаза
<i>BRF2</i> (TFIIIB-related factor)	<i>rs138763430</i> (T/C)	Субъединица транскрипционного фактора TFIIIB50, связывающего РНК-полимеразу II
<i>TMEM181</i> (transmembrane protein 181)	<i>rs117665206</i> (T/C)	Внутренний компонент эндосомальной мембраны
<i>ALOXE3</i> (arachidonate lipoxygenase 3)	<i>rs147149459</i> (A/G)	Гепоксилинепоксидгидролаза
<i>ALOXE3</i> интрон	<i>rs151256885</i> (T/C)	Гепоксилинепоксидгидролаза

инфекционных заболеваний. *ALOXE3* активируется при инфекции SARS-CoV в культурах дыхательного эпителия человека. Предположительно, SARS-CoV-2 использует *ALOXE3* для создания специфической липидной микросреды для своего размножения, а также с целью лишить организм способности контролировать гипериммунный ответ, приводящий к цитокиновому шторму. Замена пролина более крупной аминокислотой лейцином увеличивает число контактов в структурной модели и приводит к дестабилизации белка.

Ген *TMEM181* кодирует трансмембранный белок TMEM181, экспрессируемый в большинстве тканей, что согласуется с ролью врожденного иммунитета, а его повышенная экспрессия в большеберцовой артерии — с необъяснимой ишемией нижних конечностей у некоторых пациентов с COVID-19. Мутация замены аргинина на цистеин R403C влияет на катализ и связывание лиганда, что делает *TMEM181* потенциальной лекарственной мишенью цистеина-40 для пациентов с этим вариантом.

Варианты генетического риска дают представление о биологических путях, имеющих отношение к тяжести инфекционного фенотипа, и потенциально полезны для выявления уязвимых людей, которые в противном случае останутся незамеченными. Идентификация вариантов риска независимо от масштаба исследований вносит вклад в изучение инфекции SARS-CoV-2 и развитие медицины.

### Заключение

COVID-19 — чрезвычайно гетерогенное заболевание с широким спектром клинических состояний — от бессимптомных до тяжелых и крайне тяжелых случаев. Отличительной чертой COVID-19 является гиперцитокинемия. Сывороточные концентрации некоторых цитокинов позволяют различать легкие, средние и тяжелые случаи. К крайне тяжелым состояниям, характеризующимся ОРДС, ДВС и/или полиорганной недостаточностью, приводит цитокиновый шторм — тяжелая системная воспалительная реакция, сопровождаемая повреждением тканей.

Анализ выживаемости показал, что мужской пол, пожилой возраст и хронические сопутствующие заболевания, особенно диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, заболевания сердечно-сосудистой системы, почек и печени, являются факторами риска развития тяжелых форм COVID-19 и смерти пациентов. Пациенты пожилого возраста и пациенты с сопутствующими заболеваниями подвержены более высокому риску заражения коронавирусом SARS-CoV-2, быстрому прогрес-

сированию инфекции, развитию метаболического ацидоза, дисфункции коагуляции, повреждению органов, вторичной инфекции и септическому шоку, часто приводящих к смерти. У пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 развивается иммунодефицит с лимфопенией, количественным и функциональным истощением ЦТЛ; появляются двусторонние легочные инфильтраты; повышаются уровни лабораторных показателей системного воспаления, сердечной, почечной, печеночной и/или дыхательной недостаточности по сравнению с показателями у здоровых людей и больных COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Определение прогностических маркеров для раннего выявления лиц из группы высокого риска является неотложной медицинской необходимостью. Чтобы идентифицировать пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии, при госпитализации, а также в процессе лечения, помимо температуры и сатурации, необходимо оценивать ряд диагностических и прогностических маркеров: количество лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, уровни СРБ, ЛДГ, D-димера, основных воспалительных цитокинов, сердечных тропонинов, прокальцитонина, ферритина, АЛТ, АСТ, общего билирубина, конъюгированного билирубина, креатинина, креатинкиназы в крови. Мониторинг этих показателей имеет решающее значение для выявления тех пациентов, которые могут прогрессировать до тяжелого состояния с полиорганной недостаточностью и развитием осложнений или летального исхода.

Перспективы завершения (или дальнейшего развития) текущей пандемии COVID-19 неясны, поэтому необходимы дальнейшие всесторонние исследования различных аспектов этой уникальной вирусной инфекции со множеством нетипичных клинико-лабораторных и инструментальных особенностей для разработки эффективных средств борьбы за жизнь и здоровье пациентов.

### Дополнительная информация Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### Funding source

This study was not supported by any external sources of funding.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов**

**С. Г. Щербак, А. С. Голота** — написание текста статьи; **Д. А. Вологжанин** — написание и редактирование текста статьи; **Т. А. Камилова** — поисково-аналитическая работа, написание, обсуждение и редактирование текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, про-

ведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution**

**S. G. Shcherbak, A. S. Golota** — writing of the article; **D. A. Vologzhanin** — revision and writing of the article; **T. A. Kamilova** — search and analytical work, writing, revision of the article. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Список литературы / References**

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.07.937862
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763–1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2
- Chen R, Liang W, Jiang M, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with Coronavirus Disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*. 2020;158(1):97–105. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.010
- Fu L, Wang Bi, Yuan T, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 80(6):656–665. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.041
- Yadaw AS, Li YC, Bose S, et al. Clinical features of COVID-19 mortality: development and validation of a clinical prediction model. *Lancet Digital Health*. 2020; 2(10):e516–525. doi: 10.1016/S2589-7500(20)30217-X
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
- Li J, He X, Yuan Y, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control*. 2020;S0196-6553(20)30369–30372. doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.008
- Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):e16–e25. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
- Xu B, Fan CY, Wang AL, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect*. 2020;81(1): e51–e60. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report 72. Available from: <https://www.un.org/unispal/document/coronavirus-disease-2019-covid-19-who-situation-report-72/>
- Zhang Y, Xiao Y, Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575
- Stawiski EW, Diwanji D, Suryamohan K, et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility. *bioRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.024752
- Gemmati D, Bramanti B, Serino ML, et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3474. doi: 10.3390/ijms21103474
- Fu J, Zhou Bu, Zhang L, et al. Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Mol Biol Rep*. 2020;47(6):4383–4392. doi: 10.1007/s11033-020-05478-4
- Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566–574. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
- Centurión OA, Scavenius KE, García LB, et al. Potential mechanisms of cardiac injury and common pathways of inflammation in patients with COVID-19. *Crit Pathw Cardiol*. 2020;10.1097/HPC.0000000000000227. doi: 10.1097/HPC.0000000000000227
- Aboughdir M, Kirwin T, Khader AA, Wang B. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: a review. *Viruses*. 2020;12(5):527. doi: 10.3390/v12050527
- Chang FY, Chen HC, Chen PJ, et al. Immunologic aspects of characteristics, diagnosis, and treatment of Coronavirus

- Disease 2019 (COVID-19). *J Biomed Sci.* 2020;27(1):72. doi: 10.1186/s12929-020-00663-w
20. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; S1359-6101(20)30109-X. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
  21. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036–1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
  22. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
  23. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567
  24. Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol.* 2020;5(48):eabd2071. doi: 10.1126/sciimmunol.abd2071
  25. Braun J, Loyal L, Frentsch M, et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature.* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2598-9
  26. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
  27. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244
  28. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 2020;17(5):541–543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
  29. Thevarajan I, Nguyen TH, Koutsakos M, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med.* 2020; 26(4):453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2
  30. Yang X, Dai T, Zhou X, et al. Analysis of adaptive immune cell populations and phenotypes in the patients infected by SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.23.20040675
  31. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MD, 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. *medRxiv.* 2020;2020.04.14.20065771. doi: 10.1101/2020.04.14.20065771
  32. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, 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(11):2000266. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.11.2000266
  33. Lou B, Li T, Zheng S, et al. Serology characteristics of SARS-CoV-2 infection since the exposure and post symptoms onset. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2000763. doi: 10.1183/13993003.00763-2020
  34. Okba NM, Muller MA, Li W, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2-specific antibody responses in coronavirus disease patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(7):1478–1488. doi: 10.3201/eid2607.200841
  35. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020;581(7809):465–469. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
  36. Wu F, Wang A, Liu M, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 recovered patient cohort and their implications. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.20047365
  37. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa344. doi: 10.1093/cid/ciaa344
  38. Ju B, Zhang Q, Ge X, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature.* 2020;584(7819):115–119. doi: 10.1038/s41586-020-2380-z.64
  39. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al.; Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* 2020;52(6):910–941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002
  40. Guo C, Li B, Ma H, et al. Tocilizumab treatment in severe COVID-19 patients attenuates the inflammatory storm incited by monocyte centric immune interactions revealed by single-cell analysis. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.08.029769
  41. Wen W, Su W, Tang H, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov.* 2020;6:31. doi: 10.1038/s41421-020-0168-9
  42. Ong EZ, Chan YF, Leong WY, et al. A dynamic immune response shapes COVID-19 progression. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):879–882. doi: 10.1016/j.chom.2020.03.021
  43. Barnes BJ, Adrover JM, Borczuk A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652
  44. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
  45. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of interleukin-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 146(1):128–136. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
  46. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370
  47. Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1762–1769. doi: 10.1093/infdis/jiaa150

48. Wang W, He J, Lie P, et al. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 COVID-19-infected pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.26.20026989
49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
50. Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of Coronavirus Disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020;95:332–339. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.041
51. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.02.20029975
52. Chu H, Chan JF, Wang 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;ciaa410. doi: 10.1093/cid/ciaa410
53. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transpl Int*. 2020;33(7):824–825. doi: 10.1111/tri.13611
54. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585
55. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, et al. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;53:25–32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
56. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. doi: 10.1001/jama.2020.5394
57. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–1741. doi: 10.1111/all.14238
58. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
59. Kivela P. Paradigm shift for COVID-19 response: identifying high-risk individuals and treating inflammation. *West J Emerg Med*. 2020;21(3):473–476. doi: 10.5811/westjem.2020.3.47520
60. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
61. Chen N, Zhou M, Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
62. Xu YH, Dong JH, An WM. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020;80(4):394–400. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.017
63. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063–1069. doi: 10.1515/cclm-2020-0240
64. Fan BE, Chong VC, Chan SS, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95(6):E131–E134. doi: 10.1002/ajh.25774
65. Buoro S, Di Marco F, Rizzi M, et al. Papa Giovanni XXIII Bergamo Hospital at the time of the COVID-19 outbreak: letter from the warfront. *Int J Lab Hematol*. 2020;42 (Suppl 1):8–10. doi: 10.1111/ijlh.13207
66. Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
67. Nie S, Zhao X, Zhao K, et al. Metabolic disturbances and inflammatory dysfunction predict severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective study. *medRxiv*. 2020b. doi: 10.1101/2020.03.24.20042283
68. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198
69. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
70. Li K, Chen D, Chen S, et al. Predictors of fatality including radiographic findings in adults with COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):146. doi: 10.1186/s12931-020-01411-2
71. Chen Y, Feng Z, Diao B, et al. The novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.27.20045427
72. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
73. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827
74. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev*. 2020. doi: 10.1093/nsr/nwaa041
75. Liu B, Han J, Cheng X, et al. Persistent SARS-CoV-2 presence is accompanied with defects in adaptive immune system in non-severe COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.26.20044768
76. Chen X, Ling J, Mo P, et al. Restoration of leukomonocyte counts is associated with viral clearance in COVID-19 hospitalized patients. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.03.20030437

77. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(Issue 7):834–847. doi: 10.1002/ajh.25829
78. Zhang J, Wang X, Jia X, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26(6):767–772. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.012
79. Lee JY, Kim HA, Huh K, et al. Risk factors for mortality and respiratory support in elderly patients hospitalized with COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(23):e223. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e223
80. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;e202033. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033
81. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328
82. Frater JL, Zini G, d'Onofrio G, Rogers HJ. COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *Int J Lab Hematol.* 2020;42 Suppl 1:11–18. doi: 10.1111/ijlh.13229
83. Sallard E, Lescure FX, Yazdanpanah Y, et al. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;178:104791. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104791
84. Zhou Q, Wei XS, Xiang X, et al. Interferon- $\alpha$ 2b treatment for COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020(4). doi: 10.1101/2020.04.06.20042580.06.20042580
85. Meng Z, Wang T, Li C, et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent coronavirus disease 2019 in medical staff in an epidemic area. *medRxiv.* 2020;2020(4). doi: 10.1101/2020.04.11.20061473
86. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2020;e2141. doi: 10.1002/rmv.2141
87. Liu B, Li M, Zhou Z, et al. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 2020;111:102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452
88. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
89. Li Z, Yongxiang Y, Xiaomei L, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;10.1002/jmv.25727. doi: 10.1002/jmv.25727
90. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1070–1076. doi: 10.1515/cclm-2020-0285
91. Fogarty H, Townsend L, Cheallaigh CN, et al. COVID-19 Coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1060–1061. doi: 10.1111/bjh.16791
92. Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T, et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *Clin Transl Med.* 2020;10(2):e44. doi: 10.1002/ctm2.44
93. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
94. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):786–787. doi: 10.1111/jth.14781
95. Varga Z, Flammer AJ, Steigeret P, et al. Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
96. Jang JG, Hur J, Choi EY, et al. Prognostic factors for severe Coronavirus Disease 2019 in Daegu, Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(23):e209. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e209
97. Zhao X, Zhang B, Li P, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.17.20037572
98. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27(6):992–1000.e3. doi: 10.1016/j.chom.2020.04.009
99. Gao L, Jiang D, Wen XS, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(1):83. doi: 10.1186/s12931-020-01352-w
100. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4
101. Poggiali E, Ramos PM, Bastoni D, et al. Abdominal pain: a real challenge in novel COVID-19 Infection. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(4):001632. doi: 10.12890/2020\_001632
102. Espinosa OA, Zanetti A, Antunes EF, et al. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020;62:e43. doi: 10.1590/S1678-9946202062043
103. Korean Society of Infectious Diseases. Korea Centers for Disease Control and Prevention Analysis on 54 mortality cases of coronavirus disease 2019 in the Republic of Korea from January 19 to March 10, 2020. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e132. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e132
104. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020a;63(3):390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001
105. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
106. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017

107. Lieberman NA, Peddu V, Xie H, et al. In vivo antiviral host transcriptional response to SARS-CoV-2 by viral load, sex, and age. *PLoS Biol.* 2020;18(9):e3000849. doi: 10.1371/journal.pbio.3000849
108. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genome-wide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2020283. doi: 10.1056/NEJMoa2020283
109. The COVID-19 Host Genetics Initiative (Institute for Molecular Medicine Finland, University of Helsinki, Helsinki, Finland; Analytical and Translational Genetic Unit, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA). The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(6):715–718. doi: 10.1038/s41431-020-0636-6
110. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neandertals. *bioRxiv.* doi: 10.1101/2020.07.03.186296
111. Asselta R, Paraboschi EM, Mantovani A, Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging.* 2020;12(11):10087–10098. doi: 10.18632/aging.103415
112. Benetti E, Tita R, Spiga O, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet.* 2020;1–13. doi: 10.1038/s41431-020-0691-z
113. Lu C, Gam R, Pandurangan AP, Gough J. Genetic risk factors for death with SARS-CoV-2 from the UK Biobank. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.07.01.20144592

### Информация об авторах

**Голота Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент [Aleksandr S. Golota, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor]; адрес: Россия, 197706, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б [address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia]; e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

**Щербак Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор [Sergey G. Scherbak, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor];

e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

**Камилова Татьяна Аскарровна**, к.б.н. [Tatyana A. Kamilova, Cand. Sci. (Biol.)]; e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Вологжанин Дмитрий Александрович**, д.м.н. [Dmitry A. Vologzhanin, MD, Dr. Sci. (Med.)]; e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>