

**ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

На правах рукописи

ГРИШАЕВА АНТОНИНА АЛЕКСЕЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЯЖЕЛЫХ
ФОРМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

3.1.22. Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. Понежева Ж.Б.

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Пандемия COVID-19 на современном этапе: этиология, патогенез, клинические особенности.....	10
1.2. Роль цитокинов в иммунопатогенезе COVID-19.....	18
1.3. Прогностические маркеры тяжелого течения COVID-19.....	21
1.4. Современные подходы к лекарственной терапии COVID-19.....	26
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Объекты исследования.....	34
2.2. Клинико-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные методы исследования.....	36
2.3. Методы статистической обработки данных.....	38
ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ COVID-19.....	40
3.1. Клинико-лабораторная характеристика больных тяжелой формой COVID-19 в момент госпитализации.....	40
3.2. Определение предикторов неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции.....	45
3.3. Оценка цитокинового статуса у больных COVID-19.....	53
ГЛАВА IV. ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ COVID-19.....	63
4.1. Анализ клинико-лабораторных и инструментальных показателей в группе наблюдения зависимости от исхода COVID-19.....	63
4.2. Роль значимых иммунных параметров для прогноза летального исхода.....	72
4.3. Ретроспективный сравнительный анализ проводимых в стационаре терапевтических схем и их влияния на исход новой коронавирусной инфекции.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	88
ВЫВОДЫ.....	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	96
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) остается актуальной проблемой современного здравоохранения. На сегодняшний день в мире зарегистрировано свыше 634 млн случаев заболевания, в т.ч. 6,61 млн летальных исходов [109].

Клинические проявления COVID-19 вариабельны: от бессимптомного течения до развития массивного поражения легких и ОРДС [112, 261]. Понимание патогенеза развития тяжелых форм позволило добиться значительных успехов в диагностической и лечебной тактике НКИ. Показано, что развитие жизнеугрожающих осложнений и летального исхода при COVID-19 связано с иммунным ответом пациентов [5, 120]. Дефектный ответ IFN I типа и развитие синдрома активации макрофагов, наблюдающиеся при тяжелом течении COVID-19, приводят к дисрегуляции синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, IFN- α и IFN- β , MIP-1 α и MIP-1 β [272].

Обнаруживаемые в ходе биохимического исследования отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений и не являются специфическими. Отмечена корреляция уровней основных маркеров воспаления (СРБ, ЛДГ и ферритина) с тяжестью течения НКИ и прогнозом заболевания [191].

Активация системы свертывания крови характеризуется повышением в крови таких показателей, как уровни D-димера и фибриногена, что позволяет рассматривать эти показатели в качестве потенциальных маркеров утяжеления инфекции [4, 188]. Наблюдаемая при COVID-19 коагулопатия также вносит значимый вклад в развитие тяжелых осложнений, таких как ТЭЛА и ДВС-синдром [201].

В настоящее время уже выделены ряд предикторов развития тяжелых форм COVID-19. Наличие хронических заболеваний, таких как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, онкопатология и др., является серьезной предпосылкой развития тяжелых форм инфекции и оказывает существенное влияние на выбор стратегии лечения [8, 10, 43]. Результаты, полученные в ходе клинико-экспериментальных исследований, и данные об эффективности различных терапевтических подходов к НКИ за 2 года пандемии очень противоречивы. В настоящее время в мире нет единых подходов к тактике ведения больных НКИ [3, 5, 9].

Повышение концентрации цитокинов в крови больных COVID-19, таких как IL-1, -6, -10, -12, MIP-1 α , MIP-1 β , отмечалось в значительном количестве исследований [63, 70, 111, 221, 225,

251, 279]. Этот так называемый «цитокиновый шторм», являющийся ключевым звеном в патогенезе НКИ, часто приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода [279]. Однако до настоящего времени не определены значимые уровни цитокинов и не изучена их динамика в зависимости от исхода инфекции, не определены клинико-диагностические критерии утяжеления и летального исхода COVID-19.

Степень разработанности темы исследования

В ряде исследований показана значимость IL-1, -6, -10, MIP-1 α , MIP-1 β в качестве маркеров прогноза прогрессирования инфекции в патогенезе НКИ [63, 276, 278]. Данные исследования демонстрируют прямую корреляцию цитокинемии с повреждением легких, полиорганной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом тяжелого течения COVID-19. Высокий уровень данных цитокинов также ассоциировался с тяжелыми формами COVID-19. Однако до настоящего времени не определены значимые уровни повышения цитокинов, а также не проанализирована их диагностическая чувствительность и специфичность.

Определена ключевая роль IL-6 в развитии дисфункции эндотелия, активации комплемента и каскада свертывания крови, что приводит к утяжелению COVID-19 за счет гиперкоагуляции и развития ДВС-синдрома [63]. Имеются данные о роли IL-6 в развитии миокардита и кардиомиопатии [280]. Это позволяет рассматривать цитокины как возможные маркеры прогноза тяжелых форм COVID-19. Однако в большинстве работ, посвященных НКИ, анализ уровня как IL-6, так и других цитокинов и хемокинов проводился без оценки диагностической значимости каждого показателя и их взаимосвязи с клинико-лабораторными показателями. Очевидна необходимость дальнейшего изучения особенностей гиперцитокинемии при COVID-19 и определения роли значимых цитокинов в иммунопатогенезе инфекции, что позволит выявить критерии прогноза течения инфекции.

Цель работы

Выявление клинико-иммунологических особенностей тяжелых форм COVID-19 и определение предикторов неблагоприятного исхода.

Задачи исследования

1. Определить клинико-лабораторные особенности тяжелых форм новой коронавирусной инфекции.
2. Изучить состояние цитокинового статуса у больных тяжелой формой COVID-19.
3. Выявить предикторы неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции.
4. Проанализировать исходы COVID-19 при разных схемах терапии.

Научная новизна исследования

Выявлены клинико-лабораторные и инструментальные особенности тяжелых форм COVID-19 и впервые проведена оценка чувствительности и специфичности каждого фактора, определяющего степень тяжести инфекции.

Определен удельный вес основных клинических симптомов инфекции и проведен анализ частоты развития осложнений при тяжелых формах новой коронавирусной инфекции. Впервые установлена диагностическая значимость основных общепринятых лабораторных маркеров периферической крови: уровней лейкоцитов, тромбоцитов, относительного и абсолютного количества нейтрофилов, лимфоцитов, а также прокальцитонина, СРБ, ферритина, активности ЛДГ у больных COVID-19. Определена низкая чувствительность и специфичность основных маркеров развития бактериальных осложнений, таких как уровни лейкоцитов, нейтрофилов и прокальцитонина.

Впервые изучена динамика цитокинового статуса у больных тяжелыми формами COVID-19 и определена диагностическая значимость каждого исследуемого цитокина, что позволило оптимизировать спектр важных иммунологических показателей для оценки тяжести инфекции.

Впервые определены в динамике показатели макрофагальных белков воспаления MIP-1 α и MIP-1 β у больных тяжелой формой COVID-19 и установлено их прогностическое значение как предикторов летального исхода.

Проанализированы различные схемы лечения больных с тяжелой формой коронавирусной инфекции COVID-19 и впервые изучено влияние терапии на исход болезни.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты комплексного и расширенного исследования дополняют сведения об иммунопатогенезе тяжелых форм COVID-19. Определена значимость уровней IL-6, IL-10, IP-10 и макрофагальных белков воспаления, что позволило оптимизировать диагностическую цитокиновую панель и разработать способ прогноза летального исхода новой коронавирусной инфекции.

На современном методологическом уровне представлена характеристика, частота и структура осложнений новой коронавирусной инфекции. Использование логистической регрессии и кластерного бустинга в комплексе с клиническими параметрами позволило определить факторы риска развития осложненного течения и летального исхода.

ROC-анализ показал, что макрофагальные белки воспаления по чувствительности и специфичности превосходят стандартизированные маркеры тяжести и прогрессирования течения COVID-19 (такие показатели, как уровни СРБ, ферритина и активность ЛДГ).

На основании сравнительной оценки различных схем терапии COVID-19 с использованием методов логистической регрессии и кластерного бустинга определены эффекты различных препаратов и их влияние на исход инфекции. Выявлено положительное влияние глюкокортикоидов и генно-инженерных биологических препаратов на исход тяжелых форм COVID-19, показано увеличение риска развития бактериальных осложнений при использовании глюкокортикоидов без антицитокиновой терапии.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертации послужили работы исследователей в области инфекционной патологии, эпидемиологии и статистики. Учитывая поставленную цель исследования, методология написания диссертационной работы основана на системном подходе и включает следующие методы исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом, обобщение. В проспективном наблюдательном открытом сравнительном исследовании в параллельных группах участники распределены в зависимости от исхода инфекции. Дизайн исследования включает применение клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов: описательной, сравнительной непараметрической статистики с использованием современных методик статистического анализа, таких как логистическая регрессия, кластерный бустинг и ROC-анализ. Полученные данные обобщены, проанализированы, систематизированы и изложены в главах собственных исследований. По

результатам работы сформулированы выводы и практические рекомендации, обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

- Тяжелая форма COVID-19 чаще регистрируется у пациентов пожилого и старческого возрастов (68%) с отягощенным преморбидным фоном (86%); доля пациентов, имеющих 3 и более патологии, составила 50,5%. Доминирующими симптомами являются: астенический синдром (90%), лихорадка (86%) и одышка (81%).

- Тяжелая форма новой коронавирусной инфекции характеризуется повышением уровней СРБ, ферритина и активности ЛДГ. Показана низкая чувствительность и специфичность данных показателей в качестве маркеров тяжести и прогрессирования инфекции, несмотря на выявленную прямую корреляцию между уровнями IL-6 и СРБ ($r = 0,76$).

- Наиболее частыми осложнениями у больных тяжелой формой COVID-19 являются ОРДС (24,5%), тромбозы (20,5%) и бактериальные осложнения (17%). Наличие дыхательной недостаточности наблюдалось у 67,5% пациентов, сердечной недостаточности – у 32%, полиорганной недостаточности – у 29%, почечной недостаточности – у 18%, печеночной недостаточности – в 9,5% случаев. В структуре бактериальных осложнений преобладали пневмонии (26%) и инфекции мочевыводящих путей (18%). Доминирующими возбудителями были *Klebsiella pneumoniae* (30,8%) и *Acinetobacter baumannii* (23,1%).

- Анализ цитокинового статуса больных тяжелой формой COVID-19 выявил низкий уровень IFN- α и IFN- γ и повышение концентраций IL-6, IL-10, IP-10, MIP-1 α и MIP-1 β . В качестве критериев тяжести инфекции только макрофагальные белки воспаления 1 α и 1 β имели высокую чувствительность и специфичность.

- Критериями неблагоприятного исхода COVID-19 являются: возраст пациентов свыше 65 лет, наличие ишемической болезни сердца и хронической болезни почек, присоединение вторичной бактериальной инфекции, развитие ОРДС и применение ИВЛ.

- Наиболее диагностически значимыми маркерами прогноза летального исхода COVID-19 из всех исследуемых цитокинов являются макрофагальные белки воспаления (MIP-1 α >70 пг/мл и MIP-1 β >50 пг/мл).

- У больных тяжелой формой COVID-19 назначение комбинации тоцилизумаба с ГКС снижало риск летального исхода. Терапия ГКС без ингибиторов рецепторов к IL-6 увеличивала риск развития бактериальных осложнений тяжелых форм COVID-19.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу клинического отдела инфекционной патологии, используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей.

По материалам диссертации оформлен и получен патент РФ №2780748 от 30.09.2022 («Способ прогнозирования летального исхода у пациентов с тяжелой формой COVID-19»).

Опубликована монография «COVID-19: Научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации» (под редакцией д.м.н., профессора Поповой А.Ю. Саратов: Амирит, 2021. 608 с.).

Издано учебно-методическое пособие для врачей «Острые респираторные вирусные инфекции в схемах и таблицах» (Горелов А.В., Понежева Ж.Б., Турапова А.Н., Гришаева А.А., Усенко Д.В., Семененко Т.А. Москва, 2022. 30 с.).

Личное участие соискателя

На всех этапах исследования участие автора выразилось в создании дизайна исследования, определении групп наблюдения с учетом всех критериев включения.

Автором лично осуществлена курация пациентов, создана база данных пациентов, выполнен сбор материала для лабораторного исследования; определены уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА).

Автором самостоятельно проведены статический анализ и оценка полученных результатов, определена научная и клиническая значимость результатов диссертационного исследования, проанализированы собственные данные, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.22 Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, клинико-иммунологические особенности, а также подходы к диагностике, лечению и прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности новой коронавирусной инфекции.

Материалы исследования представлены на 11 конференциях: «Молекулярная диагностика и биобезопасность» (2021, Москва), онлайн-семинар ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора «COVID-19: новый вызов человечеству» (2021, Москва), XIII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням им. академика В.И.Покровского (2021, Москва), XIV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням им. академика В.И.Покровского (2022, Москва), VIII Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы инфекционной патологии Северо-Кавказского региона» (2021, Нальчик), VIII Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (2021, Сочи), «Актуальные вопросы клиники и эпидемиологии инфекционных болезней» («Шамовские чтения» (2021 г., Махачкала), I интернет-конференция «Покровские чтения» (2021, Москва), International Meeting of Emerging Diseases and Surveillance. PS05.13 (2021), VIII Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (2022, Москва), цикл онлайн-семинаров «COVID-19: экспертный опыт работы в условиях пандемии» (2022, Москва).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, коронавирусной инфекции (COVID-19).

Публикации

Научные положения и основные результаты по теме диссертации опубликованы в 19 печатных работах, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации, в соавторстве выполнены 1 учебно-методическое пособие, 1 монография и получен 1 патент РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена в виде рукописи, изложена на 119 страницах машинописного текста, содержит 11 таблиц, 47 рисунков. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы с результатами собственных исследований, а также заключение, выводы, практические рекомендации. Список литературы содержит 284 источника, в том числе 11 отечественных и 273 зарубежных авторов.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Пандемия COVID-19 на современном этапе: этиология, патогенез, клинические особенности

Вспышка острой внебольничной атипичной пневмонии неизвестной этиологии была зарегистрирована в Ухане, столице провинции Хубэй в центральном Китае, в декабре 2019 г. Патоген, оказавшийся новым коронавирусом, ранее не обнаруживался в человеческой папуляции и получил название SARS-CoV-2. 11 марта 2020 г. ВОЗ признала эпидемию НКИ пандемией.

SARS-CoV-2 принадлежит к роду *Betacoronavirus* семейства *Coronaviridae*. Этот род также включает респираторные патогены человека SARS-CoV-1, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS) MERS-CoV, коронавирус человека HCoV-NKUI и HCoV-OC43 [40, 267]. Это плеоморфный оболочечный вирус (диапазон размеров: 60–140 нм), имеющий на поверхности характерные шипы. Геном вируса состоит из одноцепочечной плюс-нити РНК [245]. Последовательность *ORF1ab*, составляющая две трети всего генома, кодирует большой полипротеин pp1ab, который протеолитически расщепляется на 16 неструктурных белков (Nsps), необходимых для репликации вируса [39].

Гликопротеин шипа (S) на поверхности вириона необходим для связывания с рецептором человеческого ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) и проникновения вируса в клетку [259]. Белок оболочки (E), вероятно, образует виропорин, который важен для сборки и высвобождения вируса, а также является предполагаемой детерминантой вирулентности [154]. Мембранный белок (M) представляет собой обильно экспрессируемый структурный белок внутри липидной оболочки, который также важен для вирусного морфогенеза и подавления синтеза интерферона [278]. Наконец, нуклеокапсидный белок (N) стабилизирует РНК-геном в спиральном комплексе и служит ключевой мишенью адаптивного иммунитета [166].

Кроме того, существует ряд вспомогательных белков, функция некоторых из которых остается неизвестной. ORF3a может функционировать как индуктор апоптоза [195]. ORF6 и ORF8 участвуют в антагонизме к интерферону, в то время как ORF7a может участвовать в ингибировании клеточной трансляции [92, 166, 269]. ORF9b, вспомогательный белок, транслируемый с альтернативной открытой рамки считывания в гене *N*, взаимодействует с белком митохондриального импортного рецептора хозяина TOM70 и подавляет интерфероновый ответ I типа [92, 123].

Этапы цикла репликации SARS-CoV-2 были выведены из эмпирических данных и существующих знаний о других β -коронавирусах [91, 171]. Первым этапом инфекции SARS-CoV-2 является связывание S-белка с растворимым рецептором ACE2 на поверхности клетки-хозяина. Известно, что ACE2 экспрессируется на клеточной поверхности различных органов, таких как сердце, эндотелий, печень, почки, яички, кишечник, легкие и другие ткани [91, 259].

Другими факторами, облегчающие прикрепление или проникновение вируса, являются нейропилин-1, рецептор тирозин-протеинкиназы UFO (AXL), CD147, рецептор липопротеинов высокой плотности типа В1, интегрины, рецептор ангиотензина II 1-го типа (AT1) и рецептор вазопрессина 2-го подтипа, однако их роль в естественной инфекции в настоящее время до конца не ясна.

Протеазы, такие как поверхностная TMPRSS2 и эндосомальный катепсин L, расщепляют белок S, активируя проникновение вируса в клетку путем эндоцитоза и слияния мембран. Внутри клетки вирус теряет оболочку, и геномная РНК попадает в цитоплазму для дальнейшей репликации. Сборка вируса происходит в эндоплазматическом ретикулуме, комплексе Гольджи и промежуточном комплексе (ERGIC), где мембраны, усеянные вирусными структурными белками, взаимодействуют с N-инкапсулированной вирусной геномной РНК.

Предварительная активация S-белка фуриновой протеазой хозяина может происходить до того, как зрелые вирусы высвобождаются из клетки путем экзоцитоза секреторных пузырьков [132].

Моноциты и макрофаги также экспрессируют на своей поверхности ACE2 и, следовательно, могут быть инфицированы SARS-CoV-2, что может приводить к активации и транскрипции провоспалительных генов [233]. Экспрессия рецептора ACE2 была обнаружена на CD68⁺- и CD169⁺-макрофагах в лимфатических узлах и в селезенке больных COVID-19, что позволяет предположить, что SARS-CoV-2 поражает ACE2-положительные миелоидные клетки по всему организму. Было показано, что в CD169⁺-макрофагах происходит репликация вируса, вносящая весомый вклад в уровень вирусной репликации в результате состояния невосприимчивости к IFN-зависимой активации I типа [142], что может способствовать снижению иммунитета.

Также известно, что экспрессия ACE2 существенно повышена у больных сахарным диабетом и гипертонической болезнью, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II типа I, что, вероятно, может способствовать утяжелению инфекции SARS-CoV-2 [233].

Одной из главных мишеней COVID-19 являются легкие. Рецепторы ACE2 обнаружены на альвеолярных, мерцательных и бокаловидных клетках 2-го типа дыхательных путей [284].

Гиперпродукция цитокинов, наблюдаемая при инфекции SARS-CoV-2, повреждает легкие и приводит к развитию ОРДС и выраженной дыхательной недостаточности [249, 270].

При патоморфологическом исследовании было показано, что поражение легких при НКИ характеризуется диффузным альвеолярным повреждением с лимфоцитарно-моноцитарной инфильтрацией ткани, образованием гиалиновой мембраны и легочной микроэмболией [74, 102]. Гиалиновая мембрана является следствием увеличения проницаемости сосудов и накопления гиалуроновой кислоты в альвеолярном пространстве, что приводило к захвату большого объема жидкости [82].

Отмечено также влияние вируса на сердечно-сосудистую систему. Известно, что кардиомиоциты экспрессируют ACE2, однако на сегодняшний день отсутствуют прямые доказательства поражения кардиомиоцитов вирусом [225]. Патофизиология повреждения миокарда, вызванного инфекцией COVID-19, до конца не выяснена, однако существуют предположения о связи гиперцитокинемии с повреждением миокарда [1, 119]. Этот факт подтверждается обнаружением у пациентов с повышенным уровнем тропонина повышения уровней IL-6, лейкоцитов, СРБ, ферритина и D-димера, что указывает на важную связь между воспалительной гиперактивностью организма в ответ на инфекцию и повреждением миокарда [18].

Повышенный риск инфаркта миокарда, развитие молниеносного миокардита, аритмий, венозной тромбоэмболии и кардиомиопатии являются наиболее распространенными сердечно-сосудистыми осложнениями, описанными у пациентов с COVID-19 [209].

Поражение миокарда при патоморфологическом исследовании образцов, взятых от пациентов с НКИ, выявило очаговую лимфоцитарную инфильтрацию с редкими некрозами [28]. В эпикардальных капиллярах обнаруживался выраженный лимфомоноцитарный эндотелиит. Обнаруживались макрососудистые или микрососудистые тромбы [30].

Отмечена способность COVID-19 поражать ЦНС за счет прямой вирусной инвазии и косвенно за счет развития «цитокинового шторма» [161, 239].

Было высказано предположение, что SARS-CoV-2 проникает в ЦНС одним из двух способов: гематогенным путем и более локально – через решетчатую пластинку решетчатой кости, что может быть причиной anosмии, часто встречающийся у пациентов с COVID-19 [203]. На мышинной модели была показана способность S1-белка преодолевать гематоэнцефалический барьер. Кроме того, интраназально введенный S1 также проникал в мозг со значительным поглощением в обонятельных луковицах и гиппокампе, хотя на уровнях примерно в 10 раз ниже, чем после внутривенного введения [196, 216].

Эндотелиит и синдром системного воспалительного ответа с активацией нейронов также объясняют наличие неврологических явлений. Вскрытие головного мозга больных COVID-19

показало картину множественных микроскопических ишемических инфарктов с внутрисосудистыми тромбозами и периваскулярными микрокровоизлияниями, интрамуральные воспалительные инфильтраты. Активация астроцитов и микроглии с инфильтрацией цитотоксическими Т-клетками наблюдалась преимущественно в стволе и мозговых оболочках. Показана эпизодическая экспрессия вирусного антигена на корковых нейронах и в эндотелии [116, 127, 129, 156, 250].

Обнаружение SARS-CoV-2 в головном мозге и спинномозговой жидкости с помощью иммуногистохимического окрашивания и ПЦР дает противоречивые результаты [187], поскольку вирусная РНК, обнаруженная при биопсии головного мозга, может происходить из эндотелия сосудов, а не из нейронов. Локализация S-антигена и визуализация вирусоподобных частиц в эндотелии наблюдались у некоторых пациентов с эндотелиитом, в то время как лишь немногие могли демонстрировать экспрессию S-белка в кортикальных астроцитах. Регресс неврологических симптомов под действием ГКС также предполагает доминирующую роль воспалительной реакции [169].

Почки являются одним из внелегочных органов, которые часто поражаются при НКИ, особенно у больных тяжелой формой заболевания [47, 62, 186, 237, 228, 258, 281].

Точный механизм повреждения почек, вызванного COVID-19, не ясен. Описаны два возможных механизма развития почечной недостаточности при НКИ: цитокиновое повреждение подоцитов и прямое токсическое воздействие вируса на подоциты [16].

Белок ACE2 обильно экспрессируется в почках, главным образом в проксимальных канальцах почек. Прямое цитопатическое действие вируса на клетки почек объясняет частое развитие острой почечной недостаточности у больных НКИ [241, 268].

Еще одним механизмом, вносящим вклад в развитие острого почечного повреждения, является гипоксемия вследствие дыхательной недостаточности или гипотензии [228]. В то же время системная гипоксия может приводить к развитию рабдомиолиза, приводящего к перегрузке и повреждению почек [12].

Гистологически присутствует картина острого тубулярного повреждения с интерстициальным фиброзом, вакуолизация подоцитов и потеря щеточной каймы в проксимальном канальце. Обнаруживаются гранулы гемосидерина и пигментированные цилиндры вместе с большим количеством эритроцитов в просвете перитубулярных капилляров и поражение эндотелия [30, 62, 208, 266, 277].

Поражение печени при COVID-19 может быть связано с прямым цитопатическим действием вируса, неконтролируемой иммунной реакцией и лекарственным поражением. Известно, что рецепторы ACE2 экспрессируются в холангиоцитах печени. Недавние исследования показали, что уровень экспрессии ACE2 в холангиоцитах был аналогичен таковому

в альвеоцитах 2-го типа, что указывает на то, что печень может быть потенциальной мишенью для SARS-CoV-2. При этом печеночное распределение ACE2 своеобразно: он высоко экспрессирован в эндотелиальном слое мелких кровеносных сосудов, но не в синусоидальном эндотелии [38].

Патофизиология повреждения печени при инфекции SARS-CoV-2 в основном характеризуется умеренным стеатозом, лобулярным и портальным воспалением, очагами апоптоза и некроза в центролобулярной и перипортальной областях, образованием тромбоцитарно-фибриновых тромбов в синусоиде, центральной вене или воротной вене [62].

Вовлечение желудочно-кишечного тракта также связано с прямым вирусным поражением и воспалительным иммунным ответом и может привести к развитию синдрома мальабсорбции, дисбалансу кишечного секрета и нарушению целостности слизистой оболочки кишечника. РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в биоптатах из всех отделов пищеварительного канала [254]. Однако самая высокая экспрессия ACE2 обнаруживается в проксимальных и дистальных энтероцитах тонкой кишки, с самой высокой экспрессией на щеточной кайме кишечных энтероцитов [144].

Гистологическая картина поражения желудочно-кишечного тракта показывает лимфоцитарную инфильтрацию тканей и частичную деградацию эпителия, некроз и отслоение слизистых оболочек. Отмечается расширение и гиперемия мелких кровеносных сосудов, отек собственной пластинки, подслизистой оболочки желудка и тонкой кишки [122, 211, 254].

Течение НКИ также связано с развитием специфических кожных проявлений, патогенез развития которых плохо изучен [35, 135, 157]. Гистологическая картина поражения кожных покровов характеризуется развитием паракератоза, акантоза, акантолитических щелей, лимфоцитарного сателлитоза и псевдогерпетического эпидермолиза [177].

Неоспоримой особенностью SARS-CoV-2 является развитие эндотелиита [13, 176, 234]. Отмечена положительная корреляция растворимых эндотелиальных маркеров, таких как уровень ангиопоэтина-2, с тяжестью COVID-19 [214]. Кроме того, эндотелиит увеличивает склонность к тромбоэмболии и мультисистемному поражению у пациентов с COVID-19 [83, 152, 214].

Распространенные тромбозы могут быть связаны с гипервоспалительными и гиперкоагулопатическими состояниями, называемыми «иммунными тромбозами» [98, 185, 217]. Прямое повреждение эндотелия запускает врожденный иммунный ответ, включая активацию моноцитов и системы комплемента, что приводит к отложению терминальных компонентов комплемента C5b-9 (мембранно-атакующий комплекс), C4d [175] и сериновой протеазы, ассоциированной с маннозо-связывающим лектином, в микроциркуляторном русле [151]. Активация комплемента и эндотелиит индуцируют продукцию фактора фон Виллебранда и VIII фактора свертывания крови, снижая активность антитромбина и ADAMTS13 (протеаза,

расщепляющая фактор фон Виллебранда) [172]. С увеличением тяжести заболевания происходит прокоагулянтный сдвиг с ускоренным образованием фибрина, вызванный повышением уровня фибриногена и активированными тромбоцитами. Высвобождение PAI-1 (эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена 1) подавляет фибринолиз и ускоряет образование сгустков в капиллярах. Активированные нейтрофилы высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки, чтобы стабилизировать микротромбы [164, 165, 170, 205].

Клиническая картина НКИ разнообразна: от бессимптомных форм до развития тяжелой мультиорганной дисфункции [2].

Средний инкубационный период инфекции SARS-CoV-2, по данным многочисленных исследований, составлял 4–5 суток, однако сообщалось об инкубационном периоде более 14 дней [140, 194].

Бессимптомные или легкие формы, являющиеся одной из главных причин быстрого распространения вируса, составляют приблизительно 30–60% всех случаев [252, 257]. Доля тяжелых форм, по данным многочисленных исследований, составляет около 10% [141, 255].

Основными симптомами, которые наблюдаются у пациентов с COVID-19, являются лихорадка, одышка, катаральный и астенический синдромы. Реже встречается развитие диареи, аносмии и дисгевзии, диспепсического синдрома [6, 7, 118, 155, 264, 272].

Наиболее часто встречается поражение дыхательной системы [181]. Клинические варианты поражения дыхательных путей включают в себя развитие острой инфекции верхних дыхательных путей, пневмонии, а также ОРДС.

По мере прогрессирования вирусной инфекции у пациентов появляются характерные признаки вирусного пневмонита, такие как развитие одышки, снижение насыщения кислородом крови, лимфопения, а также очаги в виде матового стекла и альвеолярный эксудат с интралобулярным вовлечением по данным визуализации легких [20].

Развитие вирусной пневмонии, по данным многочисленных исследований, является самой частой причиной госпитализации пациентов в стационар [25]. При этом более 80% пациентов госпитализируются в палаты общего профиля и лишь меньшая часть – в отделения интенсивной терапии [65]. Китайское исследование показало, что среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, 16% имели тяжелую пневмонию и лишь 5% нуждались в госпитализации в отделение реанимации [112].

Одной из самых частых причин перевода пациентов с тяжелой формой НКИ в ОРИТ является развитие ОРДС (примерно у 15% больных) [25]. ОРДС — это клинический диагноз, который выставляется в соответствии с Берлинскими критериями, предложенными в 2012 г., при наличии остро возникшей одышки, гипоксемии, двусторонних инфильтратов в легких по данным рентгенологического обследования, в случае исключения кардиогенного фактора [17].

Развитие острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 приводит к росту потребности в кислородной поддержке. Факторами риска развития острой дыхательной недостаточности, по данным исследования, являются: мужской пол; возраст старше 60 лет; сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, онкологические заболевания и иммунодефицитные состояния [94].

Исследования, проведенные в Италии, показали, что 88% пациентов с тяжелой формой COVID-19 нуждаются в искусственной вентиляции легких [94, 197], при этом летальность пациентов, помещенных на ИВЛ, составляет от 24,5 до 28% [197].

Поражение сердечно-сосудистой системы при COVID-19 характеризуется быстро развивающийся миокардитом со сниженной систолической функцией левого желудочка, повышением риска развития инфаркта миокарда, аритмиями и кардиомиопатией [18].

Как и при других респираторных инфекциях, имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания могут увеличивать тяжесть COVID-19 за счет их обострения и декомпенсации, а также приводить к развитию новых сердечных осложнений [11, 52, 204, 256]. По данным исследований, повреждение миокарда присутствует примерно у 12% госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [55].

Причиной миокардита, связанного с SARS-CoV-2, является диффузный отек миокарда, который клинически проявляется остро возникшей желудочковой дисфункцией [34, 110]. Также описано развитие молниеносного миокардита, осложненного перикардитом, перикардальным выпотом и последующей тампонадой сердца [110]. Inciardi и соавторы подчеркивают, что поражение миокарда при НКИ может происходить даже при отсутствии катаральных симптомов [119].

При физическом осмотре характерными симптомами миокардита являлись наличие гипотензии, тахикардии, тахипноэ, признаки низкого сердечного выброса и появление систолического шума. Примечательно, что на электрокардиограмме может наблюдаться диффузное возвышение сегмента ST с вогнутой морфологией в ассоциации со значительным увеличением тропонина, мозгового натрийуретического пептида (BNP)/NT-proBNP и признаками воспалительной активности [1, 119, 240]. Также трансторакальная эхокардиография может демонстрировать диффузную гипокинезию с утолщением миокарда и снижением фракции выброса левого желудочка, в то время как магнитно-резонансная томография сердца выявляет диффузный интерстициальный отек [119].

Существенный вклад в смертность пациентов с COVID-19 вносит развитие острого инфаркта миокарда и прогрессирующей сердечной недостаточности [119, 224]. Guo и соавторы сообщили, что повышение уровня тропонина в сыворотке крови у пациентов с имеющимся сердечно-сосудистым заболеванием или без него было напрямую связано с повышением уровня

NT-proBNP в плазме крови, что приводило к увеличению смертности и характеризовалось как маркер плохого прогноза [119].

Развитие тяжелых кардиологических осложнений увеличивает риск появления как желудочковых, так и предсердных аритмий, приводя к возникновению желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [226].

В исследованиях отмечено, что более трети всех пациентов с COVID-19 имели неврологические проявления. Двумя наиболее часто встречающимися симптомами поражения ЦНС были головная боль и головокружение, примерно в 17 и 13% случаев соответственно. Частота более тяжелых неврологических последствий, таких как нарушения мозгового кровообращения и судороги, была низкой – на уровне 3 и 0,5% соответственно [250].

Интересно, что неврологические симптомы и состояния могут предшествовать типичным респираторным симптомам на несколько дней или даже быть единственными индикаторами инфекции SARS-CoV-2 у бессимптомных носителей COVID-19 [137, 215].

Среди полезных диагностических маркеров, развивающихся на ранних стадиях заболевания, выделяют вкусовые и обонятельные расстройства. В систематическом мета-анализе общая распространенность нарушений вкуса оценивалась примерно в 38,5%, нарушений обоняния – 35,8% [100]. Следует отметить, что в нескольких исследованиях сообщается о гораздо более высокой частоте нарушений вкуса и запаха. Например, из 417 пациентов с COVID-19, участвовавших в многоцентровом европейском исследовании, 85,6% имели снижение функции обоняния, связанное с инфекцией SARS-CoV-2, а 88,0% пациентов сообщили о вкусовых расстройствах [130].

Имеются единичные данные о том, что острая спутанность сознания (делирий) может быть первичным проявлением и единственным симптомом COVID-19 [200]. Китайское исследование оценивает распространенность спутанности сознания примерно в 9% [44].

Развитие системной гипоксии, сепсиса и полиорганной недостаточности приводит к возникновению таких неврологических последствий, как энцефалопатия и инсульт [187]. Частота острого ишемического инсульта среди пациентов с COVID-19 оценивается в 2,3% при общей распространенности острого цереброваскулярного заболевания в 2,6% [71].

Существуют противоречивые данные о развитии менингита и энцефалита у пациентов с COVID-19. Среди жалоб, присутствующих у данной группы больных, имелись головная боль и повторные приступы лихорадки [68, 169]. У некоторых пациентов было обнаружено присутствие SARS-CoV-2 в ликворе, а также лимфоцитарный плеоцитоз при исследовании ликвора [22, 169].

По данным многочисленных исследований, частота встречаемости экзантемы у больных COVID-19 не превышает 15% [76, 80]. По данным Galván Casas и соавт., макулопапулезные высыпания составляли 47% всех кожных проявлений [80]. Среди других вариантов встречаются

кожные ангииты, эритематозные и везикулезные высыпания, различные формы аллергических дерматитов [76, 80, 157, 193, 235].

Желудочно-кишечные проявления регистрируются у 11,4–61,1% лиц с COVID-19 и включают в себя диарею, тошноту, рвоту, боль или дискомфорт в области живота. У небольшого количества пациентов наблюдается развитие острого панкреатита, острого аппендицита, кишечной непроходимости, ишемии кишечника, гемоперитонеума или абдоминального компартмент-синдрома [189].

Одним из серьезных осложнений, возникающих у пациентов с COVID-19 в период нахождения в стационаре, является присоединение вторичной бактериальной инфекции, частота развития которой, по данным литературы, не превышает 15%. [125]. Наиболее частыми бактериальными возбудителями бактериальных осложнений COVID-19 являются *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, а у пациентов, находящихся на ИВЛ, – представители рода *Acinetobacter* [103]. Наиболее частой суперинфекцией у больных НКИ является ИВЛ-ассоциированная пневмония, также часто встречаются абсцессы различных локализаций, долевыми пневмониями и эмпиема плевры, септическая эмболия [141].

1.2. Роль цитокинов в иммунопатогенезе COVID-19

Гиперцитокинемия, по мнению многих авторов, является ключевым аспектом патогенеза НКИ, поскольку у больных наблюдаются высокие уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , IP-10, GM-CSF, MCP-1 и IL-10, некоторые из которых коррелируют с тяжестью заболевания [99].

Цитокины – это полипептиды, которые действуют в качестве межклеточных медиаторов. Они необходимы для правильного функционирования иммунной системы и участвуют во множестве патофизиологических процессов, фундаментальных для выживания, таких как воспаление, восстановление тканей, фиброз и коагуляция. Однако их избыточная выработка в следствие дисфункции иммунной системы приводит к развитию «цитокинового шторма» [49].

Было показано, что недостаток интерферонов типа I, имеющий место при НКИ, связан с неблагоприятным исходом COVID-19 и, что наиболее важно, ослабленный противовирусный врожденный иммунный ответ может привести к неконтролируемой репликации вируса, что впоследствии вызывает отсроченный сильный воспалительный ответ [121].

В генезе «цитокинового шторма» участвуют клетки врожденного и адаптационного иммунитета, а также макрофаги. Активированные макрофаги могут продуцировать несколько провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-18, которые могут запускать

воспалительный каскад, генерируя «цитокиновый шторм» [55, 88, 174]. Гемофагоцитарные макрофаги часто наблюдаются в костном мозге и других тканях пациентов с гиперцитокинемией, способствуя цитопении, обычно наблюдаемой при этом состоянии.

Естественные киллеры (NK-клетки) также участвуют в развитии гиперцитокинемии. Нормальная функция NK-клеток может быть нарушена в присутствии избытка IL-6, что снижает выработку перфорина и гранзима и может способствовать усилению «цитокинового шторма».

Нейтрофилы продуцируют внеклеточные ловушки (NETs) – сеть волокон, которая способствует образованию тромбов и усиливает выработку цитокинов в период «цитокинового шторма» [69, 190]. Было продемонстрировано, что активированные нейтрофилы обладают способностью высвобождать сети, которые ослабляют инфекцию, захватывая и уничтожая патогены. Нейтрофильные внеклеточные ловушки представляют собой внеклеточные сети хроматина и микробицидных белков (включая нейтрофильную эластазу и миелопероксидазу), а также гистонов и оксидантных ферментов, обладающих внутренними провоспалительными свойствами [99].

Растущие данные показывают, что повышенное количество нейтрофилов у пациентов с пневмонией COVID-19 является ранним индикатором неблагоприятного клинического течения инфекции SARS-CoV-2. Фактически у пациентов в критическом состоянии было зарегистрировано сильно повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам.

Благодаря цитотоксической активности нейтрофилы препятствуют распространению возбудителей и способствуют накоплению антимикробных факторов в очаге воспаления [148]. Однако при недостаточном контроле NETs могут проявлять способность распространять воспаление и тромбоз микрососудов, тем самым способствуя прогрессированию от вирусной пневмонии до ОРДС или полиорганной недостаточности [229].

Триггеры активации нейтрофилов при COVID-19 все еще изучаются. Однако определенная роль может быть отведена поврежденным вирусом эпителиальным клеткам, активированным тромбоцитам или высокому количеству воспалительных цитокинов, главным образом IL-1 β и IL-6 [207]. Можно предположить, что повышение уровня NETs в тяжелых случаях COVID-19 может действовать двунаправленно: не только за счет механического захвата вируса, но и за счет запуска и усугубления тромбо-воспалительного шторма [232].

Эндотелиальные клетки также вовлекаются в патогенез «цитокинового шторма» через их активацию IL-6 и IFN- γ , способствующую гиперпродукции провоспалительных цитокинов и возникновению коагулопатии [120, 202].

Многочисленные исследования показали, что у пациентов с COVID-19 повышены уровни провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IFN- γ , TNF- α , IP-10, GM-CSF, MCP-1 и MIP-1 α , и что эти цитокины коррелируют с тяжестью заболевания [60, 64, 120, 263].

Неадекватный иммунный ответ на вирус был предложен в качестве возможного механизма развития «цитокинового шторма» при инфекции SARS-CoV-2 [77, 153]. Как показали Blanco-Melo и соавт., инфицированные клетки демонстрируют нарушенную способность продуцировать интерфероны, ключевые медиаторы для правильного иммунного ответа хозяина на вирусные инфекции, в то же время они продуцируют высокие уровни хемокинов, рекрутирующих нейтрофилы и макрофаги [27].

Одним из наиболее изученных цитокинов в патогенезе COVID-19 является IL-6.

Повышение уровня IL-6 приводит к повышению проницаемости сосудов, активации каскада свертывания крови и комплемента, что способствует развитию характерных симптомов тяжелого течения COVID-19, таких как ДВС-синдром. Высказано предположение о ведущей роли IL-6 в развитии дисфункции миокарда [117]. Во многих исследованиях более высокий уровень IL-6 в сыворотке положительно коррелировал с тяжестью COVID-19 [43, 106].

IL-1 β является одним из наиболее важных воспалительных цитокинов, который играет важную роль в патогенезе COVID-19. Основными источниками этого цитокина являются макрофаги, моноциты, дендритные клетки, В-лимфоциты, нейтрофилы и синовиальные фибробласты. IL-1 β индуцирует синтез циклооксигеназы 2-го типа (COX-2), фосфолипазы А (PLA) и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS). Эти ферменты ответственны за образование оксида азота (NO), простагландина E2 (PGE2) и фактора активации тромбоцитов (PAF), участвующих в компонентах лихорадки, боли, вазодилатации, гипотензии и воспаления. Более того, IL-1 β увеличивает экспрессию хемокинов и молекул адгезии, особенно в мезенхимальных и эндотелиальных клетках, способствуя, таким образом, инфильтрации иммунокомпетентных клеток в поврежденную ткань [64].

Недавнее исследование показало, что IL-1 β вырабатывается в плазме крови как в тяжелых, так и в нетяжелых случаях COVID-19 по сравнению с неинфицированными пациентами. Увеличение продукции IL-1 β является индикатором пироптоза клеток. Вирусная инфекция SARS-CoV-2 и репликация в эпителиальных клетках дыхательных путей могут вызывать высокий уровень вирус-связанного пироптоза с ассоциированной сосудистой утечкой [121].

Некоторые цитокины, такие как TNF- α , IL-1 β и IL-6, могут индуцировать образование тромбина у человека. Более того, TNF- α и IL-1 β также могут запускать последующее высвобождение ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) и снижать высвобождение тканевого активатора плазминогена (tPA), который ингибирует физиологический процесс, разрушающий тромбы [99].

IL-1 β подавляет тромбомодулин и, следовательно, вызывает дефекты белков-антикоагулянтов [23].

Недавние исследования выявили связь между аномальными параметрами свертывания, такими как D-димеры и продукты деградации фибрина, и смертностью от COVID-19. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов при COVID-19, в основном IL-6, стимулирует мононуклеарные клетки к экспрессии тканевого фактора, что способствует превращению протромбина в тромбин, который затем превращает циркулирующий фибриноген в фибрин [164].

Высвобождение цитокинов и хемокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-8, вызывает синдром активации макрофагов, который запускает эндотелиальные клетки, макрофаги и нейтрофилы, инициируя и еще больше усиливая легочную коагулопатию, тромбоз микрососудов [120].

Фундаментальные исследования макрофагов, выделенных от пациентов с НКИ, демонстрируют приобретение специфической для макрофагов программы транскрипции, характеризующейся активацией молекул типа M2. Примечательно, что макрофаги M2 альтернативно активируются под воздействием противовоспалительного цитокина IL-10 [199]. Несколько исследований подтвердили, что гиперовоспалительная реакция на COVID-19 сопровождается одновременной противовоспалительной реакцией, что связано с неблагоприятными исходами и может увеличить риск бактериальных суперинфекций [103].

Воспалительные белки макрофагов (MIP), продуцируемые активированными макрофагами, принадлежат к семейству хемокинов. Существуют две основные формы воспалительных белков макрофагов: MIP-1 α и MIP-1 β , известные также как CCL3 и CCL4 соответственно. MIP активируют гранулоциты, приводя к острому нейтрофильному воспалению. Также они индуцируют синтез и высвобождение таких воспалительных цитокинов, как IL-1, IL-6 и TNF- α [43].

Рядом авторов было отмечено повышение воспалительных белков макрофагов (MIP-1 α , MIP-1 β) у пациентов с тяжелой формой COVID-19. В то же время в этих исследованиях не получено достоверного повышения MIP-1 α , MIP-1 β у пациентов с бессимптомным и легким течением COVID-19 [45, 125].

1.3. Прогностические маркеры тяжелого течения COVID-19

Ряд исследований описывают множество факторов, включая демографические, клинические, иммунологические, гематологические, биохимические и рентгенологические данные, которые могут быть полезны клиницистам для прогнозирования тяжести и смертности от COVID-19 [8, 10, 67, 139, 146, 168, 194, 198].

Отмечена связь некоторых демографических факторов с более высокой частотой тяжелого клинического течения COVID-19 [37, 44, 155, 280]. Так, пожилой возраст является основным

предиктором смертности и считается ключевым фактором в предлагаемых оценках риска клинической тяжести. Также имеются данные о том, что мужской пол связан с более тяжелым течением COVID-19 [141, 179].

Ряд исследований показывают связь поздних сроков госпитализации с более высокими шансами смерти [181, 189].

В списке факторов риска тяжелого течения НКИ, опубликованных Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), выделен также индекс массы тела >30 кг/м² [36]. Исследование, проведенное в Мексике, показало, что среди 32 583 пациентов (12 304 больных и 20 279 контрольной группы), у которых было по крайней мере одно сопутствующее заболевание, ожирение с сахарным диабетом и гипертонией были существенными факторами риска как заражения, так и развития тяжелого заболевания [105].

CDC также включил серповидноклеточную анемию, астму средней и тяжелой степени и беременность в качестве факторов риска тяжелого течения НКИ [260]. Повышенный уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c), который является маркером неконтролируемого сахарного диабета, был связан с воспалением, гиперкоагуляцией и высокой смертностью [248].

В марте 2020 г. Американский колледж кардиологов выпустил клинический бюллетень, в котором сообщалось о повышенной летальности среди пациентов с ранее имевшимися сопутствующими заболеваниями по сравнению с пациентами без них. Уровень смертности был самым высоким для больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (10,5%) по сравнению с сахарным диабетом (7,3%), ХОБЛ (6,3%), гипертонией (6,0%) и онкологией (5,6%). Напротив, у пациентов без ранее имевшихся заболеваний уровень летальности был $<1\%$ [170].

В других исследованиях было показано, что онкологические заболевания являются основным сопутствующим заболеванием, связанным с неблагоприятным исходом COVID-19 [133, 163, 228, 275]. Общенациональный анализ в Китае показал, что у пациентов с различными видами онкологии, особенно гематологическими и легочными злокачественными новообразованиями, вероятность развития тяжелых осложнений COVID-19 выше, чем у пациентов без рака [145].

Сердечная недостаточность была важным фактором, связанным с тяжелыми исходами COVID-19 (OR = 3,15) и летальным исходом (OR = 1,95). Курение (OR = 2,24), наличие в анамнезе сахарного диабета (OR = 2,34), ХОБЛ (OR = 2,63) или артериальной гипертензии (OR = 2,25) способствовали прогрессированию неблагоприятного течения COVID-19. Сахарный диабет (OR = 1,74), сердечно-сосудистые заболевания (OR = 1,95), ХОБЛ (OR = 2,98) или цереброваскулярные заболевания (OR = 2,93) указывают на высокий риск смертности [72].

Однако в обзоре, посвященном предикторам летальности в когорте пожилых пациентов, лишь наличие деменции статистически значимо сказывалось на риске летального исхода [242], в

то время как другие сопутствующие патологии имелись в равной степени у пациентов из выжившей и летальных групп [125, 228].

Одним из ключевых факторов, ассоциированных с худшим клиническим исходом, является гипоксия [155, 281]. Исследование 140 пациентов с COVID-19 и пневмонией в многофакторном анализе показало, что насыщение кислородом (SpO_2) $>90,5\%$ предсказывало выживаемость с чувствительностью 84,6% и специфичностью 97,2%, тогда как одышка была независимо связана со смертностью [125].

Развитие гипогевзии и гипосмии является фактором, связанным в ряде исследований с легким течением НКИ [58, 129], что, однако, может быть объяснено сложностью верификации данных симптомов у пожилых пациентов с мнестико-интеллектуальными нарушениями [228].

Определенные лабораторные маркеры могут предсказать прогноз COVID-19 [147]. Результаты, обычно связанные с худшими исходами, включают повышенные уровни D-димера, СРБ, ЛДГ и высокочувствительного сердечного тропонина [51, 81, 128, 181, 220, 281].

Описанные нарушения коагуляции и тромбозы крупных сосудов у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 позволяют предположить, что маркеры тромбоза могут иметь большое прогностическое значение, в том числе у молодых пациентов [73, 79, 180].

Повышенные уровни D-димера указывают на интенсивное образование тромбина и фибринолиз и связаны с плохим прогнозом при COVID-19 [51, 81, 128, 178, 179], что побудило клиницистов выдвинуть гипотезу о том, что повышенные концентрации D-димера указывают на существующие венозные тромбозы, которые могут привести к несоответствию вентиляции и перфузии [138]. Исследование 343 пациентов с COVID-19 показало, что пациенты с уровнями D-димера $\geq 2,0$ мкг/мл при поступлении имели летальный исход значительно чаще, чем пациенты с уровнями D-димера $< 2,0$ мкг/мл [274]. В другом исследовании уровни D-димера $\geq 1,0$ мкг/мл при поступлении были связаны с более высокой госпитальной смертностью [272]. Также было показано, что изменения других маркеров свертывания крови (тромбоцитопения и удлинение протромбинового времени) связаны с повышенным риском смерти при COVID-19 [36, 81, 147]. Кроме того, было показано, что нормализация уровня тромбоцитов в период госпитализации положительно сказывается на выживаемости больных [45].

Исследования показывают, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается гиперкоагуляция, что приводит к чрезмерной полимеризации фибрина и повышенному риску тромбоза [31, 45, 48, 81, 214, 251]. Также высокие уровни фактора VIII и низкая активность протеина С были описаны у некоторых пациентов в критическом состоянии, что позволяет предположить, что эти биомаркеры могут быть полезны для прогнозирования тяжести течения COVID-19 [142]. В случае COVID-19, осложненного ОРДС, измененным психическим статусом и острой почечной недостаточностью, наблюдалось массивное повышение концентрации и

активности фактора фон Виллебранда, что указывает на тяжелое повреждение эндотелия [273].

Также выдвинуто предположение о том, что химические маркеры сердечной дисфункции связаны с тяжестью COVID-19 [262]. Появляется все больше доказательств того, что COVID-19 связан с сердечными осложнениями, включая сообщения о тяжелой систолической дисфункции [119] и фульминантном миокардите [146]. Кроме того, подъем сегмента ST при COVID-19 связан с неблагоприятным прогнозом, несмотря на вариабельность клинических проявлений [19]. Точно так же было обнаружено, что нарушение функции левого и правого желудочков и регургитация трикуспидального клапана в значительной степени связаны со смертностью от COVID-19 [192]. Также отмечено, что повышенный уровень тропонина может быть независимым фактором риска внутрибольничной смертности [209] и является более существенным фактором риска летального исхода, чем только наличие сердечно-сосудистого заболевания [95].

Сердечные осложнения у пациентов с COVID-19 связаны с повышением уровня как тропонина, так и натрийуретического пептида головного мозга (BNP) [33, 74, 75, 231]. Мета-анализ, в который были включены 17 794 пациента, показал, что пациенты с высоким уровнем тропонина I чаще имели неблагоприятный прогноз и что высокие уровни тропонина I (>13,75 нг/л) в сочетании либо с повышенным уровнем АСТ (>28 ЕД/л), либо с пожилым возрастом (>60 лет) были сильным предиктором неблагоприятных исходов [226].

Уровень лейкоцитов у пациентов с COVID-19 может быть полезен для прогнозирования тяжести заболевания. Данные многочисленных исследований показывают, что в сравнении с пациентами с легкой формой COVID-19 у пациентов с тяжелой формой заболевания количество гранулоцитов ниже [149, 281]. Дополнительные данные также связывают тяжесть COVID-19 со степенью лимфопении, при которой процентное содержание лимфоцитов в крови обратно пропорционально тяжести и прогнозу [150, 221]. Однако в некоторых исследованиях показана прогностическая роль повышения уровня нейтрофилов как маркера летального исхода [228].

Недавний мета-анализ 20 рецензируемых публикаций выявил статистически значимое снижение общего количества лимфоцитов, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, В-клеток и NK-клеток у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению со среднетяжелыми и легкими случаями [114]. Другие исследования также показали, что уменьшение числа CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и снижение функционального разнообразия среди этих клеточных популяций коррелируют с худшими исходами [33, 95, 207, 277]. С другой стороны, отмечается, что повышенное количество базофилов и нейтрофилов, по-видимому, также связано с тяжестью заболевания [185].

Аномалии маркеров клеточного повреждения, особенно повышенного уровня ЛДГ, были связаны с большей тяжестью заболевания [282]. Последние данные свидетельствуют о том, что повышение ЛДГ может быть связано с дыхательной дисфункцией и быть важным предиктором дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 [184]. Считается, что повышение уровня

α -гидроксибутиратдегидрогеназы, еще одного маркера клеточного повреждения, указывающего на повреждение почек, сердца и эритроцитов, связано с тяжестью течения COVID-19 [271]. В исследовании с относительно небольшим размером выборки было обнаружено, что α -гидроксибутиратдегидрогеназа повышена у пациентов в критическом состоянии [51].

Повышение уровня АСТ и АЛТ чаще встречается у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и поражением органов-мишеней [122, 280]. В исследовании 329 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с повышением ферментов печени на момент поступления в сравнении с пациентами без повышения была отмечена более высокая частота перевода в отделение интенсивной терапии, потребности в ИВЛ, острой почечной недостаточности и смертности [182]. Гипоальбуминемия также была предложена в качестве предиктора смертности для пациентов с НКИ [264]. Снижение отношения альбумина к глобулину также было связано с неблагоприятным прогнозом у пациентов COVID-19 с онкологией [182]. Недавнее многоцентровое ретроспективное исследование 160 пациентов в возрасте от 35 до 65 лет показало, что повышенный индекс фиброза печени (FIB-4) ($\geq 2,67$) является независимым фактором риска тяжелого течения COVID-19 [24, 113].

Также было отмечено, что дисфункции и недостаточность почек у пациентов с НКИ также являлись маркером тяжелого течения заболевания [246]. Был проведен систематический обзор и мета-анализ с участием 24 527 пациентов с COVID-19, где была выявлена значительная связь острой почечной недостаточности с тяжестью COVID-19. Распространенность тяжелого течения COVID-19 и летальных исходов вследствие COVID-19 была значительно выше (55,6 и 63,1% соответственно) у пациентов с острой почечной недостаточностью по сравнению с пациентами без нее (17,7 и 12,9% соответственно) [208].

Поскольку COVID-19 может привести к синдрому повышенного высвобождения цитокинов [41], а цитокины являются важными медиаторами воспалительной реакции, было высказано предположение, что обнаружение повышенных уровней про- и противовоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-10, может иметь большое значение для раннего выявления тяжелых осложнений [46, 56, 111]. В этом контексте мета-анализ показал, что соотношение IL-6/IFN- γ было значительно повышено у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [134]. Следует отметить, что повышенные концентрации IL-6 и D-димера у онкологических больных были предложены в качестве факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19 [228]. Кроме того, повышение уровня IL-10 и IL-1 на ранних стадиях заболевания было в значительной степени связано с тяжелым течением заболевания [276]. Стойко высокие уровни IP-10 в плазме и моноцитарного хемотаксического белка-3 (MCP-3) также могут быть особенно важными предикторами тяжести COVID-19 [263].

Наличие потребности в ИВЛ и экстракорпоральной мембранной оксигенации было выше у пациентов с летальным исходом [125].

В систематическом обзоре и мета-анализе повышенные уровни прокальцитонина и более высокое количество нейтрофилов были связаны с бактериальной ко-инфекцией у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [87]. Однако не определены специфичность и чувствительность данных показателей в качестве маркеров присоединения бактериальной инфекции.

1.4. Современные подходы к лекарственной терапии COVID-19

За период пандемии COVID-19 стратегии лечения претерпевали значительные изменения.

Одним из первых препаратов, предложенных для патогенетической терапии НКИ, был гидроксихлорохин. Он принадлежит к классу 4-аминохинолинов и представляет собой соединение 4-аминохинолона и гидроксильного аналога хлорохина [206].

Данный препарат широко используется для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки и малярии [206, 210]. Были обнаружены убедительные данные, что эта молекула обладает иммуномодулирующей способностью вследствие ингибирования иммунной активации за счет снижения передачи сигналов Toll-подобных рецепторов и продукции цитокинов, а в Т-клетках – за счет снижения экспрессии CD154 [206].

Существуют данные о противовирусном действии данного препарата *in vitro*, однако его потенциальная эффективность в клинических условиях остается неясной [265].

Учитывая наличие противовоспалительного действия, было предложено использовать гидроксихлорохин в патогенетической терапии НКИ [223]. Однако результаты применения данного препарата в разных исследованиях противоречивы. Так, в исследованиях, проведенных во Франции, было отмечено более выраженное снижение вирусной нагрузки у пациентов, получающих гидроксихлорохин [84, 85]. В других исследованиях было показано отсутствие влияния гидроксихлорохина на вирусную нагрузку, частоту госпитализаций в отделения интенсивной терапии и смертность на 21-й день после госпитализации [167, 219]. Факторный анализ, проведенный группой американских исследователей, не продемонстрировал существенных различий в отношении частоты интубаций и летальных исходов в группах пациентов, принимавших и не принимавших гидроксихлорохин, даже при назначении препарата в первые 48 ч от момента появления симптомов [86].

Международное исследование 96 032 пациентов с COVID-19, опубликованное в *The Lancet*, выявило более высокий риск смертности и клинически значимых желудочковых аритмий *de novo* у пациентов, получавших гидроксихлорохин или хлорохин в комбинации с азитромицином и без него, по сравнению с отсутствием терапии.

Кроме того, гидроксихлорохин был исследован в качестве средства постконтактной профилактики, и было обнаружено, что он неэффективен для предотвращения развития COVID-19 у пациентов после приема препарата в течение 4 дней после контакта [29].

Недоказанная эффективность препарата и наличие высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений ограничили применение препарата у больных НКИ.

Еще одним препаратом, применяемым на заре пандемии COVID-19, была комбинация лопинавира с ритонавиром (Калетра). Данный препарат является ингибитором протеазы ВИЧ и показан для лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. В 2004 г. открытое исследование показало, что добавление лопинавира/ритонавира к рибавирину снижает риск неблагоприятных клинических исходов (таких как ОРДС и летальный исход), а также вирусную нагрузку у пациентов с атипичной пневмонией [50].

В другом исследовании оценивалась эффективность противовирусных препаратов (рибавирин, IFN- β 1b, лопинавир/ритонавир) и было показано, что назначение ранней тройной противовирусной терапии при легкой и средней степени тяжести COVID-19 предпочтительнее монотерапии любого из препаратов [115].

В другом исследовании эффективность и безопасность комбинации лопинавир/ритонавир оценивали у пациентов с легкой и средней степенью тяжести COVID-19 по сравнению с Арбидолом. Монотерапия лопинавиром/ритонавиром и Арбидолом не улучшила клинические исходы по сравнению с симптоматической терапией.

Использование комбинации лопинавира с ритонавиром ограничивается высокой частотой развития нежелательных явлений. Так, в исследовании, проведенном в Китае, частота развития побочных эффектов составила 35,3%, самыми частыми из которых явились диарея (26,5%), потеря аппетита (14,7%) и повышение активности печеночных трансаминаз (4,8%) [140]. Наличие высокой частоты нежелательных реакций и низкая клиническая эффективность ограничили использование данного препарата в терапии COVID-19.

Еще одним препаратом, не продемонстрировавшим значимую клиническую эффективность в терапии НКИ, явился умифеновир (Арбидол). Он является противовирусным препаратом широкого спектра действия и рекомендован к использованию против ряда оболочечных и безоболочечных вирусов, таких как вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, вирус Коксаки B5, вирус парагриппа и др. [26]. Механизм действия препарата связывают с ингибированием слияния мембран, однако структурная основа механизма остается неясной [143].

Мета-анализ, оценивающий 16 исследований с применением умифеновира, не показал существенной пользы от использования препарата в сравнении с отсутствием противовирусной терапии или другими противовирусными препаратами в лечении COVID-19 [15].

Еще одним препаратом, применяемым в терапии НКИ, был рибавирин – аналог гуанозина, который блокирует синтез вирусной РНК путем включения в зарождающиеся нити, что обуславливает его высокую эффективность в отношении РНК-содержащих вирусов [54]. Однако результаты исследований *in vitro* для изучения специфической противовирусной активности рибавирина в отношении SARS-CoV-2 показали, что для уменьшения выраженности вирусной инфекции требуются высокие концентрации препарата, что ограничивает его применение в реальной терапевтической практике [115]. Несмотря на наличие потенциальной противовирусной активности, до настоящего времени отсутствуют убедительные данные об эффективности терапии рибавирином у пациентов с COVID-19.

Учитывая подавление SARS-CoV-2 интерферон-опосредованного иммунного ответа I типа, были выдвинуты предположения о положительном влиянии препаратов интерферона на течение COVID-19. Положительный клинический эффект применения IFN- β 1a показан в ряде клинических исследований [57, 121, 202]. Однако некоторые противоречивые данные продемонстрировали, что интерферон может усиливать экспрессию ACE2 и, таким образом, проникновение вируса в клетку [284].

Еще одним препаратом, массово применяемым для лечения НКИ, является фавипиравир (6-фтор-3-гидроксипиразин-2-карбоксамид). Он представляет собой аналог пуринового основания, который ингибирует вирусную РНК-полимеразу. Еще одним механизмом действия препарата считается способность к летальному мутагенезу РНК [66].

Клиническое исследование, проведенное в Шэньчжэне, показало, что фавипиравир в сравнении с лопинавиром/ритонавиром сокращал время элиминации вируса у пациентов с НКИ. Недостатком этого исследования было то, что оно не было рандомизированным, двойным слепым и плацебо-контролируемым [32]. Другое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование показало, что лечение фавипиравиром увеличивает семидневный показатель клинического выздоровления с 55,86 до 71,43% у пациентов с COVID-19 без сопутствующих заболеваний. Кроме того, лечение фавипиравиром сокращало лихорадочный период и продолжительность катаральных явлений у пациентов с COVID-19 [42].

Мета-анализ 9 клинических исследований показал значительное клиническое улучшение в группе фавипиравира по сравнению с контрольной группой, что отражалось в скорости элиминации вируса, потребности в оксигенотерапии, переводе в отделение интенсивной терапии и снижении смертности [61].

Еще одним препаратом, одобренным для лечения COVID-19, является ремдесивир. Он представляет собой противовирусный препарат широкого спектра действия, в основе механизма которого лежит ингибирование РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2 [90, 244, 247].

Положительные результаты при лечении ремдесивиром были достигнуты в ходе

исследования, включавшего 1063 пациентов: пациенты, получавшие ремдесивир выздоравливали быстрее (31%) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Кроме того, уровень смертности был ниже в группе, получавшей ремдесивир, по сравнению с плацебо (8% против 11,6% соответственно) [89].

Одно из рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований, проведенных в Китае для проверки эффективности ремдесивира, показало улучшение исхода у пациентов, получавших препарат, с уменьшением продолжительности инвазивной ИВЛ; однако эти преимущества не были статистически значимыми.

В группе пациентов, получавших ремдесивир, было зарегистрировано несколько побочных эффектов, классифицированных следующим образом: наиболее частые — запор, гипоальбуминемия, гипокалиемия, тромбоцитопения, анемия и повышение общего билирубина; часто встречающиеся – повышение уровня глюкозы в крови, гиперлипидемия, повышение количества лейкоцитов и нейтрофилов в крови, повышение содержания мочевины в крови, повышение уровня АСТ, тошнота, диарея, сыпь, снижение уровня натрия и повышение уровня калия в сыворотке, а также редкие тяжелые нежелательные явления, такие как дыхательная недостаточность, ОРДС и сердечно-легочная недостаточность. Однако до сегодняшнего дня отсутствуют данные о том, что эти реакции могли быть напрямую связаны с препаратом [243].

Клинические результаты группы пациентов с тяжелой формой НКИ показали, что лечение ремдесивиром не сокращало продолжительность болезни и не снижало смертность от COVID-19 [21, 243]. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований также не демонстрирует статистически значимых доказательств снижения смертности у госпитализированных пациентов с COVID-19 при лечении ремдесивиром [53].

На основании результатов исследования ВОЗ Solidarity в феврале 2021 г. был сделан вывод, что ремдесивир практически не влияет на госпитализированных пациентов с COVID-19 и не рекомендован для рутинного использования в клинической практике [173].

Учитывая весомый вклад «цитокинового шторма» в развитие тяжелых форм COVID-19, одним из ключевых направлений в патогенетической терапии остаются иммуносупрессивные препараты.

Подобной иммуносупрессивной активностью обладают ингибиторы янус-киназы (JAK). JAK представляют собой группу цитоплазматических ферментов с тирозинкиназной активностью, которые облегчают передачу сигналов с поверхности клетки внутрь, что чрезвычайно важно в провоспалительном цитокин-опосредованном сигнальном процессе.

Одним из потенциальных механизмов действия данной группы является связывание с протеинкиназой-1 (ААК1) и циклин-G-ассоциированной киназой (GAK) (два основных

регулятора, опосредующих эндоцитоз вируса в клетку) и прерывание прохождения и внутриклеточной сборки SARS-CoV-2 в клетках-мишенях [158]. Также JAK способны уменьшать воспаление у пациентов в тяжелых случаях COVID-19 через сигнальный путь JAK-STAT, влияя на экспрессию генов цитокинов [159].

Одним из наиболее часто применяемых препаратов данной группы является барицитиниб, который представляет собой селективный ингибитор JAK1 и JAK2 и угнетает JAK1/2-зависимые цитокины (например, IL-6 и IFN- γ), обычно участвующие в воспалении COVID-19 [126, 162]. Противовоспалительная и противовирусная активность барицитиниба была продемонстрирована его способностью снижать вирусную нагрузку, уровни маркеров воспаления и IL-6 [218].

Многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование АСТТ-2 показало, что барицитиниб в сочетании с ремдесивиром превосходит монотерапию ремдесивиром в сокращении времени выздоровления примерно на день, не влияя на смертность и ускоряя улучшение клинического состояния у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Высказано беспокойство по поводу использования ингибиторов JAK в терапии COVID-19, заключающееся в том, что они могут ингибировать различные воспалительные цитокины, включая IFN- α , который играет решающую роль в противовирусной защите [218].

Обоснованием для использования антагонистов рецепторов IL-6 в лечении COVID-19 явились доказательства роли «цитокинового шторма» в развитии тяжелых форм COVID-19 и центральной роли IL-6 как основного провоспалительного цитокина при этом синдроме [59, 222].

Данные препараты представляют собой гуманизированное моноклональное антитело (МКА) против рецептора IL-6, ранее применявшееся для лечения ревматологических заболеваний, гигантоклеточного артериита, болезни Кастлемана и синдрома высвобождения цитокинов, связанного с химеотерапией химерными антигенными Т-клетками (CAR Т-клетками) [78, 136, 238].

Одним из наиболее широко используемых препаратов данной группы является тоцилизумаб, который представляет собой гуманизированное МКА, связывающее как растворимые, так и мембраносвязанные рецепторы IL-6, тем самым ингибируя сигнальный путь данного цитокина [160].

В шести клинических исследованиях было показано отсутствие положительного влияния добавления тоцилизумаба к терапии НКИ, в то время как в рандомизированном многофакторном исследовании (REMAP-CAP) сообщалось о его положительном влиянии на выживаемость у тяжелобольных пациентов с COVID-19, нуждающихся в респираторной и вазопрессорной поддержке [108, 120, 191, 243].

Два ретроспективных исследования применения тоцилизумаба у пациентов с НКИ и

ОРДС продемонстрировали клиническую пользу в качестве дополнения к стандартному лечению [131, 191].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 243 пациентов с тяжелой формой НКИ раннее применение тоцилизумаба не снижало риск интубации и летального исхода [124].

Другое одноцентровое исследование 154 пациентов с COVID-19, нуждающихся в ИВЛ, показало низкую смертность, несмотря на высокую частоту вторичных инфекций при применении тоцилизумаба [173]. Однако два проведенных мета-анализа показали отсутствие увеличения риска вторичных бактериальных и грибковых инфекций при применении тоцилизумаба [131, 230]. Это можно объяснить тем, что высокие уровни IL-6 сопровождаются стрессовым гранулопозом и моноцитопозом, неэффективным для защиты от бактериальных и грибковых патогенов [97].

Одной из ключевых групп патогенетической терапии COVID-19 являются кортикостероиды. В основе их иммуносупрессивного эффекта лежит блокада продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, VEGF, TNF, простагландины и IFN- γ . Нельзя не отметить способность данных препаратов индуцировать синтез некоторых противовоспалительных цитокинов, особенно IL-10 и липокортина-1 [14]. Из-за их иммунодепрессивного и мощного противовоспалительного действия глюкокортикоиды широко используются в терапии COVID-19, ближневосточного респираторного синдрома (MERS), тяжелой формы гриппа и ОРДС [219, 236, 237].

Наиболее часто используемым препаратом для лечения НКИ является дексаметазон. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по оценке терапии COVID-19 (RECOVERY) показало, что использование у госпитализированных пациентов дексаметазона по сравнению со стандартным лечением снижает 28-дневную смертность среди пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке [96].

Ретроспективный когортный анализ пациентов с COVID-19 и ОРДС показал, что лечение ГКС было связано со снижением риска летального исхода [251]. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по оценке терапии COVID-19 (RECOVERY) показала преимущество терапии дексаметазоном, особенно у пациентов на второй неделе от начала симптомов и с наличием поражения легких [96].

Однако нельзя не отметить влияние ГКС на нейтропоз. Было показано, что у пациентов с НКИ, получавших дексаметазон, картина крови характеризовалась увеличением количества незрелых нейтрофилов по сравнению с контрольной группой и здоровыми пациентами. Особенностью данной популяции клеток явился иммуносупрессивное состояние, в основе которого лежит подавление Ca^{2+} -связывающего белка (S100A8/S100A9) и сериновых протеаз

(SERPINA1 и SERPINA3) нейтрофилов, играющих ключевую роль в модулировании воспалительной реакции, рекрутировании лейкоцитов и индуцировании секреции цитокинов [213].

Одним из самых перспективных направлений в терапии НКИ является использование противовирусных моноклональных антител к SARS-CoV-2. Большинство из них нацелены на поверхностный шиповидный белок вируса [158]. В настоящее время синтезировано несколько схожих препаратов, таких как казиривимаб, имдевимаб, бамланивимаб, этесевимаб и сотровимаб. Механизм действия данных препаратов заключается в связывании S-белка вируса, блокировании его взаимодействия с ACE2 клеток хозяина, что подавляет инфицирование клеток и репликацию вируса.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании моноклональных антител к SARS-CoV-2 наблюдалось значительное снижение уровня вирусной нагрузки у пациентов с НКИ и уменьшением посещений врача в течение 28 дней после лечения по сравнению с плацебо [72].

В рандомизированном клиническом исследовании BLAZE-1 выявлено, что комбинированная терапия (бамланивимаб + этесевимаб) значительно снижала вирусную нагрузку SARS-CoV-2 на 11-й день по сравнению с плацебо при легкой форме заболевания для пациентов со среднетяжелой формой COVID-19 [93].

Испытание эффективности моноклональных антител против COVID-19 (COMET-ICE) продемонстрировало снижение частоты госпитализаций или смертности на 85% у пациентов, получающих монотерапию сотровимабом, по сравнению с плацебо при легкой и среднетяжелой формах заболевания [97].

Одним из наиболее спорных методов в лечении НКИ является реконвалесцентная плазматерапия, метод пассивной иммунизации для лечения инфекционных заболеваний с использованием плазмы с высоким титром антител. Сообщалось о многочисленных рандомизированных исследованиях реконвалесцентной плазмы для лечения госпитализированных пациентов с COVID-19, однако ни одно из этих испытаний не продемонстрировало положительного влияния на смертность [107, 212].

В мета-анализе 9 клинических исследований применения реконвалесцентной плазматерапии у пациентов с НКИ не было выявлено влияния на клиническое улучшение, длительность респираторной поддержки и освобождение от респираторной поддержки [183].

Учитывая предрасположенность пациентов с НКИ к развитию тромботических явлений, одним из ключевых звеньев терапии является назначение антикоагулянтной терапии. Наиболее используемым классом препаратов являются низкомолекулярные гепарины [101].

Самым крупным доступным исследованием по оценке антикоагулянтов был анализ 2773

пациентов с COVID-19 в системе здравоохранения Mount Sinai. Пациентам, включенным в эту когорту, требовалась инвазивная ИВЛ. Антикоагулянтная терапия снижала смертность в данной когорте до 29,1% по сравнению с 62,7% пациентов, не получавших антикоагулянты [180].

Таким образом, COVID-19 представляет собой заболевание, характеризующееся поражением различных органов и систем. Многогранность звеньев патогенеза, включающая в себя развитие гипоксии, нарушение системы гемостаза, гиперцитокинемию, диктует потребность в комплексном подходе к диагностике и лечению данного заболевания.

Ряд предикторов, выделенных для прогнозирования утяжеления и летального исхода, показывают противоречивую эффективность в различных исследованиях. Наличие пожилого возраста и коморбидной патологии является признанным фактором риска тяжелого течения и летального исхода НКИ, в то время как влияние половой принадлежности на течение заболевания подвергается критике [281]. Значение влияния отдельных сопутствующих заболеваний, уровня цитокинов и определенных биохимических показателей на исход НКИ варьируется в различных исследованиях [37, 44, 128, 189, 280], что не позволяет сформировать единый алгоритм прогноза тяжелого течения и риска летального исхода у больных НКИ.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объекты исследования

Исследование проводилось на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора в период с марта по декабрь 2020 г. От всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследования проводили в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.) при одобрении локального этического комитета ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», протокол №119 от 23.11.2021.

Под наблюдением находились 200 пациентов, госпитализированных в ОРИТ государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения г. Москвы» (главный врач – Краснова С.В.) с диагнозом: COVID-19, тяжелая форма.

Исследование было сплошным, то есть в него включались все пациенты, соответствующие критериям включения при отсутствии критериев невключения, имело смешанный дизайн и на разных этапах было проспективным или ретроспективным.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 90 лет;
- подтвержденный лабораторно COVID-19 у пациента;
- наличие информированного согласия на обработку персональных данных, участие в исследовании.

Критерии невключения:

- возраст младше 18 и старше 90 лет;
- отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19;
- наличие беременности, ВИЧ-инфекции;
- наличие на момент болезни аутоиммунных и онкологических заболеваний в стадии обострения;
- отсутствие информированного добровольного согласия от больного на обработку персональных данных и медицинское вмешательство.

Всем больным проводилось стандартное обследование, включающее ежедневный осмотр,

клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, компьютерная томография органов грудной клетки и пульсоксиметрию.

Общеклиническая лабораторная диагностика проводилась на базе лабораторий ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ».

Диагностика НКИ осуществлялась в соответствии с действующими на период исследования Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 3–9). При поступлении пациента в ОРИТ из инфекционного отделения проводился анализ истории болезни за весь предшествующий срок госпитализации.

В зависимости от исхода заболевания больные были разделены на 2 группы: группа 1 (благоприятный исход) – 110 человек, группа 2 (неблагоприятный исход) – 90 человек (рисунок 1).

Также в исследование были включены 50 пациентов, находившихся на лечении в инфекционных отделениях ГБУЗ «ИКБ №2 ДЗМ» с диагнозом «COVID-19, среднетяжелое течение», которые явились группой сравнения, необходимой для адекватного статистического анализа исследуемых показателей цитокинового статуса. Пациенты были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой.

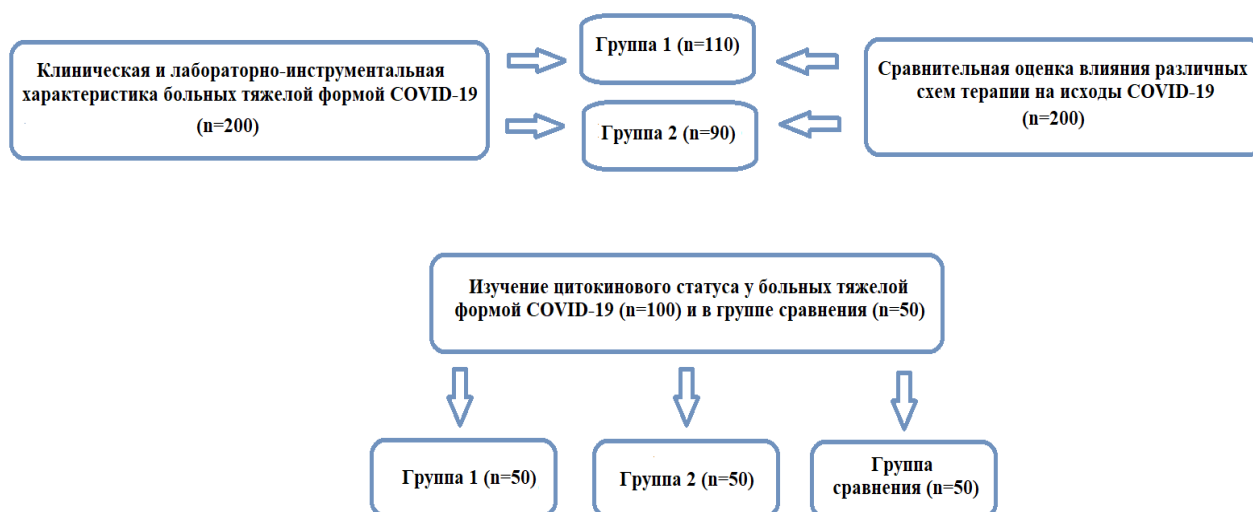


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Оценка цитокинового статуса и сравнительная оценка эффективности проводимой терапии осуществлялись ретроспективно в зависимости от исхода.

В ходе исследования были проанализированы осложнения, возникшие у больных в период

госпитализации, различные схемы терапии, проводимые в условиях стационара согласно действующим временным методическим рекомендациям. Проведена сравнительная оценка влияния различных схем терапии с применением препаратов глюкокортикоидного ряда, гидроксихлорохина, лопинавира/ритонавира, фавипиравира, ингибиторов рецептора IL-6 (тоцилизумаб, левелимаб) и ингибитора IL-6 (олокизумаб) на исходы COVID-19.

2.2. Клинико-эпидемиологические и лабораторно-инструментальные методы исследования

Всем больным COVID-19 проводилось стандартное обследование: сбор анамнеза заболевания и жизни, данных эпидемиологического анамнеза, объективный осмотр, анализ клинических проявлений и данных лабораторно-инструментального обследования в динамике. При наличии дополнительных показаний больным проводились электрокардиография, УЗИ и КТ различных органов и систем. Консультации специалистов (хирург, невролог, оториноларинголог, кардиолог) назначались по показаниям.

Полный план проводимых методов обследования представлен в таблице 1.

Таблица 1. План обследования пациентов

Стандартные лабораторные методы (каждые 48 ч при нахождении в ОРИТ)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Общеклинический анализ крови: уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитарная формула. 2. Биохимический анализ крови с оценкой уровня ферритина, СРБ, креатинина и мочевины и активности АЛТ, АСТ и ЛДГ. 3. Коагулограмма: оценка уровня D-димера, МНО
Методы верификации диагноза	Молекулярно-генетический метод (ПЦР) – количественный анализ и определение вируса SARS-CoV-2, гриппа и комплекс ОРВИ
Цитокиновый статус	Метод твердофазного ИФА: IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-10, MIP-1 α , MIP-1 β , IP-10

Инструментальные методы исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Компьютерная томография органов грудной клетки • Пульсоксиметрия • ЭКГ • ЭХО-КГ и УЗИ органов брюшной полости по показаниям • Магнитно-резонансная томография по показаниям
---	---

Показатели клинического анализа крови исследовались на автоматическом гематологическом анализаторе DxH 800 фирмы Beckman Coulter (США). Биохимический анализ крови проводился при помощи биохимического анализатора AU-480 Beckman Coulter (США). Коагулограмма выполнялась с использованием автоматического анализатора гемостаза (коагулометра) ACL TOP 300 фирмы Instrumentation Laboratory Co. (США).

Подтверждение этиологии основного заболевания производилось методом ПЦР: исследование мазков или отделяемого слизистой полости рта, носа, мокроты на наличие РНК вируса SARS-CoV-2.

Для исключения наличия других респираторных вирусов всем больным проводилось исследование мазков из носоглотки методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. Использован набор реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Россия).

КТ проводилась с использованием аппарата для мультиспиральной компьютерной томографии TOSHIBA AQUILION PRIME.

Стадия поражения легких по данным КТ определялась в соответствии с представленной в действующих временных методических рекомендациях экспресс-формой описания результатов КТ, где стадия КТ1 соответствовала объему поражения легких <25%, КТ2 – 25–50%, КТ3 – 50–75%, КТ4 – >75%.

С целью оценки цитокинового статуса больным ($n = 100$) определяли методом твердофазного ИФА в сыворотке крови уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-10, MIP-1 α , MIP-1 β , IP-10.

Ретроспективно проведена оценка цитокинового статуса в зависимости от исходов заболевания в группе выживших ($n = 50$) и у пациентов с летальным исходом ($n = 50$).

Уровни цитокинов определялись с использованием наборов Bioscience, с автоматической обработкой микропланшетным ридером Anthos 2020 (Anthos Labtec Instruments GmbH, Австрия) при длине волны 450 нм с коррекцией 620 нм с построением стандартной кривой оптической плотности и определением концентрации исследуемых цитокинов согласно инструкциям производителя.

Методика постановки основывается на «сэндвич»-методе твердофазного ИФА с применением МКА к двум различным эпитомам антигена. Анализ проводился по инструкциям фирм-производителей.

На первой стадии калибровочные пробы с известной концентрацией определяемого фактора, а также исследуемые образцы инкубировали в лунках стрипованного планшета с иммобилизованными на поверхности лунок высокоспецифичными МКА к определяемому фактору. Затем лунки трижды промывали промывочным буфером с последующим декантированием. Остатки жидкости удаляли постукиванием рамки со стрипами в перевернутом положении по фильтровальной бумаге.

На второй стадии связавшийся в лунках с первыми МКА определяемый фактор обрабатывали вторыми МКА, меченными биотипом. Инкубировали в течение 1,5 ч при непрерывном встряхивании. После инкубации повторяли процесс промывания.

На третьей стадии во все лунки планшета вносили конъюгат стрептавидина с пероксидазой хрена. Инкубировали в течение 1 ч при непрерывном встряхивании. После удаления избытка конъюгата в лунки вносили субстратную смесь, содержащую перекись водорода и о-фенилендиамин. При этом о-фенилендиамин окисляется с образованием красителя, интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации определяемого фактора в анализируемом образце. Ферментативную реакцию останавливали добавлением стоп-реагента, а интенсивность окраски измеряли на фотометре для ИФА при длине волны 450 нм.

Нормы исследуемых цитокинов определялись в соответствии с инструкцией производителя: IFN- α – <10 пг/мл, IFN- γ – <50 пг/мл, IL-1 – <5 пг/мл, IL-6 – <7 пг/мл, IL-10 – <9,1 пг/мл, MIP-1 α – <15,6 пг/мл, MIP-1 β – <7,8 пг/мл, IP-10 – <3,1 пг/мл.

2.3. Методы статистической обработки данных

Для решения поставленных целей и задач применялись принятые в доказательной медицине методы статистического анализа. Полученные в процессе исследования данные были упорядочены и систематизированы в относительно однородные группы по определенным признакам. Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных, видом распределения.

Сравнение двух групп при анализе показателей, измеряемых в количественной шкале и имеющих нормальное распределение, осуществлялось с применением параметрического t-критерия Стьюдента для независимых групп. В случае неоднородности данных сравнение двух групп проводили непараметрическим критерием Манна–Уитни.

Для нахождения корреляций между клиническими параметрами и интегральными показателями гемограммы использован коэффициент корреляции Пирсона с расчетом уровня значимости. При использовании коэффициента ранговой корреляции оценивают степень связи между показателями, при значении коэффициента $\leq 0,3$ – показатель слабой взаимной связи; при значении $0,4-0,7$ – показатель умеренной взаимной связи, значение $\geq 0,7$ расценивалось как высокая корреляционная связь.

Потенциал выбранных клинических показателей как биомаркеров тяжести течения заболевания оценивался при помощи построения ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic) и нахождения значений площади под кривой AUC (Area Under Curve).

Для количественного описания связи факторов применялся подсчет отношения шансов (OR).

Для оценки направленности влияния факторов на исход COVID-19 была использована модель логистической регрессии.

Для оценки значимости влияния факторов на исход НКИ использовался алгоритм градиентного бустинга (EXtreme Gradient Boosting).

Статистическая обработка и представление полученных данных производились с использованием программного обеспечения Microsoft Office (Microsoft Excel), среды программирования Python.

ГЛАВА III. ОСОБЕННОСТИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ COVID-19

3.1. Клинико-лабораторная характеристика больных тяжелой формой COVID-19 в момент госпитализации

Основная группа состояла из 200 пациентов с тяжелой формой НКИ, соответствующих критериям включения, из них 116 (58%) мужчин и 84 (42%) женщины. Распределение пациентов по гендерному признаку в исследуемых группах представлено на рисунке 2.

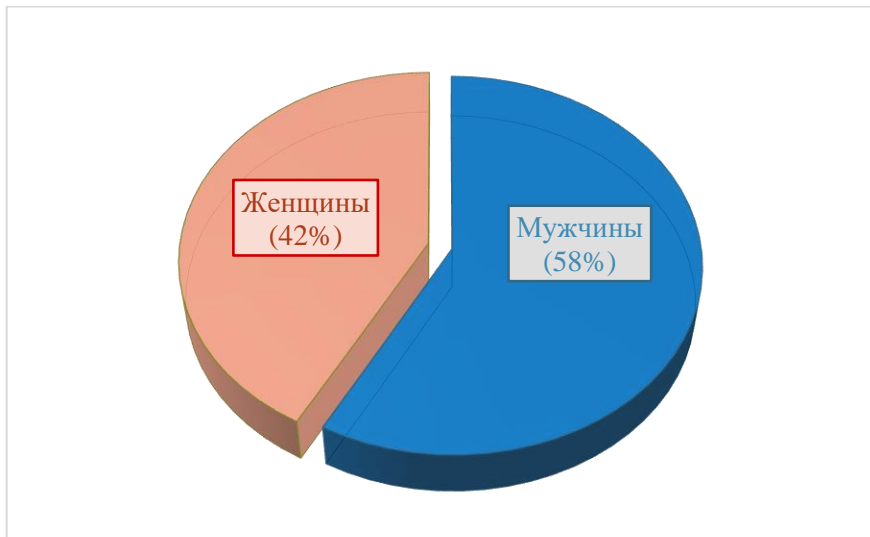


Рисунок 2. Распределение больных COVID-19 по гендерному признаку.

Средний возраст пациентов составил $63,03 \pm 15,57$ года. В соответствии с классификацией ВОЗ пациенты были разделены на группы по возрастам: молодой возраст (18–44 лет) – 24 (12%) человека, средний возраст (45–59 лет) – 44 (22%), пожилой возраст (60–74 лет) – 91 (45,5%), старческий возраст (74–90 лет) – 45 (22,5%). Распределение пациентов по возрастам представлено на рисунке 3.

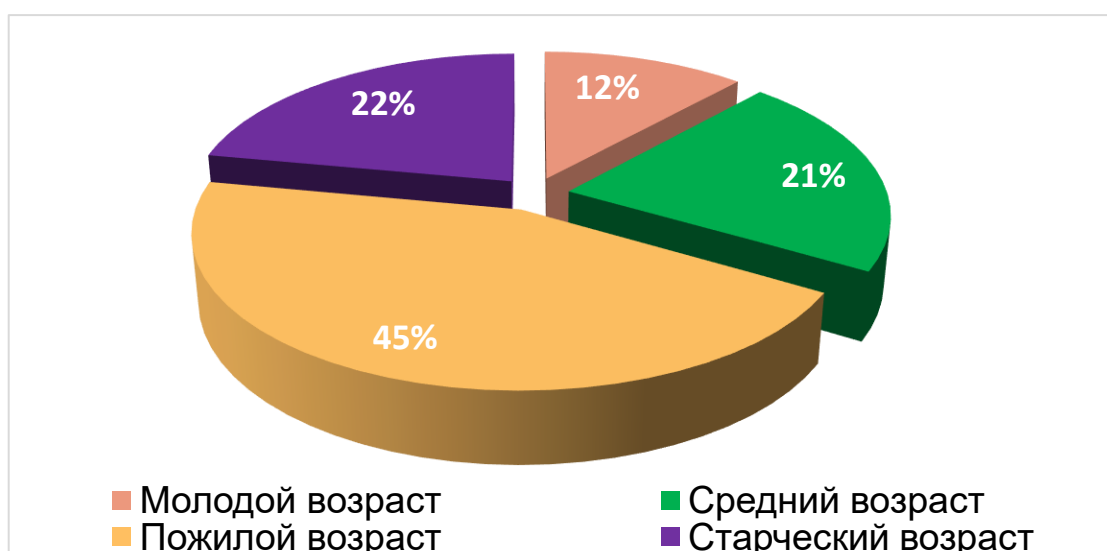


Рисунок 3. Возрастная структура больных тяжелыми формами COVID-19.

У 74 (37%) пациентов диагноз НККИ был установлен при поступлении в инфекционную больницу, у 126 (63%) – амбулаторно до госпитализации. Сроки госпитализации пациента с НККИ составили в среднем $7,94 \pm 4,48$ дня от момента появления первых симптомов

Выявлено, что 114 (57%) пациентов были госпитализированы в первую неделю от начала симптомов, 68 (34%) – на второй неделе, 14 (7%) – на третьей неделе и 4 (2%) – позже 3 нед. от появления симптомов. Следует отметить, что у всех пациентов, госпитализированных позже 3-й недели от момента появления первых симптомов, был зарегистрирован летальный исход.

Из 200 пациентов в группе наблюдения 149 (74,5%) больных COVID-19 поступили сразу в ОРИТ, 37 (18,5%) были переведены в отделение реанимации на первой неделе стационарного лечения, 12 (6%) – на второй неделе и 4 (2%) пациента были переведены через 2 нед. после лечения в инфекционном стационаре.

Доминирующими симптомами при поступлении были лихорадка (85,5%), одышка (81%) и астенический синдром (89,5%). Катаральные явления имели место у 62,5% больных, диспепсический синдром – у 19%, экзантема выявлялась лишь у 8%. Частота встречаемости основных симптомов представлена на рисунке 4. Не обнаружены статистические отличия по частоте встречаемости симптомов в разных возрастных группах.

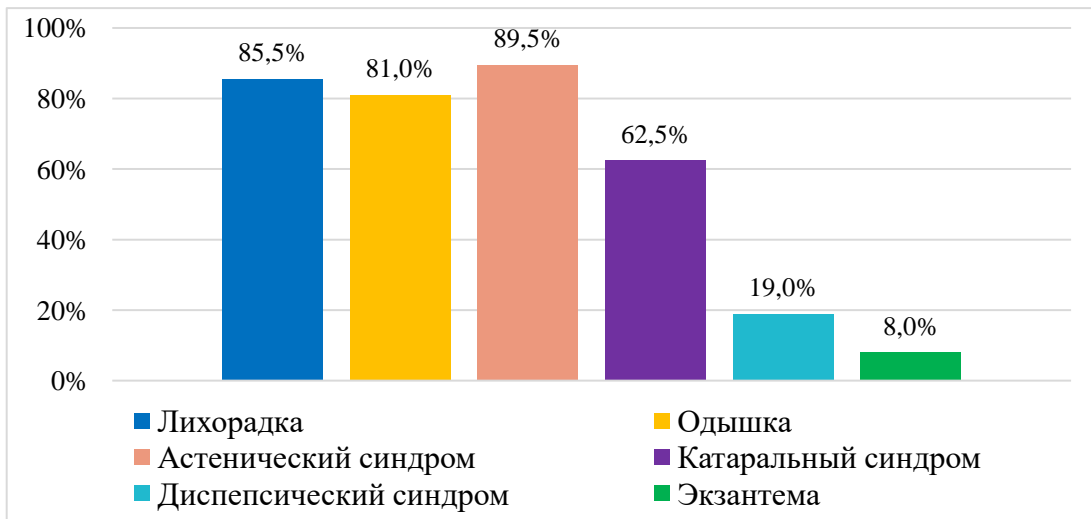


Рисунок 4. Частота основных симптомов, встречающиеся у пациентов с тяжелыми формами COVID-19.

Лишь у 11% пациентов на момент поступления отсутствовала дыхательная недостаточность. Дыхательная недостаточность I степени (SpO_2 – 90–94%) имела место у 30% больных, II степени (SpO_2 – 75–89%) – у 46%, III степени ($SpO_2 < 75%$) – у 14% пациентов.

При госпитализации в стационар 8,3% пациентов не требовали респираторной поддержки, 70% нуждались в подаче увлажненного кислорода через лицевую маску, 11,7% – в ВПО, 10% требовали ИВЛ.

В структуре сопутствующей патологии преобладали гипертоническая болезнь (68,5%) и ишемическая болезнь сердца (43,5%). Полная структура сопутствующей патологии представлена на рисунке 5. Доля пациентов, имеющих 3 и более коморбидных патологии, составила 50,5%. 14% пациентов не имели в анамнезе хронических заболеваний.

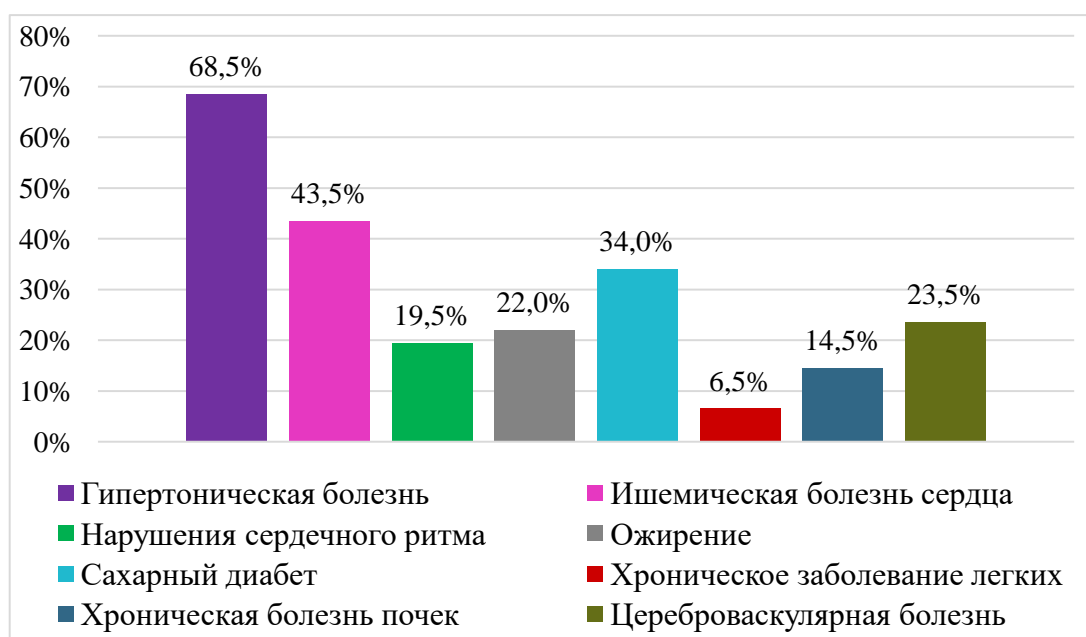


Рисунок 5. Частота сопутствующей патологии у больных тяжелой формой COVID-19.

Показатели общего анализа крови при поступлении в О Р И Т представлены в таблице 2. Обращало на себя внимание, что лейкопения наблюдалась лишь у 3,5% пациентов, лейкоцитоз – у 37,5%. Тромбоцитопения наблюдалась при поступлении лишь у 30% больных. Не выявлено статистически значимых отличий среди показателей общего анализа крови при поступлении у пациентов в зависимости от возраста и пола.

Таблица 2. Показатели гемограммы у больных тяжелой формой COVID-19 при поступлении

Показатели гемограммы	Все пациенты (n = 200)	Мужчины (n = 116)	Женщины (n = 84)
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,41 \pm 3,94	9,55 \pm 4,04	9,16 \pm 3,87
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,44 \pm 0,54	4,43 \pm 0,64	4,39 \pm 0,47
Гемоглобин, г/л	132,2 \pm 17,27	132,97 \pm 19,08	129,35 \pm 15,86
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	206,66 \pm 71,41	194,48 \pm 69,41	221,62 \pm 73,19
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	7,81 \pm 3,66	7,89 \pm 3,75	7,49 \pm 3,58
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,06 \pm 0,52	1,10 \pm 0,59	1,00 \pm 0,43
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,56 \pm 0,38	0,64 \pm 0,48	0,48 \pm 0,25

В биохимическом анализе крови при поступлении отмечалось повышение воспалительных маркеров крови: СРБ, ЛДГ, ферритина (таблица 3). Почечная недостаточность (повышение креатинина и мочевины) при поступлении имела у 4% больных, повышение печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) наблюдалось у 19% больных.

Таблица 3. Уровни воспалительных маркеров крови при поступлении у больных тяжелой формой COVID-19

Показатели	Все пациенты (<i>n</i> = 200)	Мужчины (<i>n</i> = 116)	Женщины (<i>n</i> = 84)
ЛДГ, Ед/л	604,17 ± 253,46	673,45 ± 310,51	517,19 ± 167,08
СРБ, мг/л	126,55 ± 72,34	130,50 ± 75,09	120,37 ± 69,14
Ферритин, мкг/л	732,99 ± 465,96	840,30 ± 571,77	584,93 ± 328,10

В коагулограмме обращало на себя внимание повышение D-димера у 62,5% больных: нарастание его уровня до 1000 нг/мл наблюдалась у 15% больных, от 1000 до 5000 нг/мл – у 32,5%, от 5000 до 15000 нг/мл – у 3,5%, >15000 нг/мл – у 11,5% поступивших.

По данным КТ ОГК выявлено поражение легких КТ3–4 у 63,5% госпитализированных больных в ОРИТ. Распределение больных по данным КТ представлено на рисунке 6.

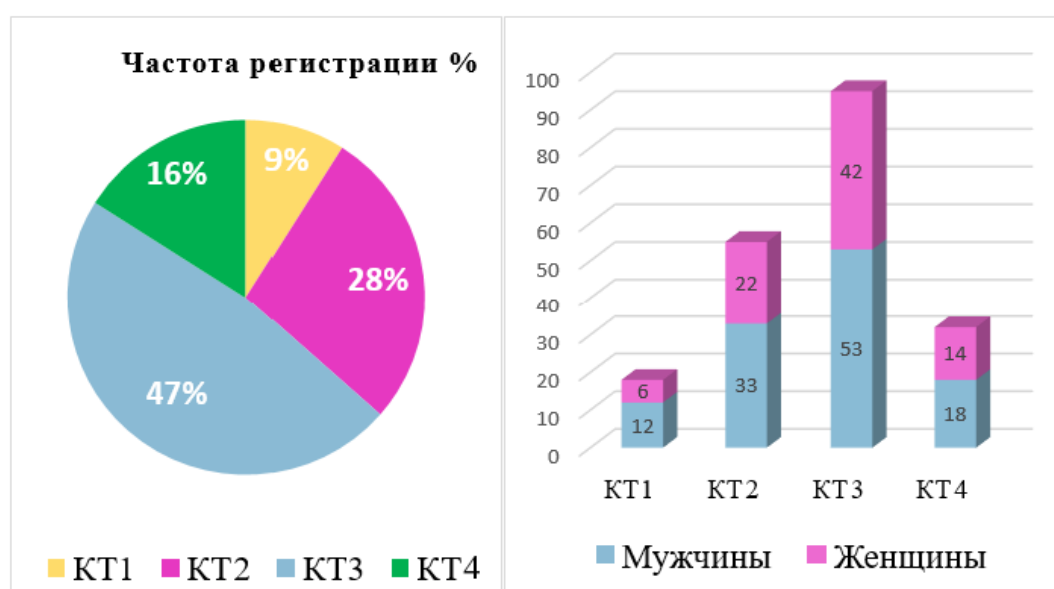


Рисунок 6. Распределение больных по данным КТ (*n* = 200).

В общей группе наблюдения летальность составила 45%. Сроки летального исхода у больных COVID-19 представлены на рисунке 7.

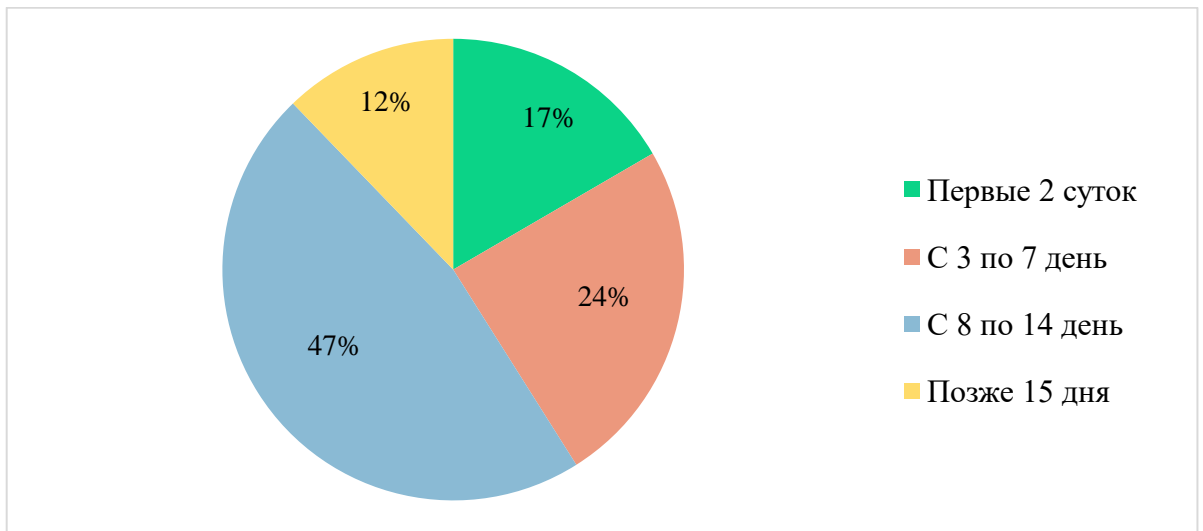


Рисунок 7. Сроки летального исхода от момента поступления в стационар у больных тяжелой формой COVID-19.

В 15 (16,6%) случаях летальный исход наступил в первые 2 суток от момента поступления в стационар, 22 больных (24,4%) умерли в сроки с 3-го по 7-й день, 42 (46,7%) – с 8-го по 14-й день стационарного лечения и 11 (12,2%) пациентов скончались позже 15-го дня от даты госпитализации.

3.2. Определение предикторов неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции

В группе наблюдения из 200 больных COVID-19 149 (74,5%) поступили, минуя приемное отделение, в ОРИТ напрямую, а 51 (25,5%) человек были переведены в отделение реанимации после нахождения в инфекционных отделениях больницы. При этом сроки пребывания пациентов в инфекционных отделениях варьировались от 1 до 26 суток, в среднем $6,37 \pm 4,7$ суток.

Перечень наиболее частых осложнений, послуживших причиной госпитализации/перевода в ОРИТ представлен на рисунке 8. В структуре осложнений у госпитализированных больных доминировали дыхательная и сердечная недостаточность и развитие ОРДС.

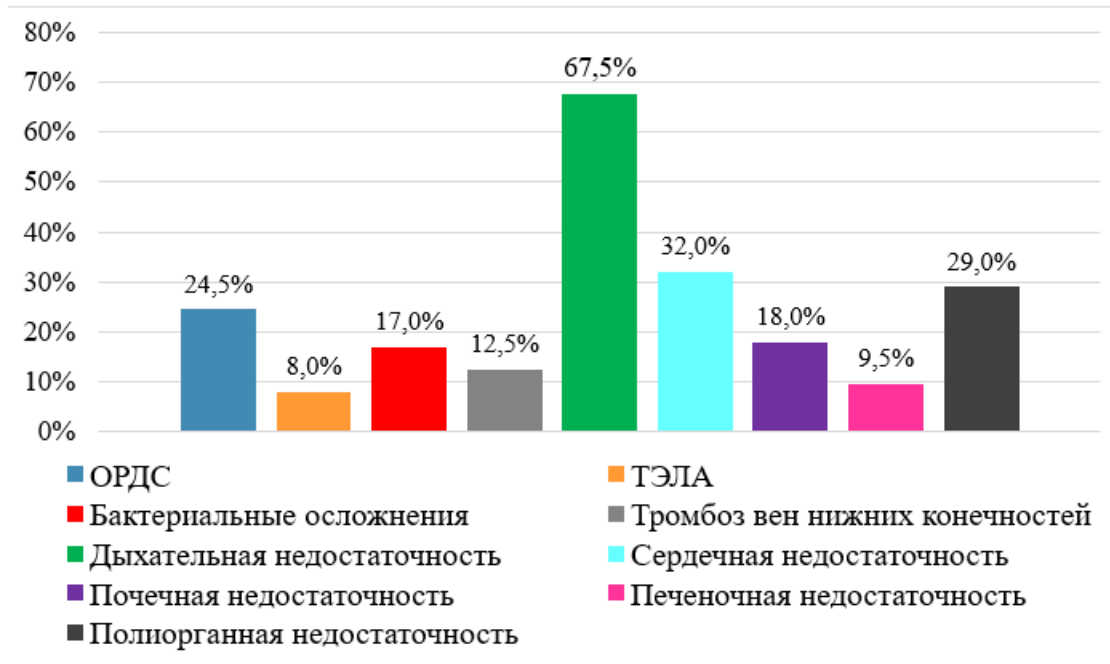


Рисунок 8. Основные осложнения у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Основными причинами для госпитализации и перевода пациентов в отделение реанимации явились прогрессирующая дыхательная недостаточность (67,5%), гипотония (14%), угнетение сознания (7,5%), электролитные нарушения (6%) и их сочетания.

Среди пациентов, госпитализированных напрямую в отделение реанимации, дыхательная недостаточность отсутствовала лишь у 15 (10,1%) больных, в то время как среди пациентов, переведенных из отделений, при поступлении в ОРИТ в респираторной поддержке не нуждались 28 (14%) больных. При этом доля пациентов, требующих высокопоточную оксигенацию и инвазивную вентиляцию легких, на момент поступления в стационар среди всех пациентов составила 21,7% ($n = 44$), в процессе госпитализации возросла до 65% ($n = 130$). Потребность пациентов в оксигенотерапии представлена на рисунке 9.

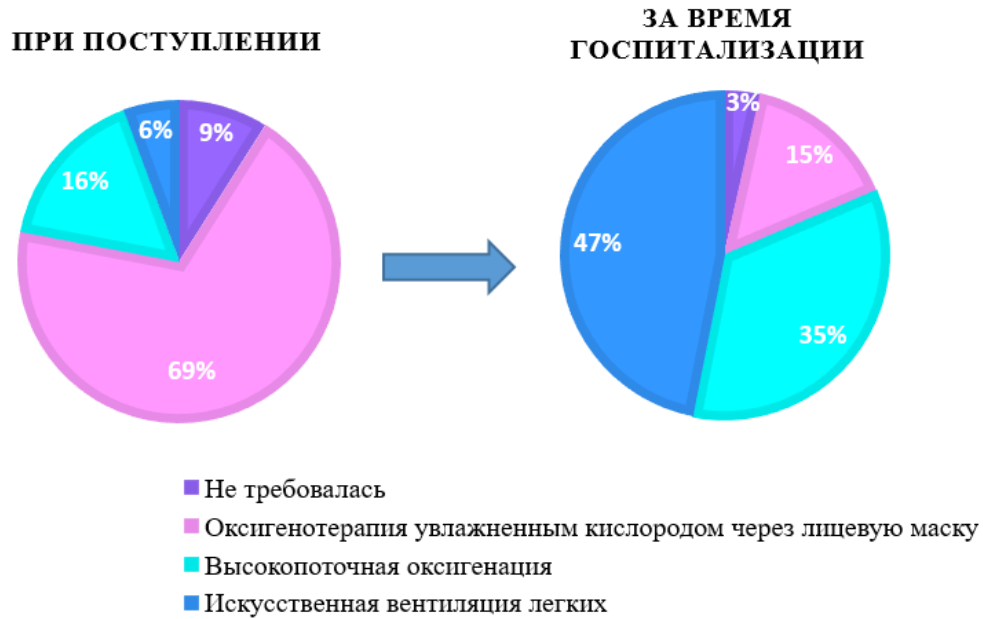


Рисунок 9. Потребность в респираторной поддержке пациентов с тяжелой формой COVID-19 при поступлении и в динамике.

Основными причинами дыхательной недостаточности явились наличие вирусной пневмонии у всех больных, развитие ОРДС – у 24,5% ($n = 49$) и ТЭЛА – у 8% ($n = 16$) больных.

При этом в процессе лечения у 19,5% ($n = 39$) больных отмечалось увеличение площади поражения легких по данным КТ ОГК: на 1 стадию – у 8,5% ($n = 17$), на 2 стадии – у 7% ($n = 14$), на 3 стадии – у 4% ($n = 8$). Регресса воспалительных изменений в легких к моменту выписки пациентов удалось добиться лишь у 14,5% ($n = 29$) пациентов.

При анализе основных маркеров воспаления (СРБ, ЛДГ, ферритин) не было отмечено корреляций между данными показателями и объемом поражения легких по данным КТ ОГК.

В ходе проведенного ROC-анализа известных маркеров тяжести инфекции в момент госпитализации выявлена низкая чувствительность и специфичность СРБ, ЛДГ и ферритина как маркеров тяжести течения COVID-19. Полученные данные представлены на рисунке 10.

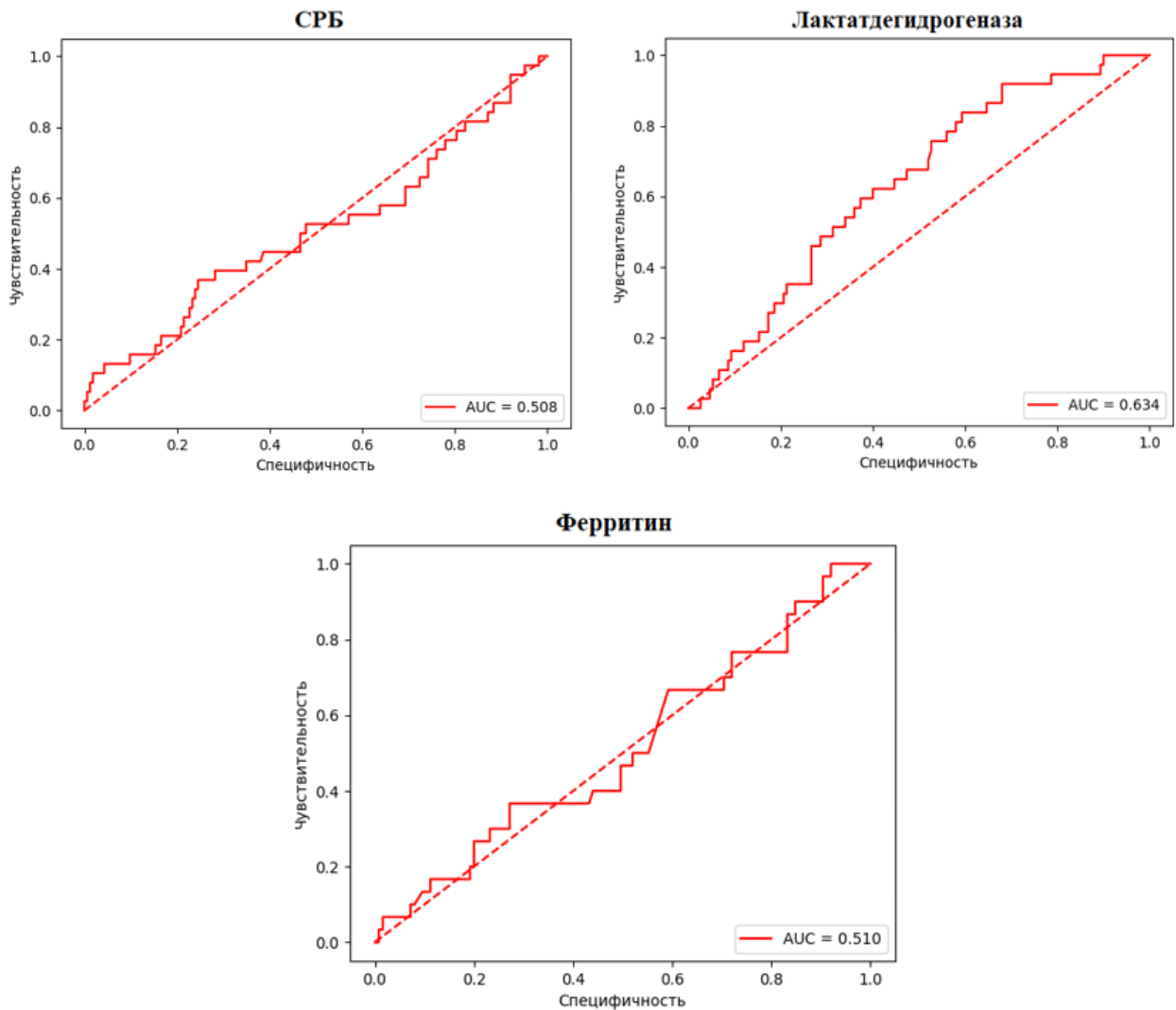


Рисунок 10. ROC-анализ моделей логистической регрессии на основе маркеров тяжести COVID-19.

При исследовании динамики СРБ, ЛДГ и ферритина не выявлено нарастания данных показателей у пациентов с прогрессированием поражения легких. Средние значения основных маркеров воспаления в динамике у пациентов с увеличением объема поражения легких по данным КТ представлены в таблице 4.

Таблица 4. Динамика основных маркеров воспаления у пациентов с прогрессированием КТ-картины

Показатель	Среднее значение при поступлении	Среднее значение в динамике	<i>p-value</i>
СРБ	138,5 ± 124,65	98,44 ± 84,83	p>0,05
Ферритин	949,52 ± 827,95	1116,59 ± 910,05	p>0,05
ЛДГ	466,54 ± 181,07	719,4 ± 571,07	p>0,05

Были проанализированы чувствительность и специфичность основных маркеров воспаления (СРБ, ЛДГ, ферритин) в качестве маркеров прогрессирования вирусной пневмонии при помощи построения ROC-кривой и вычисления площади под ней (AUC). Изменение уровней СРБ, ЛДГ и ферритина характеризовались низкой чувствительностью и специфичностью в качестве маркеров прогрессирования инфекции. ROC-кривые с AUC для данных показателей представлены на рисунке 11.

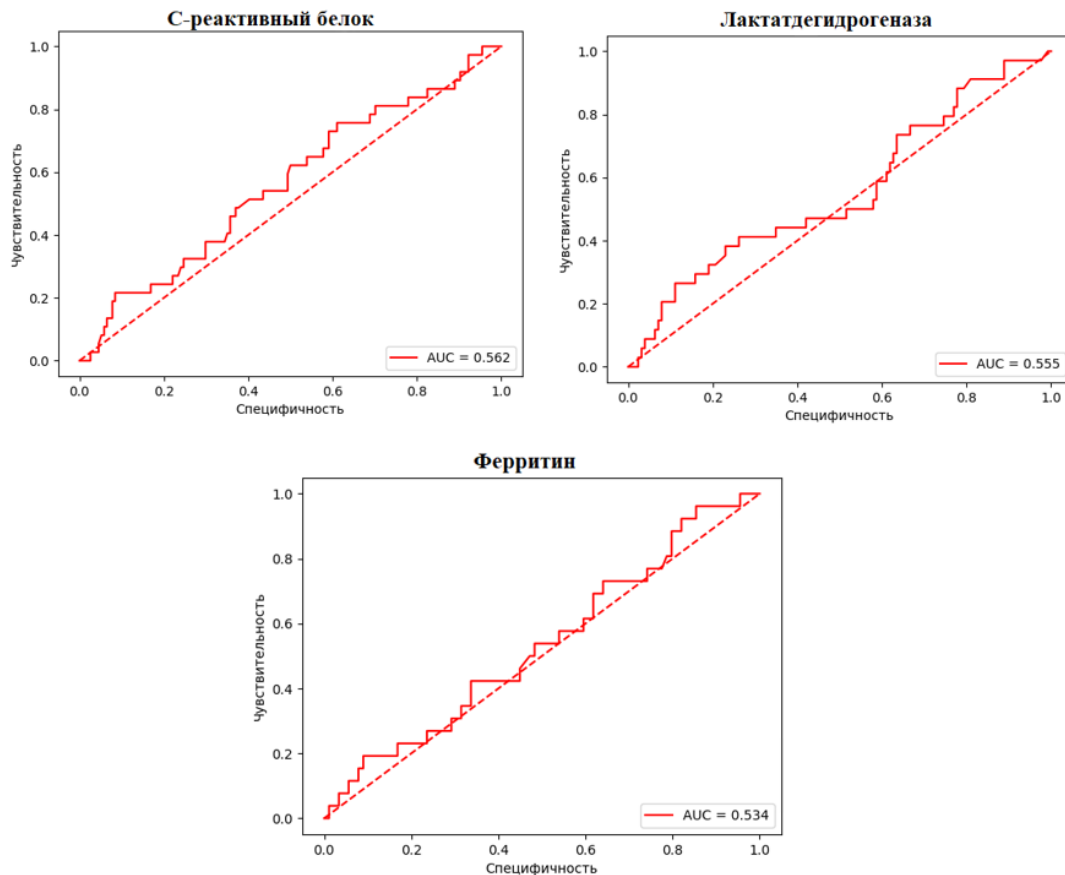


Рисунок 11. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровней СРБ, ЛДГ и ферритина и прогрессирования COVID-19.

Наличие сердечной недостаточности наблюдалось у 32% ($n = 64$) больных, при этом у всех пациентов в данной группе в анамнезе отмечалось наличие ишемической болезни сердца ($n = 64$). Гипертоническая болезнь наблюдалась у 82,8% ($n = 53$) пациентов с сердечной недостаточностью, а наличие аритмий – у 39% ($n = 25$). При этом сочетание 3 заболеваний наблюдалась у 34,4% ($n = 22$) больных. Выявлено, что наличие гипертонической болезни сердца увеличивало риск сердечной недостаточности в 2,98 раза ($OR = 2,983$), а нарушения ритма – в 5,57 раза ($OR = 5,586$).

У 3 пациентов был диагностирован миокардит, у 2 больных – миокардит в сочетании с перикардитом. По данным ЭХО-кардиографии у данных пациентов имели место расширение левого желудочка и снижение его фракции выброса, наличие жидкости в полости перикарда.

Почечная недостаточность наблюдалась у 18% ($n = 36$) больных тяжелой формой COVID-19, из которых у 80,5% ($n = 29$) имелись заболевания почек в анамнезе, а диагноз хронической болезни почек был выставлен у 69,4% ($n = 25$) больных до госпитализации.

Печеночная недостаточность зарегистрирована у 9,5% ($n = 19$) больных. При этом 73,7% ($n = 14$) больных в данной группе имели повышенный уровень АЛТ (в среднем $356,87 \pm 215,34$ Ед/л) и АСТ ($234,32 \pm 189,01$ Ед/л) уже при поступлении. Это было расценено как наличие токсического поражения печени на фоне приема лекарственных препаратов на амбулаторном этапе. Никто из пациентов не имел вирусных гепатитов в анамнезе и в момент госпитализации.

Наличие полиорганной недостаточности регистрировалось у 29% ($n = 58$) пациентов. При этом дисфункция двух систем организма наблюдалась у 16% ($n = 32$), трех – у 9,5% ($n = 19$), четырех – у 9,5% ($n = 7$) больных.

Наличие тромбозов выявлено у 23% ($n = 46$) пациентов. При этом наиболее часто диагностировались ТЭЛА (8%, $n = 16$) и тромбоз вен нижних конечностей (12,5%, $n = 25$). В единичных случаях встречались окклюзионный тромбоз лучевой артерии, тромбоз внутренней яремной вены, мезотромбоз тонкой кишки, тромбоз передней и задней большеберцовой артерии.

Проанализированы уровни D-димера у пациентов с наличием и отсутствием подтвержденного тромбоза. Не было выявлено статистически значимых различий в уровнях D-димера у пациентов с наличием подтвержденного тромбоза и без него. При анализе данного показателя как маркера тромбоза при помощи ROC-анализа с расчетом AUC были отмечены высокая чувствительность и низкая специфичность данного показателя как диагностического маркера наличия тромбозов (рисунок 12).

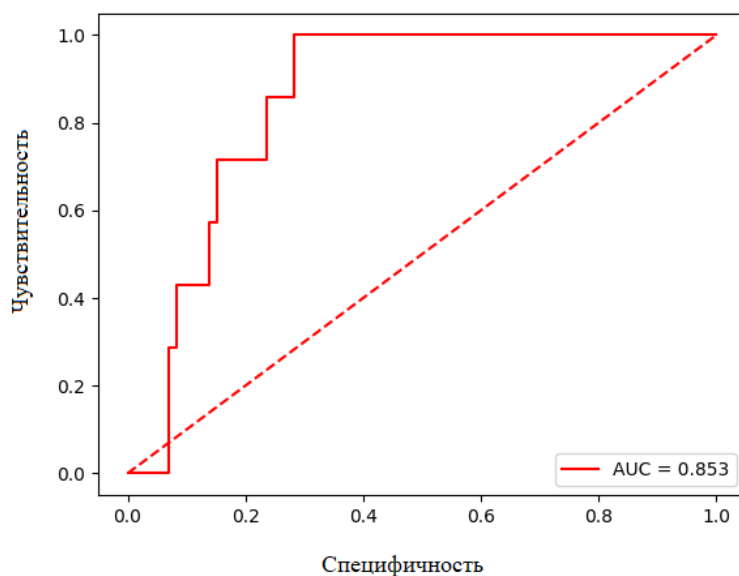


Рисунок 12. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе уровня D-димера и наличия тромбозов.

Бактериальные осложнения имели место у 17% ($n = 34$) больных тяжелой формой COVID-19. При этом 32,3% ($n = 12$) пациентов в этой группе на момент поступления в стационар имели признаки бактериальной инфекции, сопровождающейся лейкоцитозом (среднее значение – $15,22 \pm 5,07 \times 10^9/\text{л}$), повышением уровня прокальцитонина и наличием картины бактериальной инфекции.

В структуре бактериальных осложнений преобладали пневмонии (26,4%) и инфекции мочевыводящих путей (17,6%). У 3 пациентов пневмония имела деструктивный характер. Среди других бактериальных осложнений встречались развитие одностороннего верхнечелюстного синусита у 3 пациентов, 1 случай гнойного отита, 1 случай гнойного трахеобронхита и 1 случай гнойного менингита.

Наличие клостридиального колита было подтверждено у 26,5% ($n = 9$) пациентов, при этом у 2 пациентов – колит тяжелой формы. Все пациенты имели в анамнезе курс предшествующей антибактериальной терапии из двух и более препаратов.

10 пациентов имели осложнения, требующие хирургического лечения: единичные случаи перфорации острой язвы желудка, гнойного ишеоректального парапроктита, кишечной непроходимости, панкреатита, геморрагического панкреонекроза, нагноения трофических язв нижних конечностей, гангрены пальцев кисти, гангрены стопы, некроза кишки и 2 случая гнойного холецистита. У 2 пациентов данные осложнения привели к развитию разлитого перитонита, а у 3 пациентов имело место развитие пневмомедиастинума.

Диагноз сепсиса был подтвержден у 4,5% ($n = 9$) больных.

Выделить возбудителя удалось лишь у 76,5% ($n = 26$) больных, что, вероятно, можно объяснить назначением антибактериальной терапии до взятия материала на микробиологическое исследование. Среди верифицированных возбудителей преобладали *K. pneumoniae* (30,8%) и *A. baumannii* (23,1%). Из других возбудителей встречались *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecilis*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mitis*.

Структура бактериальных осложнений и наиболее значимые возбудители представлены на рисунке 13.

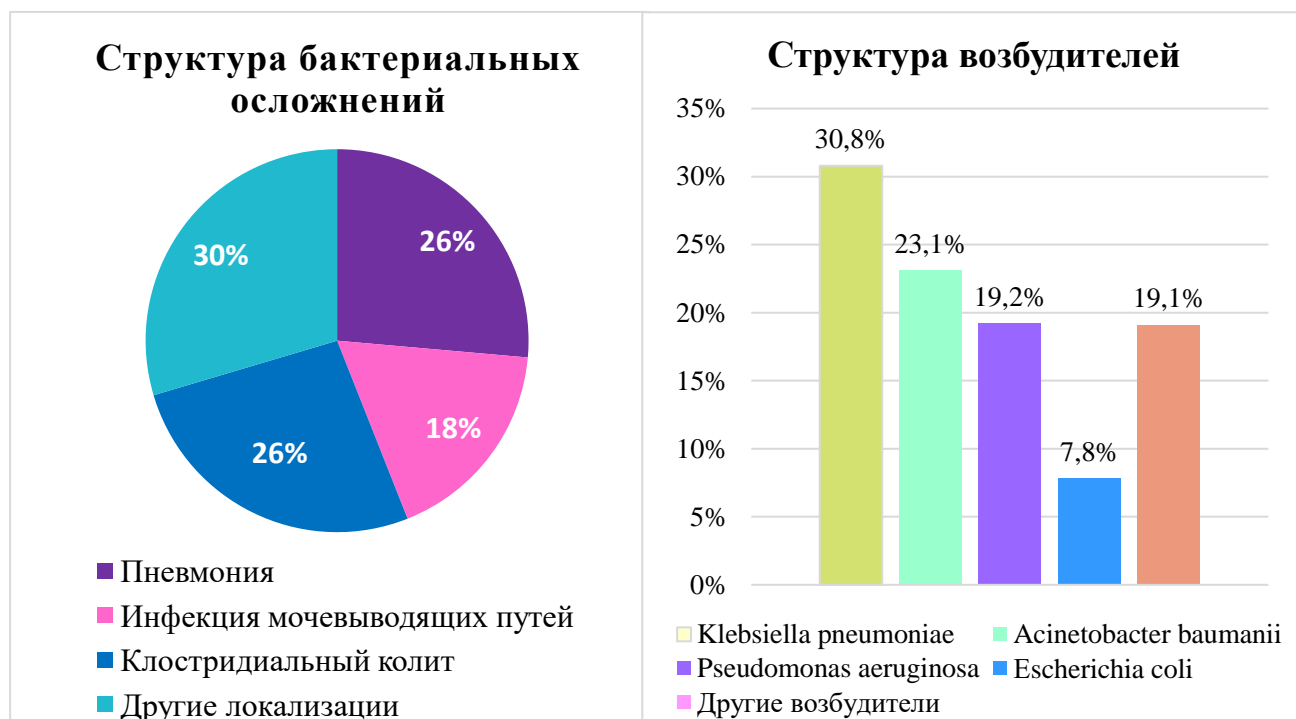


Рисунок 13. Структура бактериальных осложнений и основных возбудителей у больных тяжелой формой COVID-19.

Проанализирована динамика уровней лейкоцитов, нейтрофилов и прокальцитонинового теста в качестве маркеров присоединения бактериальной инфекции, в том числе с использованием ROC-анализа.

Нарастание количества лейкоцитов в динамике отмечалось у 70,6% ($n = 24$) пациентов с развитием бактериальной инфекции и у 29,5% ($n = 49$) без бактериальных осложнений. Повышение уровня лейкоцитов у пациентов без подтвержденной бактериальной инфекции, вероятно, связано с частым применением ГКС.

Уровень прокальцитонина был повышен ($>1,5$ нг/мг) у 6,6% ($n = 11$) пациентов, не имеющих бактериальных осложнений, при этом у 5 пациентов его значения достигали 12,8 нг/мг. Среди больных с подтвержденными бактериальными осложнениями уровень прокальцитонина был повышен лишь у 23,5% ($n = 8$).

Данные показатели продемонстрировали низкую чувствительность и специфичность в качестве маркеров присоединения бактериальной инфекции при использовании ROC-анализа (рисунок 14).

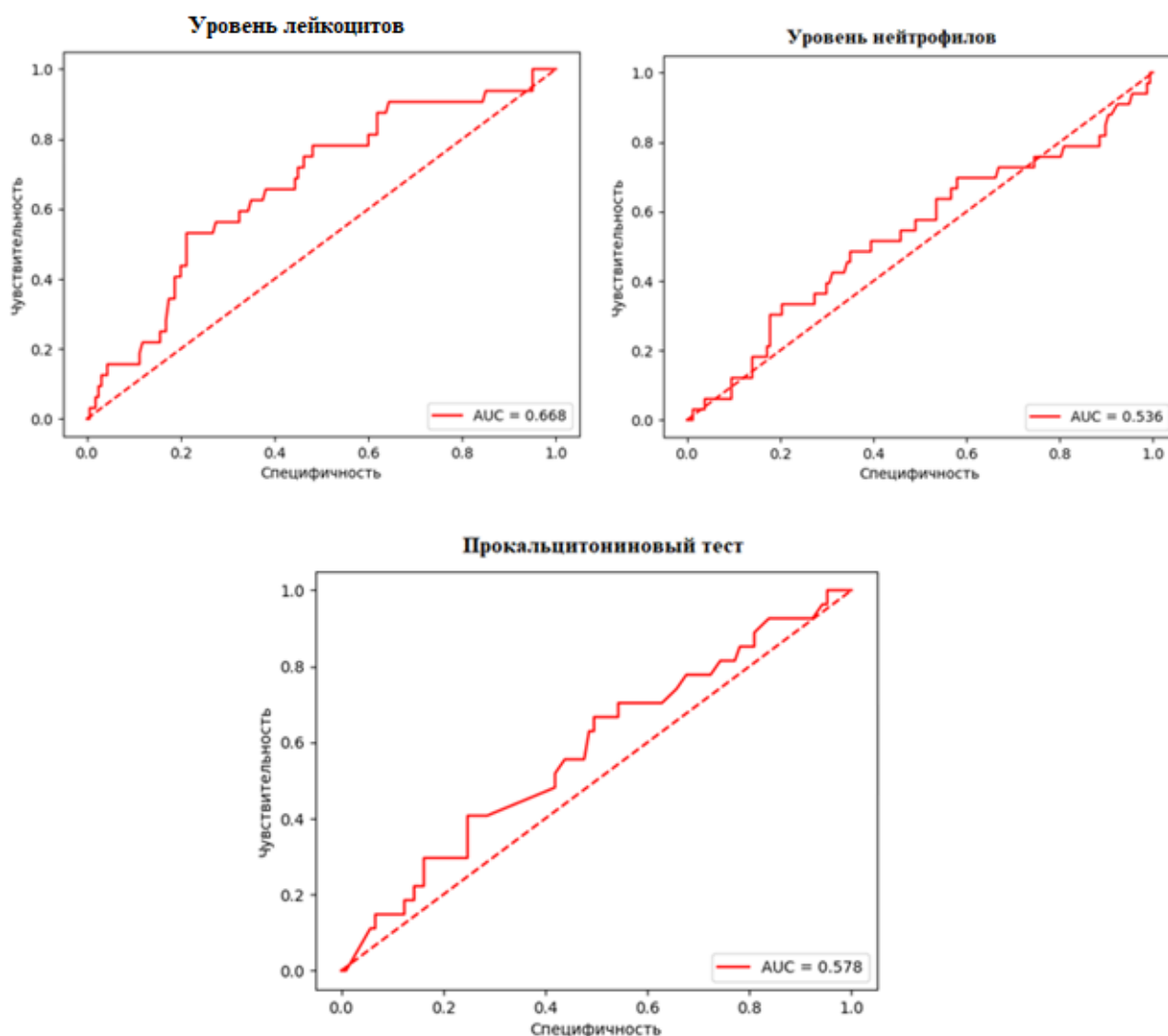


Рисунок 14. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровней лейкоцитов, прокальцитонинного теста, нейтрофилов и наличия бактериальной инфекции.

Низкие чувствительность и специфичность общеизвестных маркеров тяжести инфекции диктуют необходимость поиска более значимых предикторов прогрессирования COVID-19.

3.3. Оценка цитокинового статуса у больных COVID-19

При оценке цитокинового статуса больных тяжелой формой COVID-19 были исследованы уровни IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6, IL-10, MIP-1 α , MIP-1 β и IP-10. В группу сравнения ($n = 50$) вошли

пациенты, находящиеся на стационарном лечении со среднетяжелой формой COVID-19, которые были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой. Уровни цитокинов в исследуемых группах при поступлении представлены в таблице 5.

Таблица 5. Уровни цитокинов и хемокинов в исследуемых группах при поступлении в ОРИТ

Показатели, пг/мл	Основная группа (<i>n</i> = 100)	Группа сравнения (<i>n</i> = 50)	Референсные значения, пг/мл
IFN- α	0,78 (95% ДИ: 0; 2,25)	0	до 10
IFN- γ	2,24 (95% ДИ: 0,71; 2,96)	0,55 (95% ДИ: 0; 1,09)	до 50
IL-1	9,41 (95% ДИ: 3,99; 14,83)	5,54 (95% ДИ: 0; 11,38)	до 5
IL-6*	159,53 (95% ДИ: 94,14; 224,91)	29,08 (95% ДИ: 10,65; 47,52)	до 7
IL-10*	74,27 (95% ДИ: 40,27; 108,26)	4,26 (95% ДИ: 0,64; 7,89)	до 9,1
MIP-1 α *	103,64 (95% ДИ: 66,86; 140,43)	3,71 (95% ДИ: 0,56; 6,85)	до 15,6
MIP-1 β *	131,12 (95% ДИ: 86,34; 175,91)	7,53 (95% ДИ: 4,64; 10,43)	до 7,8
IP-10*	176,21 (95% ДИ: 138,2; 214,22)	55,67 (95% ДИ: 48,09; 63,25)	до 3,1

* U-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$.

Уровень IFN- α при поступлении был повышен лишь у 1 пациента основной группы, в группе сравнения данный цитокин не превышал референсных значений, как и уровень IFN- γ в исследуемых группах.

Уровень IL-1 был повышен у 13 (13%) больных основной группы, а его значения колебались от 0 до 23,62 пг/мл. В группе сравнения повышение IL-1 наблюдалось у 2 (4%) больных: 82,3 и 89,24 пг/мл. Достоверных отличий по уровню IL-1 в группах сравнения не выявлено (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,2$).

Уровень IL-6 был достоверно выше у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,002$). У 11 пациентов основной группы, находившихся на момент поступления в состоянии средней тяжести, наблюдалось утяжеление в период госпитализации (рисунок 15). Отмечено, что в этой группе уровень IL-6 был исходно выше, чем в группе пациентов средней тяжести без утяжеления (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,0001$).

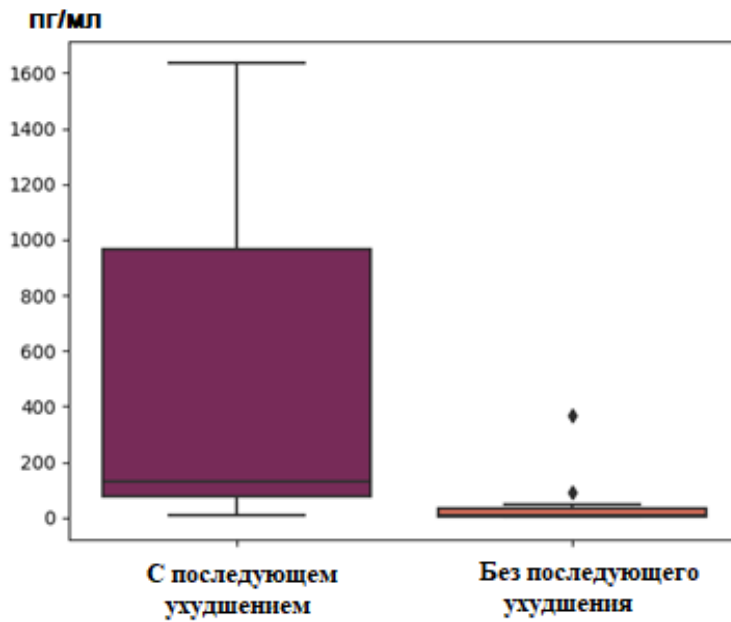


Рисунок 15. Концентрация IL-6 у пациентов средней тяжести в группах с последующим утяжелением и без него.

Проанализированы уровни IL-6 в основной группе в динамике на 1, 5, 10-е сутки нахождения в ОРИТ (таблица 6).

Таблица 6. Уровни IL-6 у пациентов в разные сроки госпитализации

Сроки	Концентрация, пг/мл
1-е сутки в ОРИТ	159,53 (95% ДИ: 94,14; 224,91, $p = 0,05$)
5-е сутки в ОРИТ	126,05 (95% ДИ: 71,64; 180,43, $p = 0,05$)
10-е сутки в ОРИТ	134,18 (95% ДИ: 72,38; 195,99, $p = 0,05$)
До перевода в ОРИТ	504,32 (95% ДИ: 377,35; 631,29, $p = 0,05$)

При этом обращает на себя внимание наличие более высоких значений IL-6 у пациентов основной группы, находившихся при поступлении в состоянии средней тяжести, в сравнении с пациентами, находящимися в ОРИТ (рисунок 16). Уровни IL-6 были достоверно выше в основной группе на всем периоде госпитализации, чем в группе сравнения (U-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$).

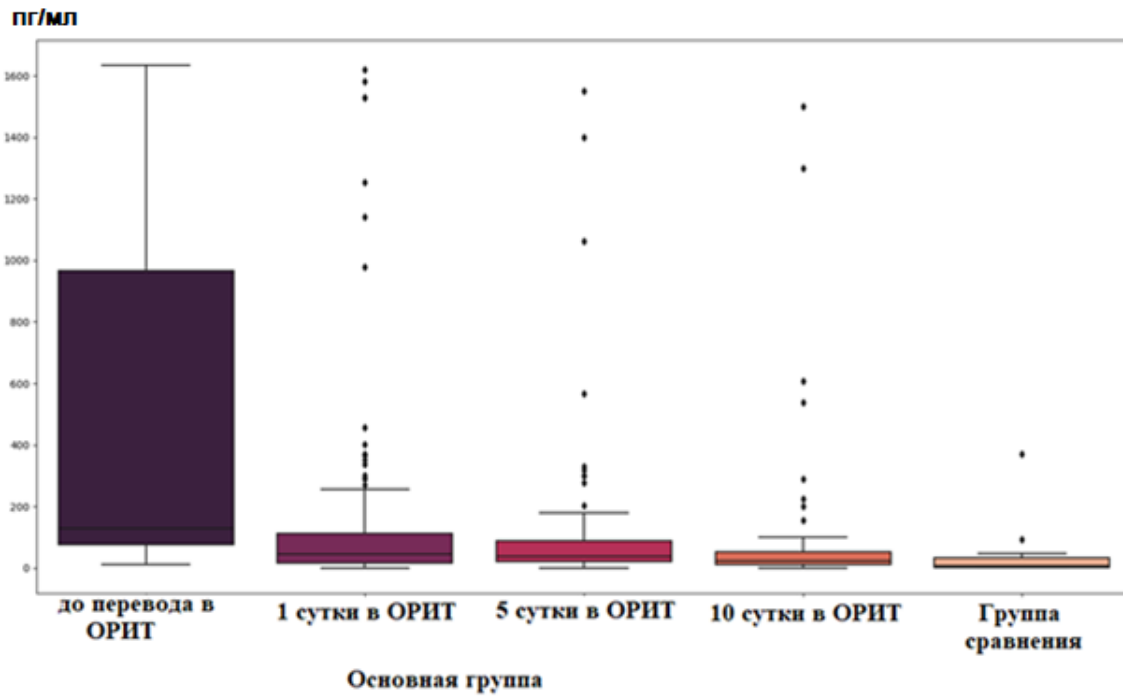


Рисунок 16. Уровни IL-6 в сыворотке крови у пациентов разных групп.

Уровень IL-6 коррелировал с уровнями СРБ, нейтрофилов и прокальцитонина (таблица 7), что говорит о возможности оценки уровня СРБ как ориентира для назначения препаратов МКА к IL-6 и его рецепторам, при исключении бактериальной инфекции.

Таблица 7. Значение коэффициента корреляции между уровнем IL-6 и основными показателями гемограммы

Показатель	Коэффициент корреляции
Уровень лейкоцитов	0,4
Уровень нейтрофилов	0,65
Уровень тромбоцитов	0,72
СРБ	0,76
Ферритин	0,56

Повышение уровня IL-10 наблюдалось у 29 (29%) пациентов основной группы и у 4 (8%) пациентов группы сравнения (рисунок 17). При этом значения IL-10 в основной группе варьировались от 0 до 664,2 пг/мл, в группе сравнения – от 0 до 57,14 пг/мл, выявлено статистически значимое отличие по уровню данного цитокина (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,01$).

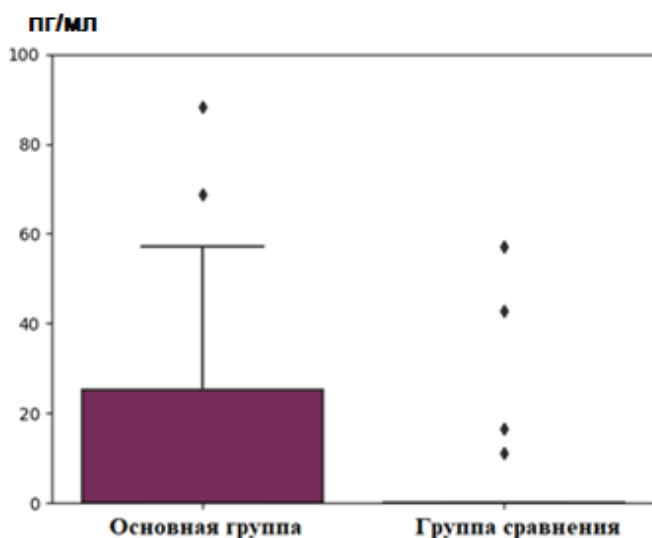


Рисунок 17. Уровни IL-10 в сыворотке крови у пациентов разных групп при поступлении.

Уровень IP-10 у пациентов основной группы варьировался от 0 до 904,9 пг/мл, в группе сравнения – от 0 до 116,3 пг/мл и был достоверно выше у пациентов основной группы (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,0007$). Уровни IP-10 в разных группах представлены на рисунке 18.

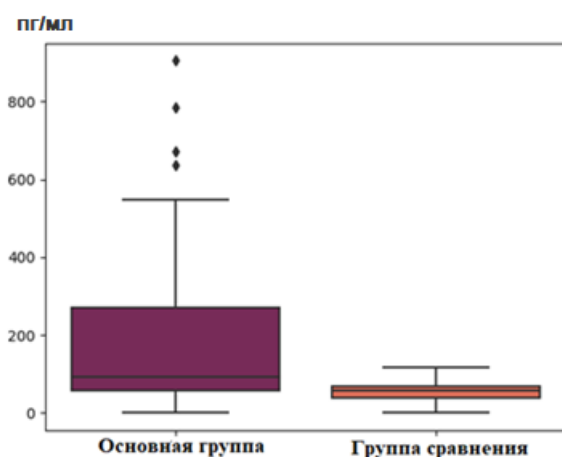


Рисунок 18. Уровни IP-10 в сыворотке крови у пациентов разных групп при поступлении.

Концентрация MIP-1 α на момент поступления в ОРИТ была повышена у 31 (31%) пациента основной группы и у 3 (6%) пациентов группы сравнения. Уровень данного цитокина был достоверно выше в основной группе (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,0002$). Уровни MIP-1 α в исследуемых группах представлены на рисунке 19.

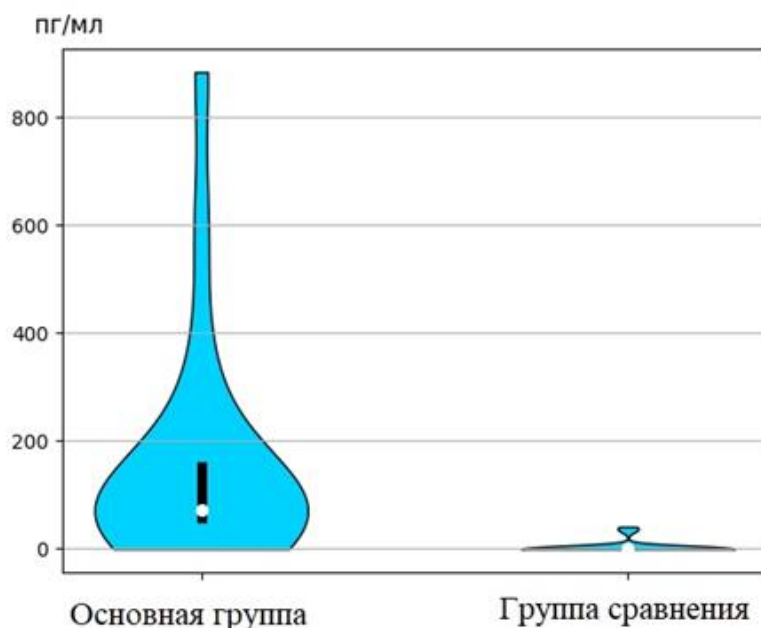


Рисунок 19. Уровни МІР-1α в исследуемых группах при поступлении.

Концентрация МІР-1α была измерена в основной группе на 1, 5, 10-е сутки нахождения пациентов в ОРИТ. Данный показатель на момент поступления в ОРИТ был повышен у 45 (45%) пациентов основной группы и у 3 (6%) пациентов группы сравнения.

Концентрация МІР-1α на 1, 5 и 10-е сутки нахождения больных в ОРИТ представлена в таблице 8.

Таблица 8. Концентрация МІР-1α у пациентов в ОРИТ

Сроки	Концентрация, пг/мл
1-е сутки	103,64 (95% ДИ: 66,86; 140,43)
5-е сутки	67,93 (95% ДИ: 41,59; 94,28)
10-е сутки	41,21 (95% ДИ: 19,51; 62,9)

Уровень МІР-1α был достоверно выше у пациентов основной группы в сравнении с группой сравнения на 1-е и 5-е сутки нахождения в ОРИТ (U-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$), в то время как на 10-е сутки нахождения пациентов в ОРИТ показатели достоверно не отличались в обеих группах (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,053$). Уровни МІР-1α в основной группе и в группе сравнения представлены на рисунке 20.

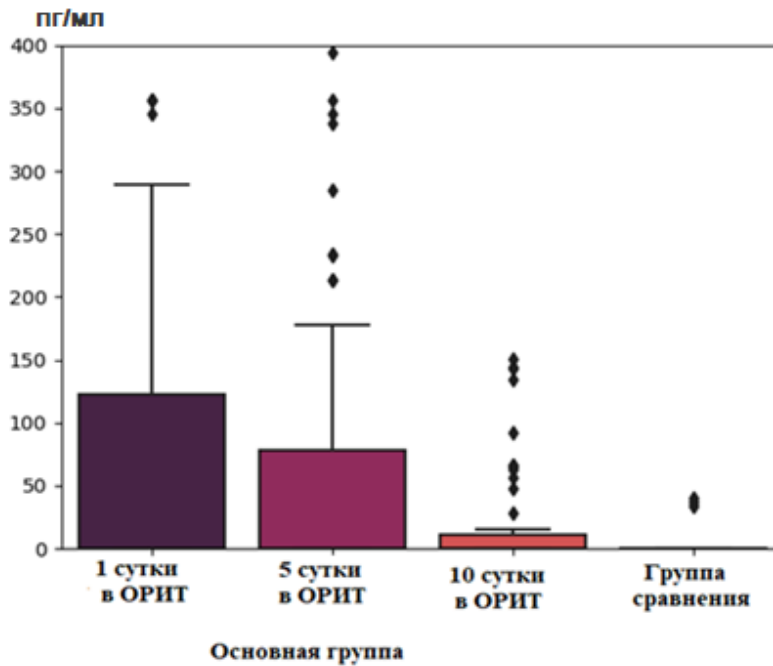


Рисунок 20. Концентрация МIP-1 α в сыворотке крови у пациентов разных групп.

Концентрация МIP-1 β на момент поступления в ОРИТ была повышена у 83 (83%) пациентов основной группы и у 11 (13,2%) пациентов группы сравнения. Уровень МIP-1 β был достоверно выше в основной группе, чем в группе сравнения (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,0001$). Концентрации МIP-1 β при поступлении в основной группе и в группе сравнения представлены на рисунке 21.

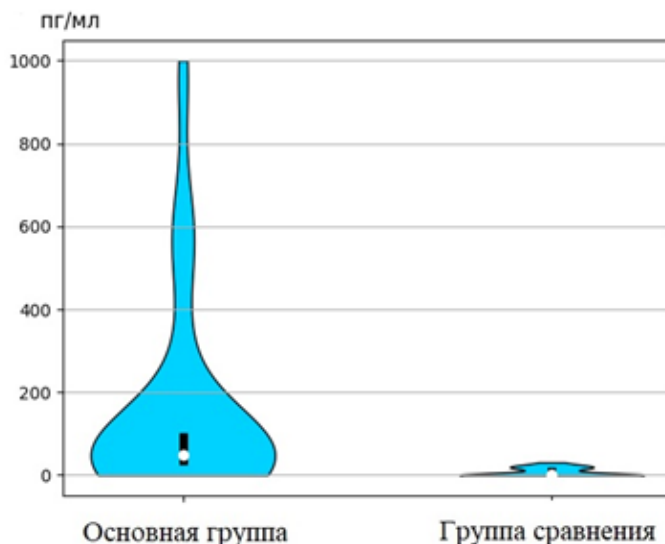


Рисунок 21. Концентрации МIP-1 β в основной группе и в группе сравнения при поступлении.

Проанализирована динамика уровней МІР-1 β в основной группе на 1, 5, 10-е сутки нахождения пациентов в ОРИТ (таблица 9).

Таблица 9. Уровни МІР-1 β в основной группе

Сроки	Концентрация, пг/мл
1-е сутки	131,12 (95% ДИ: 86,34; 175,91)
5-е сутки	90,15 (95% ДИ: 56,4; 123,89)
10-е сутки	32,39 (95% ДИ: 18,01; 46,77)

Концентрация МІР-1 β достоверно выше у пациентов основной группы на 1-е и 5-е сутки нахождения в ОРИТ (U-критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$), в то время как на 10-е сутки показатели значимо не отличались в обеих группах (U-критерий Манна–Уитни, $p = 0,16$) (рисунок 22).

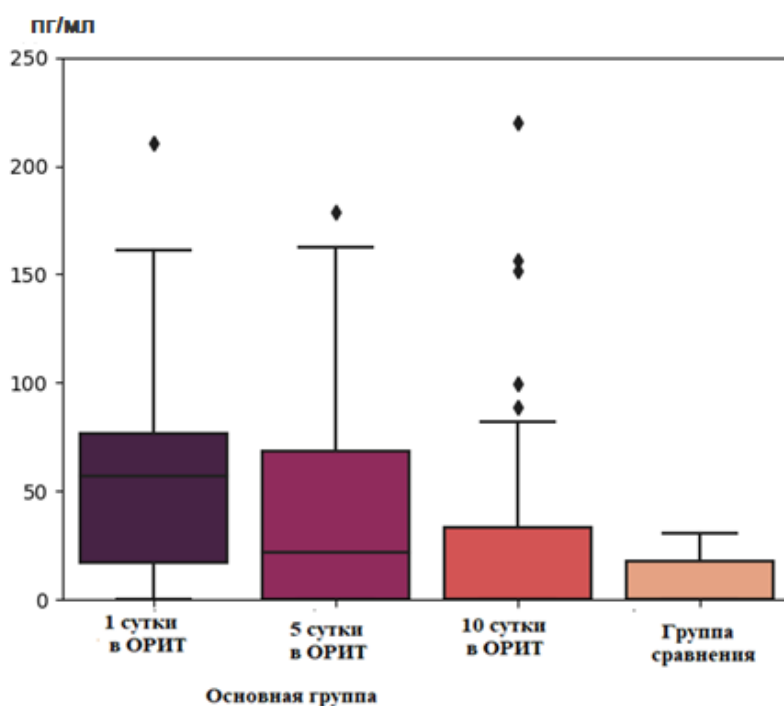


Рисунок 22. Концентрация МІР-1 β в сыворотке крови у пациентов разных групп.

Выявлена положительная корреляция между уровнями МІР-1 α и МІР-1 β ($r = 0,76$).

Проведенный ROC-анализ определил высокий потенциал МІР-1 α и МІР-1 β в качестве прогностических маркеров тяжелого течения COVID-19 (рисунок 23). Так, чувствительность МІР-1 α как маркера тяжелого течения составила 81,6%, специфичность – 90%. МІР-1 β в качестве маркера тяжелого течения имел чувствительность 89,8%, специфичность – 73,3%. При

совместном определении МР-1 α и МР-1 β чувствительность составила 86,1%, специфичность – 90%.

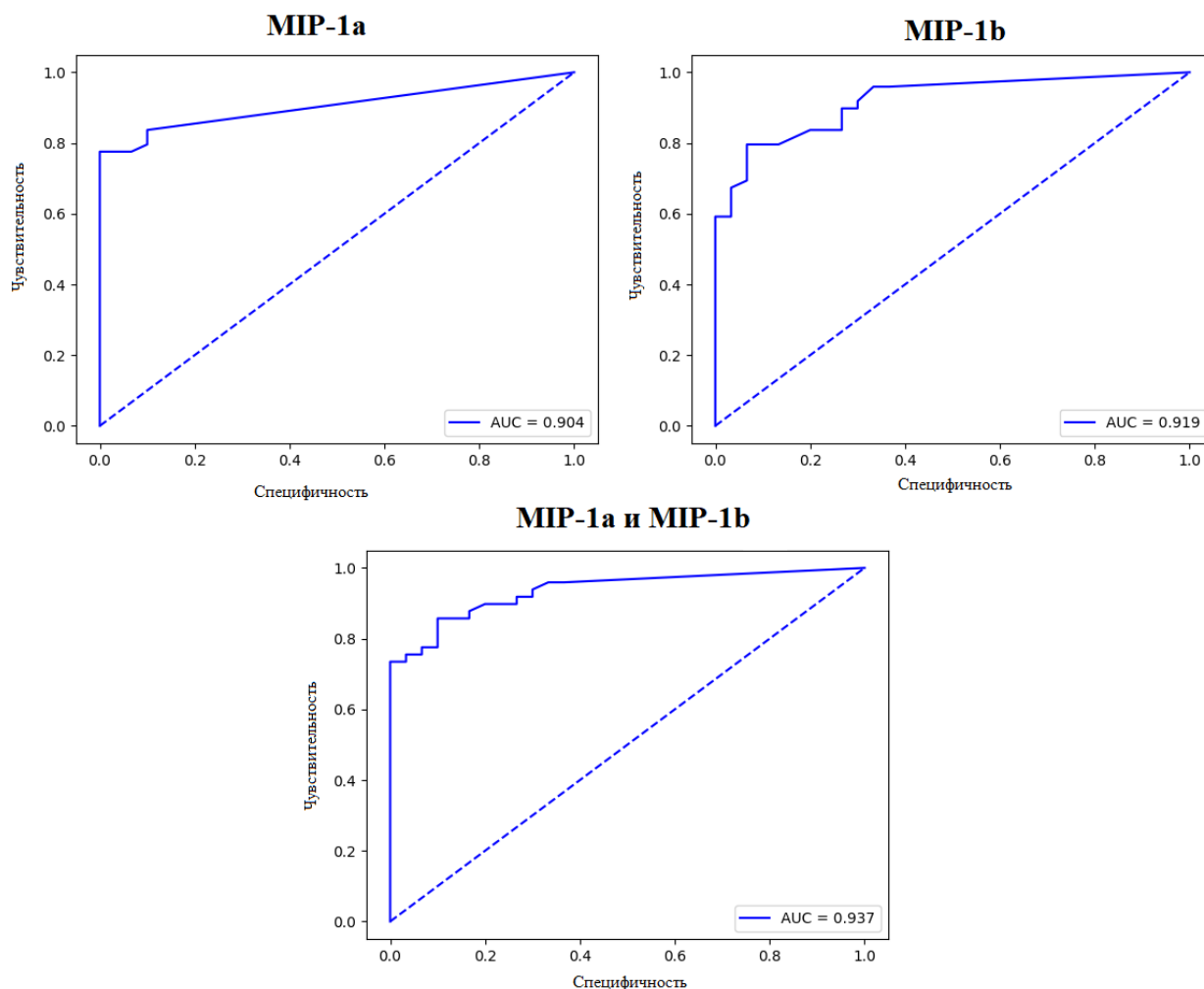


Рисунок 23. ROC-анализ моделей логистической регрессии на основании уровней МР-1 α и МР-1 β в сыворотке крови как маркера тяжести заболевания.

Таким образом, в исследование включены 200 пациентов с диагнозом COVID-19, тяжелая форма. В возрастной структуре преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (67%), средний возраст – $63,03 \pm 15,57$ года. Сроки госпитализации пациентов в среднем составили $7,94 \pm 4,48$ дня. Доминирующими симптомами при поступлении были лихорадка (85,5%), одышка (81%) и астенический синдром (89,5%). В структуре сопутствующей патологии преобладали гипертоническая болезнь (68,5%) и ишемическая болезнь сердца (43,5%), наличие 3 и более сопутствующих заболеваний наблюдалось в 53,5% случаев. Характерными для тяжелых форм COVID-19 изменениями в лабораторных параметрах в группе наблюдения были: повышение уровней СРБ (среднее значение – $126,55 \pm 72,34$ мг/л), ферритина ($732,99 \pm 465,96$ мкг/л) и ЛДГ ($604,17 \pm 253,46$ Ед/л). Анализ основных воспалительных маркеров (СРБ, ЛДГ, ферритин) выявил

низкую чувствительность и специфичность в качестве маркеров тяжести заболевания и прогрессирования инфекции.

В момент поступления кислородная поддержка была необходима 91,7% больных. Летальность в группе наблюдения составила 45%, максимальное количество летальных исходов отмечалось у пациентов пожилого (45%) и старческого (22%) возрастов.

В структуре осложнений, возникших в период госпитализации больных с тяжелой формой COVID-19, преобладали дыхательная и сердечная недостаточности.

Бактериальные осложнения развились у 17% больных, при этом в их структуре преобладали пневмонии (26%) и инфекции мочевыводящих путей (18%). Анализ основных маркеров присоединения бактериальной инфекции (уровней лейкоцитов и нейтрофилов, прокальцитонина) выявил низкую чувствительность и специфичность в качестве маркеров развития бактериальных осложнений.

Цитокиновый статус больных тяжелой формой НКИ характеризовался угнетением интерфероновой системы и повышением уровней IL-10 и IL-6.

Уровни хемокинов MIP-1 α и MIP-1 β были выше у больных с тяжелой формой COVID-19, а их высокая чувствительность и специфичность позволяют предложить данные показатели в качестве потенциальных маркеров тяжелой формы НКИ.

ГЛАВА IV. ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ COVID-19

4.1. Анализ клинико-лабораторных и инструментальных показателей в группе наблюдения в зависимости от исхода COVID-19

В зависимости от исхода заболевания больные были разделены на группы: группа 1 – с благоприятным исходом ($n = 110$), группа 2 – с неблагоприятным исходом ($n = 90$). Общая летальность в исследовании составила 45%.

Доля лиц мужского и женского пола была одинакова в обеих группах (рисунок 24).

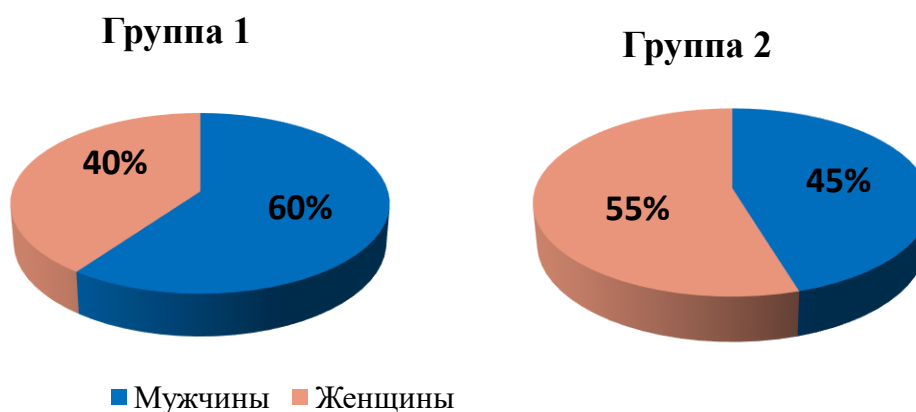


Рисунок 24. Доля лиц мужского и женского пола в исследуемых группах.

Средний возраст в группе 1 был достоверно ниже и составил $60,16 \pm 12,51$ года, в группе 2 – $66,53 \pm 11,46$ года ($p < 0,01$). При анализе возрастной структуры обращает на себя внимание большая доля пациентов молодого возраста в группе 1 и старческого возраста в группе 2 (рисунок 25).

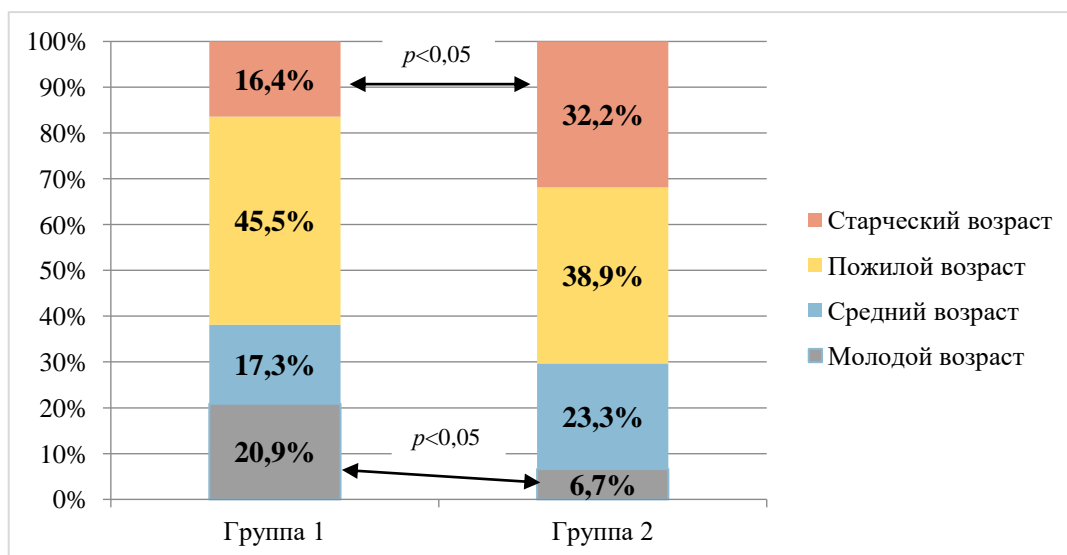


Рисунок 25. Возрастная структура больных в исследуемых группах.

Средние сроки госпитализации от момента появления симптомов в группе 1 составили $7,7 \pm 2,69$ дня, в группе 2 – $8,23 \pm 4,12$ дня и статистически не отличались в исследуемых группах. Однако обращало на себя внимание увеличение доли поздних госпитализаций в группе 2, а все пациенты, госпитализированные в сроки свыше 3 нед. от момента появления симптомов ($n = 5$), имели летальный исход. Сроки госпитализации пациентов в исследуемых группах представлены на рисунке 26.

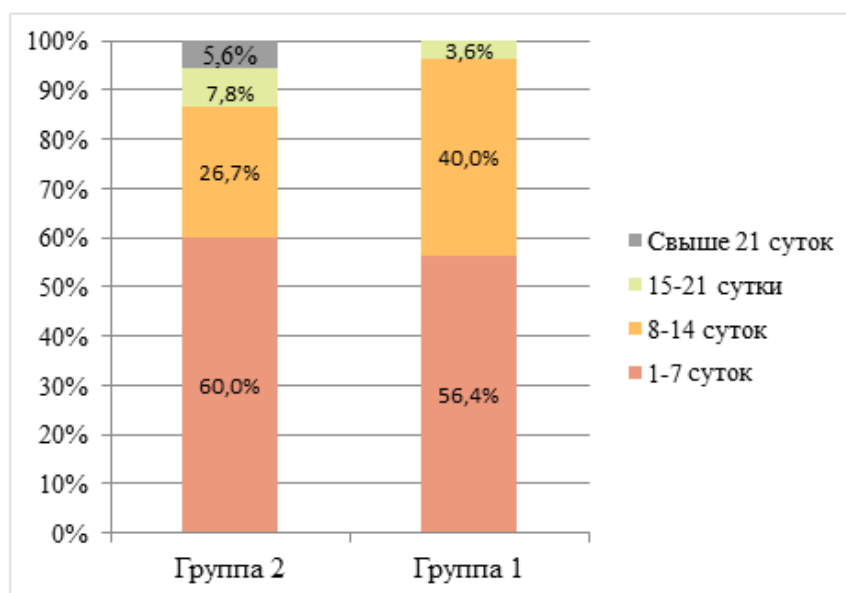


Рисунок 26. Сроки госпитализации в исследуемых группах.

Сроки наблюдения в группе 1 составили $20,1 \pm 8,54$ дня, в группе 2 – $11,19 \pm 6,18$ дня.

Средние сроки поступления/перевода в ОРИТ в исследуемых группах статистически не отличались и составили $2,2 \pm 1,75$ дня в группе 1 и $3,19 \pm 3,04$ дня в группе 2 от момента

появления первых симптомов. При этом доля пациентов, госпитализированных напрямую в ОРИТ, составила 71,8% в группе 1 и 67,8% в группе 2. 44 (48,9%) пациента имели летальный исход на 1-й неделе от момента поступления в ОРИТ, 29 (32,2%) – на 2-й неделе, 17 (18,9%) – после 2 нед.

Доля пациентов, не имевших на момент госпитализации отягощенного преморбидного фона, составила 20,1% в группе 1 и 11,1% в группе 2. Структура сопутствующей патологии в исследуемых группах представлена на рисунке 27.

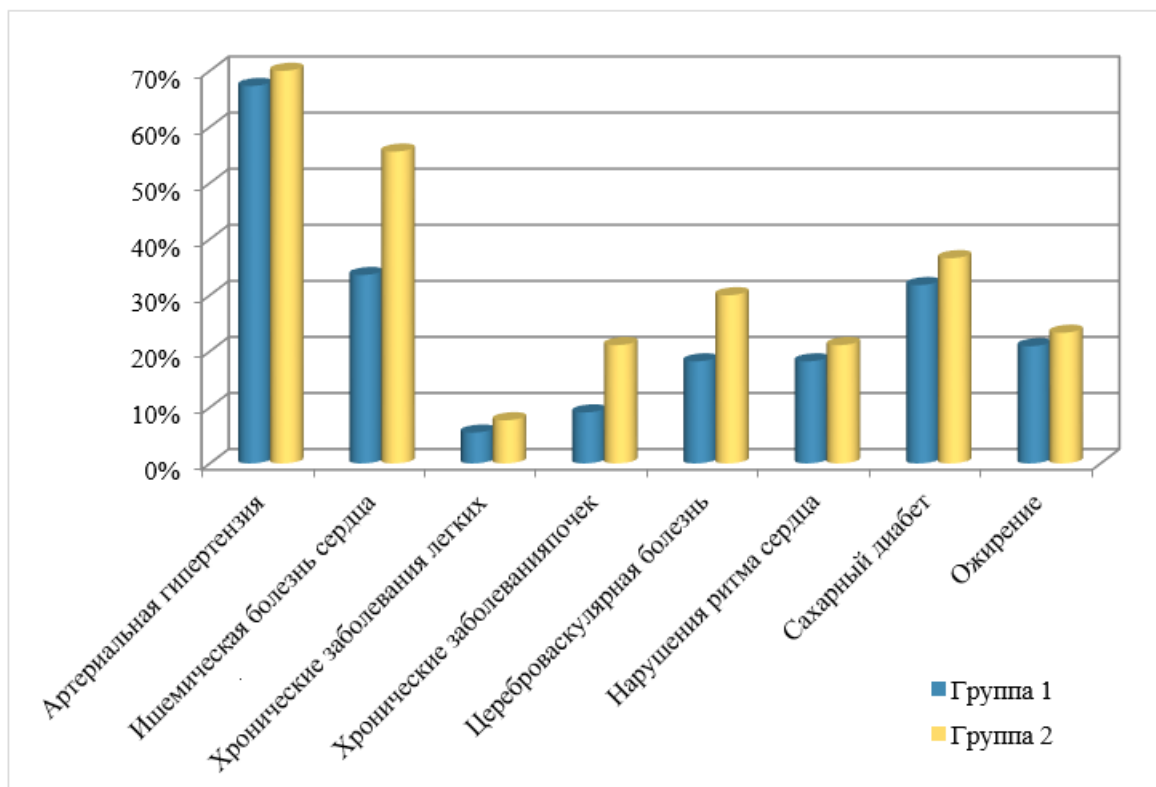


Рисунок 27. Структура сопутствующей патологии в исследуемых группах.

Наличие ишемической болезни сердца увеличивало риск летального исхода в 2 и более раз ($OR = 2,466$), хронической болезни почек – более чем в 2,5 раза ($OR = 2,676$).

Основными симптомами НКИ при поступлении в обеих группах явились лихорадка, одышка, катаральный и астенический синдромы. Основные симптомы в исследуемых группах представлены на рисунке 28.

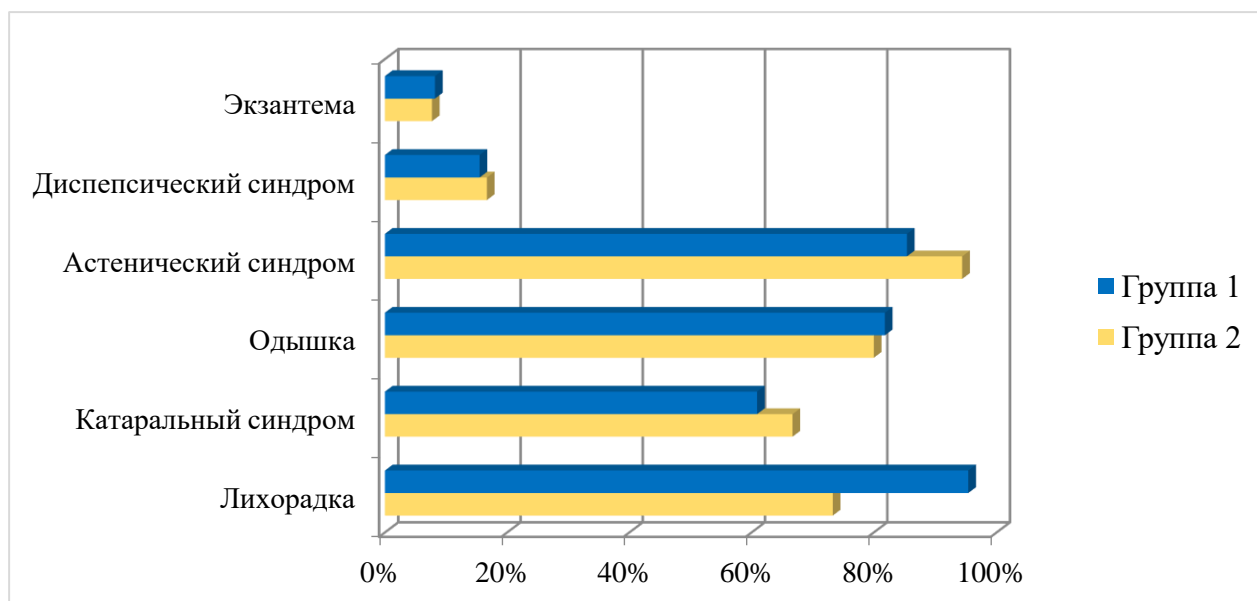


Рисунок 28. Основные симптомы COVID-19 в исследуемых группах.

При поступлении в группе 1 дыхательная недостаточность отсутствовала у 13,6% больных, в группе 2 – у 10%. Средний уровень SpO_2 в группе 1 составил $86,82 \pm 7,43\%$, в группе 2 – $83,10 \pm 11,1\%$ ($p = 0,008$). Структура дыхательной недостаточности при поступлении в исследуемых группах представлена на рисунке 29. Обращало на себя внимание увеличение доли дыхательной недостаточности III степени в группе 2.

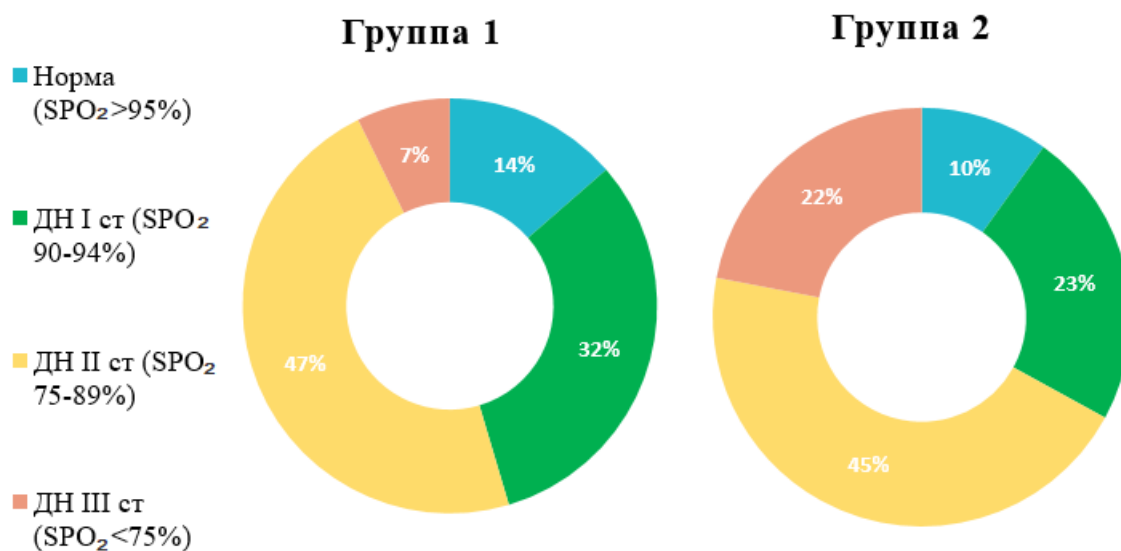


Рисунок 29. Структура дыхательной недостаточности в исследуемых группах.

Потребность в респираторной поддержке представлена на рисунке 30.

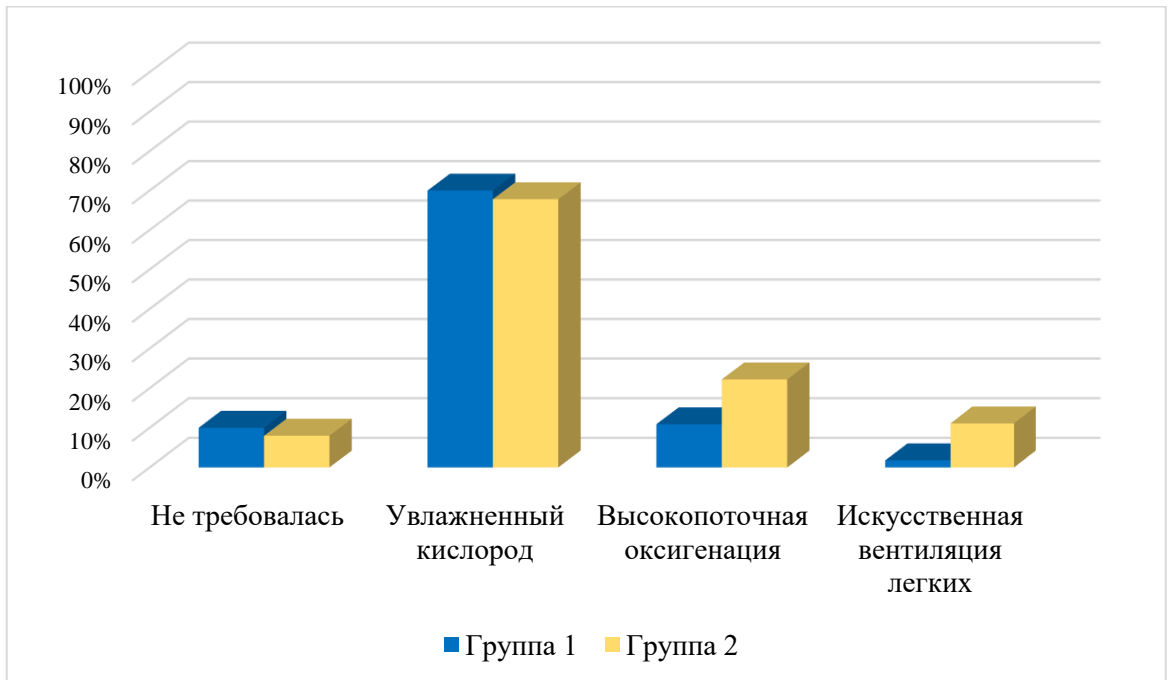


Рисунок 30. Потребность в респираторной поддержке при поступлении.

Обращало на себя внимание, что пациенты из группы 2 чаще нуждались в ВПО и ИВЛ при поступлении.

Были проанализированы основные показатели гемограммы в исследуемых группах при поступлении (таблица 10).

Таблица 10. Некоторые лабораторные показатели в группах сравнения

Показатель	Группа 1	Группа 2	Достоверность
Лейкоциты*	8,49 ± 3,22	10,48 ± 4,62	$p = 0,017$
Нейтрофилы*	6,69 ± 2,91	9,19 ± 4,3	$p = 0,002$
Лимфоциты	1,12 ± 0,49	0,99 ± 0,56	$p = 0,49$
Тромбоциты	213,06 ± 64,96	198,92 ± 78,35	$p = 0,28$
СРБ	120,63 ± 69,43	131,92 ± 77,51	$p = 0,42$
ЛДГ	585,5 ± 233,15	629,14 ± 274,91	$p = 0,5$
Ферритин	759,8 ± 555,57	704,38 ± 347,14	$p = 0,6$
Прокальцитонин*	0,86 ± 0,75	3,79 ± 3,15	$p = 0,001$

*Критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$.

В общем анализе крови в группе 2 отмечались достоверно более высокие уровни лейкоцитов, нейтрофилов и прокальцитонина, в то время как уровни основных маркеров воспаления достоверно не отличались в группах сравнения.

По данным КТ при поступлении объем поражения легких у больных был сопоставим в обеих группах (рисунок 31).

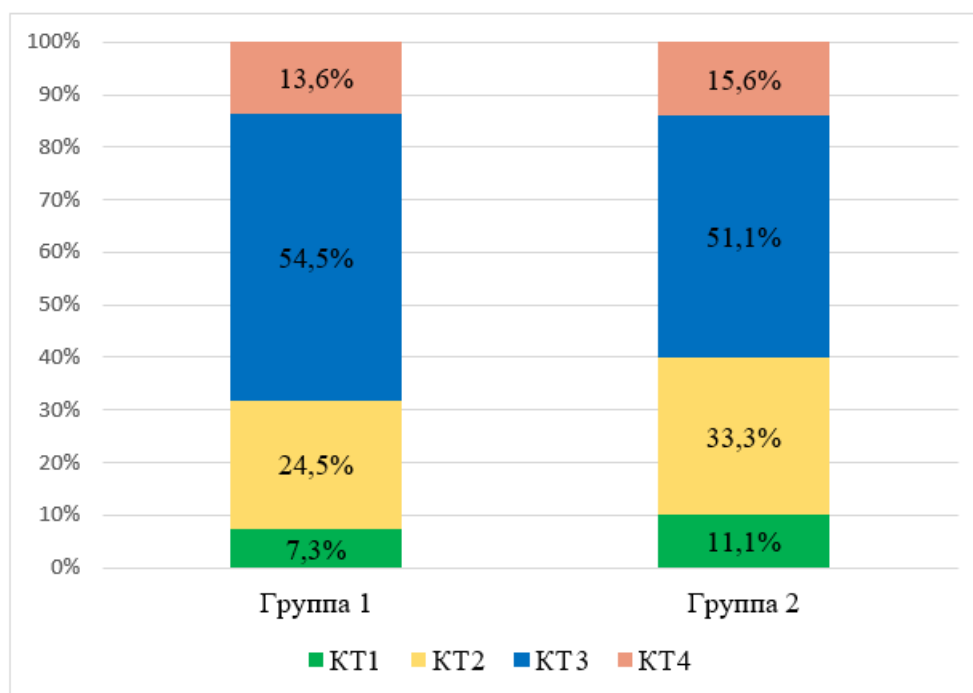


Рисунок 31. Объем поражения легких по данным компьютерной томографии при поступлении в исследуемых группах.

В процессе госпитализации в группе 1 увеличение объема поражения легких наблюдалось у 18,2%, в группе 2 – у 21,1%. При этом в группе 1 ухудшение на 1 стадию наблюдалось у 10%, на 2 стадии – у 8,9%, в то время как в группе с летальным исходом ухудшение на 1 стадию было у 4,4%, на 2 стадии – у 10%, на 3 стадии – у 6,7% больных. Регресса изменений в легких за период госпитализации удалось добиться у 28,2% больных в 1-й группе и у 3,3% больных во 2-й группе наблюдения.

Был проанализирован вклад различных факторов в исход заболевания с помощью модели логистической регрессии (рисунок 32). Обращало на себя внимание, что риск летального исхода увеличивали такие факторы, как женский пол, возраст, поздние сроки поступления в ОРИТ, повышение уровня лейкоцитов и нейтрофилов на момент поступления, необходимость пациентов в ИВЛ и ВПО, увеличение сроков нахождения на ИВЛ.

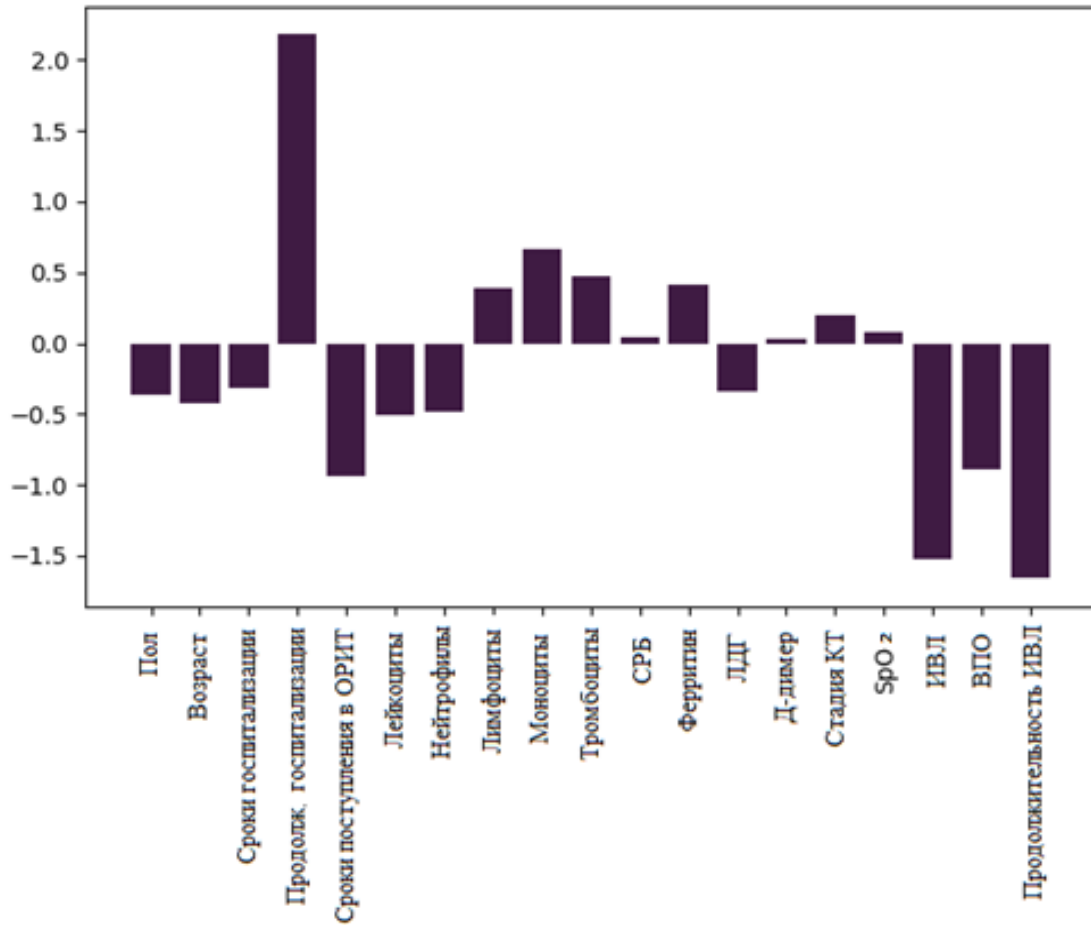


Рисунок 32. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от некоторых факторов.

Для оценки значимости влияния факторов на исход НКИ использован кластерный бустинг (рисунок 33). Наибольшее значение в развитие летального исхода имели такие факторы, как необходимость в ИВЛ и увеличение ее продолжительности.

Продолжительность госпитализации также имело большое влияния на исход заболевания: критической для выживания пациентов явилась вторая неделя от момента госпитализации.

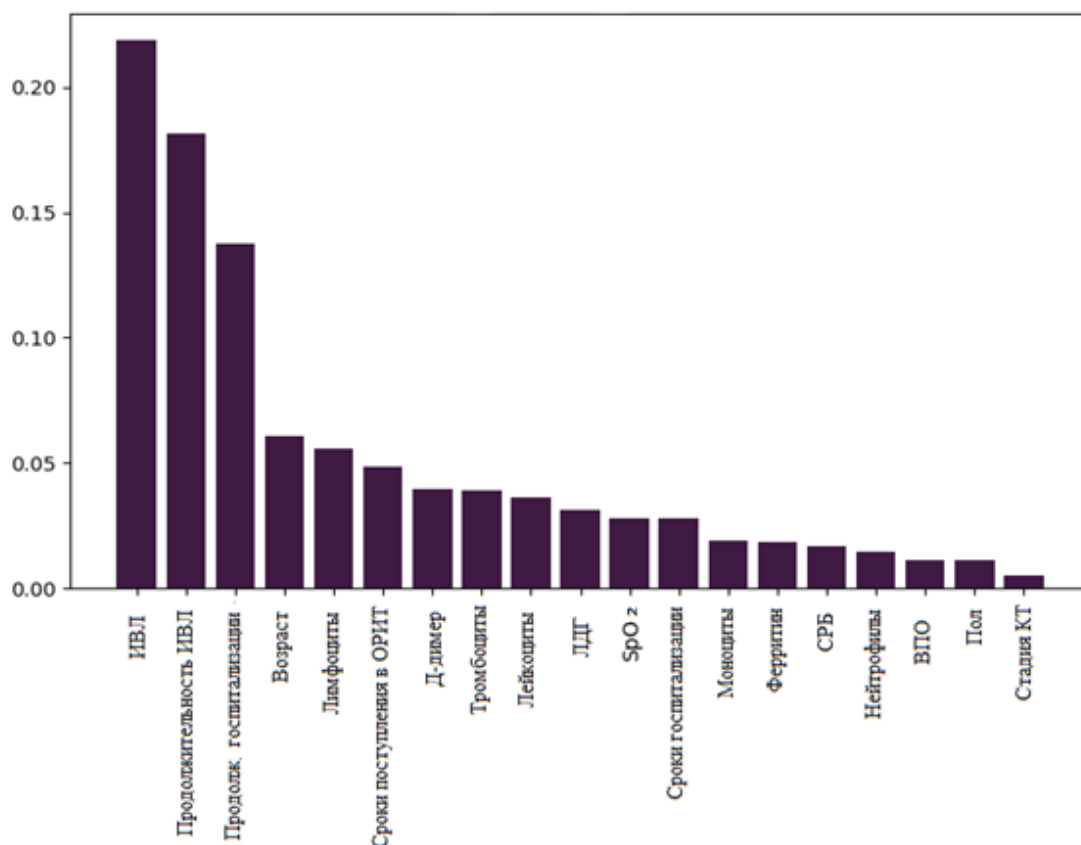


Рисунок 33. Модель градиентного бустинга для оценки влияния факторов на исход COVID-19.

Структура развившихся в стационаре осложнений представлена на рисунке 34. Отмечено, что в группе 2 выше доля пациентов с ОРДС и бактериальными осложнениями.

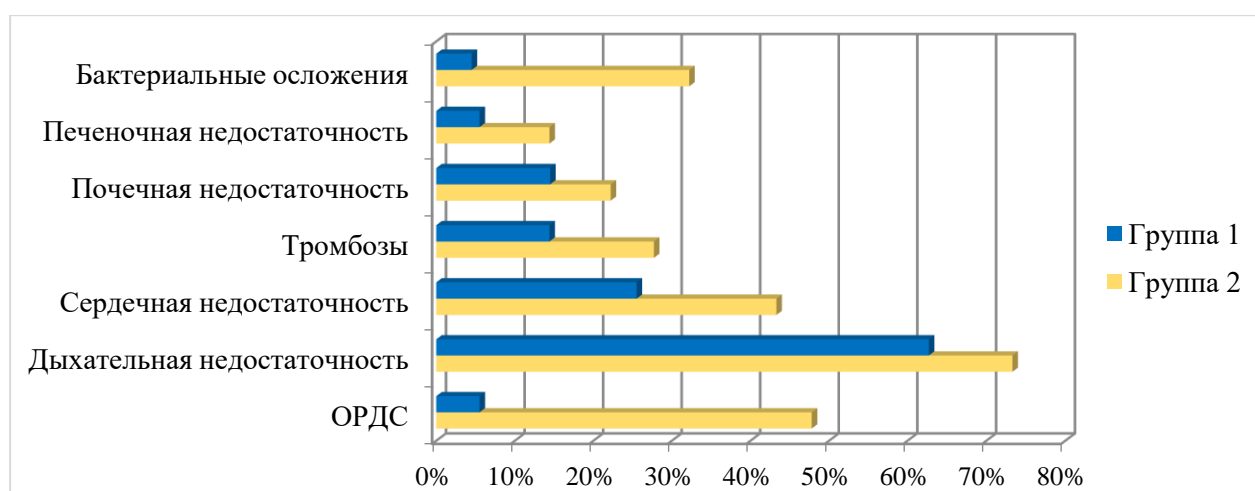


Рисунок 34. Структура осложнений, развившихся в период госпитализации в исследуемых группах.

Для оценки влияния развившихся осложнений на исход COVID-19 была использована модель логистической регрессии (рисунок 35).

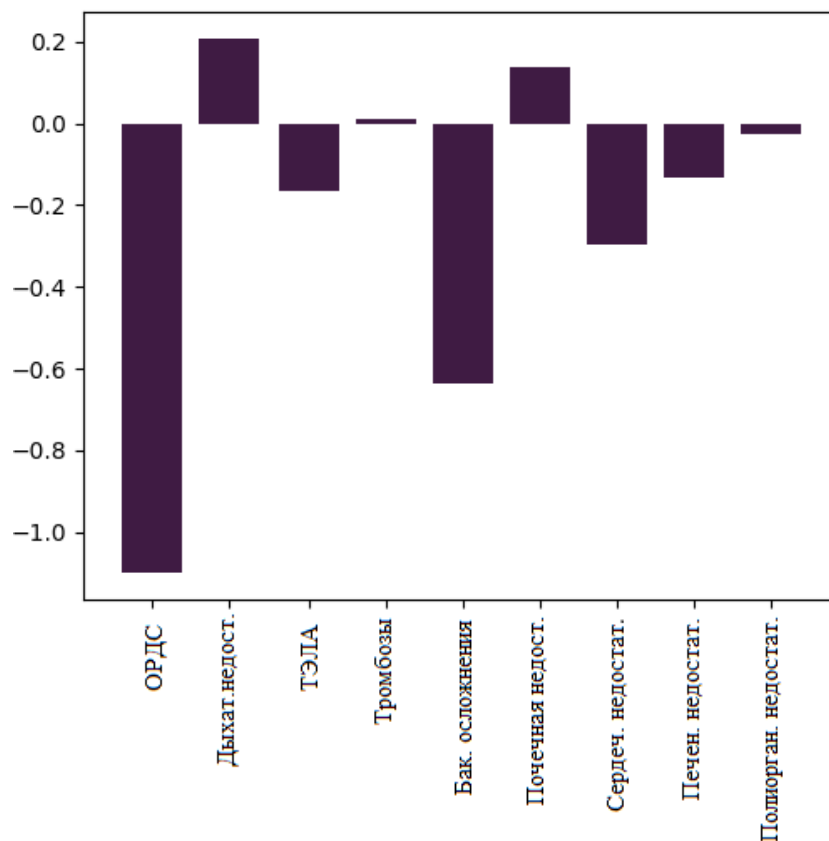


Рисунок 35. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от развития осложнений.

Обнаружено, что риск летального исхода увеличивало развитие ОРДС, ТЭЛА, бактериальных осложнений, сердечной и печеночной недостаточности.

Для оценки значимости факторов для исхода заболевания использована модель градиентного бустинга (EXtreme Gradient Boosting), представленная на рисунке 36. При анализе данной модели обращает на себя внимание, что наиболее значимый вклад в развитие летального исхода у пациентов с тяжелой формой COVID-19 вносит развитие ОРДС и бактериальных осложнений.

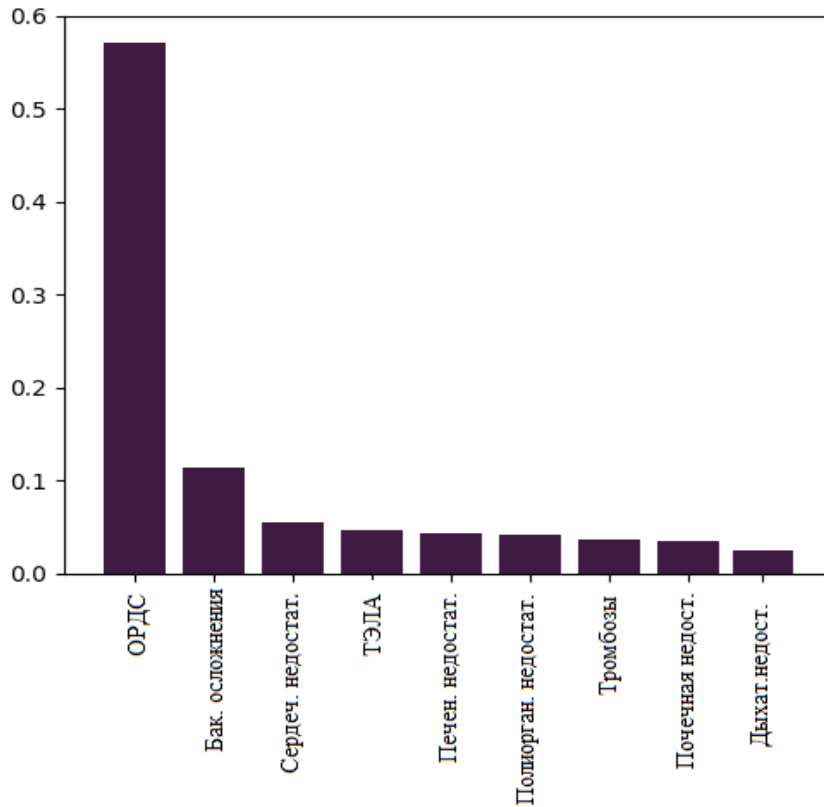


Рисунок 36. Модель градиентного бустинга для оценки влияния осложнений на исход COVID-19.

Отмечено, что отрицательное влияние на исход заболевания имеют такие факторы, как сроки поступления в ОРИТ, исходный лейкоцитоз и фоновая сердечная недостаточность, а также потребность в ИВЛ при поступлении и ее продолжительность. При этом наиболее значимый вклад в развитие летального исхода при тяжелой форме НКИ вносят ОРДС и бактериальные осложнения.

4.2. Роль значимых иммунных параметров для прогноза летального исхода

Ретроспективно проведена оценка цитокинового статуса в зависимости от исходов заболевания в группе 1 ($n = 50$) и группе 2 ($n = 50$). Результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11. Уровни исследованных цитокинов и хемокинов в группах наблюдения при поступлении в ОРИТ

Показатели, пг/мл	Группа 1 (n = 50)	Группа 2 (n = 50)
IL-1	3,31 (95% ДИ: 0,09; 2,54)	16,72 (95% ДИ: 6,6; 26,84)
IL-6	125,27 (95% ДИ: 45,61; 204,92)	199,72 (95% ДИ: 94,46; 304,97)
IL-10*	3,32 (95% ДИ: 1,04; 5,6)	149,78 (95% ДИ: 87,06; 212,49)
MIP-1 α *	3,39 (95% ДИ: 0,47; 6,31)	194,2 (95% ДИ: 132,23; 256,16)
MIP-1 β *	29,07 (95% ДИ: 21,48; 36,67)	231,18 (95% ДИ: 151,3; 311,06)
IP-10*	155,62 (95% ДИ: 119,45; 191,8)	241,76 (95% ДИ: 180,25; 303,27)

*Критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$.

Концентрации IL-1 и IL-6 не имели достоверного различия в исследуемых группах ($p > 0,05$), в то время как уровень IL-10 был статистически выше у пациентов с летальным исходом (группа 2) ($p < 0,05$).

Однако при анализе IL-10 как потенциального маркера летального исхода выявлена низкая чувствительность (56,9%) при достаточно высокой специфичности (88%) (рисунок 37).

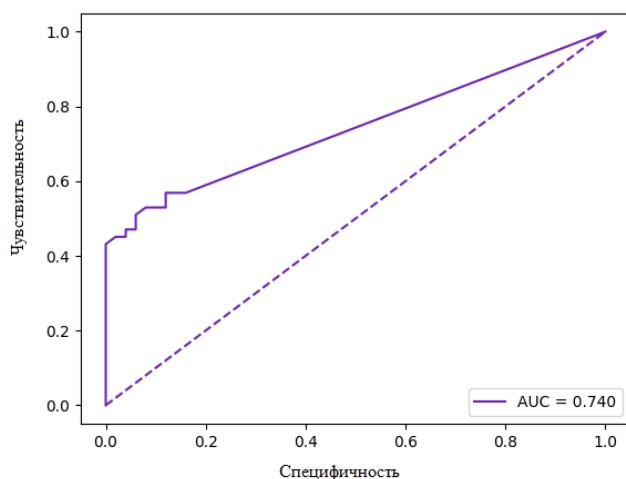


Рисунок 37. ROC-анализ моделей логистической регрессии на основании концентрации IL-10 в сыворотке крови и летального исхода.

Уровень MIP-1 α у выживших пациентов не превышал значение 70 пг/мл, в то время как в группе пациентов с летальным исходом его концентрация достигала >800 пг/мл.

Проанализированы уровни MIP-1 α в динамике на 1, 5 и 10-е сутки нахождения пациентов в ОРИТ (рисунок 37). Обнаружено, что пациенты с уровнем MIP-1 α >700 пг/мл ($n = 3$) имели

летальный исход на 1–3-и сутки от момента поступления в ОРИТ, а при концентрации >500 пг/мл ($n = 9$) – на первой неделе лечения в ОРИТ.

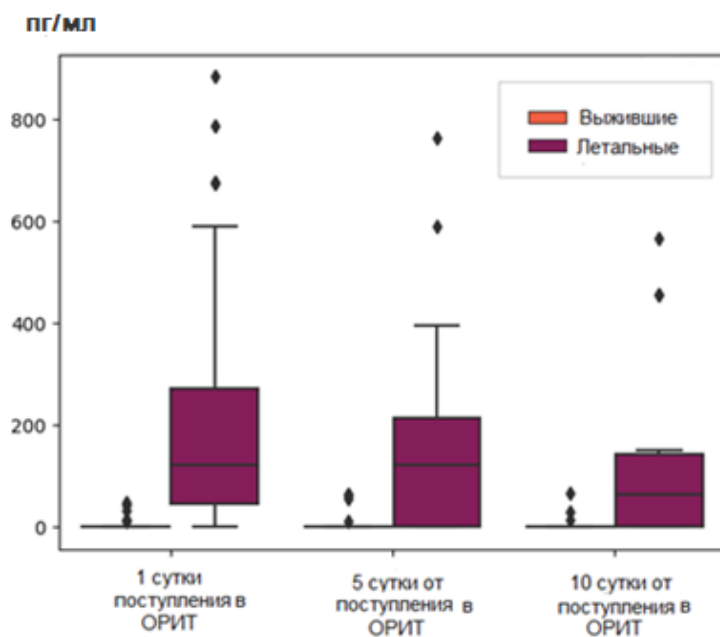


Рисунок 38. Уровни МІР-1α в исследуемых группах.

Ретроспективно была проанализирована чувствительность и специфичность МІР-1α в качестве маркера летального исхода при помощи ROC-анализа (рисунок 39). Данный показатель имел высокую значимость для прогнозирования летального исхода: чувствительность МІР-1α составила 76,5%, специфичность – 93,8%.

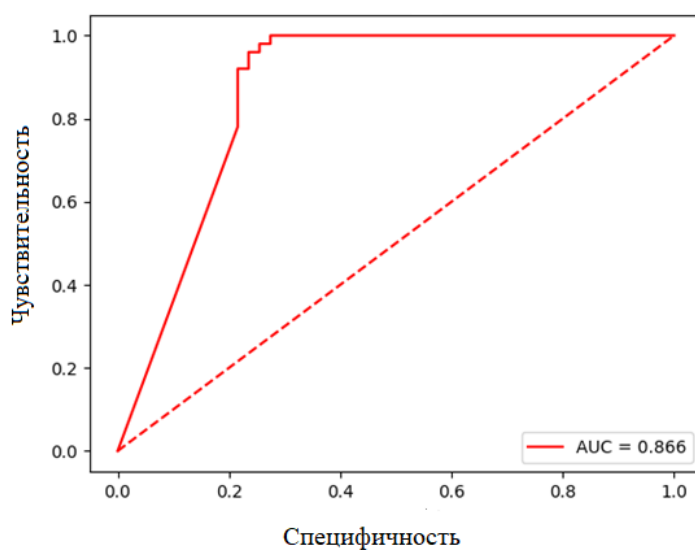


Рисунок 39. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровня МІР-1α и летальности у пациентов с COVID-19.

Уровень МІР-1 β в группе 1 не превышал 50 пг/мл, в то время как в группе 2 его концентрация достигала 1000 пг/мл.

Анализ уровней МІР-1 β в динамике на 1, 5 и 10-е сутки лечения пациентов в ОРИТ представлен на рисунок 39.

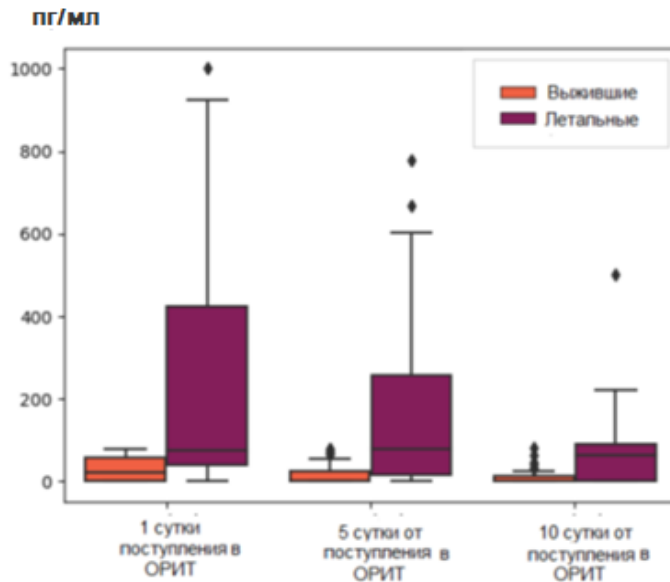


Рисунок 40. Уровни МІР-1 β в исследуемых группах.

Установлено, что у пациентов с уровнем МІР-1 β >780 пг/мл ($n = 4$) наблюдали летальный исход на 1–3-и сутки от момента поступления в ОРИТ.

Ретроспективно была проанализирована чувствительность и специфичность МІР-1 β в качестве маркера летального исхода при помощи ROC-анализа (рисунок 40). Данный показатель имел высокую значимость для прогнозирования летального исхода: чувствительность составила 70,6%, специфичность – 70%.

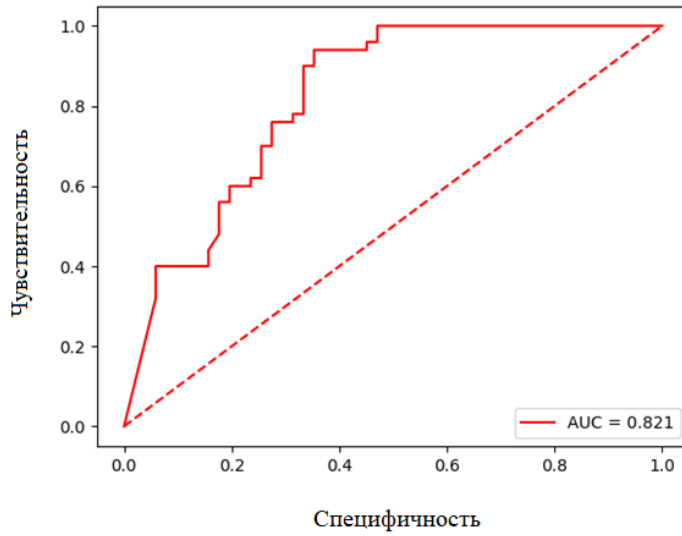


Рисунок 41. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровня МР-1 β и летальности у пациентов с COVID-19.

Показатель IP-10 при поступлении в ОРИТ был выше у пациентов в группе с летальным исходом (рисунок 41).

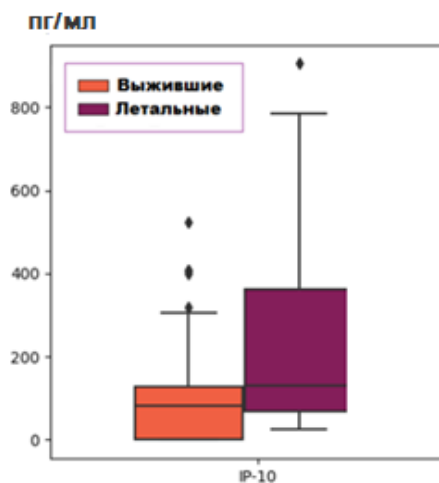


Рисунок 42. Уровни IP-10 в исследуемых группах.

Ретроспективно была проанализирована чувствительность и специфичность IP-10 в качестве маркера летального исхода при помощи ROC-анализа (рисунок 42). Данный показатель характеризовался низкой чувствительностью (45,1%) при высокой специфичности (77,6%).

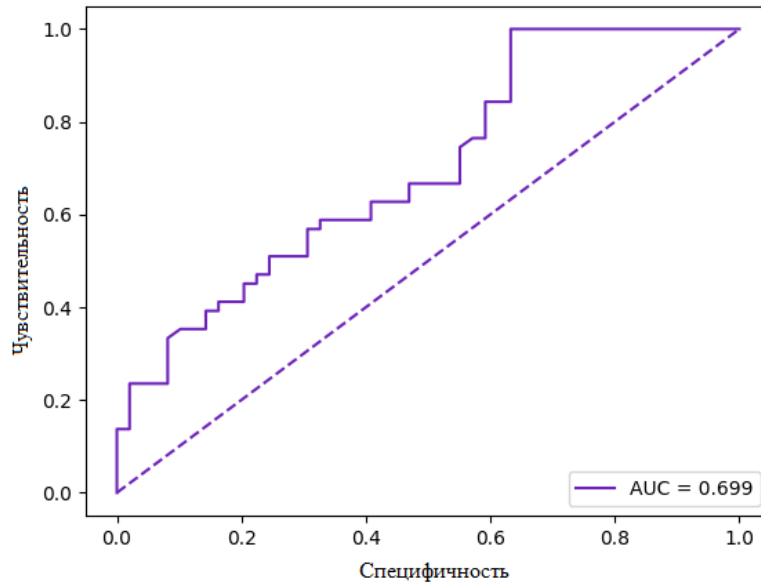


Рисунок 43. ROC-анализ модели логистической регрессии на основе динамики уровня IP-10 и летальности у пациентов с COVID-19.

Уровни MIP-1 α и MIP-1 β были статистически выше у пациентов с летальным исходом (критерий Манна–Уитни, $p < 0,05$), что позволяет предположить большое значение синдрома активации макрофагов в развитии летального исхода. Высокие уровни IL-10, вероятно, указывают на то, что активация макрофагов происходит по альтернативному пути (M2).

Клинический случай 1. Пациент Т., 73 лет, госпитализирован в стационар с жалобами на сухой кашель, повышение температуры до 39,2 $^{\circ}$ C, чувство нехватки воздуха, одышку при физической нагрузке, общую слабость.

Из анамнеза известно, что болен в течение 4 дней, когда появились боли в горле, сухой кашель, повышение температуры тела до 39,2 $^{\circ}$ C. За медицинской помощью не обращался, лечился симптоматически: принимал парацетамол с жаропонижающей целью. В последующие дни симптомы сохранялись, на 6-е сутки заболевания появилось чувство нехватки воздуха, одышка при минимальной физической нагрузке, выросла общая слабость.

Осмотрен бригадой скорой медицинской помощи на дому, госпитализирован в стационар с подозрением на пневмонию.

Эпидемиологический анамнез без особенностей: проживает в отдельной квартире. За пределы Москвы последний год не выезжал. Контакт с больными инфекционными заболеваниями отрицает.

У пациента имеет место отягощенный преморбидный фон: гипертоническая болезнь 3-й степени, 3-й стадии риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз. Инфаркт миокарда в 2014 г. со стентированием коронарных артерий.

При поступлении состояние больного средней тяжести. В сознании. Контактен, ориентирован. Лихорадит субфебрильно, до 37,0°C.

Кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет. Тургор кожи не снижен. Периферических отеков нет. Состояние костно-мышечной системы без особенностей. Слизистая ротоглотки гиперемирована, миндалины не увеличены, наложений нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД: 19/мин. SpO₂ на атмосферном воздухе – 90%, при инсуффляции увлажненным кислородом – 98%.

Тоны сердца при аускультации ясные, ритмичные, артериальное давление – 113/89 мм рт. ст. ЧСС – 87/мин.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный, перитонеальные симптомы отсутствуют. Стул оформленный, без патологических примесей.

Мочеиспускание не нарушено. Моча желтая.

Менингеальной и очаговой неврологической симптоматики нет.

Пациенту проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование.

Обращало на себя внимание в клиническом анализе крови повышение лейкоцитов до $9,2 \cdot 10^9/\text{л}$ с увеличением доли палочкоядерных нейтрофилов до 15%, снижение уровня тромбоцитов до $155 \cdot 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение ЛДГ до 402,5 Ед/л, СРБ – до 167,1 мг/л.

В мазке из носоглотки и ротоглотки методом ПЦР выделена РНК SARS-CoV-2.

По данным КТ ОГК выявлена картина двусторонней полисегментарной пневмонии, вероятно вирусного характера. Критерий тяжести – КТ2.

Пациенту выставлен диагноз: Новая коронавирусная инфекция, осложненная двусторонней полисегментарной пневмонией.

Назначена комплексная терапия. С целью этиотропной терапии назначен фавипиравир. Учитывая, что пациент длительное время до госпитализации находился на терапии ривораксобаном, с целью антикоагулянтной терапии оставлен данный препарат.

С патогенетической целью назначен дексаметазон в дозе 16 мг/сутки внутривенно. Дополнительно назначены муколитическая и жаропонижающая терапия.

С учетом наличия лихорадки, вирусной пневмонии, высокого уровня СРБ согласно временным методическим рекомендациям больному введен левелимаб в дозе 324 мг подкожно однократно на 2-е сутки госпитализации.

На 5-е сутки госпитализации отмечено резкое ухудшение состояния в виде нарастания дыхательной недостаточности, резкое снижение сатурации (до 71% на атмосферном воздухе). При инсуффляции увлажненным кислородом со скоростью 15 л/мин отмечено максимальное повышение сатурации (до 85%), угнетение сознания. Больной осмотрен дежурным реаниматологом и переведен для дальнейшего наблюдения в ОРИТ.

В общем анализе крови в динамике отмечается нарастание уровня лейкоцитов до $16 \cdot 10^9/\text{л}$, нормализация уровня тромбоцитов. В биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня СРБ до 39,4 мг/л, нарастание ЛДГ до 373,1 Ед/л.

По данным КТ ОГК отмечена выраженная отрицательная динамика в виде нарастания объема воспаления. Критерий тяжести – КТ4.

Пациенту начата ИВЛ, продолжена терапия ГКС.

На 10-е сутки нахождения в стационаре (5-е сутки нахождения в ОРИТ) отмечена положительная динамика в виде регресса дыхательной недостаточности.

По данным КТ ОГК отмечена положительная динамика в виде в виде частичного регресса воспалительных изменений в легких до КТ3.

На 10-е сутки переведен на долечивание в инфекционное отделение, на 29-е сутки госпитализации – на амбулаторное долечивание.

Ретроспективно был проанализирован цитокиновый статус в период госпитализации в ОРИТ.

1-й день в реанимации:

IL-6	IL-1	IL-10	IP-10	MIP-1 α	MIP-1 β
14,56 пг/мл	0 пг/мл	0 пг/мл	227,2 пг/мл	0	54,66 пг/мл

5-й день в реанимации:

IL-6	IL-1	IL-10	IP-10	MIP-1 α	MIP-1 β
2,26 пг/мл	0 пг/мл	0 пг/мл	133,2 пг/мл	0 пг/мл	0 пг/мл

10-й день в реанимации:

IL-6	IL-1	IL-10	IP-10	MIP-1 α	MIP-1 β
0 пг/мл	0 пг/мл	0 пг/мл	134,8 пг/мл	0 пг/мл	0 пг/мл

Таким образом, при поступлении у пациента можно выделить ряд факторов, способствующих тяжелому течению инфекции: старческий возраст, наличие сопутствующей патологии (гипертонической болезни и ишемической болезни сердца), снижение сатурации.

Низкий уровень IL-6 при поступлении в ОРИТ, вероятно, связан с предшествующим введением блокатора рецепторов IL-6. Обращал на себя внимание низкий уровень и других провоспалительных цитокинов.

Низкие показатели макрофагальных белков воспаления в первый день госпитализации в ОРИТ (MIP-1 α – 0 пг/мг; MIP-1 β – 54,66 пг/мл) и выраженное снижение в динамике указывают на благоприятный прогноз исхода заболевания.

Клинический случай 2. Пациент К., 70 лет. Госпитализирован напрямую в ОРИТ в угнетенном сознании (сопор).

Из анамнеза известно, что 6 дней назад появилась общая слабость, повышение температуры тела до фебрильных цифр. В последующие дни ухудшение в виде нарастания общей слабости, появление одышки при физической нагрузке, сохранялась фебрильная лихорадка.

Осмотрен на дому терапевтом поликлиники по месту жительства, назначен парацетамол для купирования лихорадки, эпоксопарин подкожно, фавипиравир.

Амбулаторно взят мазок из носо/ротоглотки для ПЦР-исследования на COVID-19, получен положительный результат.

На 6-й день на фоне фебрильной лихорадки появилось угнетение сознания, родственниками вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациент был госпитализирован в стационар.

Эпидемиологический анамнез без особенностей: проживает в отдельной квартире. За пределы Москвы последний год не выезжал. Контакт с больными инфекционными заболеваниями отрицает.

Также известно, что у пациента имеется отягощенный преморбидный фон: гипертоническая болезнь 2-й степени, 3 стадии риск сердечно-сосудистых осложнений 4, ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз, цереброваскулярная болезнь: хроническая ишемия головного мозга.

При поступлении состояние больного тяжелое. Сознание угнетено, продуктивному контакту недоступен. Лихорадит субфебрильно, до 37,3°C.

Телосложение гиперстеническое. Кожные покровы бледные, сыпи нет. Тургор кожи не снижен. Периферических отеков нет. Состояние костно-мышечной системы без особенностей. Слизистая ротоглотки не гиперемирована, миндалины не увеличены, наложений нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

Аускультативно дыхание жесткое, хрипов нет. ЧДД 27/мин. SpO₂ на атмосферном воздухе – 93%, при инсуффляции увлажненным кислородом – 99%.

Тоны сердца при аускультации ясные, ритмичные, артериальное давление 153/97 мм рт. ст., ЧСС 79/мин.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный, перитонеальные симптомы отсутствуют. Стул оформленный, без патологических примесей.

Мочеиспускание не нарушено. Моча желтая.

Менингеальной и очаговой неврологической симптоматики нет.

В общем анализе крови при поступлении отклонений нет. В биохимическом анализе крови уровень СРБ – 18,9 мг/л, ферритина – 673,7 нг/мл, ЛДГ в норме.

По данным КТ ОГК картина двусторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии. КТ2.

Назначена комплексная терапия.

С патогенетической целью назначен дексаметазон в дозе 16 мг/сутки внутривенно.

С целью антикоагулянтной терапии назначен эноксипарин.

Согласно Временным методическим рекомендациям больному назначена терапия олокизумабом 64 мг подкожно однократно.

На 3-и сутки госпитализации отмечено прогрессирование дыхательной недостаточности, больной переведен на ИВЛ.

В биохимическом анализе крови в динамике отмечено нарастание СРБ до 176 мг/л, ЛДГ – до 270 Ед/л, ферритина – до 2737 нг/мл.

Больному был диагностирован ОРДС тяжелой степени.

Синдром полиорганной недостаточности (церебральной, дыхательной, сердечно-сосудистой).

На фоне проводимой терапии на 5-е сутки у больного диагностирован летальный исход.

Ретроспективно был проанализирован цитокиновый статус при поступлении.

IL-6	IL-1	IL-10	IP-10	MIP-1 α	MIP-1 β
88,43 пг/мл	0	32,7 пг/мл	378,7 пг/мл	234,5 пг/мл	120,32 пг/мл

У пациентов при поступлении можно выделить ряд предикторов тяжелого течения: пожилой возраст, отягощенный преморбидный фон (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), сниженный уровень сатурации.

В качестве маркеров неблагоприятного исхода можно выделить потребность в ИВЛ и развитие полиорганной недостаточности.

Обращают на себя внимание высокие уровни макрофагальных белков воспаления в первый день поступления в ОРИТ (MIP-1 α – 234,5 пг/мл; MIP-1 β – 120,32 пг/мл), что является прогностически неблагоприятным маркером летального исхода.

4.3. Ретроспективный сравнительный анализ проводимых в стационаре терапевтических схем и их влияния на исход новой коронавирусной инфекции

Всем пациентам проводилась терапия в соответствии с действующими на момент госпитализации Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Различные схемы терапии у больных COVID-19 основной группы представлены на рисунке 42.

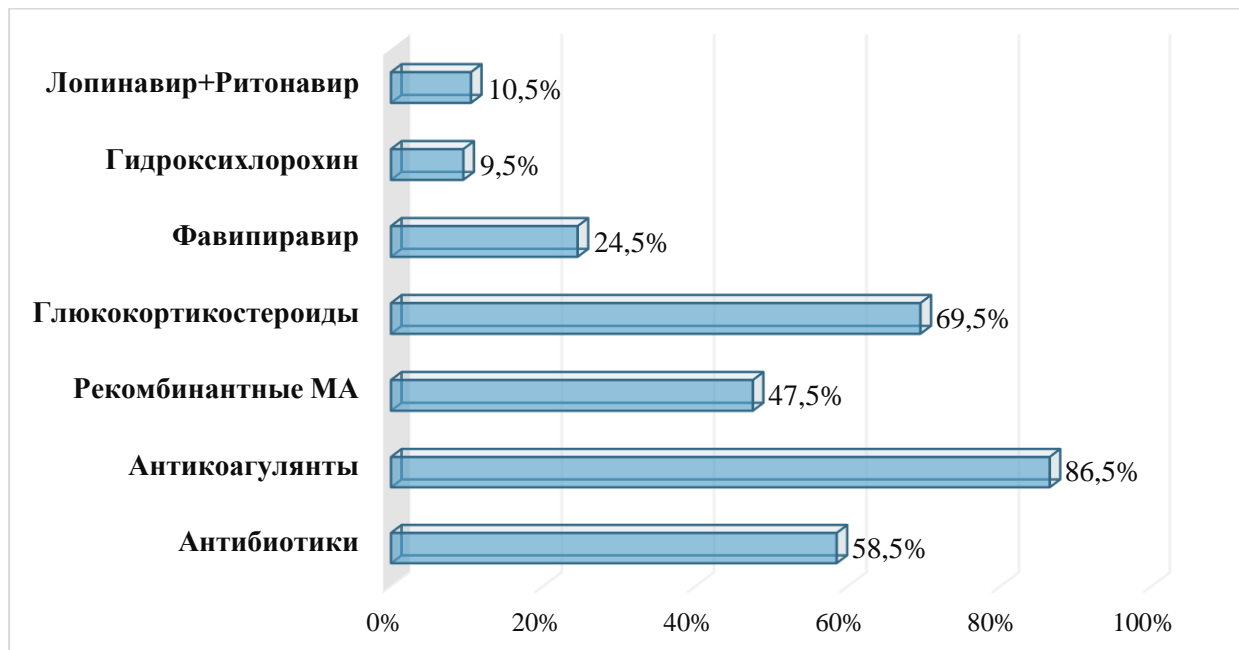


Рисунок 44. Терапия больных тяжелыми формами COVID-19, проводимая в условиях стационара.

Лопинавир/ритонавир (Калетра) получили 10,5% больных ($n = 21$). Данный препарат у всех пациентов применялся в дозировке 400 мг лопинавира / 100 мг ритонавира 2 раза в день внутрь. Всем пациентам препарат был назначен при поступлении в ОРИТ, в сроки от 3 до 17 дней от момента появления первых симптомов (среднем на 7-й ($\pm 3,85$) день). Лишь 10 больных (47,6% больных, получавших препарат) получили полный курс на 14 дней. У 3 пациентов терапия была прервана в связи с нарастанием уровней печеночных трансаминаз на 2-й неделе терапии. 8 (38,1%) больных не завершили курс терапии в связи с наступлением летального исхода. Монотерапия

лопинавиром/ритонавиром была назначена 3 пациентам в связи с наличием противопоказаний к применению гидроксихлорохина (наличие аритмии).

Гидроксихлорохин получили 9,5% больных ($n = 19$). Данный препарат применялся по схеме: 400 мг 2 раза в сутки в первый день, затем по 200 мг 2 раза в сутки внутрь. Все пациенты получали гидроксихлорохин в комбинации с лопинавиром/ритонавиром при поступлении в ОРИТ и принимали полный курс (6 дней). По данным КТ легких, на момент назначения гидроксихлорохина 76,2% пациентов имели стадию КТ3, 19% – КТ2, 4,8% – КТ1. У 6 (28,6%) больных имело место прогрессирование сердечной недостаточности в период применения препарата, у 2 (9,5%) – появление почечной недостаточности, у 3 (14,3%) – печеночной недостаточности. Летальный исход регистрировали у 11 (52,6%) больных.

Фавипиравир получили 24,5% больных ($n = 49$). Препарат назначался в дозе 1600 мг 2 раза в сутки в 1-й день, затем 600 мг 2 раза в сутки внутрь. 31 (63,3%) пациент продолжили прием фавипиравира, начатый на амбулаторном этапе. Все пациенты получали препарат при поступлении в стационар, при этом 21 (42,9%) пациент на момент поступления оценивались как среднетяжелые и были переведены в отделение реанимации на фоне приема препарата в среднем на 7-й ($\pm 3,33$) день лечения. 5 (10,2%) пациентов к моменту перевода в ОРИТ закончили 10-дневный курс препарата. По данным КТ ОГК на момент поступления 7 (14,3%) пациентов имели стадию поражения легких КТ1, 19 (38,7%) – КТ2, 18 (36,7%) – КТ3, 5 (10,2%) – КТ4. Увеличение объема поражения легких наблюдалась в динамике у 21 (42,9%) больного, а у 2 (4%) пациентов развилась печеночная недостаточность. Летальный исход наблюдался у 14 (28,6%) пациентов.

Терапию дексаметазоном получили 69,5% пациентов ($n = 139$): 64 (46%) – в дозе 8 мг/сутки с последующим снижением дозировки, 3 (2,2%) – 12 мг, 68 (48,9%) – 16 мг, 4 (2,9%) – 20 мг/сутки внутривенно. 13 (9,4%) больных по данным КТ ОГК имели стадию поражения легких КТ1, 36 (25,9%) – КТ2, 66 (47,5%) – КТ3, 24 (17,3%) – КТ4. Прогрессирование вирусной пневмонии по данным КТ ОГК в динамике отмечено у 37 (26,6%) пациентов, из них 21 пациент получал дексаметазон в дозировке 8 мг/сутки, 12 пациентов – 16 мг в сутки. У 57 (41%) больных отмечалась нарастание уровня лейкоцитов на фоне терапии ГКС без наличия бактериальной инфекции. В ходе исследования выявлено нарушение функциональной активности у 4 (2,9%) пациентов, у которых наблюдалась повышение уровня глюкозы без наличия сахарного диабета в анамнезе. В то же время декомпенсация ранее имеющегося сахарного диабета на фоне приема ГКС установлена у 43 (30,9%) пациентов.

В группе получавших терапию ГКС бактериальные осложнения выявлены у 26 (18,7%) пациентов. При этом добавление к терапии дексаметазона увеличивало шанс развития вторичной бактериальной инфекции более чем в 2 раза ($OR = 2,502$), а увеличение дозы дексаметазона не

коррелировало с частотой развития бактериальных осложнений. Отмечено, что комбинированная терапия ГКС с ГИБП не увеличивала риск развития бактериальных осложнений (OR = 0,892).

Подавляющее большинство пациентов получали комбинированную терапию различными препаратами: 34 (24,5%) пациента получали монотерапию ГКС в сочетании с антикоагулянтами, 49 (35,3%) – в комбинации с МКА, 13 (9,6%) – в сочетании с фавипиравиром. 31 (22,3%) пациент получили сочетание фавипиравира, ГИБП и ГКС.

ГИБП получили 47,5% пациентов ($n = 95$). При этом 73 пациента получили терапию тоцилизумабом, 13 – левилимабом, 9 – олокизумабом. По данным КТ ОГК 11 (11,7%) пациентов, получивших ГИБП, имели стадию КТ1, 26 (27,7%) – КТ2, 48 (51,1%) – КТ3, 9 (9,6%) – КТ4. При этом прогрессирование КТ-картины наблюдалось у 22 (23,4%) больных после однократного введения ГИБП. Из них 15 (68,2%) больных получали терапию левилимабом, 2 (9%) – олокизумабом и 5 (22,7%) – тоцилизумабом. 3 больных не получали последующую терапию ГКС после введения ГИБП. У 14 (14,7%) больных, получивших терапию ГИБП, развились вторичные бактериальные осложнения. При этом применение ГИБП не увеличивало риск бактериальных осложнений (OR = 1,028).

Антикоагулянтную терапию получили все больные без наличия противопоказаний – 86,5% ($n = 176$). Противопоказанием явилось наличие геморрагического синдрома. Все больные получили низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, эноксопарин) подкожно. В процессе лечения ни у одного пациента, получавшего антикоагулянты, не было развития тромботических осложнений.

Антибактериальную терапию получили 58,5% больных ($n = 117$). При этом доля подтвержденных бактериальных осложнений составила 17% ($n = 34$). У 9 (5,1%) пациентов, получавших антибактериальную терапию, развился клостридиальный колит, у 2 пациентов он имел тяжелый характер.

Была проанализирована лечебная тактика у больных тяжелой формой НКИ в зависимости от исхода. Объем проводимой терапии в исследуемых группах представлен на рисунке 43.

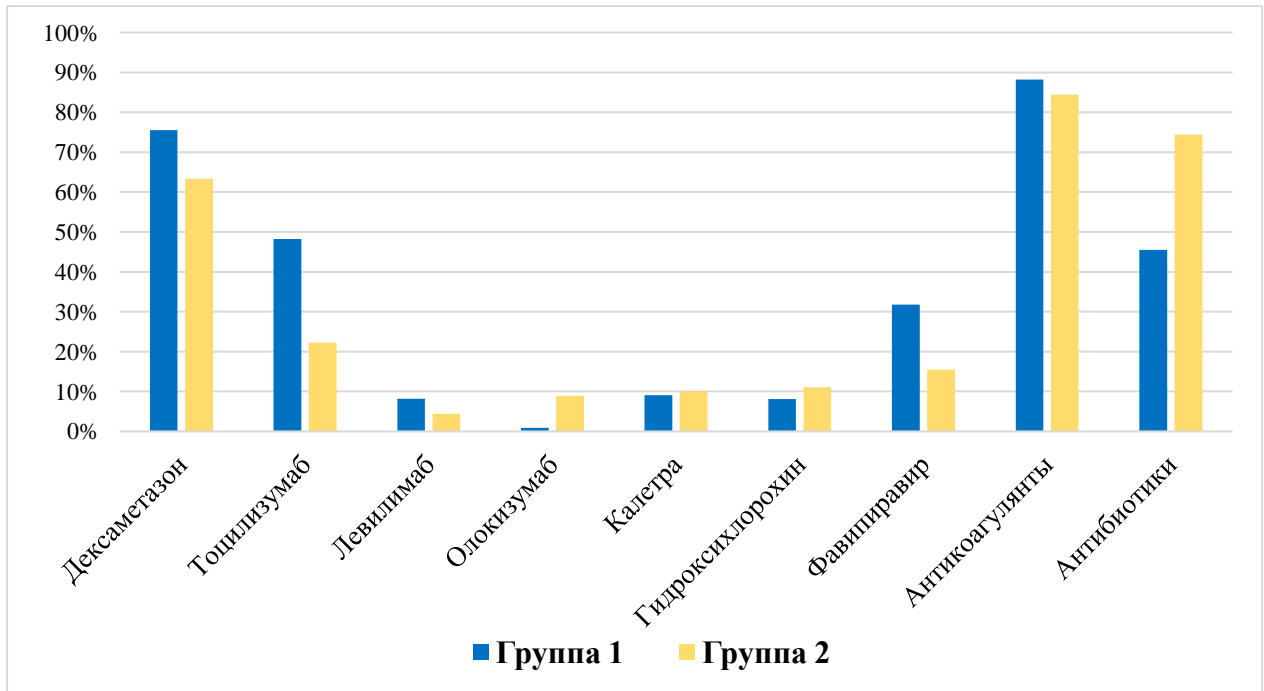


Рисунок 45. Проводимая терапия в исследуемых группах.

Для оценки влияния используемых препаратов на исход COVID-19 была использована модель логистической регрессии (рисунок 44). Обращало на себя внимание отрицательное влияние олоклизумаба и антибактериальной терапии на исход НКИ.

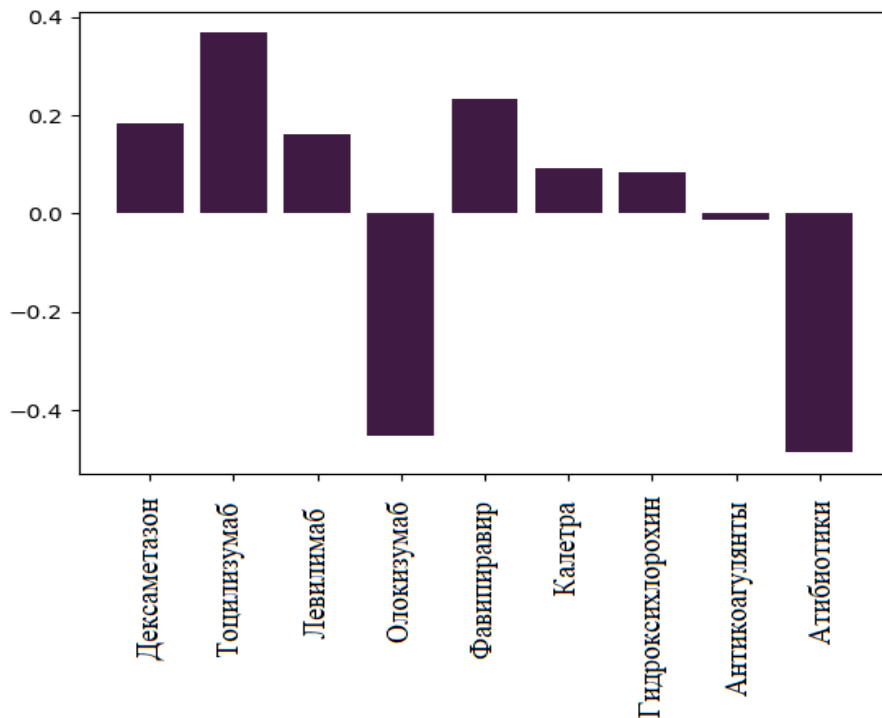


Рисунок 46. Модель логистической регрессии прогнозирования исхода в зависимости от применяемых препаратов.

Для оценки значимости факторов для исхода заболевания использована модель градиентного бустинга (EXtreme Gradient Boosting), представленная на рисунке 45. При анализе данной модели обращает на себя внимание, что наибольшее влияние на исход COVID-19 оказало назначение олокизумаба, тоцилизумаба и антибактериальных препаратов.

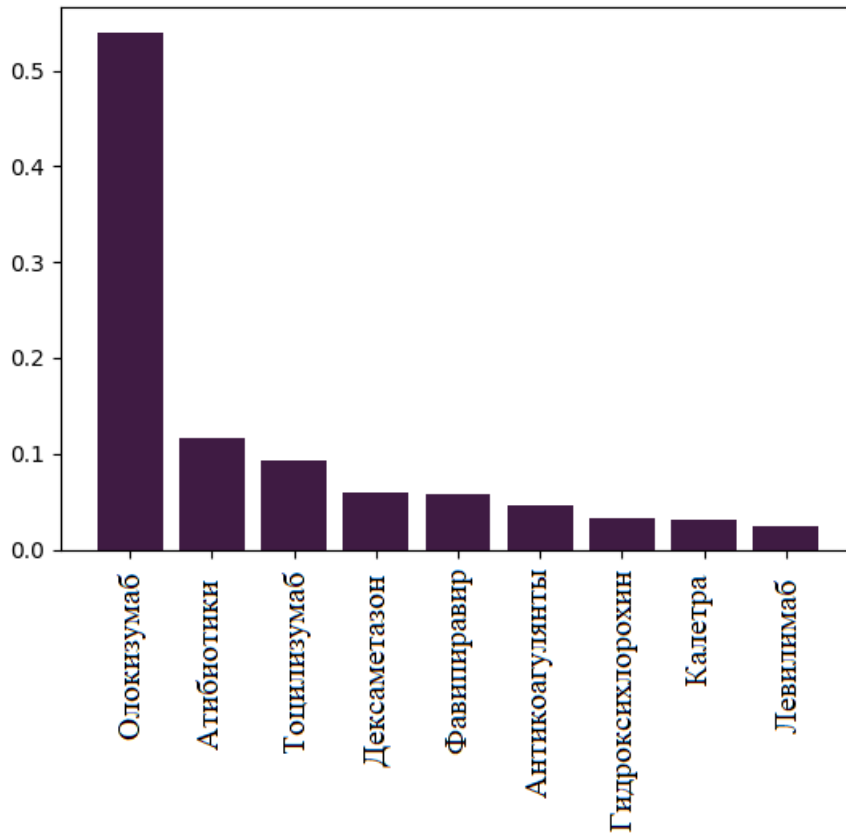


Рисунок 47. Модель градиентного бустинга для оценки влияния препаратов на исход заболевания и летальность.

Однако стоит отметить, что ввиду малого количества пациентов, получивших терапию олокизумабом ($n = 9$), сделать окончательные выводы о его влиянии на исход заболевания не представляется возможным.

С учетом того, что все пациенты получали комбинированную терапию из 2 и более групп препаратов, оценка влияния отдельных лекарственных средств на течение и исход COVID-19 крайне затруднительна.

Таким образом, в структуре летальных больных преобладали пациенты пожилого возраста (средний возраст – $66,53 \pm 11,46$ года) с отягощенным преморбидным фоном (88,9%). Наиболее значимо на исход заболевания влияло наличие ишемической болезни сердца и хронической болезни почек.

Дыхательная недостаточность статистически чаще встречалась в группе пациентов с летальным исходом, что обуславливало более частую потребность в ВПО и ИВЛ у больных в этой группе. Среди причин прогрессирования дыхательной недостаточности можно выделить развитие ОРДС и прогрессирование вирусной пневмонии в период госпитализации. В меньшей степени на летальность влияли развитие сердечной и печеночной недостаточности.

Еще одним фактором, существенно сказывающимся на исходе заболевания, явилось развитие бактериальных осложнений и, как следствие, повышение уровня нейтрофилов и лейкоцитов.

При анализе цитокинового статуса наибольшую значимость в прогнозировании летального исхода имело повышение макрофагальных белков воспаления (MIP-1 α , MIP-1 β), в то время как повышение IL-10 и IP-10 имело низкую прогностическую чувствительность.

У больных тяжелой формой COVID-19 максимальное положительное влияние на исход заболевания оказало назначение тоцилизумаба и ГКС. Отмечено увеличение риска развития вторичной бактериальной инфекции при назначении дексаметазона без применения ГИБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия НКИ нанесла масштабный урон системе здравоохранения по всему миру. Высокая частота развития тяжелых форм и летальных исходов на заре пандемии явилась причиной повышенного интереса к изучению самого вируса и различных звеньев патогенеза инфекции.

Известно, что в развитие тяжелых форм инфекции вносят вклад такие факторы, как возраст пациента [141] и отягощенный преморбидный фон [36, 133, 170, 248, 260].

Среди основных механизмов развития тяжелых форм выделяют гиперцитокинемию [46, 56, 111, 276], гипоксию [155] и коагулопатию [79].

На первом этапе исследования были определены значимые клинико-лабораторные факторы развития тяжелых форм COVID-19. Так, в группе с тяжелой формой НКИ преобладали пациенты пожилого и старческого возраста, что согласуется с данными множества исследований по всему миру [37, 155, 280].

Не было найдено зависимости между полом и развитием тяжелой формы, что противоречит данным некоторых исследований [141, 179].

Наличие отягощенного преморбидного фона отрицательно сказывалось на тяжести течения COVID-19. При этом более половины больных имели в анамнезе 3 и более сопутствующих заболеваний. Наиболее значимый вклад в летальность вносило наличие ишемической болезни сердца и хронической болезни почек.

Большое количество рецепторов к ACE2 делает легкие одной из ключевых мишеней COVID-19 [284]. Так, по данным многочисленных исследований, самой частой причиной госпитализации пациентов в стационар является развитие вирусной пневмонии [197]. В исследовании у всех больных, поступивших в стационар, была диагностирована вирусная пневмония по данным КТ ОГК, при этом при поступлении в ОРИТ доля КТЗ–4 составила 63,5%. При анализе объема поражения легких у больных выживших и с летальным исходом показано, что объем поражения легких сопоставим в обеих группах. Необходимо подчеркнуть, что в группе пациентов с летальным исходом выше доля пациентов с прогрессированием пневмонии в период госпитализации.

Одной из самых частых причин перевода пациентов с тяжелой формой НКИ в ОРИТ является развитие ОРДС. Частота развития ОРДС, по данным исследований, составляет около 15% [25]. У наших больных частота развития ОРДС составила 24,5%. При этом именно развитие ОРДС явилось одним из наиболее значимых факторов развития летального исхода, в то время как объем поражения легочной ткани при вирусной пневмонии не имел существенного влияния на исход заболевания, что, вероятно, связано с активным применением противовоспалительной терапии

и респираторной поддержки. Это согласуется с результатами других исследований, демонстрирующих существенную роль ОРДС в развитии тяжелой формы НКИ и летального исхода [25, 197].

С развитием поражения легких напрямую связана потребность пациентов в оксигенотерапии. Было показано, что 88% пациентов с тяжелой формой COVID-19 нуждаются в ИВЛ [94, 197], при этом летальность пациентов, помещенных на ИВЛ, составляет от 24,5 до 28% [197]. 91,7% пациентов в нашем исследовании требовали респираторную поддержку на момент поступления в стационар, из них 10% требовали ИВЛ уже при поступлении. Потребность в ИВЛ и ее продолжительность явились ключевыми факторами, влияющими на исход COVID-19

Еще одной известной мишенью SARS-CoV-2 является сердечно-сосудистая система [225]. Отмечено, что у больных COVID-19 повышен риск развития миокардита, инфаркта миокарда, аритмий и кардиомиопатии [209]. У 3 пациентов в нашей группе был диагностирован миокардит, у 2 больных – миокардит в сочетании с перикардитом.

Как и при других респираторных инфекциях, имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания могут увеличить тяжесть COVID-19 за счет их обострения и декомпенсации [119]. По данным исследований, около 12% госпитализированных пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 имеют отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям [52]. У наших пациентов в структуре сопутствующей патологии преобладали гипертоническая болезнь (68,5%) и ишемическая болезнь сердца (43,5%), а 19,5% пациентов имели нарушения ритма сердца.

Хроническая сердечная недостаточность наблюдалась у 32% больных, при этом у всех пациентов в данной группе в анамнезе отмечалось наличие ишемической болезни сердца, у 82,8% – гипертонической болезни, а у 39% – наличие аритмий. Сочетание всех 3 заболеваний наблюдалась у 34,4% больных. Было выявлено, что наличие гипертонической болезни сердца увеличивало риск сердечной недостаточности в 2,98 раза ($OR = 2,983$), а нарушения ритма – в 5,57 раза ($OR = 5,586$). У 6 больных имело место прогрессирование сердечной недостаточности в период применения гидроксихлорохина, что послужило причиной отмены данного препарата.

Также известна способность вируса SARS-CoV-2 к развитию почечной недостаточности за счет обильной экспрессии белка ACE2 в почках, главным образом в проксимальных канальцах почек [241]. Было отмечено, что дисфункции и недостаточность почек у пациентов с НКИ также являлись маркером тяжелого течения заболевания [258]. При поступлении в нашем исследовании почечная недостаточность наблюдалась у 4% больных, в процессе госпитализации ее частота выросла до 18%. Среди пациентов, поступивших с почечной недостаточностью, у 80,5% в анамнезе ранее наблюдались заболевания почек, а диагноз хронической болезни почек был выставлен у 69,4% больных этой группы. При этом наличие хронической болезни почек увеличивало риск летального исхода более чем в 2,5 раза ($OR = 2,676$).

Поражение печени при COVID-19 может быть связано с прямым цитопатическим действием вируса, неконтролируемой иммунной реакцией и лекарственным поражением [38]. Было отмечено, что повышение уровня АСТ и АЛТ чаще встречается у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и поражением органов-мишеней [62]. В нашем исследовании повышение печеночных трансаминаз наблюдалась у 19% больных при поступлении, что было расценено как наличие токсического поражения печени на фоне приема лекарственных препаратов на амбулаторном этапе. У 3 пациентов было отмечено нарастание уровней печеночных трансаминаз в период применения лопиновира/ритонавира, а у 2 пациентов – фавипиравира.

Вовлечение желудочно-кишечного тракта также связано с прямым вирусным поражением и воспалительным иммунным ответом [254]. Диспепсический синдром имел место у 19% наших больных при поступлении. Одним из важных осложнений явилось развитие клостридиального колита у 9 пациентов, при этом у 2 пациентов колит носил тяжелую форму. Все пациенты имели в анамнезе курс предшествующей антибактериальной терапии из 2 и более препаратов.

У 10 пациентов имели место осложнения, требующие хирургического лечения: единичные случаи перфорации острой язвы желудка, гнойного ишиоректального парапроктита, кишечной непроходимости, панкреатита, геморрагического панкреонекроза, нагноения трофических язв нижних конечностей, гангрены пальцев кисти, гангрены стопы, некроза кишки и 2 случая гнойного холецистита. У 2 пациентов данные осложнения привели к развитию разлитого перитонита, а у 3 пациентов имело место развитие пневмомедиастинума.

Одним из ключевых осложнений НКИ является развитие тромбозов различных локализаций. Распространенные тромбозы могут быть связаны с гипертоспалительными и гиперкоагулопатическими состояниями («иммунные тромбозы») [98, 185]. Высвобождение цитокинов и хемокинов, таких как TNF- α , IL-1, IL-6 и IL-8, вызывает синдром активации макрофагов, который запускает эндотелиальные клетки, макрофаги и нейтрофилы, иницируя и еще больше усиливая легочную коагулопатию и тромбоз микрососудов [164]. Наличие тромбозов выявлено у 23% пациентов в нашем исследовании. При этом наиболее часто диагностировались ТЭЛА (8%) и тромбоз вен нижних конечностей (12,5%). В единичных случаях встречались окклюзионный тромбоз лучевой артерии, тромбоз внутренней яремной вены, мезотромбоз тонкой кишки, тромбоз передней и задней большеберцовой артерии. При этом развитие тромбоза существенно не влияло на исход заболевания в нашем исследовании.

Одним из ключевых осложнений, влияющих на исход НКИ, явилось развитие бактериальных осложнений, частота развития которых, по данным литературы, не превышает 15%. [125]. Наиболее частой локализацией является ИВЛ-ассоциированная пневмония, также часто встречаются абсцессы различных локализаций, долевые пневмонии и эмпиема плевры, септическая эмболия [141], а частыми возбудителями бактериальных осложнений COVID-19

являются *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* и представители рода *Acinetobacter* [103].

В нашем исследовании бактериальные осложнения имели место у 17% больных тяжелой формой COVID-19. При этом треть пациентов в этой группе имели признаки бактериальной инфекции на момент поступления в стационар.

В структуре бактериальных осложнений преобладали пневмонии (26,4%) и инфекции мочевыводящих путей (17,6%). Среди других бактериальных осложнений встречались развитие одностороннего верхнечелюстного синусита у 3 пациентов, 1 случай гнойного отита, 1 случай гнойного трахиобронхита и 1 случай гнойного менингита. У 9 пациентов имел место сепсис. При этом почти у трети больных не удалось выделить культуру возбудителя, что можно объяснить назначением антибактериальной терапии до взятия материала на микробиологическое исследование. Среди верифицированных возбудителей преобладали *K. pneumoniae* (30,8%) и *A. baumannii* (23,1%), что согласуется с данными других исследований [103]. Стоит отметить, что развитие бактериальных осложнений явилось одним из наиболее значимых факторов, влияющих на исход заболевания.

Анализ основных маркеров присоединения бактериальной инфекции (нарастание лейкоцитов и нейтрофилов, прокальцитонин) выявил их низкую чувствительность и специфичность в качестве маркеров бактериальных осложнений, что диктует необходимость поиска новых ранних маркеров.

Подробно изучены основные клинические симптомы, имеющиеся у больных с тяжелой формой при поступлении. Доминирующими симптомами были лихорадка (85,5%), одышка (81%) и астенический синдром (89,5%). Катаральные явления имели место у 62,5% больных, диспепсический синдром – у 19%, экзантема выявлялась лишь у 8%. При этом доля встречаемости симптомов не влияла на летальность.

Более трети пациентов с тяжелой формой НКИ имели при поступлении повышенный уровень лейкоцитов, в то время как лейкопения, отмеченная как маркер тяжелого течения НКИ [149, 276], в исследуемой группе наблюдалась лишь у 3% больных. Повышение уровня лейкоцитов и нейтрофилов явилось важным прогностическим маркером летального исхода. Ряд исследований также показывали значимую роль лейкоцитоза в прогнозировании летального исхода [281], в то время как результаты других исследований показывают значимую роль гранулоцитопении [150].

Тромбоцитопения, также отмеченная как маркер тяжелого течения в ряде исследований [183], наблюдалась в 30% случаев и не имела значимого влияния на выживаемость больных.

Повышение основных маркеров воспаления (СРБ, ферритин, ЛДГ) в ряде исследований явилось важным маркером тяжести течения [184, 282], однако в нашем исследовании данные

показатели не продемонстрировали высокой чувствительности и специфичности в качестве маркеров прогрессирования инфекции.

На втором этапе произведено исследование цитокинового статуса у больных с тяжелой формой НКИ. Отмечено, что у больных тяжелой формой COVID-19 имеет место блокада продукции IFN- α и IFN- γ на фоне увеличения концентрации некоторых цитокинов и хемокинов, что приводит к дисрегуляции иммунного ответа. В группе пациентов с тяжелой формой НКИ определялось повышение IL-10 и IP-10, в то время как у пациентов со среднетяжелой формой повышение данных цитокинов не обнаруживалось.

Повышение концентрации IL-10, обладающего выраженной противовоспалительной активностью, может объяснить более низкий уровень ключевых провоспалительных цитокинов (IL-1, -6) у больных тяжелой формой НКИ [276], что позволяет предположить сдвиг иммунного ответа в сторону Th2 у данной группы больных.

Наибольшее повышение концентрации IL-6 наблюдалось у больных основной группы в состоянии средней тяжести до утяжеления. При этом у пациентов с тяжелой формой наблюдались существенно более низкие уровни IL-6, что ставит под сомнение наличие феномена «цитокинового шторма» у данной группы пациентов. Однако повышение уровня IL-6 у части пациентов до утяжеления и отсутствие значимого повышения его уровня в группе средней тяжести без ухудшения не исключает вклад гиперцитокинемии в развитие тяжелых форм на ранних этапах инфекции.

Произведен ретроспективный анализ в зависимости от исходов инфекции. Несмотря на высокую диагностическую значимость IL-1, IL-6, IL-10 и IP-10 по данным некоторых исследований [46, 56, 111, 228, 263], данные цитокины не показали высокой эффективности в прогнозировании летального исхода у наших больных. Уровень IL-6 статистически не влиял на летальность, в то время как уровень IL-10 и IP-10 был статистически выше у пациентов с летальным исходом. Однако чувствительность данных маркеров для прогнозирования летального исхода оказалась низкой.

Хемокины MIP-1 α и MIP-1 β имели более высокие концентрации у больных с тяжелой формой COVID-19, что может быть объяснено ключевой ролью макрофагальных белков воспаления в привлечении воспалительных клеток на более поздних стадиях воспаления [111].

Учитывая высокий уровень IL-10 и дефицит IFN- γ , можно предположить, что активация макрофагов происходит по альтернативному пути (M2), который реализуется на поздних стадиях инфекции и характеризуется снижением цитопатического действия и микробицидного потенциала данных клеток, что создает предпосылки для присоединения бактериальной инфекции [199].

ROC-анализ выявил высокую чувствительность и специфичность макрофагальных белков воспаления, что позволяет предложить данные показатели в качестве потенциальных маркеров тяжелой формы НКИ. Отмечен также статистически более высокий уровень МIP-1 α и МIP-1 β в группе пациентов с летальным исходом: уровень МIP-1 α у выживших пациентов не превышал 70 пг/мл, МIP-1 β – 50 пг/мл, что позволило предложить данные цитокины в качестве маркеров летального исхода.

Произведен ретроспективный анализ влияния лекарственных препаратов на исходы НКИ.

Наиболее часто применяемыми группами препаратов в нашем исследовании были ГКС (70%), антикоагулянты (87%), антибактериальные препараты (59%) и рекомбинантные МКА (48%).

Наибольшее положительное влияние на исход COVID-19 оказало назначение тоцилизумаба и ГКС, в то время как назначение олокизумаба и антибактериальной терапии отрицательно сказывалось на выживаемости больных.

Применение антицитокиновой терапии имело положительный эффект на исход инфекции, способствуя остановке прогрессирования вирусной пневмонии, что согласуется с данными рандомизированных исследований, демонстрирующих клиническую пользу ингибиторов рецептора IL-6 в качестве дополнения к стандартному лечению НКИ [108, 120].

Терапию дексаметазоном получили 69,5% пациентов в нашем исследовании, при этом прогрессирование вирусной пневмонии в данной группе в динамике отмечено лишь у 26,6% пациентов. Назначение ГКС в целом положительно влияло на исход НКИ, что согласуется с данными других исследований, отмечавших положительное влияние дексаметазона на течение COVID-19 [219, 236].

Следует также отметить, что назначение ГКС увеличивало риски развитие вторичной бактериальной инфекции, в то время как добавление к терапии ГКС антицитокиновых препаратов снижало риск развития бактериальных осложнений, что можно объяснить тем, что ингибирование IL-6 приводит к блокаде стрессового гранулопоэза и моноцитопоэза, которые характеризуются неэффективностью защиты от бактериальных и грибковых патогенов [219].

Отсутствие положительного влияния терапии гидроксихлорохином и лопинавиром/ритонавиром на течение инфекции, продемонстрированное ранее в исследованиях [29, 86, 140, 167, 219], согласуется с нашими данными.

Применение фавипиравира не препятствовало развитию тяжелой формы и прогрессированию вирусной пневмонии у наших больных, несмотря на назначение препарата в ранние сроки, что не согласуется с данными некоторых исследований [42].

Полученные результаты позволили сформулировать ряд выводов.

ВЫВОДЫ

1. Доминирующими симптомами у больных тяжелой формой COVID-19 являются лихорадка, одышка и астенический синдром; дыхательная недостаточность различной степени зарегистрирована в 89% случаев. В структуре заболевших преобладают пациенты пожилого и старческого возраста (68%) с отягощенным преморбидным фоном; наличие 3 и более сопутствующих патологий установлено у 50,5% больных.

2. Установлено, что тяжелая форма НКИ характеризуется лейкоцитозом и тромбоцитопенией у 30% пациентов, а лейкопенией – у 3,5% больных; повышением СРБ – у 96% пациентов, ферритина – у 83%, активности ЛДГ – у 68%. Показана низкая чувствительность и специфичность этих показателей как маркеров прогрессирования инфекции.

3. У больных тяжелой формой COVID-19 отмечены следующие осложнения: дыхательная недостаточность (67,5% пациентов), сердечная недостаточность (32%), полиорганная недостаточность (29%), развитие ОРДС (24,5%), тромбозы (20,5%), почечная недостаточность (18%), бактериальные осложнения (17%) и печеночная недостаточность (9,5%). В структуре бактериальных осложнений преобладают пневмонии (26%) и инфекции мочевыводящих путей (18%), а их основными возбудителями являются *K. pneumoniae* (30,8%) и *A. baumannii* (23,1%).

4. Выявлено, что цитокиновый статус у больных тяжелой формой НКИ характеризуется угнетением интерфероновой системы и повышением IL-6, IL-10, IP-10, MIP-1 α и MIP-1 β . Макрофагальные белки воспаления 1 α и 1 β показали высокую чувствительность и специфичность для определения тяжести течения COVID-19.

5. Подтверждены критерии неблагоприятного исхода инфекции: возраст пациентов старше 65 лет, наличие ишемической болезни сердца, хронической болезни почек, присоединение бактериальных инфекций и развитие ОРДС. Анализ логистической регрессии выявил, что применение ИВЛ является наиболее значимым фактором для прогноза летального исхода.

6. Установлено, что в группе пациентов с летальным исходом достоверно повышены уровни IL-10, IP-10, MIP-1 α и MIP-1 β . Для IL-10 и IP-10 показана высокая специфичность (88 и 77,6% соответственно) при низкой чувствительности (56,9 и 45% соответственно). В качестве прогностического маркера летального исхода выявлена высокая чувствительность и специфичность показателей MIP-1 α (>70 пг/мл) и MIP-1 β (>50 пг/мл).

7. На модели логистической регрессии прогнозирования исхода у больных тяжелой формой COVID-19 показано максимальное положительное влияние комбинированного применения тоцилизумаба и ГКС. Установлено, что назначение ГКС без ингибиторов рецепторов IL-6 увеличивает риск развития вторичной бактериальной инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования осложненного течения НКИ необходимо учитывать следующие факторы риска: возраст старше 65 лет, дыхательная недостаточность II степени, наличие хронической болезни почек и ишемической болезни сердца.
2. Применение ГИБП целесообразно у пациентов в состоянии средней тяжести с наличием дыхательной недостаточности, высоким уровнем IL-6 и/или СРБ, поражением легких (КТ1–2).
3. Назначение ГКС без антицитокиновой терапии у больных с COVID-19 возможно только после исключения бактериальной инфекции.
4. Для прогнозирования исхода НКИ рекомендуется определение уровня макрофагальных белков воспаления (MIP-1 α и MIP-1 β).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

Полученные результаты исследования позволяют определить перспективы дальнейшей разработки темы:

- необходим поиск более эффективных маркеров присоединения вторичных бактериальных осложнений;
- необходима дальнейшая оценка эффективности известных лекарственных препаратов, а также поиск новых эффективных средств этиотропной и патогенетической терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПО – высокопоточная оксигенотерапия
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
ГКС – глюкокортикостероиды
ИФА – иммуноферментный анализ
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
МА – моноклональное антитело
МНО – международное нормализованное отношение
НКИ – новая коронавирусная инфекция
ОГК – органы грудной клетки
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СРБ – С-реактивный белок
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС – центральная нервная система
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭхоКГ – эхокардиография
АСЕ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
IP – интерферон-γ-индуцибельный белок
IL – интерлейкин
IFN – интерферон

MCP – моноцитарный хемоаттрактантный белок

MIP – макрофагальный белок воспаления

TNF- α – фактор некроза опухоли- α

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Агейкин А.В., Усенко Д.В., Горелов А.В. и соавт. Патогенетические особенности формирования и прогрессирования поражения сердца при COVID-19. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.2.20-7>
2. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А. и соавт. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве. Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 3:27–35. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-27-35
3. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований). РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(5):237-244. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.
4. Городин В.Н., Мойсова Д.Л., Зотов С.В. и соавт. Роль полиморфизма генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19. Инфекционные болезни. 2021; 19(2): 16–26. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-16-26
5. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. Иммунология. 2021; 42 (3): 198– 210. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>
6. Демина И. А., Комарова А. Г., Ильина М. В., Плоскирева А. А. Клинические особенности коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с артериальной гипертензией // Лечащий Врач. 2022; 4 (25): 54-59. DOI:10.51793/OS.2022.25.4.010
7. Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Ткаченко Ю.А и соавт. Ретроспективный анализ факторов риска развития COVID-19 среди работающего населения // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С.25-30. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-2-25-30>
8. Корчагин В.И., Миронов К.О., Гапонова И.И. и соавт. Генетические факторы, ассоциированные с риском артериальной гипертензии, у больных COVID-19. РМЖ. 2022;5:2–6.
9. Мухамадиева Л.Р., Мавзютова Г.А., Мирсаева Г.Х. и соавт. Возможности иммунокоррекции в терапии COVID-19 у амбулаторных пациентов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(7):468-472. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-7-468-472.
10. Нурпейсова А. Х., Алимова Л. К., Понежева Ж. Б. и соавт. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста // Лечащий Врач. 2021; 3 (24): 45-50. DOI: 10.51793/OS.2021.24.3.009
11. Панченко Д.И., Канорский С.Г., Быстров А.О., Мойсова Д.Л., Городин В.Н., Ионов А.Ю.

Клинические и эхокардиографические изменения у лиц, перенесших covid-19, через 6 месяцев после выписки из стационара // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2.

12. Abbate M, Rottoli D, Gianatti A. COVID-19 attacks the kidney: ultrastructural evidence for the presence of virus in the glomerular epithelium. *Nephron*. 2020;144:341-342. <https://doi.org/10.1159/000508430>
13. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and Angiogenesis in covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120–128.
14. Ahmed M.H., Hassan A. Dexamethasone for the treatment of coronavirus disease (covid-19): A review. *SN Compr. Clin. Med*. 2020:1–10. doi: 10.1007/s42399-020-00610-8.
15. Amani B, Amani B, Zareei S, Zareei M. Efficacy and safety of arbidol (umifenovir) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec;9(4):1197-1208. doi: 10.1002/iid3.502.
16. Amann K, Boor P, Wiech T, et al. COVID-19 effects on the kidney. *Pathologe*. 2021 Nov;42(Suppl 1):76-80. doi: 10.1007/s00292-020-00900-x..
17. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669
18. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021 Jan;35(1):4-11. doi: 10.1038/s41371-020-0387-4. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32719447;
19. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19—a case series. *N Engl J Med*. 2020;382:2478 10.1056/nejmc2009020.
20. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med*. 2021 Jan;176:106239. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106239. Epub 2020 Nov 19.
21. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the treatment of covid-19—final report. *N. Engl. J. Med*. 2020;383:1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
22. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, et al. Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*. 2020 doi: 10.1111/ene.14298.
23. Bester J., Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci. Rep*. 2016;6:32188. doi: 10.1038/srep32188
24. Bi X, Su Z, Yan H et al. Prediction of severe illness due to COVID-19 based on an analysis of initial fibrinogen to albumin ratio and platelet count. *Platelets*. 2020;31:674–679. 10.1080/09537104.2020.1760230.
25. Bieksiene K, Zaveckiene J, Malakauskas K, et al. Post COVID-19 Organizing Pneumonia: The Right Time to Interfere. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Mar 18;57(3):283. doi: 10.3390/medicina57030283.

26. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antiviral Res.* 2014;107:84–94.
27. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C. et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181:1036–1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
28. Bois MC, Boire NA, Layman AJ et al. COVID-19-Associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation.* 2021;143:230–243
29. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(6):517–525.
30. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington state: a case series. *Lancet.* 2020;396:320–332.
31. Brandão SCS, Godoi ETAM, de Oliveira Cordeiro LH et al. COVID-19 and obesity: the meeting of two pandemics. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov 1;65(1):3-13. doi: 10.20945/2359-3997000000318. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M, et al. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis.* 2020. 10.1007/s11239-020-02130-7.
32. Cai Q., Yang M., Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering.* 2020 doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
33. Cao Z, Li T, Liang L, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 patients in Beijing, China. *PLoS One.* 2020;15(6): e0234764 10.1371/journal.pone.0234764
34. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev.* 2022 Jan;27(1):251-261. doi: 10.1007/s10741-021-10087-9
35. Catherine J Wang, Scott Worswick. Cutaneous manifestations of COVID-19. *Dermatol Online J.* 2021 Jan 15;27(1):13030/qt2m54r7nv.
36. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medicalconditions.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fneed-extra-precautions%2Fgroups-at-higher-risk.html.
37. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, et al. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *J Clin Med Res.* 2020;9(5):1548 10.3390/jcm9051548.
38. Chai X., Hu L., Zhang Y., et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv.* 2020 doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
39. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes*

Infect. 2020;9:221–236

40. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:465–522
41. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017;39:529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x
42. Chen C., Zhang Y., Huang J., et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. 2020 doi: 10.1101/2020.03.17.20037432.
43. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* (2020) 130:2620–9. 10.1101/2020.02.16.20023903
44. Chen N, Zhou M, Dong X et al. 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.
45. Chen R, Sang L, Jiang M, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:89 10.1016/j.jaci.2020.05.003.
46. Chen X., Zhao B., Qu Y et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020 doi: 10.1101/2020.02.29.20029520.
47. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>
48. Chibane S, Gibeau G, Poulin F, et al. Hyperacute multi-organ thromboembolic storm in COVID-19: a case report. *J Thromb Thrombolysis.* 2020. 10.1007/s11239-020-02173-w.
49. Christian Zanza, Tatsiana Romenskaya , Alice Chiara Manetti et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas)* .2022 Jan 18;58(2):144. doi: 10.3390/medicina58020144.
50. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59:252–256.
51. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol.* 2020;217:108509 10.1016/j.clim.2020.108509.
52. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141:1648–55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
53. Consortium W.H.O.S.T., Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., et al. Repurposed antiviral drugs for covid-19—Interim who solidarity trial results. *N. Engl. J.*

Med. 2021;384:497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

54. Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, Garin D. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. *Antiviral Res* 58: 73–79
55. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front. Immunol.* 2019;10:119. doi: 10.3389/fimmu.2019.00119
56. Dandan Tian, Yanhong Sun, Jianming Zhou, Qing Ye. The Global Epidemic of the SARS-CoV-2 Delta Variant, Key Spike Mutations and Immune Escape, *Frontiers in Immunology*, 10.3389/fimmu.2021.751778, 12, (2021).
57. Dastan F. Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. *Int. Immunopharmacol.* 2020;85 106688
58. Dawson P., Rabold E.M., Laws R.L., Connors E.E., Gharpure R., Yin S., Buono S.A., Dasu T., Bhattacharyya S., Westergaard R.P., et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020;21 doi: 10.1093/cid/ciaa799.
59. Dehelean CA, Lazureanu V, Coricovac D, Mioc M, Oancea R, Marcovici I, Pinzaru I, Soica C, Tsatsakis AM, Cretu O. SARS-CoV-2: Repurposed Drugs and Novel Therapeutic Approaches-Insights into Chemical Structure-Biological Activity and Toxicological Screening. *J Clin Med.* 2020 Jul 2;9(7):2084. doi: 10.3390/jcm9072084.
60. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* 2020;26:1636–1643. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
61. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging rna viruses. *Antivir. Res.* 2018;153:85–94. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
62. Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol.* 2021;74:76–83.
63. Dina Ragab, Haitham Salah Eldin, Mohamed Taeimah et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020; 11: 1446. 10.3389/fimmu.2020.01446
64. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu. Rev. Immunol.* 2009;27:519–550. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132612.
65. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985
66. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Aug;108(2):242-247. doi: 10.1002/cpt.1844.
67. Duan J, Wang X, Chi J, et al. Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing. *J Med Virol.* 2020. 10.1002/jmv.26082.

68. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April 2020. *Brain Behav Immun.* 2020 doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.024.
69. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. *N. Engl. J. Med.* 2020;383:2255–2273. doi: 10.1056/NEJMra2026131.
70. Fang Liu, Lin Li, MengDa Xu et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2021 Jun; 127: 104370. doi:10.1016/j.jcv.2020.104370
71. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci.* 2020;41(12):3437–3470. doi: 10.1007/s10072-020-04801-y.
72. FDA Coronavirus (Covid-19) Update: Fda Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of Covid-19. [(accessed on 26 May 2021)]; Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>
73. Figliozzi S., Masci P. G., Ahmadi N., et al. Predictors of Adverse Prognosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 50 (10), e13362. doi: 10.1111/eci.13362
74. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8:681–686
75. Franks CE, Scott MG, Farnsworth CW. Elevated cardiac troponin I is associated with poor outcomes in COVID-19 patients at an academic medical center in Midwestern USA. *J Appl Lab Med.* 2020. 10.1093/jalm/jfaa092.
76. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Jul;S0190-9622((20)):32126–5
77. Frisoni P., Neri M., D’Errico S., et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: From viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2021;31:1–15
78. Galeotti C., Boucheron A., Guillaume S., Kone-Paut I. Sustained remission of multicentric castleman disease in children treated with tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Mol. Cancer.* 2012;11:1623–1626. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0972.
79. Galloway JB, Norton S, Barker RD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: an observational cohort study. *J Infect.* 2020. 10.1016/j.jinf.2020.05.064.
80. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G et al. Classification of the cutaneous

manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020 Jul;183((1)):71–7

81. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):791–796. 10.1002/jmv.25770

82. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020;9:e59177.

83. Gasecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, et al. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020. doi:10.1007/s10557-020-07084-9

84. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101663.

85. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(1):105949.

86. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2411–2418.

87. Ghahramani S., Tabrizi R., Lankarani K. B., et al. Laboratory Features of Severe vs. non-Severe COVID-19 Patients in Asian Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Med. Res.* 25 (1), 30. 2020 doi: 10.1186/s40001-020-00432-3

88. Giavridis T., van der Stegen S., Eyquem J., et al. M. CAR T cell–induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nat. Med.* 2018;24:731–738. doi: 10.1038/s41591-018-0041-7

89. Gilead Gilead Announces Results from Phase 3 Trial of Investigational Antiviral Remdesivir in Patients with Severe COVID-19. [(accessed on 30 April 2020)]; Available online: <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19>

90. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Woolner E., et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits rna-dependent rna polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J. Biol. Chem.* 2020;295:6785–6797. doi: 10.1074/jbc.RA120.013679.

91. Gordon DE, Hiatt J, Bouhaddou M, et al. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. *Science.* 2020;370:eabe9403

92. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature.* 2020;583:459–468

93. Gottlieb R.L., Nirula A., Chen P., Boscia J., Heller B., Morris J., Huhn G., Cardona J., Mocherla B., Stosor V., et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate covid-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:632–644. doi: 10.1001/jama.2021.0202.
94. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast during an Emergency Response. *JAMA*. 2020;323:1545–1546. doi: 10.1001/jama.2020.4031
95. 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;323:1574. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
96. Group R.C., Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:693–704.
97. Gsk and Vir Biotechnology Announce Sotrovimab (vir-7831) Receives Emergency Use Authorization from the US FDA for Treatment of Mild-to-Moderate Covid-19 in High-Risk Adults and Pediatric Patients. [(accessed on 24 May 2021)]; Available online: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/05/26/2236926/0/en/GSK-and-Vir-Biotechnology-Announce-Sotrovimab-VIR-7831-Receives-Emergency-Use-Authorization-from-the-US-FDA-for-Treatment-of-Mild-to-Moderate-COVID-19-in-High-Risk-Adults-and-Pedia.html>
98. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1–8. 10.1001/jamacardio.2020.1017.
99. Gürsoy B, Sürmeli CD, Alkan M, et al. Cytokine storm in severe COVID-19 pneumonia. *J Med Virol.* 2021 Sep;93(9):5474-5480. doi: 10.1002/jmv.27068.
100. Gust J., Hay K.A., Hanafi L.A., et al. Endothelial Activation and Blood–Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov.* 2017;7:1404–1419. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0698
101. Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev.* 2020;100761. doi: 10.1016/j.blre.2020.100761.
102. Hariri LP, North CM, Shih AR, et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as compared With severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: A systematic review. *Chest.* 2021;159:73–84.
103. Hassan Mahmoudi. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control.* 2020 Dec 17;15:Doc35. doi: 10.3205/dgkh000370. eCollection 2020
104. Henry B.M., Benoit S.W., Vikse J., et al. The anti-inflammatory cytokine response characterized by elevated interleukin-10 is a stronger predictor of severe disease and poor outcomes than the pro-

inflammatory cytokine response in coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Clin. Chem. Lab. Med.* 2021;59:599–607.

105. Hernández-Garduño E Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract.* 2020. 10.1016/j.orcp.2020.06.001.

106. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020 doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008

107. Horby P.W., Estcourt L., Peto L. et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with covid-19 (recovery): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv.* 2021 doi: 10.1016/S0140-6736(21)00897-7.

108. Horby P.W., Pessoa-Amorim G., Peto L. et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with covid-19 (recovery): Preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv.* 2021 doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.

109. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

110. Hua A, O’Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myopericarditis in COVID-19. *Eur Heart J.* 2020;41:2130. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa253

111. Huan Han, Qingfeng Ma, Cong Li et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2021; 9(1): 1123–1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129

112. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, China. *Lancet.* 2020;15–21(10223):497–506.Febr(395)

113. Huang J, Cheng A, Kumar R, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020. 10.1002/jmv.26003

114. Huang W, Berube J, McNamara M, et al. Lymphocyte subset counts in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Cytometry A.* 2020. 10.1002/cyto.a.24172

115. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395:1695–1704

116. Hwang J, Kim J, Park J, Chang M, Park D. Neurological diseases as mortality predictive factors for patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Neurol Sci.* 2020;41:2317–2324. doi: 10.1007/s10072-020-04541-z.

117. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Sep;18(9):2103-2109. doi: 10.1111/jth.14975. Epub 2020 Jul 21

118. Imam Z, Odish F, Gill I, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med.* 2020. 10.1111/joim.13119.

119. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1–6. 10.1001/jamacardio.2020.1096
120. Investigators R.-C., Gordon A.C., Mouncey P.R. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:1491–1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
121. Jalkanen J., Hollmén M., Jalkanen S. Interferon beta-1a for COVID-19: critical importance of the administration route. *Crit. Care.* 2020;24(1):335.
122. Jayani C Kariyawasam, Umesh Jayarajah, Rishdha Riza et al. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021 Dec 2;115(12):1362-1388. doi: 10.1093/trstmh/trab042.
123. Jiang HW, Zhang HN, Meng QF, et al. SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:998–1000.
124. John H. Stone, Matthew J. Frigault, Naomi J. Serling-Boyd et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. December 10, 2020 *N Engl J Med* 2020; 383:2333-2344 DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
125. Jutzeler C. R., Bourguignon L., Weis C. V. et al. Comorbidities, Clinical Signs and Symptoms, Laboratory Findings, Imaging Features, Treatment Strategies, and Outcomes in Adult and Pediatric Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 37, 101825. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101825
126. Kalil A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:795–807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
127. Karadaş O, Ozturk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41:1991–1995. doi: 10.1007/s10072-020-04547-7.
128. Kelvin Kai-Wang To, Siddharth Sridhar, Kelvin Hei-Yeung Chiu et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1):507-535. Doi: 10.1080/22221751.2021.1898291.
129. Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, et al. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol.* 2020;350:577436. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577436.
130. Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;396:166
131. Kotak S., Khatri M., Malik M., Malik M., Hassan W., Amjad A. Use of Tocilizumab in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Cureus.* 2020;12(10):e10869.
132. Koyama T., Platt D., Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull. World Health Organ.* 2020;98(7):495.
133. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer

- (CCC19): a cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10241):1907–1918. 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
134. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;6736:19 10.1002/jmv.25900.
135. Lauren Schwartzberg, Ann Lin, Joseph Jorizzo. Cutaneous Manifestations of COVID-19. *Cutis*. 2021 Feb;107(2):90-94. doi: 10.12788/cutis.0176.
136. Le R.Q., Li L., Yuan W., Shord S.S., Nie L., Habtemariam B.A., Przepiorka D., Farrell A.T., Pazdur R. Fda approval summary: Tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor t cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist*. 2018;23:943–947. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0028.
137. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 doi: 10.1007/s00405-020-05965-1.
138. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6): e438–e440. 10.1016/S2352-3026(20)30145-9.
139. Li B, Yang J, Zhao F et al Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 531–38.
140. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199–1207
141. 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: 110 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
142. Li Xiao, Hiroshi Sakagami, ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or Angel? *Viruses* 2020, 12(5), 491; <https://doi.org/10.3390/v12050491>
143. Li Y, Xie Z, Lin W et al. Efficacy and Safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med (N Y)*. 2020 Dec 18; 1(1): 105–113.e4. Doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001
144. Liang W, Feng Z, Rao S et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020;69(6):1141–3.
145. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3): 335–337. 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.
146. Liguoro I, Pilotto C., Bonanni M., Ferrari M.E., Pusiolo A., Nocerino A., Vidal E., Cogo P. SARS-COV-2 infection in children and newborns: A systematic review. *Eur. J. Pediatr*. 2020 doi: 10.1007/s00431-020-03684-7.
147. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364–374. 10.1007/s11427-

020-1643-8.

148. Lu R.J., Zhao X., Li J. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–574.
149. Lv D, Xu Y, Cheng H, et al. A novel cell-based assay for dynamically detecting neutrophil extracellular traps-induced lung epithelial injuries. *Exp Cell Res*. 2020; 394: 112101. Mozzini C, Girelli G. The role of Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19: only an hypothesis or a potential new field of research? *Thrombosis Res*. 2020; 191: 26-27
150. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):288 10.1186/s13054-020-03007-0.
151. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. . Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1–13.
152. Maharaj S, Xue R, Rojan A.. Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) response following COVID-19 infection: implications for the ADAMTS13-von Willebrand factor axis. *J Thromb Haemost*. 2020. doi:10.1111/jth.15230.
153. Maiese A., Passaro G., De Matteis A., et al. Thromboinflammatory response in SARS-CoV-2 sepsis. *Med. Leg. J*. 2020;88:78–80. doi: 10.1177/0025817220926915.
154. Mandala VS, McKay MJ, Shcherbakov AA, et al. Structure and drug binding of the SARS-CoV-2 envelope protein transmembrane domain in lipid bilayers. *Nat Struct Mol Biol*. 2020;27:1202–1208
155. Mani VR, Kalabin A, Valdivieso SC, Murray-Ramcharan M, Donaldson B. At the epicenter of the American coronavirus outbreak - New York inner city hospital COVID-19 experience and current data: a retrospective analysis. *J Med Internet Res*. 2020. 10.2196/20548
156. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77 (6), 683-90
157. Mariele Bevilaqua, Gustavo B Ribolli, Laura Luzzatto et al. SDRIFE-like rash in COVID-19 patient: drug reaction or another cutaneous manifestation of SARS-CoV-2? *Int J Dermatol*. 2021 Jul;60(7):884-885. doi: 10.1111/ijd.15537. Epub 2021 Mar 14.
158. Marovich M., Mascola J.R., Cohen M.S. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of covid-19. *JAMA*. 2020;324:131–132. doi: 10.1001/jama.2020.10245
159. Marrero M.B. Introduction to JAK/STAT signaling and the vasculature. *Vasc. Pharmacol*. 2005;43(5):307–309
160. Masia M., Fernandez-Gonzalez M., Padilla S., Ortega P., Garcia J.A., Agullo V., Garcia-Abellan J., Telenti G., Guillen L., Gutierrez F. Impact of interleukin-6 blockade with tocilizumab on SARS-CoV-

- 2 viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *EbioMedicine*. 2020;60:102999. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102999.
161. Matschke J, Lutgehetmann M, Hagel C, et al. . Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19:919–929
162. McInnes I.B., Byers N.L., Higgs R.E., Lee J., Macias W.L., Na S., Ortmann R.A., Rocha G., Rooney T.P., Wehrman T., et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res*. 2019;21:183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1.
163. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov*. 2020;10:935 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.
164. Merad M., Martin J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat. Rev. Immunol*. 2020;20:355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
165. Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. . Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136:1169–1179.
166. Miorin L, Kehrer T, Sanchez-Aparicio MT, et al. SARS-CoV-2 Orf6 hijacks Nup98 to block STAT nuclear import and antagonize interferon signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117:28344–28354.
167. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*. 2020;50:384
168. Morais AHA, Passos TS, de Lima Vale SH, da Silva Maia JK, Maciel BLL. Obesity and the increased risk for COVID-19: mechanisms and nutritional management. *Nutr Res Rev*. 2021 Dec;34(2):209-221. doi: 10.1017/S095442242000027X. Peng Y, Du N, Lei Y, et al. Structures of the SARS-CoV-2 nucleocapsid and their perspectives for drug design. *Embo j*. 2020;39:e105938
169. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55–58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
170. Mullen B COVID-19 Clinical Guidance For the Cardiovascular Care Team. American College of Cardiology. <https://www.acc.org/~/media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/2020/02/S20028-ACC-Clinical-Bulletin-Coronavirus.pdf>. Published March 6, 2020
171. Nagy Á., Pongor S., Györffy B. Different mutations in SARS-CoV-2 associate with severe and mild outcome. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2021;57(2)
172. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020;142:1176–1189.
173. NIH Therapeutic Management of Adults with Covid-19. [(accessed on 22 May 2021)]; 2021 Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/therapeutic->

management/

174. Norelli M., Camisa B., Barbiera G., et al. Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells. *Nat. Med.* 2018;24:739–748. doi: 10.1038/s41591-018-0036-4.
175. Noris M, Benigni A, Remuzzi G.. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact. *Kidney Int.* 2020. doi:10.1016/j.kint.2020.05.013.
176. Norooznejhad AH, Mansouri K. Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Microvasc Res.* 2021 Sep;137:104188. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104188.
177. Occidental M, Flaifel A, Lin LH et al. Investigating the spectrum of dermatologic manifestations in COVID-19 infection in severely ill patients: A series of four cases. *J Cutan Pathol.* 2021;48:110–115.
178. Ochani R., Asad A., Yasmin F. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021 Mar 1;29(1):20-36.
179. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism.* 2020;108:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262.
180. Paranjpe I, Fuster V, Lala A et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 1097: 35218–35219, 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.
181. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966
182. Piano S, Dalbeni A, Vettore E, et al. Abnormal liver function tests predict transfer to intensive care unit and death in COVID-19. *Liver Int.* 2020. doi: 10.1111/liv.14565.
183. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 May 20;5(5):CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub4.
184. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, et al. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clin Chim Acta.* 2020;509:135–138. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.012.
185. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 2020;57(6):389–399. doi: 10.1080/10409178.2020.1811111
186. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. . Multiorgan and renal tropism of SARS-

CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383:590–592

187. Pugin D, Vargas MI, Thieffry C, et al. COVID-19-related encephalopathy responsive to high-dose glucocorticoids. *Neurology.* 2020;95:543–546.
188. Pujhari S, Paul S, Ahluwalia J, et al. Clotting disorder in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Rev Med Virol.* 2020. doi:10.1002/rmv.2177:e2177.
189. Pya Y, Bekbossynova M, Gaipov A, et al. Mortality predictors of hospitalized patients with COVID-19: Retrospective cohort study from Nur-Sultan, Kazakhstan. *PLoS One.* 2021 Dec 22;16(12):e0261272. doi: 10.1371/journal.pone.0261272.
190. Ramano A, Parrinello NL, Barchitta M, et al. In-vitro NET-osis induced by COVID-19 sera is associated to severe clinical course in not vaccinated patients and immune-dysregulation in breakthrough infection. *Sci Rep.* 2022 May 4;12(1):7237. doi: 10.1038/s41598-022-11157-0. PMID: 35508575; PMCID: PMC9065667.
191. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules.* 2021 Jul 6;11(7):993. doi: 10.3390/biom11070993.
192. Rath D, Petersen-Uribe Á, Avdiu A, et al. Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection. *Clin Res Cardiol.* 2020. 10.1007/s00392-020-01683-0.
193. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (5), e212-3.
194. Reddy MM, Zaman K, Mishra SK, Yadav P, Kant R. Differences in age distribution in first and second waves of COVID-19 in eastern Uttar Pradesh, India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Nov-Dec;15(6):102327. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102327. .
195. Ren Y, Shu T, Wu D, et al. The ORF3a protein of SARS-CoV-2 induces apoptosis in cells. *Cell Mol Immunol.* 2020;17:881–883.
196. Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci.* 2020. doi:10.1038/s41593-020-00771-8.
197. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
198. Riddell S, Goldie S, Hill A, et al. The effect of temperature on persistence of SARS-CoV-2 on common surfaces. *Virol J.* 2020;17:145
199. Roszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediat. Inflamm.* 2015;2015
200. Ruan Q, Yang K, Wang W et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* (2020) 46:846–8. 10.1007/s00134-020-06028-z

201. Sabbatinelli J, Maticchione G, Giuliani A, et al. Circulating biomarkers of inflammaging as potential predictors of COVID-19 severe outcomes. *Mech Ageing Dev.* 2022 Jun;204:111667. doi: 10.1016/j.mad.2022.111667.
202. Sallard E. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;178 104791.
203. Sancho-Saldana A, Lambea-Gil A, Liesa JLC, et al. Guillain–Barre syndrome associated with leptomeningeal enhancement following SARS-CoV-2 infection. *Clin Med (Lond)* 2020;20(4):e93–e94. doi: 10.7861/clinmed.2020-0213.
204. Sarju Ganatra, Sourbha S Dani, Sachin Shah. Management of Cardiovascular Disease During Coronavirus Disease (COVID-19) Pandemic. *Trends Cardiovasc Med.* 2021 Aug;30(6):315-325. doi: 10.1016/j.tcm.2020.05.004
205. Schönrich G, Raftery MJ. Neutrophil extracellular traps go viral. *Front Immunol.* 2016; 7: 366-373
206. Schrezenmeier E, Dorner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:155–166
207. Schurink B, Roos E, Radonic T, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe.* 2020;1:e290–e299.
208. Shao M., Li X., Liu F., et al. Acute Kidney Injury Is Associated With Severe Infection and Fatality in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of 40 Studies and 24,527 Patients. *Pharmacol. Res.* 161, 105107. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105107
209. 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;5:802–10. 10.1001/jamacardio.2020.0950.
210. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: an old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med.* 2018;85:459–467.
211. Silvin A., Chapuis N., Dunsmore G., Goubet A.-G., Dubuisson A., Derosa L. Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. *Cell.* 2020;182(6) 1401–1418.e18
212. Simonovich V.A., Burgos Pratz L.D., Scibona P. et al. A randomized trial of convalescent plasma in covid-19 severe pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:619–629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.
213. Sinha S, Rosin NL, Arora R et al. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19. *Nat Med.* 2022 Jan;28(1):201-211. doi: 10.1038/s41591-021-01576-3. Epub 2021 Nov 15.
214. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, et al. Angiopoietin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis.* 2020;23:611–620.

215. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:989–992
216. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. . Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med*. 2021;218:e20202135
217. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998–1000. 10.1055/s-0040-1710018.
218. Stebbing J., Krishnan V., de Bono S., et al. Mechanism of baricitinib supports artificial intelligence-predicted testing in covid-19 patients. *EMBO Mol. Med*. 2020;12:e12697. doi: 10.15252/emmm.202012697.
219. Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. Sars: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3:e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.
220. Tan C, Huang Y, Shi F, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol*. 2020;92(7):856–862. 10.1002/jmv.25871.
221. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. March 2020. doi: 10.1101/2020.03.01.20029074
222. Tanaka T. IL-6 blockade therapy for inflammatory diseases: current perspectives and future directions. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2015;38(6):433-442. <https://doi.org/10.2177/jsci.38.433>
223. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.
224. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, et al. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *Journal of cardiac failure* 2020.
225. Thompson M, Kaminski J, Kurt-Jones E et al. Pattern recognition receptors and the innate immune response to viral infection. *Viruses*. (2011) 3:920–40. 10.3390/v3060920
226. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chairman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Executive group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Univers Défin Myocard Infarct Glob Heart. 2018;13:305–38.
227. Tian S, Xiong Y, Liu H et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1007–14.
228. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020;21:893 10.1016/S1470-2045(20)30309-0

229. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76: 16-32.
230. Tleyjeh I.M., Kashour Z., Damlaj M., Riaz M., Tlayjeh H., Altannir M. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 [S1198-743X(20)30690-X]
231. Toraih EA, Elshazli RM, Hussein MH, et al. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: a meta-regression and Decision tree analysis. *J Med Virol.* 2020. 10.1002/jmv.26166.
232. Twaddell SH, Baines KJ, Grainge C, Gibson PG. The Emerging role of neutrophil extracellular traps in respiratory disease. *Chest.* 2019; 156: 774-782
233. Tyson B, Erdodi L, Shahein A, Kamrun S, Eckles M, Agarwal P. Predictors of survival in older adults hospitalized with COVID-19. *Neurol Sci.* 2021 Oct;42(10):3953-3958. doi: 10.1007/s10072-021-05435-4.
234. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–1418
235. Vijayasankar Palaniappan , Keerthi Subramaniam , Kaliaperumal Karthikeyan. Papular-Vesicular Rash in COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Jul 16;105(3):551-552. doi: 10.4269/ajtmh.21-0578
236. Villar J., Confalonieri M., Pastores S.M., Meduri G.U. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Crit. Care Explor.* 2020;2:e0111. doi: 10.1097/CCE.0000000000000111.
237. Villar J., Ferrando C., Martinez D. et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2020;8:267–276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
238. Villiger P.M., Adler S., Kuchen S., Wermelinger F. et al. Tocilizumab for induction and maintenance of remission in giant cell arteritis: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1921–1927. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00560-2
239. von Weyhern CH, Kaufmann I, Neff F, et al. . Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes. *Lancet.* 2020;395:e109
240. Vrsalovic M, Vrsalovic PA. Cardiac troponins predict mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis of adjusted risk estimates. *J Infect.* 2020. 10.1016/j.jinf.2020.05.022.
241. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94:7
242. 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.

<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

243. Wang M, Zhang L, Huo X, Zhang Z, Zhang W. Chemical Synthesis of the Anti-COVID-19 Drug Remdesivir. *Curr Protoc*. 2021 Dec;1(12):e303. doi: 10.1002/cpz1.303.
244. Wang M., Cao R., Zhang L., et al. Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019-nCoV) in Vitro. *Cell Res*. 2020;30:269–271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
245. Wang Q., Wu J., Wang H., et al. Structural basis for rna replication by the sars-cov-2 polymerase. *Cell*. 2020;182:417–428. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.034.
246. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
247. Wang Y., Zhang D., Du G., et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
248. Wang Z, Du Z, Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108214 10.1016/j.diabres.2020.108214.
249. Wen-Lin Su, Kuo-Cheng Lu, Chih-Yu Chan, You-Chen Chao. COVID-19 and the lungs: A review. *J Infect Public Health*. 2021 Nov;14(11):1708-1714. doi: 10.1016/j.jiph.2021.09.024. Epub 2021 Oct 2.
250. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(1):14-22. doi:10.1111/ane.13266
251. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1–11.
252. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180:934 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
253. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA*. 2020;323:1239–42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
254. Xiao F, Tang M, Zheng X et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831–3.e3.
255. Xiaosheng Lu, Pengfei Sun, Chao Xu. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2021 Jun;92(6):548-551. doi: 10.1002/jmv.25722. Epub 2020 Mar 5
256. Yaghi S, Ishida K, Torres J et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke*. 2020;51(7):2002–2011. 10.1161/STROKEAHA.120.030335
257. Yamahata Y, Shibata A. Preparation for quarantine on the cruise ship Diamond Princess in Japan

due to COVID-19. *JMIR Public Health Surveill.* 2020;6:e18821

258. Yan L., Zhang H.-T., Xiao Y. et al. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan. *Medrxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028027>
259. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367:1444–1448.
260. Yang J, Zheng Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases.* *IJID* 2020; 94: 91–5.
261. Yang R, Gui X, Xiong Y.. Comparison of clinical Characteristics of patients with asymptomatic vs symptomatic coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e2010182
262. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
263. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:119 [10.1016/j.jaci.2020.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027)
264. Yao N, Wang SN, Lian JQ, et al. Clinical characteristics and influencing factors of patients with novel coronavirus pneumonia combined with liver injury in Shaanxi region. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020;28:E003 [10.3760/cma.j.cn501113-20200226-00070](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20200226-00070).
265. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):732–739
266. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(0):E009 [10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193).
267. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS et al. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci.* 2020; 16 (10), 1686-97.
268. Yinshan Y, Ziqi Y. Effect of continuous renal replacement therapy on sepsis in ICU. *China Continuing Med Educ.* 2020;12(7):107-109.
269. Yuen CK, Lam JY, Wong WM, et al. SARS-CoV-2 nsp13, nsp14, nsp15 and orf6 function as potent interferon antagonists. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:1418–1428
270. Yujun Tang, Jiajia Liu, Dingyi Zhang et al. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020; 11: 1708. [10.3389/fimmu.2020.01708](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01708)
271. Zhang C, Gu J, Chen Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric SARS-

- CoV-2 infections in China: a multicenter case series. *PLoS Med.* 2020;17(6):e1003130
10.1371/journal.pmed.1003130.
272. Zhang G, Zhang J, Wang B et al. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020;21(1):74 10.1186/s12931-020-01338-8
273. 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), 1730-41.
274. Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324–1329. 10.1111/jth.14859.
275. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020;31(7):894–901. 10.1016/j.annonc.2020.03.296.
276. Zhao Y, Qin L, Zhang P, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1Ra and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight.* 2020. 10.1172/jci.insight.139834.
277. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, 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. 10.1038/s41423-020-0401-3.
278. Zheng Y, Zhuang MW, Han L, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:299.
279. Zhong-yong C, Wei-bin Y, Qiang W et al. Clinical significance of serum hs-CRP, IL-6, and PCT in diagnosis and prognosis of patients with COVID-19. *Drugs Clin.* (2021) 35:417–20. 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.03.005
280. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. The clinical characteristics of myocardial injury 1 in severe and very severe patients with 2019 novel coronavirus disease. *J Infect.* 2020;81:147 10.1016/j.jinf.2020.03.021.
281. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
282. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
283. 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.
284. Ziegler C. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway

epithelial cells and is enriched in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020;5 1016-1035.e19