

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВОЛЧКОВА

Елизавета Владимировна

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ВИРУСНЫХ
ПНЕВМОНИЙ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ МАРКЕРНОГО ПРОФИЛЯ
СИСТЕМНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Александрович Юрий Станиславович
заслуженный деятель науки
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Санкт-Петербург

2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. Диагностика, интенсивная терапия и прогнозирование исходов вирусных пневмоний у взрослых (обзор литературы).....	14
1.1. Внебольничная пневмония – эпидемиология и клинико-функциональные факторы неблагоприятного прогноза заболевания.....	14
1.2. Факторы генетического прогноза тяжелого течения внебольничной пневмонии и развития острого респираторного дистресс-синдрома	16
1.3. Факторы тяжести и прогноза тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19	23
1.4. Острый респираторный дистресс-синдром, фенотипы повреждения легких при COVID-19.....	46
1.5. Современные принципы патогенетической терапии тяжелой пневмонии	50
Глава 2. Материалы и методы исследования	57
2.1. Общая характеристика больных, формирование групп и дизайн исследования	57
2.2. Методы исследования	65
2.2.1 Клинико-лабораторные и лучевые методы обследования	65
2.2.2 Методы исследования молекулярных биомаркеров	67
2.2.3. Методы генотипирования больных исследуемой группы	68
2.3. Лечение пациентов с тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19 в отделении реанимации и интенсивной терапии	70
2.3.1. Ингаляционная сурфактант-терапия у пациентов с тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19, в отделении реанимации и интенсивной терапии	72
2.4. Методы статистической обработки материалов	73
Глава 3. Результаты исследования	75
3.1. Анализ клинико-демографических характеристик больных SARS-	

CoV-2 пневмонией. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода	75
3.2. Ассоциации между выделенными генными вариантами и клиническими параметрами у пациентов с вирусной пневмонией при COVID-19	80
3.3. Прогнозирование тяжести течения и исхода вирусной пневмонии на основании биомаркерного профиля пациента	85
3.4. Применение ингаляционного сурфактанта в патогенетической терапии тяжелой вирусной пневмонии	88
Глава 4. Обсуждение	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Внебольничная пневмония (ВнП) характеризуется неуклонным ростом заболеваемости и смертности в течение последнего десятилетия [95, 331]. Заболеваемость ВнП в России в 2018-2023 гг. увеличилась с 514,6 до 538,5 на 100 тыс. населения, смертность – с 17,5 до 29,2 на 100 тыс. населения. В одной трети случаев ВнП у взрослых возбудителями являются вирусы, в том числе SARS-CoV-2 [14, 19, 20, 33, 180, 268]. У 15-30% пациентов диагностируют тяжелую двухстороннюю пневмонию с массивным поражением легочной паренхимы, которая в 5% случаев, осложняется острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), септическим шоком, полиорганной дисфункцией [132, 263, 269, 286, 302].

В настоящее время SARS-CoV-2 приобрел черты сезонной инфекции, уменьшилось число случаев заболевания с тяжелым поражением легких, но циркуляция вируса и его мутации продолжаются. Вместе с тем, вирусная пневмония (ВП) различной этиологии имеет сходство механизмов путей передачи, особенностей патогенеза, а также клинических проявлений, что предполагает общность подходов к стратификации пациентов по степени риска и выбору патогенетической терапии [6, 12, 19, 26, 27, 219, 235, 262, 264].

Наибольшее число научных изысканий посвящено исследованию демографических, антропометрических, генетических, клинико-лабораторных (в том числе, молекулярно-биологических) параметров прогноза [21, 25, 99, 141, 185, 243, 246, 269, 270, 277].

Одним из перспективных направлений является выявление генетических ассоциаций с клиническими данными и/или осложнениями, повышающими риск неблагоприятного исхода заболевания, что способствует установлению причинно-следственных связей между экспрессией геномных вариаций и стадией прогрессирования заболевания [134].

Однако, сведения о прогностической эффективности наиболее часто

используемых в клинической практике маркеров неоднозначны, в том числе, о таких как: С-реактивный белок (СРБ) [108, 193], прокальцитонин (ПКТ) [193], пресепсин (ПСП) [201, 239, 247, 248, 249, 282, 287, 325], различные типы и соотношения клеток крови [193], D-димер [193, 241]. Ни один из известных биомаркеров сегодня не признан идеальным и все чаще исследуется их сочетание [70, 130, 160, 178, 181, 193, 212, 285, 305]. Исследовано 12 биологических маркеров, которые участвуют или отражают формирование основных патологических процессов при SARS-CoV-2 пневмонии (гипервоспаление («цитокиновый шторм»), гиперкоагуляция и тяжелая гипоксемия), и ассоциированы с тяжестью течения и прогнозом заболевания [17, 52, 69, 71, 77, 104, 128, 160, 198, 229, 258, 281, 289].

В число показателей эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования вошли ACE-2 и ангиотензин II (Ang-II), дисбаланс между которыми приводит к формированию неблагоприятных последствий, таких как легочная гипертензия, тромбозы, ОРДС [85, 129, 139, 278]; в качестве маркеров системной воспалительной реакции и ее регуляции взяты наиболее часто используемые цитокины: ИЛ-6 и ИЛ-10, служащие индикаторами дисрегуляции иммунного ответа, что является центральным звеном патогенеза тяжелых форм ВП [39, 160, 174, 181, 202, 305]. Анализировались отражающий дисфункцию эпителия и указывающий на повреждение аэрогематического барьера сурфактантный протеин D (SP-D) [181] и основной регулятор клеточного ответа на дефицит кислорода – гипоксия-индуцибельный фактор 1α (HIF- 1α), активирующийся гипоксией и стимулирующий транскрипцию генов, кодирующих белки, нацеленные на адаптацию к сниженной доступности кислорода, включая гликолитические ферменты, транспортеры глюкозы, эритропоэтин и VEGF [59, 138, 156, 266]. Данные маркеры по отдельности имеют ограниченное предиктивное значение и только их различные комбинации могут повысить прогностическую точность, что требует дальнейшей валидации [118, 193, 233].

Важнейшей задачей медикаментозной терапии является восстановление

функции альвеол. Тяжелая внебольничная пневмония (ТВнП) в большинстве случаев проявляется ОРДС, характеризующимся преобладанием лимфоцитарного воспаления с диффузным повреждением альвеол и сосудов легких, повышенной проницаемостью альвеоло-капиллярной мембраны и даже некрозом альвеолоцитов II типа, возникающим при COVID-19, что приводит к количественным и качественным изменениям сурфактанта [26, 105, 234]. Одним из направлений патогенетического лечения стало введение экзогенного сурфактанта как у больных на ИВЛ (эндотрахеально, эндобронхиально), так и на этапе, когда возможно введение препарата малоинвазивным (ингаляционным) способом [5, 15, 30, 37, 299].

Однако, эффективность применения сурфактанта при ТВнП и ОРДС не всегда оценивалась однозначно [73, 112, 264, 301, 313]. В связи с этим актуальными становятся вопросы о маркерах эффективности лечения, начале и длительности применения препарата [100, 240, 284, 298].

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большое число исследований посвящено поиску факторов, позволяющих стратифицировать пациентов по риску тяжелого течения и прогнозировать исход заболевания. Однако работы, изучающие влияние клинико-функциональных и демографических характеристик когорты заболевших в зависимости от региона проживания немногочисленны, а результаты неоднозначны [25].

Решение проблемы стратификации риска у пациентов с ТВнП предполагает комплексный подход, включающий поиск информативных молекулярно-биологических маркеров. Анализ научных публикаций выявил ряд информативных показателей [39, 52, 69, 77, 118, 193, 198, 202, 233, 258, 278], но до настоящего времени отсутствует достоверная модель раннего прогноза тяжелого течения и исхода ВП, основанная на биомаркерах основных патогенетических звеньев заболевания.

Одним из изученных маркеров тяжелого течения ВП является SP-D, отражающий повреждение аэрогематического барьера. На восстановление

альвеолярной функции направлено применение препаратов экзогенного сурфактанта [12, 219, 235, 264].

В литературе описаны позитивные результаты бронхоскопического введения препарата интубированным пациентам ВнП разной этиологии [299]. С 2011 года исследуется также ингаляционный метод доставки, в том числе у неинтубированных больных [30].

В период пандемии COVID-19 российские ученые подтвердили гипотезу о возможности использования ингаляционной сурфактант-терапии для отсрочки или предотвращения интубации [5, 15, 37].

Однако, исследования по сурфактант-терапии малочисленны, результаты неоднозначны, не решены вопросы критериев отбора пациентов, начала терапии и режима дозирования, а также выбора объективных маркеров для оценки эффективности лечения [73, 112, 264, 301, 313].

Перспективной представляется оценка динамики уровня SP-D в сыворотке крови как критерия эффективности интенсивной терапии, предпосылкой чего являются научные данные, подтверждающие взаимосвязь динамики показателя со степенью тяжести патологического процесса [100, 240, 284, 298].

Таким образом, определение информативных клинико-демографических, генетических, молекулярно-биологических маркеров прогноза развития ТВП и исхода заболевания, персонифицированный выбор патогенетической терапии и оценка ее эффективности, позволят решить поставленные задачи и разработать оптимальные терапевтические стратегии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность интенсивной терапии вирусных пневмоний путём стратификации пациентов на основе оценки генетического профиля, уровня биомаркеров повреждения органов-мишеней и персонификации лечения.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Определить клинико-демографические факторы риска неблагоприятного

течения и основные причины летального исхода у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией.

2. Изучить особенности генотипа у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией в зависимости от тяжести течения и исхода заболевания.

3. Выявить высокоинформативные маркеры неблагоприятного течения и разработать модель прогнозирования исхода внебольничной пневмонии.

4. Оценить эффективность ингаляционной сурфактант-терапии у пациентов с вирусной пневмонией.

5. Установить прогностическую значимость уровня SP-D в сыворотке крови в динамике у пациентов с вирусной пневмонией.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые выполнен анализ клинико-демографических характеристик у реанимационных пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией, госпитализированных в многопрофильные стационары, в структуру которых были введены инфекционные койки, позволивший выявить факторы риска, ассоциированные с летальным исходом.

Впервые проведена оценка различных вариантов нуклеотидной последовательности генов IL-6 -174G/C; IL-10 -1082 G/A; VEGF +936T; ACE, интрон 16, I/D; OAS 1-1A/G, как факторов, модифицирующих риск тяжелого течения и смерти.

Впервые определено наиболее информативное сочетание отобранных молекулярных маркеров (SP-D, HIF-1 α , IL-6, IL-10, Ang-II), ассоциированных с клиническими проявлениями SARS-CoV-2 пневмонии и разработана модель прогноза тяжести и исхода заболевания.

Впервые, на основании исследования уровня SP-D в сыворотке крови, проведена проспективная оценка эффективности ингаляционной терапии сурфактантом в комплексном лечении больных с тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией и ОРДС, что позволило улучшить исходы.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в продолжении активного научного поиска информативных биомаркеров, клинико-демографических и генетических факторов стратификации пациентов с ТВП по степени риска тяжелого течения и летального исхода. Автором подтверждена возможность использования конкретного набора биомаркеров в качестве инструмента для выбора патогенетической терапии.

Определены функциональные полиморфизмы генов: OAS1, VEGF и ApoE2/3/4 пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированные с высоким риском тяжелого течения заболевания.

Выявлено 5 наиболее информативных маркеров (SP-D, HIF-1 α , IL-6, IL-10, Ang-II), отражающих звенья патогенеза ТВП, которые были включены в дискриминантную модель прогноза тяжести течения и возможного исхода заболевания. Модель продемонстрировала высокую надежность при применении среди госпитализированных больных.

Методика ингаляционной сурфактант-терапии в комплексном лечении ТВП, исходя из уровня SP-D пациента и оценки эффективности проводимого лечения с учетом динамики показателя в сыворотке крови, внедрена в работу отделений реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины и представляет собой комплексное исследование, состоящее из четырех этапов. В исследовании использовались клинико-лабораторные, инструментальные (в том числе, лучевые), аналитические и статистические методы. Объектом исследования являлись пациенты с COVID-19, старше 18 лет, госпитализированные в перепрофилированные стационары города.

Первый этап выполнен в дизайне описательного ретроспективного исследования с использованием медицинской документации, в котором проводился анализ демографических, клинико-лабораторных, лучевых

показателей, потребности в ИВЛ, сроков начала лечения, исхода заболевания, осложнений и причин смерти у 229 пациентов с тяжелой ВП, ассоциированной с COVID-19; изучались факторы, влияющие на тяжесть течения и исход заболевания с учетом региональных особенностей.

Второй этап (n=181) представляет собой проспективное обсервационное исследование, направленное на определение влияния аллельных вариантов генов OAS1, TLR3, ACE-1, VEGF, ApoE, IL-6, IL-10 на тяжесть и исход ТВП путем генотипирования с помощью методик аллель-специфической ПЦР с детекцией продуктов в реальном времени.

Третий этап (n=67) имеет вид проспективного обсервационного исследования и фокусируется на выявлении значимых биомаркеров методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) ручной методикой с изменениями оптической плотности на полуавтоматическом планшетном фотометре и клинико-функциональных показателей, ассоциированных с тяжелым течением и смертью при ТВП для создания модели раннего прогноза течения и исхода заболевания.

Четвертый этап (n=30) представлен проспективным рандомизированным интервенционным исследованием с группой сравнения и посвящен оценке результатов проводимой ингаляционной сурфактант-терапии у пациентов с ТВП и определению параметров и маркеров эффективности лечения.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (протокол №2/11 от 24.02.2021 года).

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Клинико-демографические характеристики и функциональные варианты генов иммунного ответа и сосудистой регуляции ассоциированы с тяжестью течения и исходом заболевания.
2. Оценка биомаркеров повреждения органов-мишеней позволяет стратифицировать пациентов с ВП по степени риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода и персонифицировать интенсивную терапию.
3. Оценка исходного уровня и динамики SP-D в сыворотке крови

позволяет повысить эффективность ингаляционной сурфактант-терапии на основании дифференцированного отбора пациентов и определения результативности лечения.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью выборки и корректным применением современных клинико-лабораторных, инструментальных и статистических методов исследования. Сформулированные выводы обладают теоретической и практической значимостью, а также полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

Основные положения и выводы исследования были представлены и обсуждены на X Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Светлогорск, 2021 г.); XIX съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России – Форум анестезиологов-реаниматологов России (Москва, 2021 г.); XIV межрегиональной научно-практической конференции Тольяттинская осень – 2021 «Междисциплинарные аспекты коронавирусной инфекции» (Тольятти, 2021 г.); XXIII научно-практической конференции «Социально-значимые, редкие и широко распространенные инфекционные болезни» (Великий Новгород, 2022); XX съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России – Форум анестезиологов-реаниматологов России (Санкт-Петербург, 2022 г.); научно-практической конференции по болезням органов дыхания Северо-Западного федерального округа с международным участием (Санкт-Петербург, 2021-2023 гг.); XXVII ежегодной научной сессии института фармакологии имени А.В. Вальдмана (Санкт-Петербург, 2023 г.); городской научно-практической конференция «Санкт-Петербургский респираторный день» (Санкт-Петербург, 2023 г., 2024 г.); VII съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер анестезистов, посвященном 100-летию РНХИ им. проф. А.Л. Поленова и нейрошколы под руководством профессора А.Н. Кондратьева (Санкт-Петербург, 2026 г.); VI Дальневосточной научно-практической конференции «Безопасность в анестезиологии и интенсивной

терапии» (Владивосток, 2026 г.).

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработанный алгоритм ингаляционной сурфактант-терапии (дифференцированный отбор пациентов, подбор дозы, выбор аппаратуры, адаптация к уровню респираторной поддержки, длительность проведения, объективная оценка эффективности проводимой терапии) внедрен в схемы интенсивной терапии пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением внебольничной вирусной пневмонии, находящихся на лечении в условиях палат интенсивной терапии (ПИТ) и ОРИТ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница». Получены положительные результаты. Предлагаемый способ легко внедряем в реальную клиническую практику, не требует дополнительной подготовки персонала и создания специальных условий для проведения манипуляции.

Дискриминантная модель прогноза тяжести течения и исхода ТВП была апробирована и внедрена в работу ПИТ и ОРИТ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница».

ПУБЛИКАЦИИ

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, 11 из которых входят в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в том числе 6 статей представлены в журналах, включенных в международную наукометрическую базу SCOPUS.

ЛИЧНОЕ УЧАСТИЕ АВТОРА

Автором самостоятельно проведен обзор научной литературы, разработан дизайн исследования, выполнен набор клинического материала (включая ретроспективные и проспективные данные), осуществлена статистическая обработка полученных цифровых показателей и проведен анализ результатов исследования с формулировкой выводов.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа изложена на 159 страницах компьютерного набора, имеет традиционную структуру: введение, обзор литературы (первая глава), материалы и методы исследования (вторая глава), результаты исследования (третья глава), обсуждение (четвертая глава), заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список используемой литературы. Список литературы включает 336 публикаций из них 38 работ отечественных авторов и 298 - зарубежных). Полученные данные проиллюстрированы 20 таблицами и 6 рисунками, которые органично дополняют текст.

ГЛАВА 1

ДИАГНОСТИКА, ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ИСХОДОВ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ВЗРОСЛЫХ
(обзор литературы)

1.1. ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ – ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА
ЗАБОЛЕВАНИЯ

Согласно данным ВОЗ, инфекции нижних дыхательных путей, включая пневмонию, остаются самыми смертоносными инфекционными заболеваниями и занимают пятое место среди причин смерти, уступая болезням сердечно-сосудистой системы, COVID-19, острым нарушениям мозгового кровообращения (ОНМК) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В 2021 году потери составили 2,5 миллиона человек (от COVID-19 – 8,8 миллиона смертей) [319].

Внутрибольничная смертность при тяжелом течении ВнП может достигать 40-60% [141, 231]. Под ТВнП понимают особую форму заболевания, которая характеризуется быстрым прогрессированием симптомов, жизнеугрожающими осложнениями в виде острой дыхательной недостаточности (ОДН), сепсиса и высокой летальностью [32] .

Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции, смена циркулирующих геновариантов вируса SARS-CoV-2 при полном отсутствии иммунитета у населения на начальном этапе распространения пандемии предопределили быстрый рост заболеваемости [1, 25].

Вклад возрастных групп в заболеваемость COVID19 и смертность был различным. Доля лиц в возрасте 15-64 лет среди заболевших составляла 68,0-74,0% и среди госпитализированных – 47,0-68,0%, а среди умерших – 22,0-30,0%. Доля лиц старше 65 лет в заболеваемости составила только 18,0-23,0%, среди госпитализированных 25,0-39,0%, но среди умерших была самой большой – 70,0-

78,0% [25].

В настоящий момент SARS-CoV-2 продолжает циркулировать, приобретая черты сезонной инфекции.

Тяжелую двухстороннюю пневмонию с массивным поражением легочной паренхимы, диффузным альвеолярным повреждением, нарушением вентиляционно-перфузионных отношений и альвеолярного газообмена в большинстве исследований регистрировали у 15-30% пациентов с COVID-19. Примерно в 5% случаев развивалось системное гиперэргическое воспаление, диагностировали дыхательную недостаточность, осложненную ОРДС с быстро прогрессирующей гипоксемией, септический шок, полиорганную дисфункцию. Пациенты этой группы нуждались в своевременной госпитализации и лечении в ОРИТ [132, 263, 269, 286, 302].

Летальность по данным различных источников значительно варьировала. Например, во Франции показатель составлял 20,6%; в странах Азии – 26,4%; в США – 39,2%. Различия зависели от региона, организации оказания медицинской помощи, исследуемой группы [96, 173].

Среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 летальность составляла в среднем 30-40% от всех госпитализированных пациентов, среди лечившихся в ОРИТ – 45-55% [87, 101, 173, 259, 269].

В ряде работ отмечалось, что среди госпитализированных в ОРИТ распространенность ОРДС достигала 75-92%. У больных с ОРДС регистрировали наиболее высокие показатели общей летальности – 45-56%, а при тяжелом ОРДС значения доходили до 61-78% [87, 101, 269].

К факторам неблагоприятного прогноза исхода ВнП относили недостаточность питания (мальнутрицию), септический шок при поступлении, СПИД, инвазивную искусственную вентиляцию легких, возраст > 65 лет и продолжительность пребывания в стационаре >1 дня до поступления в ОРИТ, [141].

Особенно высокую летальность регистрировали у больных со значимыми сопутствующими заболеваниями (хроническая сердечная недостаточность,

злокачественные новообразования, алкоголизм, сахарный диабет, ХОБЛ и др.) [32, 36, 49, 173].

Однако, не все авторы выявляли влияние той или иной коморбидной патологии на выживаемость пациентов, заболевших новой коронавирусной инфекцией (НКИ) [79, 96, 115, 200].

По данным проспективного исследования, включавшего 228 пациентов с ВП в период пандемии COVID-19, к потенциальным предикторам смерти, наряду с возрастом были отнесены потребность в ИВЛ, высокий объем поражения легочной ткани по данным МСКТ (более высокий общий балл СТ ($OR = 1,13$, $P = 0,008$)) [270].

Несмотря на сходство тенденций, при рассмотрении факторов риска, способствующих неблагоприятному исходу заболевания, и причин, непосредственно приведших к смерти, их соотношение, клинико-функциональные характеристики когорты заболевших, существенно варьировали в зависимости от региона проживания. Эти особенности могут оказывать существенное влияние на подходы и результаты лечения больных.

1.2. ФАКТОРЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПРОГНОЗА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И РАЗВИТИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Вопрос генетической предрасположенности к развитию тяжелого течения и высокого риска летального исхода ВнП является предметом активной научной дискуссии в последние годы. Еще в начале 2000-х годов рядом авторов была отмечена более частая госпитализация по поводу ВнП пациентов негроидной расы по сравнению с европеоидами при условии социальной, возрастной и гендерной идентичности обследованных групп [29, 74]. При генетическом анализе у них были выявлены различные паттерны генной активации на фоне пневмонии. В последующем, исследование ассоциаций по всему геному выявило генетические варианты, которые влияют на исход ВнП, осложненной сепсисом, в том числе показатель 28-дневной выживаемости пациентов в ОРИТ. Однако ни

один из этих генов в отдельности не мог в достаточной степени указать, почему у некоторых пациентов развивается вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), а у других – нет [273].

В период пандемии НКИ вопрос стратификации пациентов по риску летального исхода встал особенно остро. Восприимчивость к COVID-19 и тяжесть клинической картины заболевания зависят от множества факторов: патогенных свойств вируса SARS-Cov-2, характеристик самого больного: – его возраста, физического состояния, наличия сопутствующих заболеваний. Кроме того, стал известен ряд генетических факторов, которые предрасполагают к нарушениям противовирусного иммунного ответа и могут определять патологический фон конкретного пациента. Согласно данным систематического анализа, выполненного российскими учеными, в котором обобщены работы по поиску ассоциаций между клиническими проявлениями COVID-19 и определенными генетическими вариантами, наиболее часто упоминаемыми генами, встречающимися при тяжелом течении заболевания, были HLA, ACE-2, TMPRSS2, LZTFL1 [13].

Изучение нуклеотидной последовательности аллелей HLA открывает возможности оптимизации профилактики и своевременного лечения генетически предрасположенных пациентов [13, 149]. Ген TMPRSS2 кодирует трансмембранную сериновую протеазу 2. Хромосомная локализация гена – 21q22.3 [223]. Белок, активируемый геном TMPRSS2, облегчает проникновение вирусов в клетки хозяина путем протеолитического расщепления и активации гликопротеинов вирусной оболочки, что усиливает его инфекционный потенциал [133]. Ген ACE2 кодирует ангиотензинпревращающий фермент 2. Хромосомная локализация гена – Xp22.2 [277]. Белок ACE-2, кодируемый геном ACE-2, идентифицирован как рецептор SARS-COV-2 на клеточной мембране. Он опосредует проникновение вируса в клетку и его последующее распространение в инфекционной зоне. Можно предположить, что гены ACE2 и TMPRSS2, являются важнейшими регуляторами восприимчивости к SARS-CoV-2. Их изучение открывает новые возможности и направления в лечении COVID-19 [276]. Ген

LZTFL1 картируется в хромосомной области 3p21.31. Одноименный белок, кодируемый геном, участвует в цилиогенезе и внутриклеточной доставке цилиарных белков, влияя на функцию эпителиальных клеток дыхательных путей, а также участвует в формировании иммунных синапсов. Нарушение функции эпителия, регулируемой белком LZTFL1, может быть ассоциировано с развитием дыхательной недостаточности. Дальнейшее изучение гена открывает перспективы в разработке мероприятий, направленных на предотвращение осложнений COVID-19 [4, 13, 149, 162, 170].

Анализ данных отечественной и зарубежной литературы демонстрирует связь с тяжелым течением COVID-19 следующих генотипов: HLA-DRB1*07*07 [16], HLA-B*38, HLA-A*68, HLA-A*24, HLA-DRB1*01 [144], HLA-DRB1*09:01 [63], HLA-DRB1*04:01 [309], аллель G rs2070788 гена TMPRSS2 [267], аллель T rs12329760 гена TMPRSS2 [44], генотипы CC rs75603675 гена TMPRSS2, TT rs12329760 гена TMPRSS2, GG rs4303795 гена TMPRSS2 [65], аллель T rs2285666 гена ACE-2 [43], генотип AA rs2285666 гена ACE-2 [2], генотип CC rs10490770 гена LZTFL1 и TC rs10490770 гена LZTFL1 [4], аллель T rs73064425 гена LZTFL1 [162], аллель A rs17713054 гена LZTFL1 [170]. С критическим течением и летальным исходом COVID-19 ассоциированы генотипы HLA-DRB1*03 [161] HLA-B*51 и HLA-DRB1*13 [62], GG rs2070788 гена TMPRSS2 [41], аллель G rs2070788 гена TMPRSS2 [147], аллель G rs2285666 гена ACE-2 [45]. Недостатком многих выполненных исследований были малочисленные выборки [44, 65, 162, 267], в ряде работ не анализировалась связь исследуемых генных вариантов с полом и возрастом, этническими особенностями [162], отсутствовала информация о факторах риска, влияющих на течение заболевания (курение, сопутствующая патология) [43, 147], отмечался недостаток сведений о лечении, клинических проявлениях заболевания, доступности медицинской помощи [65, 147], не оценивалось влияние варианта нуклеотидной последовательности на экспрессию гена [65], имели место разные интерпретации степени тяжести заболевания. Нерешенными оставались вопросы ассоциации вариантов нуклеотидной последовательности, например, гена HLA, с развивающимися осложнениями

НКИ.

Важное значение в изучении генетической предрасположенности к восприимчивости и тяжелому течению COVID-19 имело исследование, выполненное в рамках программы GenOMICC (Genetics of Mortality in Critical Care), в ходе которого было проведено полногеномное секвенирование более 835 пациентов с тяжелым COVID-19 и 1255 участников контрольных групп во время весеннего пика пандемии в 2020 г. [150]. Тяжесть состояния определялась главным образом признаками наличия или высокого риска развития дыхательной недостаточности. Результаты исследования показали, что в процессах восприимчивости к SARS-CoV-2 участвуют определенные варианты нуклеотидной последовательности локуса хромосомы 3p21.31. Локус включает гены SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 и XCR1, и состоит из 50 тысяч пар оснований. Нуклеотидные варианты, ассоциированные с повышенным риском тяжелого течения, в большинстве случаев одновременно присутствуют в 13 полиморфных позициях, образуя единый гаплотип (неравновесное сцепление), который назван «гаплотипом риска». Его наличие повышало вероятность тяжелого течения заболевания, дыхательной недостаточности и госпитализации больного в 1,6 раза. Частота его встречаемости была значительно выше у пациентов, нуждавшихся в ИВЛ, высокопоточной кислородотерапии. Сигнал локуса 9q34.2 (rs657152) совпал с локусом группы крови ABO; при этом пациенты с группой крови А демонстрировали более высокий риск прогрессирования заболевания. Таким образом, идентифицировали кластер генов 3p21.31 как локус генетической предрасположенности у пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью и подтверждено потенциальное участие системы групп крови ABO в формировании риска неблагоприятного исхода заболевания.

Было выявлено 16 новых независимых ассоциаций, повышающих риск тяжелого течения, в том числе варианты нуклеотидной последовательности в генах, участвующих в передаче сигналов интерферона (IL10RB и PLSCR1), дифференцировке лейкоцитов (BCL11A) и секреции антигенов группы крови (FUT2). Влияние экспрессии ряда генов на тяжесть заболевания показало, что в

критических состояниях задействовано несколько генов, в том числе сниженная экспрессия мембранного переносчика (ATP11A) и повышенная экспрессия муцина (MUC1). Найдены доказательства причинно-следственной роли молекул адгезии миелоидных клеток (SELE, ICAM5 и CD209) и фактора свёртывания F8, которые потенциально могут быть мишенями для лекарственной терапии. Полученные результаты подтвердили правомочность теории о том, что риск развития неблагоприятного течения заболевания обусловлен двумя основными механизмами, реализация которых может зависеть от наличия определенных вариантов нуклеотидных последовательностей ряда генов: неспособностью организма больного контролировать репликацию вируса и повышенной предрасположенностью к воспалению легких и внутрисосудистой коагуляции [329].

В 2023 г. был опубликован метаанализ, выполненный в рамках проекта GWAS (genome-wide association study) [153], в котором подчеркивалось, что критически тяжелое течение COVID-19 следует рассматривать как экстремальный и клинически однородный фенотип заболевания. Была выделена группа пациентов с критическим течением COVID-19, у которых отмечали успешное применение иммуномодулирующей терапии. В ходе работы проанализировано 24202 случая, вошедшие в исследования GenOMICC (11 440 случаев), ISARIC4C (676 случаев) и SCOURGE consortium (5934 случая). Было выявлено 49 значимых общегеномных ассоциаций с критическим COVID-19, о 16 из которых ранее не сообщалось. Были идентифицированы потенциальные лекарственные мишени в нескольких системах, включая передачу сигналов воспаления (JAK1), активацию моноцитов и макрофагов и проницаемость эндотелия (PDE4A), иммунометаболизм (SLC2A5 и AK5) и факторы хозяина, необходимые для проникновения вируса и репликации (TMPRSS2 и RAB2A). Определены причинно-следственные связи для пяти вновь выявленных белков: QSOX2, CREB3L4, миелопероксидазы (MPO), ADAMTS13 и маннозо-связывающего лектина-2 (MBL2). С ними были ассоциированы хорошо изученные биомаркеры и потенциальные лекарственные мишени сепсиса – рецептор распознавания

паттернов врожденного иммунитета MBL2 и эффекторный фермент нейтрофилов MPO. ADAMTS13 модулирует образование тромбоцитов, опосредованное фактором Виллебранда, и может играть определенную роль в состоянии гиперкоагуляции при критическом течении COVID-19.

Также было обнаружено, что три гена, содержащие несинонимичные изменения, кодирующие белки, связанные с тяжелым течением заболевания, оказывают значительное влияние на дифференциальную экспрессию генов: SLC22A31, SFTPD и TYK2 [153].

Примером успешного поиска терапевтической мишени стало определение связи повышенной экспрессии гена TYK2 с критическим течением COVID-19, которое привело к включению в алгоритм лечения барицитиниба, эффективность которого подтверждена в клинической практике [68].

Получены дополнительные данные по экспрессии фосфодиэстеразы 4A (PDE4A) в моноцитах. Было показано, что генетическая тенденция к более высокой экспрессии PDE4A в моноцитах, связана с критическим течением COVID-19. Ингибирование PDE4A существующими лекарственными препаратами изучалось при многих воспалительных заболеваниях [48]. Оно приводило к снижению проницаемости эндотелия сосудов легких и, по данным ряда исследований, выполненных на небольших выборках пациентов COVID-19, было безопасно. Дальнейшие исследования, вошедшие в проекты GWAS, TWAS и GSMR, расширили представления о генах системы мононуклеарных фагоцитов, ассоциированных с критическим COVID-19. К ним относят, в том числе, XCR1, рецептор дендритных клеток, играющий важную роль в цитотоксическом Т-клеточно-опосредованном противовирусном иммунитете [82]; NPNT, значимую ассоциацию на хромосоме 4 (chr4:105673359), которая кодирует белок нефронектин базальной мембраны легких, играющий ключевую роль в клеточной адгезии, дифференцировке и регенерации тканей и выполняющий протективную функцию при остром повреждении легких [153, 330].

Сложность поиска генетических вариантов, связанных с тяжелым течением COVID-19 и других вирусных пневмоний заключается в том, что регистрируемая

экспрессия геномных вариаций может отражать несколько стадий прогрессирования заболевания, включая воздействие вируса, инфицирование, репликацию, развитие воспаления в легочной ткани, что затрудняет определение причинно-следственных связей. Поэтому перспективным стало выявление генетических ассоциаций с клиническими данными и/или осложнениями, повышающими риск неблагоприятного исхода заболевания. Так, M. Oterkus et al. оценили экспрессию генов, участвующих в механизме развития гипоксемии и ОРДС при ковидной пневмонии. Экспрессия четырех из пяти изученных генов: HIF-1 α , ядерного фактора каппа В (NF- κ B), митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MEKK1) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), была значимо выше в исследуемой группе и коррелировала с такими показателями как возраст, уровни мочевины, ЛДГ, лейкоцитов, ферритина и PaO₂ (парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.). Значения кратного изменения генов HIF-1 α , NF- κ B, MEKK1 и EGFR составили 0,048, 0,168, 0,207 и 0,171 соответственно, что предполагало возможность рассмотрения их в качестве мишеней для терапевтического воздействия. Значения ROC, указывали на диагностическую ценность двух исследуемых генов NF- κ B и EGFR [134].

Современными методами ДНК-диагностики обнаружены индивидуальные генные варианты, которые могут влиять на тяжесть протекания COVID, в первую очередь – ОРДС и других тяжелых осложнений. Сюда относят гены, кодирующие различные патогенетически значимые белковые факторы, в том числе: рецепторы коронавируса SARS-CoV-2 (ACE-2, TMPRSS2), сигнальные молекулы иммунных клеток (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, TLR3), гены, вовлеченные в развитие возрастной патологии кровеносной системы (ACE1, ApoE, VEGF) [172]. Некоторые аллельные варианты этих генов ассоциированы с нарушением иммунных функций, задержкой и аномальным процессом восстановления пораженных тканей, в том числе бронхоальвеолярной системы при ОРДС. При этом определен ряд кандидатных генов для оценки риска развития респираторного дистресс-синдрома при коронавирусной инфекции [149].

1.3. ФАКТОРЫ ТЯЖЕСТИ И ПРОГНОЗА ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С COVID-19

Из инструментов оценки и прогноза наибольшее распространение получили комплексы клинико-функциональных показателей, отраженные в многочисленных специальных шкалах и опросниках: SMART-CO(P), C(U)RB-65; индекс PSI (Pneumonia Severity Index), PORT (Pneumonia Outcomes Research Team, Fine M.J., 1997 г.), qSOFA, SOFA, SOFA-2, NEWS-2 (National Early Warning Score – 2) и т.п.. Оценку степени тяжести повреждения легких и стратификацию пациентов с ОРДС часто проводят по шкале J. Murray, 1988 (LIS – Lung Injury Scale – шкала повреждения легких). В современной практике для оценки тяжести состояния больного и необходимости маршрутизации в ОРИТ используются шкала SMART-COP и IDSA/ATS критерии тяжелой ВнП, принятые еще в 2007 г. Американским обществом инфекционных болезней и Американским Торакальным Сообществом.

К наиболее часто используемым лабораторным маркерам тяжести и прогноза ВнП относят СРБ и ПКТ. Синтез СРБ быстро повышается в печени в ответ на цитокины, возникающие в месте патологии (в частности, ИЛ-6, который индуцирует мРНК СРБ) [273]. Уровень СРБ определяется скоростью его синтеза в печени. Она указывает на интенсивность воспалительного ответа. Следовательно, СРБ представляет собой более информативный биомаркер оценки комплексных характеристик острой фазы воспаления, таких как лейкоцитоз и лихорадка. Однако, секреция СРБ начинается через 4-6 ч и достигает пика через 36-50 ч, что потенциально ограничивает его эффективность при выборе ранней лечебной тактики [108, 193].

Таким образом, задержка в ответе на клинический стимул в совокупности с низкой специфичностью показателя (СРБ повышается при травме, хирургическом вмешательстве, ожогах и иммунологически-опосредованных воспалительных заболеваниях, понижается при циррозе, гипопроотеинемии и может не иметь прямой корреляции с тяжестью инфекционного процесса у пациентов с иммунодефицитом, в частности, получающих пероральные кортикостероиды)

делает изолированное определение СРБ не совсем пригодным для составления информативной картины тяжести течения и исхода пневмонии, что подтверждается рядом исследований [193, 273].

Рост уровня ПКТ происходит очень быстро из-за его цитокиноподобного поведения. Его можно зафиксировать уже через 2-3 ч., с пиком через 6 ч.. Однако, использование ПКТ как показателя имеет ряд ограничений, в связи с тем, что он повышается и при различных неинфекционных состояниях (цирроз, панкреатит, мезентериальный тромбоз, ожоги и аспирационный пневмонит). Кроме того, его диагностическая и прогностическая ценность снижается у пациентов с тяжелым сепсисом и при локализованных инфекциях (например, эндокардит, эмпиема) [193].

В качестве индикаторов системного воспаления в рамках недорогого и общедоступного анализа были предложены различные типы и соотношения клеток крови: нейтрофилы, тромбоциты, лимфоциты, моноциты, соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (PLR) и моноцитов к лимфоцитам (MLR) [230, 265].

Так было показано, что NLR является многообещающим кандидатом на предиктор смертности у пациентов с ВнП, а MLR был рекомендован в качестве индикатора тяжести патологического процесса, например, при системных заболеваниях соединительной ткани и раке. По результатам одного из исследований с участием 80 пациентов с ВнП и 49 здоровых лиц было показано, что NLR и MLR были повышены в группе пациентов с ВнП и имели большую диагностическую ценность по сравнению с другими параметрами крови. Некоторые авторы считают, что в качестве маркера, повышающего вероятность наличия ВнП при диагностике заболевания, могут быть использованы повышенные значения NLR и PLR. Однако отмечалось, что эти соотношения не отражают выраженности воспалительного процесса и не могут применяться для сортировки стационарных и амбулаторных пациентов. Тромбоцитопения и тромбоцитоз были в значительной степени связаны со смертностью у пациентов с ВнП, и по сравнению с отклонениями в количестве лейкоцитов, являются

лучшими предикторами тяжести и исхода заболевания, но не могут быть использованы как изолированные факторы прогноза [193, 230, 265].

Таким образом, наиболее широко и часто используемые сегодня маркеры, в связи со сложностью патофизиологических процессов ТВнП, недостаточны для точной оценки тяжести и прогнозирования исхода заболевания.

Для раннего выявления пациентов группы риска, оценки прогноза и исхода заболевания, выбора терапии и мониторинга эффективности лечения большое значение в последние годы приобретают биомаркеры [72, 274].

Биомаркеры при пневмонии указывают на воспаление или могут высвобождаться при повреждении легких инфекционным агентом [197]. Уровни биомаркеров следует интерпретировать осторожно и всегда сопоставлять с клиническими данными, поскольку необходимо учитывать множество сопутствующих факторов таких как возраст, курсы антибактериальной или противовирусной терапии в анамнезе, наличие сопутствующих хронических заболеваний печени, почек, вирусных инфекций, прием кортикостероидов [57, 193, 197].

В патогенезе COVID-19 выделяют три основных патологических процесса: гипервоспаление («цитокиновый шторм»), гиперкоагуляция и тяжелая гипоксемия [136]. В связи с этим рассмотрим биологические маркеры, которые участвуют или отражают их формирование и ассоциированы с тяжестью течения и прогнозом заболевания. В качестве показателей дисфункции эндотелия и маркеров сосудистой трансформации могут быть использованы: рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR-2/ KDR), участвующий в механизме контроля ангиогенеза [104]; хемокин MCP-1, который за счет привлечения моноцитов и макрофагов к очагу вирусного (в т.ч. COVID-19) воспаления в лёгких, усугубляет эндотелиальную дисфункцию ввиду усиления проницаемости сосудов и системного воспаления, что делает его важным маркером тяжести повреждения сосудистого барьера [71, 160, 281, 289]; ACE-2 и Ang-II, дисбаланс в системе которых напрямую вызывает эндотелиальную дисфункцию за счет сильного вазоконстрикторного, прооксидантного и

провоспалительного действия [85, 129, 139]; протеаза Кат G, которая высвобождается активированными нейтрофилами, разрушает эндотелиальный барьер, повышая его проницаемость, участвует в презентации антигенов и стимуляции специфического иммунного ответа [17, 229].

Дисфункцию эпителия и повреждение аэрогематического барьера отражает SP-D [181].

Наиболее часто используемыми маркерами воспаления/иммунного ответа организма являются: провоспалительный ИЛ-6 и противовоспалительный ИЛ-10, усиливающий функцию альвеолярных макрофагов [128, 160, 167, 305]; матриксная MMP-9, играющая важную роль в процессе ремоделирования тканей ПСП – эффективный маркер септических осложнений [201, 239, 247, 248, 249, 282, 325].

Маркером нарастающей дыхательной недостаточности может служить гипоксия-индуцибельный HIF-1 α [59, 138, 156, 266] .

Основными патофизиологическими особенностями НКИ являются гипоксия, которая сопутствует всем стадиям заболевания, начиная с продромального периода, и цитокиновый шторм [166, 188, 312]. Тяжелое течение COVID-19 сопровождается низким уровнем оксигенации артериальной крови (гипоксемией), который часто непропорционален объему повреждения легких [169]. Доступность кислорода, гипоксическое микроокружение клеток определяют патогенез вирусных инфекций и влияют на врожденный и адаптивный иммунный ответ на инфекцию [146]. Гипоксия является прямым следствием повреждения легких, наблюдаемого при COVID-19. В очагах индуцированного повреждением воспаления тканевое микроокружение приобретает гипоксический характер (так называемая «воспалительная гипоксия») из-за высокой метаболической потребности в кислороде мигрирующих иммунокомпетентных клеток (нейтрофилов, моноцитов) [328].

Среди возможных механизмов гипоксемии рассматриваются различные варианты: снижение чувствительности клеток к дефициту кислорода из-за инвазии SARS-CoV-2 в периферические и центральные дыхательные

хеморецепторы [75]; нарушение соотношения вентиляция/перфузия вследствие повреждения эндотелия, обструкции микроциркуляторного русла легких, повышения проницаемости эндотелиально-альвеолярного барьера [207]; нарушение синтеза сурфактанта из-за утраты инфицированных SARS-CoV-2 альвеолоцитов 2 типа [209]; опосредованное влияние SARS-CoV-2 на эритроциты и дисфункция молекул гемоглобина [80]. Основным регулятором клеточного ответа на дефицит кислорода общепризнанно считается HIF-1 α , который активируется гипоксией и стимулирует транскрипцию многочисленных генов, кодирующих белки, нацеленные на адаптацию к сниженной доступности кислорода, включая гликолитические ферменты, транспортеры глюкозы, эритропоэтин и VEGF. HIF-1 α рассматривается как фактор, транскрипционная активность которого связана с экспрессией гипоксия-зависимых генов, многих провоспалительных факторов и генов, вовлеченных в ремоделирование дыхательных путей, ангиогенез и энергетический метаболизм [167, 188, 266, 328, 336]. В настоящее время интерес к HIF-1 α у больных с тяжелой пневмонией, в том числе вирусной этиологии, связан с тем, что его активация подавляет врожденные иммунные механизмы защиты, присущие клеткам бронхоальвеолярного эпителия, усиливает апоптоз альвеолоцитов 2-го типа, препятствуя заживлению эпителия после повреждения, изменяет профиль генной экспрессии альвеолоцитов 2-го типа и угнетает экспрессию сурфактантных протеинов. При нормоксии кислородзависимые пролилгидроксилазы запускают процесс гидроксилирования и последующей деградации HIF-1 α . В условиях недостатка кислорода происходит его накопление в ядре в виде димера с HIF-1 β . Действие HIF-1 α , как фактора транскрипции, не ограничивается только ядром. HIF-1 α может участвовать в межклеточном взаимодействии, стимулируя провоспалительные эффекты соседних клеток [336]. Согласно ряду исследований, в процессе адаптации клеток к недостатку кислорода может происходить переключение каскада реакций, опосредованных двумя основными изоформами HIF: острая гипоксия стимулирует высвобождение HIF-1 α , в то время как хроническая гипоксия стимулирует высвобождение HIF-2 α [140].

HIF-1 α играет определенную роль в заражении клеток вирусом SARS-CoV-2. Коронавирус проникает в клетки организма-хозяина путем специфического связывания поверхностного спайкового S-белка с рецептором ACE-2, экспрессируемого в легких в больших количествах альвеолоцитами, эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками, лимфоцитами, моноцитами и макрофагами [336]. Рецептор-опосредованное проникновение вируса зависит от наличия мембраносвязанной сериновой протеазы (TMPRSS2), обеспечивающей активацию вирусного S-белка и слияние вирусной и клеточной мембран [83, 140].

Проникая в клетки, вирус SARS-CoV-2 нарушает слой гликокаликса, защищающий клеточные мембраны, что обуславливает их разрушение с высвобождением патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP, Pathogen-Associated Molecular Patterns) (PHK вируса) и молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP, Damage-Associated Molecular Patterns), которыми являются АТФ, АДФ, нуклеиновые кислоты и др. [258, 320]. Активность ACE-2 может модулироваться посредством уровней экспрессии РНК или белка, а также отщепления от клеточной мембраны, которое опосредуется ферментом из семейства металлопротеиназ ADAM (ADAM17). Доказано, что HIF-1 α может транскрипционно влиять на все белки, контролирующие проникновение SARS-CoV-2 в клетки – ACE-2, TMPRSS2 и ADAM17 [217]. На модели гипоксической легочной гипертензии показано, что HIF-1 α подавляет экспрессию ACE-2 через микроРНК let-7b (ось HIF-1 α -let-7b-ACE-2), которая нацелена на кодирующую последовательность ACE-2 [217]. HIF-1 α транскрипционно усиливает экспрессию фермента ADAM17, который отщепляет ACE-2 от поверхности альвеолоцитов, и, таким образом, закрываются «входные ворота» для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [206]. Есть сведения, что HIF-1 α подавляет сериновую протеазу TMPRSS2, необходимую для праймирования спайк-белка коронавируса [166]. Можно предполагать, что активация HIF-1 α -сигнального пути гипоксией или химическим активатором (например, дихлоридом кобальта CoCl₂) приведет к снижению экспрессии ACE-2 и TMPRSS2 и увеличению экспрессии ADAM17 на поверхности альвеолоцитов и,

следовательно, к снижению инвазивности SARS-CoV-2. С другой стороны, HIF-1 α -зависимое увеличение транскрипции и экспрессии фермента ADAM17, участвующего в процессинге и высвобождении во внеклеточный матрикс и кровотоки растворимых провоспалительных TNF α и рецептора IL-6 (IL-6R), может послужить фактором усиления цитокинового шторма [167, 188, 328].

Появились доказательства того, что напряжение кислорода в крови может влиять на восприимчивость к вирусу [221]. У людей, инфицированных SARS-CoV-2, которые проживали в высокогорных районах и акклиматизировались к гипоксической среде, заболеваемость и вероятность тяжелых исходов COVID-19 была ниже, что могло быть обусловлено индуцированным гипоксией и HIF-1 α -зависимым снижением экспрессии ACE-2 [122, 204].

Идентифицированы 332 взаимодействия между 26 (из 29) белками SARS-CoV-2 и белками человека, в том числе входящими в состав HIF-1 α -сигнального пути, управляющего экспрессией HIF-1 α (белки NF- κ B-сигналинга и убиквитинлигазного комплекса) [42]. Возможно, взаимодействия между SARS-CoV-2 и сигнальным путем HIF-1 α лежат в основе медленной элиминации РНК SARS-CoV-2 клетками иммунной системы, длительного течения болезни в отличие от других вирусных пневмоний и восприимчивости организма к повторному заражению SARS-CoV-2 [121, 165].

На поздней стадии COVID-19 присоединение вторичной бактериальной инфекции может привести к стабилизации HIF-1 α в макрофагах посредством активации toll-подобного рецептора 4 (TLR4) и снижения мРНК пролилгидроксилазы [166].

В исследовании на нескольких клеточных линиях эпителиоцитов легких и легочной ткани мышей показано, что активация HIF-1 α под влиянием гипоксических условий или под действием фармакологического ингибитора пролилгидроксилазы роксадустата подавляет экспрессию ACE-2, ухудшает проникновение коронавируса внутрь клетки и репрессирует репликацию вирусных частиц, о чем свидетельствовало снижение внутри- и внеклеточной вирусной РНК на всех этапах жизненного цикла вируса [169]. С другой стороны, в

опытах A.C. Codo et al. обработка моноцитов ингибитором пролилгидроксилазы того же класса, молидустатом, повышала уровни РНК SARS-CoV-2 зависимым от HIF-1 α образом [127]. В исследовании, основанном на секвенировании РНК и анализе клинических образцов пациентов с COVID-19, M. Tian et al. выявили экспрессию HIF-1 α и провоспалительных цитокинов, причем у пожилых пациентов наблюдались чрезмерные воспалительные реакции и высокая летальность. Авторы предположили, что при заражении SARS-CoV-2 вирусный белок ORF3a индуцирует повреждение митохондрий и выработку активных форм кислорода в митохондриях (Mito-AФК) для активации и стабилизации HIF-1 α , что, в свою очередь, усиливает вирусную инфекцию и усугубляет воспалительные реакции. На клеточных линиях было показано, что индукция HIF-1 α способствует экспрессии воспалительных цитокинов, тогда как ингибирование HIF-1 α подавляет их выработку [156].

Доказано, что гипоксия и HIF играют важную роль в формировании иммунного ответа на вирусную инфекцию, влияя на метаболизм, функцию, дифференцировку и выживание иммунных клеток [294]. Тяжелое течение COVID-19, в отличие от легких случаев, характеризуется особым иммунотипом: преобладанием провоспалительного подтипа макрофагов, критическим снижением соотношения регуляторных Т-клеток (Treg) и Т-хелперов 17 типа (Th17) (Treg/Th17), дисфункцией дендритных клеток, цитокиновым штормом [113, 288].

В легких пациентов с тяжелым течением COVID-19 преобладают воспалительные макрофаги фенотипа M1, для которых характерны повышенные уровни экспрессии HIF-1 α и провоспалительных цитокинов, продукция активных форм кислорода и азота, что ведет к неконтролируемому деструктивному воспалению легочной ткани [168]. HIF-1 α связывается с транскрипционным фактором FOXP3 из семейства FOX-белков и способствует его деградации, что приводит к ингибированию дифференцировки регуляторных Т-клеток, продуцирующих противовоспалительные цитокины (IL-4, IL-10 и TGF- β). В то же время обнаружено, что при гипоксии под действием HIF-1 α усиливается

дифференцировка Th17-клеток, вырабатывающих провоспалительный IL-17 [158]. Активация Th17-клеток играет роль в рекрутировании нейтрофилов при COVID-19-ассоциированном «цитокиновом шторме» [332]. При воспалительной гипоксии HIF-1 α выступает в качестве ключевого транскрипционного фактора, регулирующего адаптацию дендритных клеток, которые являются мощными индукторами воспалительной реакции [168].

В тяжелых случаях COVID-19 активация HIF-1 α может привести к молниеносному развитию цитокинового шторма в результате активации иммунных клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, дендритные и тучные клетки, индуцируя выработку этими клетками большого количества провоспалительных цитокинов, вызывая высвобождение активных форм кислорода, протеаз и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек [334]. Профиль цитокинов у тяжелых пациентов с COVID-19, которые нуждались в интенсивной терапии, отличался более высокими уровнями IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-2, IL-7, IL-10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), индуцируемого интерфероном- γ белка 10 (IP10), MCP-1 по сравнению с пациентами с более легким течением заболевания [90]. Инфицированные SARS-CoV-2 эпителиальные клетки легких продуцируют IFN- α/β под контролем HIF-1 α -сигналинга. Активация рецепторов IFN- α/β моноклеарных макрофагов вызывает выработку хемоаттрактантов, рекрутируя следующий пул макрофагов, продуцирующих ключевые медиаторы цитокинового шторма – TNF α , IL-6 и IL-1 β . Повреждение тканей привлекает нейтрофилы, которые накапливаются в микроциркуляторном русле легких, альвеолах и интерстиции. Все больше доказательств того, что при участии HIF-1 α происходит формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек, состоящих из ДНК, гистонов, биологически активных белков, активных форм кислорода, играющих решающую роль в патогенезе внутрисосудистого тромбоза и полиорганной недостаточности при COVID-19 [155]. Нарушение апоптоза и элиминации нейтрофилов при гипоксии происходит опосредовано через HIF-1 α –Nf- κ B-сигналинг и при участии макрофагального воспалительного белка 1 α (MIP1 α). Таким образом, обосновано

предположение, что активация HIF-1 α включена не только в генез цитокинового шторма, но и в нарушение апоптоза нейтрофилов при SARS-CoV-2-ОРДС. Отличительной особенностью COVID-19 является то, что инфицированные вирусом макрофаги и дендритные клетки замедленно продуцируют повышенные уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов, что может быть одной из причин длительного течения заболевания [334].

Роль HIF-1 α в регуляции экспрессии цитокинов противоречива и зависит от различных условий. Гипоксия и HIF-1 α могут влиять на опосредованную цитокинами воспалительную реакцию, либо стимулируя, либо подавляя ее. Стабилизация HIF-1 α в условиях тканевой гипоксии может вызвать или усилить цитокиновый шторм, ввиду, например, транскрипционной активации и накопления VEGF. Как известно, эндотелиальные клетки играют важную роль в случае тяжелого течения COVID-19. Миграция циркулирующих иммунокомпетентных клеток в ткани определяется рядом адгезивных молекул и хемоаттрактантов, вырабатываемых эндотелиальными клетками, а также повышенной проницаемостью сосудов [107]. Вместе с тем, есть данные, свидетельствующие о том, что за счет стабилизации HIF-1 α может быть достигнуто снижение экспрессии провоспалительных цитокинов. В культуре эпителиальных клеток бронхов человека воздействие гипоксии или введение ингибитора пролилгидроксилазы значительно снижало экспрессию медиаторов воспаления IL-6 и IP10 в ответ на лиганды toll-подобных рецепторов. Нокдаун гена HIF-1 α , напротив, приводил к увеличению экспрессии медиаторов воспаления. На этом основании было высказано предположение, что гипоксия подавляет врожденный иммунный ответ HIF-1 α -зависимым путем. Одним из возможных механизмов противовоспалительного действия HIF-1 α является активация аденозинового рецепторзависимого пути. Внеклеточный АТФ, как элемент DAMP, сигнализирует о повреждении или гибели клеток и служит мощным активатором воспаления. Аденозин, напротив, обладает выраженным рецептор-опосредованным противовоспалительным действием [261]. Опосредованное HIF-1 α переключение на анаэробный гликолиз способствует

накоплению аденозина и защите жизненно важных органов от повреждения гиперактивными иммунными клетками.

HIF-1 α , может рассматриваться как мишень терапевтического воздействия при COVID-19. В качестве терапевтической стратегии обсуждается применение ингибиторов HIF-1 α . Стилбеноид ресвератрол, полифенольный флавоноид кверцетин, циклогексимид в гипоксических условиях подавляют накопление HIF-1 α и экспрессию белка HIF-1 α [168, 260].

Отмеченый положительный эффект антиоксидантов в терапии НКИ опосредуется не только через снижение экспрессии VEGF, восстановление гомеостаза сурфактанта, но и стабилизацию экспрессии HIF-1 α и стимулируемую им продукцию цитокинов и образование нейтрофильных внеклеточных ловушек [210]. Признанными супрессорами HIF-1 α являются перфторуглероды, используемые в качестве переносчика кислорода [163]. Применение мелатонина (нейрогормон шишковидной железы) у больных COVID-19 приводило к уменьшению повреждения легких и тяжести заболевания. Одни авторы связывают наблюдаемый терапевтический эффект мелатонина с прямым подавлением активности молекулы HIF-1 α или удалением активных форм кислорода, стабилизирующих HIF-1 α [215]. Высказывается противоположное мнение, что положительные эффекты мелатонина в лечении COVID-19 связаны не с подавлением, а с активацией HIF-1 α вследствие ингибирования мелатонином фермента пролилгидроксилазы [216]. Полезный эффект активации и стабилизации HIF-1 α под действием ингибиторов HIF-пролилгидроксилазы класса роксадустата наглядно проявился в снижении экспрессии ACE-2 и подавлении SARS-CoV-2-инфицирования клеток альвеолярного эпителия, что позволяет рассматривать потенциальное терапевтическое и профилактическое применение этих препаратов [169]. В качестве нефармакологического метода профилактики заражения SARS-CoV-2 и облегчения патологических последствий COVID-19 предложена гипотеза гипоксического кондиционирования (проведение кратковременных профилактических сеансов гипоксии), основанная на эффекте активации HIF-1 α -сигнального пути для снижения тяжести заболевания и

улучшения функции жизненно важных органов у пациентов с COVID-19 [166].

Широко обсуждается вопрос об использовании HIF-1 α в качестве биологического маркера тяжести и прогноза заболевания.

В ряде исследований на достаточно большом клиническом материале подтверждена гипотеза о том, что в развитии SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии важную роль играет сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов [109]. Ключевая роль отводится провоспалительному цитокину с плейотропным действием – IL-6, секретируемому активированными моноцитами и макрофагами. IL-6 запускает множественные иммунные реакции, а повышенный уровень IL-6 в сыворотке крови может указывать на тяжесть заболевания и неблагоприятный прогноз [220, 271, 317]. Доказана связь между содержанием IL-6 в сыворотке крови, тяжестью заболевания и смертностью пациентов с COVID-19 тяжелой формы [187, 280, 316].

Уровень IL-6 в крови, измеренный при поступлении в стационар, оказался существенно выше среди умерших пациентов с COVID-19 по сравнению с таковым у выздоровевших [203]. В сыворотке крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, отмечены повышенные уровни IL-6 и растворимого рецептора IL-6 (IL-6R), а эндотелиальные клетки альвеолярных капилляров проявляли выраженную иммунореактивность к IL-6 [109]. Спайковый белок вируса активирует сигнальный каскад, опосредованный рецептором Ang-II типа 1 (AT1) и регуляторными молекулами транскрипции NF- κ B и AP-1/c-Fos, что увеличивает высвобождение клетками IL-6 [278]. Повышенная сигнализация рецептора Ang-I также оказывала влияние на высвобождение внеклеточного растворимого IL-6R путем индукции протеазы ADAM-17 [278]. Высокие исходные уровни IL-6 у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной ТБП были тесно связаны с повреждением легких, выявляемым по данным компьютерной томографии, необходимостью ИВЛ, низким насыщением крови кислородом и увеличением содержания других маркеров воспаления, включая СРБ, ферритин, ЛДГ и D-димер [187, 316].

По мнению M. Kumar и S. Al Khodor, выявление на 2-й неделе заболевания

COVID-19 высокого уровня IL-6 следует расценивать как предиктор прогрессирования патологического процесса и интерстициальной пневмонии [198]. W. Sayah et al. показали, что IL-6 был наиболее точным биомаркером воспаления, при этом рассчитаны пороговые значения IL-6 для выявления тяжелых и фатальных форм COVID-19 [187]. Пороговое значение IL-6 42 пг/мл позволило классифицировать состояние >90% пациентов (n=153) как тяжелое, а при значении 83 пг/мл с высокой вероятностью предсказывалось наступление фатального исхода в среднем через 3 дня [187]. Исходные значения IL-6 >30 пг/мл свидетельствовали о необходимости ИВЛ [176]. В другом исследовании повышение исходного уровня IL-6 в плазме крови >150 пг/мл служило предиктором наихудшего исхода заболевания [56]. По данным метаанализа средних концентраций IL-6 показано, что уровень цитокина был почти в 3 раза выше у пациентов с ТВП, обусловленной COVID-19, по сравнению с таковым при неосложненном течении болезни. Однако в этих исследованиях не удалось сопоставить конкретные уровни IL-6 с определенным вариантом течения и исхода заболевания (ОРДС, госпитализация в ОРИТ, смерть) [98]. S.P. Smieszek et al. пытались определить влияние исходных концентраций IL-6 на смертность у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19, а также изучить генетические варианты, влияющие на исходные уровни IL-6 [56]. Содержание IL-6 в плазме крови определяется экспрессией полиморфных локусов гена IL-6, ассоциированных с пневмонией, rs1800795 и rs2228145. Среди тяжелобольных пациентов с COVID-19 (n=100) отмечена значительно более высокая экспрессия гена IL-6 по сравнению с таковой у лиц контрольной популяции (n=324), что коррелировало с ТВП и высоким уровнем смертности [56, 182].

При сочетании повышенного уровня IL-6 и высокого уровня глюкозы в сыворотке крови выявлялись пациенты с наибольшим риском летального исхода [56]. Исходная оценка уровня IL-6 может использоваться для стратификации популяции пациентов, участвующих в клинических исследованиях. По данным метаанализа результатов исследований случаев COVID-19 (n=6212) выявлено значительное повышение концентраций IL-6 и IL-10 в крови у пациентов при

тяжелом течении заболевания [84]. Исследование мексиканских врачей показало, что среди широкого спектра изученных цитокинов у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией именно высокие уровни IL-6 и IL-10 служили показанием для ИВЛ, при этом прогнозировалась высокая летальность [224]. По результатам исследования Н. Han et al. с использованием ряда маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 (n=102) также подтвердилось значение IL-6 и IL-10 как прогностических показателей для быстрой диагностики высокого риска ухудшения течения заболевания [254]. При применении искусственного интеллекта (моделей машинного обучения) для дифференциации пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, находящихся в критическом и некритическом состоянии, выявлено, что IL-10 и IL-6 являются наиболее важными показателями для прогнозирования тяжести заболевания [39]. Отмечено также последовательное увеличение уровней IL-6, IL-10 и MCP-1 по мере утяжеления состояния пациентов от легкого до тяжелого и критического [202]. Пока не доказано, могут ли исходные уровни IL-6 предсказывать ответ организма на лечение [316]. Уровень IL-6 снижался после лечения SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии противовирусными, антибактериальными препаратами и глюкокортикостероидами (ГКС) [316], но значительно возрастал на фоне таргетной терапии антагонистами рецептора IL-6 [11]. Блокада мембранных и растворимых рецепторов IL-6 позволяет предотвратить развитие IL-6-ассоциированного провоспалительного каскада в клетке, но приводит к росту его сывороточной концентрации [11, 175].

При применении моноклонального антитела к рецепторам IL-6 тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 средней тяжести, осложненным двусторонней полисегментарной пневмонией, улучшалась клиническая картина, снижалось потребление кислорода и концентрация белков острой фазы [11, 125].

При этом содержание самого IL-6 значительно возрастало, отмечалось снижение уровней противовоспалительного IL-10, сывороточных иммуноглобулинов А и G, что являлось отражением дисрегуляторных процессов, развивающихся в иммунной системе после ингибирования рецепторов IL-6 [11,

110].

При применении блокаторов рецепторов IL-6 у пациентов ОРИТ (n=120) с поражением легочной ткани >25% не снижался риск необходимости в ИВЛ и наступления летального исхода, но среди выживших срок госпитализации уменьшался в среднем на 3 дня [28].

В ряде исследований было показано, что повышенный уровень IL-6 можно использовать в качестве предиктора неэффективности лечения и риска летального исхода. Он был ассоциирован с более высоким риском 30-дневной смертности (чувствительность 84% и специфичность 87%), и коррелировал с показателями клинической тяжести, оцениваемыми по специальным шкалам (индекс тяжести пневмонии [PSI], CURB 65 и MEWS (Modified Early Warning Score)). Несмотря на очевидное преимущество IL-6 перед СРБ и ПКТ, которое заключается в немедленной реакции на инфекцию и большей чувствительности к локализованной инфекции (например, выпоту), необходимо помнить, что этот пироген (IL-6) имеет очень короткий период полураспада и может быстро снижаться до момента клинической манифестации заболевания. Кроме того, специфичность биомаркера не идеальна. Он повышается при различных воспалительных синдромах и широком спектре патологических состояний, включая множественную миелому, болезнь Кастлемана и ревматоидный артрит [193]. Таким образом, IL-6 представляет определенный интерес с точки зрения применения в качестве маркера тяжести течения и прогноза заболевания. Учитывая его свойства, актуален дальнейший поиск эффективных прогностических комбинаций с другими биомаркерами и исследование его исходного уровня, как маркера, предсказывающего ответ организма на лечение.

В качестве маркера эндотелиальной дисфункции все чаще рассматривается моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (monocyte chemoattractant protein-1 или C-Motif ligand 2, MCP-1/CCL2). Он является мощным фактором хемотаксиса моноцитов, Т-клеток памяти и дендритных клеток к фокусам воспаления и продуцируется при повреждении тканей или внедрении инфекции. MCP-1 вызывает миграцию лейкоцитов в зону воспаления, является

фактором, поддерживающим системный воспалительный процесс. Индукторами его выработки являются провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-4, IL-6), фактор некроза опухоли α (TNF α), интерферон (IFN) γ , бактериальные липополисахариды, HIF-1 α . Уровень MCP-1 в плазме прямо коррелирует с индексом тяжести ВнП [159, 160, 281].

Согласно результатам одноцентрового обсервационного аналитического исследования, выполненного Xueyan Xi et al., повышение уровня MCP-1 наблюдалось у всех пациентов с COVID-19 как при тяжелом ($296,7 \pm 128$ пг/мл), так и при легком течении заболевания ($215,9 \pm 67,4$ пг/мл) по сравнению с группой здорового контроля ($36,2 \pm 6,7$ пг/мл; $p < 0,01$) [159].

Среди пациентов в критическом состоянии при определении уровня MCP-1 наиболее точно прогнозировались продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ [202]. По наблюдениям Н. Chen et al., повышенная экспрессия MCP-1 в легочной ткани коррелировала с тяжестью заболевания и развитием ОРДС [275].

К другим наиболее часто используемым маркерам можно отнести ПСП и D-димер. ПСП известен, как надежный маркер для определения тяжести пневмонии, сепсиса и эффективности проводимой терапии. При развитии системных инфекций уровень ПСП повышается раньше, чем прокальцитонин, СРБ, IL-6 и IL-10. Высокий уровень ПСП является показателем активной инфекционной патологии и отражает степень тяжести пневмонии. Быстро и адекватно изменяется в зависимости от эффективности терапии, а сохранение высокого уровня ПСП на фоне проводимой антибактериальной терапии свидетельствует о ее недостаточной эффективности [31, 201]. Выявлена значительная корреляция между уровнем ПСП в сыворотке крови и уровнями ПКТ, СРБ и лактата, индексом тяжести пневмонии и оценкой риска системной дисфункции (шкала быстрой оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (quick Sequential Organ Failure Assessment – qSOFA)) [247, 255].

Уже при поступлении в стационар на основании показателя ПСП в крови можно прогнозировать риск развития ОРДС и клинический исход пневмонии, что

позволяет врачам не только выявлять пациентов, нуждающихся в кислородной поддержке и интенсивной терапии, но и определять стратегию лечения [179, 248, 282, 287].

У пациентов, госпитализированных по поводу пневмонии, исходная концентрация ПСП с пороговым значением 470 или 717 пг/мл в плазме крови [179, 256], независимо от этиологии пневмонии, с высокой вероятностью являлась предиктором 30-дневной смертности. Высокий уровень ПСП является признаком активного инфекционного процесса, ТВнП и недостаточной эффективности предшествующей антибактериальной терапии [156, 179, 201, 247, 248, 249, 250, 255, 256].

По результатам многоцентрового ретроспективного исследования показано, что у пациентов (n=202) с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией концентрация ПСП >775 пг/мл была связана с госпитальной летальностью (специфичность – 80%, чувствительность – 73%) [247]. Пациенты, у которых показатели пресепсина превышали 250 пг/мл (пороговое значение для стратификации риска), оставались в ОРИТ значительно дольше (медиана – 17 дней; $p < 0,001$) по сравнению с лицами, у которых отмечались более низкие значения (медиана – 10 дней) [250]. Содержание пресепсина в крови увеличивалось параллельно с клиническим ухудшением с 737 пг/мл – у пациентов с легкой формой COVID-19 до 1234 пг/мл – при тяжелом заболевании и до 3029 пг/мл – у пациентов в критическом состоянии [201]. В исследовании H. Domi et al. показатели ПСП, IL-6 и СРБ были снижены в острой фазе течения COVID-19 после поступления в стационар, но возрастали на 5-7-й день у пациентов с последующим летальным исходом (уровень ПСП >500 пг/мл) по сравнению с таковыми показателями при благоприятном течении [287].

D-димер является продуктом деградации фибрина и его уровни в крови отражают патологическую роль коагуляции и фибринолиза в развитии острого повреждения легких. При ВнП повышенные уровни D-димера напрямую коррелируют с тяжестью состояния и связаны с высоким риском смертности [243]. Однако на достоверность результата значительное влияние оказывает

сочетание ВнП и ТЭЛА [193, 241].

Кат G, один из основных протеолитических ферментов иммунной системы, синтезируется большинством иммуноцитов в двух формах: секреторной (полиморфноядерные нейтрофилы, тучные клетки) и в виде внутриклеточного белка (антигенпредставляющие клетки).

Катепсин G, ассоциированный с мембраной нейтрофилов, способствует повышению уровней Ang-II ввиду своих ангиотензинпревращающих свойств, тем самым влияя на сосудистую проницаемость и иммуновоспалительные реакции [308, 310].

По результатам исследования, включавшего 121 пациента с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких различной степени тяжести в Республике Крым, выявлено достоверное повышение уровня Кат G наряду с уровнями ферритина и СРБ, находящееся в прямой зависимости от степени тяжести течения заболевания. Наибольший уровень регистрировали у пациентов с летальным исходом. Выявлена положительная корреляция между концентрациями Катепсина G и ферритина ($r=0,260$; $p<0,05$). Данная взаимосвязь сохранялась в подгруппах пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением ($r=0,427$; $p<0,05$) и с летальным исходом ($r=0,208$; $p<0,05$). Кроме того, содержание Кат G положительно коррелировало с количеством нейтрофилов в периферической крови ($r=0,399$; $p<0,05$), причем наиболее сильная связь наблюдалась в группах тяжелого течения ($r=0,439$; $p<0,05$) и летального исхода ($r=0,637$; $p<0,05$) [17].

В опубликованных исследованиях обсуждается значение Кат G как одного из факторов, способствующих развитию острого повреждения легких при ОРДС [279]. Повышенный уровень Кат G в эндотрахеальных аспиратах у больных с SARS-CoV-2-ассоциированным ОРДС зафиксирован в исследовании S. Seren et al. [257]. Способность Кат G влиять на систему гемостаза может быть значима при COVID-19, учитывая протромботическую направленность изменений при данной инфекции.

Важными предикторами развития тяжелых осложнений и неблагоприятного исхода SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии могут быть маркеры

эндотелиальной дисфункции и нарушения целостности легочного эндотелия [69, 258]. Легочный эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, коагуляции, сосудистой проницаемости и воспалительных реакциях. При нарушении этих строго регулируемых процессов может увеличиваться риск заболеваемости и смертности. В образцах легочной ткани, взятых посмертно у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной ТБП (n=19), были определены повышенные уровни экспрессии молекулы клеточной адгезии ICAM-1, фактора Виллебранда и VEGFR-2 или KDR, участвующего в механизме контроля ангиогенеза [69]. VEGFR-2 продуцируется эндотелиальными клетками кровеносных и лимфатических сосудов. Рецептор присутствует в эндотелиальных и периваскулярных клетках капилляров, в тонкой пластине семенных канальцев, клетках Лейдига и клетках Сертоли. Повышение экспрессии VEGFR-2 может свидетельствовать о компенсаторном ангиогенезе, отмеченном у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести [104, 258]. В плазме крови у больных с тяжелой формой НКИ сосудистые маркеры активации и повреждения эндотелия коррелировали с высокими уровнями циркулирующих маркеров воспаления – IL-6, IL-8, MCP-1 и TNF- α [69]. При использовании биоинформационных инструментов выявлен однонуклеотидный полиморфизм в гене VEGFR-2, предсказанный как вредоносный [190]. Высказано предположение, что снижение функции VEGFR-2 из-за полиморфизма rs1870377 может быть связано с прогрессированием SARS-CoV-2-ассоциированного инфекционного процесса.

ACE-2 продуцируется различными клетками, среди которых: эндотелиальные, клетки желчных протоков, некоторые группы гепатоцитов, клетки кишечника, альвеолярные эпителиальные клетки первого и второго типа в лёгких, эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта, моноциты (субпопуляция CD14+CD16), энтероциты тонкого кишечника, артериальные и венозные эндотелиальные клетки. ACE-2 присутствует в различных тканях и клетках организма человека. Экспрессия mACE-2 наблюдается в эндотелиальных клетках и перицитах кровеносных сосудов, кардиомиоцитах в ткани сердца. ACE-2 также присутствует в эпителиальных клетках носа, рта и лёгких. В лёгких его особенно

много на пневмоцитах второго типа.

Несмотря на значимость ACE-2 и Ang-II в процессах развития и прогрессирования COVID-19, информация об их уровнях в крови пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией и их статусе как потенциальных прогностических биомаркеров довольно скудна.

N. Díaz-Troyano et al. при оценке прогностической ценности растворимого ACE-2 в сравнении с известными маркерами воспаления и повреждения тканей (в т.ч. СРБ и IL-6) у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией (n=850) сделано заключение об ограниченной клинической полезности растворимого ACE-2 в качестве нового биомаркера тяжести заболевания и риска госпитализации, необходимости дальнейшего его изучения [290].

Пневмония, осложняющая течение COVID-19, помимо выраженной воспалительной реакции, сопровождается ремоделированием внеклеточного матрикса и массивным повреждением легочной ткани, определенную роль в котором играют матриксные металлопротеиназы (MMP) [142, 151].

Одним из наиболее изученных ферментов в семействе MMP является MMP-9, основными субстратами деградации которой служат компоненты базальных мембран – коллаген IV типа и эластин. В физиологических условиях MMP-9 экспрессируется на низком уровне, но при воспалительных заболеваниях легких экспрессия и содержание фермента в крови значительно возрастают. Основными продуцентами являются активированные иммунные и неиммунные клетки в участках воспаления, включая эпителиальные клетки, фибробласты, кератиноциты, остеобласты, дендритные клетки, макрофаги, гранулоциты и Т-клетки. В рамках действия нейтрофилов MMP-9 участвует в разрушении структур внеклеточного матрикса, активации IL-1 β (лейкоцитарный пироген, фактор активации лимфоцитов) и расщеплении хемокинов. По данным исследования с использованием геномного анализа выявлено изменение в гене MMP-9 и его повышенная экспрессия при COVID-19 [194, 211].

При скрининге 66 растворимых биомаркеров у пациентов с COVID-19 (n=175) от легкой / умеренной до критической степени тяжести показана связь

между повышением уровня MMP-9 и смертностью [52]. В 1-е сутки пребывания пациентов в ОРИТ содержание MMP-9 в плазме крови на 195,4% превышало аналогичный показатель в контрольной группе [218]. При этом уровни MMP-9 не зависели от сопутствующих заболеваний, таких как гипертония или ожирение, и приема ГКС или ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). По мнению C.D. Avila-Mesquita et al., показатель MMP-9 служил лучшим предиктором смертности пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной ТБП, чем оценка состояния с помощью диагностических шкал SAPS3 (Simplified Acute Physiology Score 3) и SOFA [218]. По результатам другого исследования, у пациентов (n=108) с COVID-19 различной тяжести при поступлении в стационар содержание MMP-9 в сыворотке крови было повышено, но не коррелировало с тяжестью заболевания и продолжало нарастать в 1-ю неделю госпитализации, особенно у пациентов с последующим летальным исходом [213, 238].

Выявлена сильная корреляция сывороточных уровней MMP-9 и IL-6 [213]. Высокие уровни MMP-9, регистрируемые у пациентов с COVID-19 при госпитализации, наряду с низким индексом оксигенации (соотношение показателей парциального давления кислорода и фракции вдыхаемого кислорода), высокой вирусной нагрузкой и низким уровнем антител, были связаны с худшим исходом [237]. Повышенный уровень MMP-9 в плазме крови у пациентов с COVID-19 тяжелой формы прямо коррелировал с показателем индекса оксигенации и рекомендован в качестве раннего маркера дыхательной недостаточности [120, 218]. В сочетании с другими параметрами (высокая вирусная нагрузка и слабый ответ антител) уровень MMP-9 был связан с персистирующей легочной патологией после перенесенной коронавирусной инфекции [237]. Активность MMP-9 определяется соотношением экспрессии MMP-9 и специфического тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (MMP-9 / TIMP-1). I. Duda et al. определено содержание MMP-9 и TIMP-1 в плазме крови тяжелобольных пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией на 1-3-й и 7-й дни госпитализации [238]. В течение первых 3 дней никаких изменений в значениях MMP-9 и TIMP-1 не наблюдалось, и только на 7-й день отмечено

значительное повышение уровня MMP-9 у умерших в дальнейшем пациентов. MMP-9 и TIMP-1 могут служить маркерами тяжести воспаления и повреждения легочной ткани, а соотношение MMP-9 / TIMP-1 может быть использовано для оценки дисбаланса между синтезом и ингибированием MMP-9 в динамике заболевания [52].

Кроме того, соотношение MMP-9 / TIMP-1 было более сильным предиктором 28-дневной летальности по сравнению с прогнозом, основанным на показателях шкалы APACHE для оценки тяжести заболевания [238].

В ряде работ в качестве потенциального маркера повреждения альвеолоцитов 2-го типа и структуры аэрогематического барьера предлагалось определять уровень SP-D в крови больных с ОРДС и интерстициальными заболеваниями легких [88, 117, 124, 126, 177, 228].

Учитывая, что сурфактантные белки синтезируются в альвеолоцитах 2-го типа, которые экспрессируют рецептор ACE-2, являющийся целевым для SARS CoV 2, можно предположить изменение уровня SP-D в зависимости от тяжести и прогноза пневмонии, ассоциированной с COVID-19, и возможности его использования для оценки эффективности сурфактант-терапии. В ряде отечественных и зарубежных работ SP-D рассматривается как потенциальный биомаркер и регулятор локального и системного воспаления при заболеваниях легких. Контроль его уровня в сыворотке при ВнП может отражать не только тяжесть заболевания, но и адекватность комбинированной терапии [269, 283, 284].

Высокие уровни SP-D в первые 48 часов после поступления в ОРИТ могут служить диагностическим маркером развития ОРДС. В исследовании J. Park et al. отмечалось, что уровни SP-D в плазме крови были выше у пациентов с ОРДС [медиана 20,8 нг/мл (межквартильный размах [IQR]: 12,7-38,4); среднее $26,9 \pm 19,3$ нг/мл] по сравнению с пациентами без ОРДС [медиана 7,9 нг/мл (IQR: 4,0-17,0); среднее $13,8 \pm 17,2$ нг/мл] ($p < 0,01$). Для пациентов с ОРДС были характерны более неблагоприятные исходы, чем для лиц без данного синдрома, что выражалось в увеличении продолжительности пребывания в ОРИТ [медиана 8,0 дней (IQR: 5,0-15,0) против 3,0 дней (IQR: 2,0-6,0); $p < 0,001$], более высокой летальности в ОРИТ

(18% против 8%; $p < 0,01$) и госпитальной летальности (36% против 14%; $p < 0,001$) [240].

SP-D в комбинации с другими биомаркерами, например, Ангиопозтином-2, были рассмотрены в качестве прогностических факторов, позволяющих стратифицировать пациентов с COVID-19 и на ранних этапах прогнозировать тяжесть течения заболевания. Полученные данные могут иметь значение для инициации превентивной терапии на ранней стадии заболевания [50].

Дальнейший поиск прогностических биомаркеров продолжается в настоящее время. Предметом обсуждения стали такие биомаркеры как моноцитарный человеческий лейкоцитарный антиген-DR (mHLA-DR), который является молекулой главного комплекса гистосовместимости II; ряд гормонов и прогормонов: проадреномедуллин (pro-ADM), предсердный натрийуретический пептид/ про-предсердный натрийуретический пептид (ANP/pro-ANP) и копептин или про-аргинин-вазопрессин (pro-AVP). Отмечено, что количество Pro-ADM, увеличивается при сепсисе и гипоксемии, оказывая противовоспалительное действие на клетки бронхиального эпителия и гладкие мышцы дыхательных путей. Уровни ANP во время сепсиса быстро увеличиваются, в основном в ответ на провоспалительные факторы, такие как IL-6. Ряд стабильных предшественников прогормонов (MR-pro-ANP, CT-pro-AVP) имеет прогностическое преимущество по сравнению с ПКТ, СРБ, шкалой CRB-65 [57, 193]. К числу перспективных, но требующих дальнейшего исследования в качестве биомаркеров относят рецептор нейтрофилов CD64, который демонстрирует высокую стабильность в образцах крови (более 30 ч.), а скорость и простота анализа предполагают высокий потенциал его практического использования [136, 193].

Таким образом, поиск молекулярных факторов воспаления, иммунного ответа организма, эндотелиальной дисфункции, которые можно было бы использовать в качестве биологических маркеров для стратификации пациентов по степени риска развития тяжелого течения и неблагоприятного исхода ВнП, в том числе, обусловленной COVID-19, продолжается. Однако их применение в

клинической практике пока ограничено из-за противоречивости и недостатка данных.

1.4 ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ, ФЕНОТИПЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19

Почти у всех пациентов с COVID-19, поступавших в ОРИТ, пневмония осложнялась ОРДС [54], в отличие от бактериальной (пневмококковой) пневмонии, при которой частота развития ОРДС составляла около 30% [46, 132].

Это объясняется различными факторами вирулентности, воспалительным ответом и их взаимодействием, недостаточной тканевой устойчивостью. Повреждение легких обусловлено в первую очередь нейтрофил-зависимым и тромбоцит-зависимым нарушением/травмированием эндотелиальных и эпителиальных барьеров легких. Патофизиология ОРДС включает богатый белками двусторонний отек легких, который приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных соотношений. По данным ряда исследований смертность от ОРДС в ОРИТ и на отделениях может достигать 35,3% (95% ДИ, 33,3-37,2%) и 40,0% (95% ДИ, 38,1-42,1%) соответственно [132]. Для ОРДС при COVID-19 показатель колебался от 26% до 61,5%, а у пациентов на ИВЛ варьировал от 65,7% до 94% [269]. Однако патофизиология повреждения легких при COVID-19 не ограничивается гипотезами воспаления и микротромботическими осложнениями. В одном из исследований, включавшем 39 пациентов с ОРДС ассоциированным с COVID-19, было показано, что гипервоспалительный фенотип у пациентов с SARS-CoV2 встречается реже, чем в нековидных когортах, но протекает тяжелее [252]. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с сохраненным спонтанным дыханием, помимо биохимических, существуют и механические причины, способствующие прогрессированию легочного повреждения. В частности, инспираторное усилие (inspiratory effort) может иметь решающее значение в формировании фенотипов поражения легких при COVID-19 [293].

В результате наблюдения за пациентами с ковидной пневмонией, был

сделан вывод, что различные варианты проявления и течения заболевания, наблюдаемые в клинике, зависят от трех факторов: (1) вирусная нагрузка, ответ организма, физиологический резерв, наличие сопутствующей и фоновой патологии (степень ее компенсации); (2) респираторный ответ пациента на гипоксемию; (3) время, прошедшее между началом заболевания и поступлением в больницу. В результате взаимодействия между этими факторами, пациентов, находящихся на ИВЛ, можно разделить на 2 основных «фенотипа»:

1. Тип «L», «не-ОРДС», характеризующийся низким эластансом (т.е. высоким комплаенсом), низким вентиляционно-перфузионным соотношением, низким весом и низкой рекрутабельностью легких.

2. Тип «H», «ОРДС», характеризующийся высоким эластансом (т.е. низким комплаенсом), высоким шунтом справа налево, большим весом легких и высокой рекрутабельностью [106, 208].

Тип «L», по-видимому, является наиболее распространенным паттерном и характеризуется диссоциацией между механическими характеристиками дыхательной системы и тяжестью гипоксемии. У таких пациентов может не быть выраженной одышки, уменьшения глубины дыхания, признаков респираторного дистресса или вовлечения в процесс дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры (например, отсутствие фазового сокращения грудино-ключично-сосцевидной мышцы). Больной может легко переносить сниженные показатели оксигенации.

Повреждение органов при гипоксемии зависит не только от абсолютных значений PaO_2 , но также от сердечного выброса и тканевой экстракции кислорода, которые на начальных этапах компенсаторно увеличиваются.

Лучевым паттерном у пациентов с данным фенотипом является «матовое стекло» с преимущественно субплевральным расположением; легкие увеличены в массе незначительно; комплаенс (податливость легочной ткани) сохранен [103]; наблюдается низкое вентиляционно-перфузионное соотношение (VA/Q) ввиду исключения механизма гипоксической вазоконстрикции [236].

В тактике ведения пациентов с L фенотипом, придерживаются

использования более консервативной стратегии респираторной поддержки, избегая ранней интубации (даже при нарушенных уровнях оксигенации), и более широкого применения НИВЛ.

Второй вариант фенотипа (фенотип Н), встречается примерно у 20% пациентов с пневмонией SARS-CoV-2 [106, 146, 199, 208] и ОРДС, соответствующему Берлинским критериям [47].

Тип «Н» демонстрирует типичные черты ОРДС с наличием двусторонних консолидаций по результатам радиологических методов исследования, сниженного комплайенса и значительным увеличением массы легких [103, 367].

Тактика респираторной поддержки больного с «Н» фенотипом ОРДС предусматривает максимально раннюю интубацию трахеи и проведения инвазивной ИВЛ [143].

Описанные фенотипы являются двумя крайними проявлениями ОРДС при COVID-19. Прогрессирование легочного повреждения приводит к формированию обширного фибротического поражения [151]. Происходящие структурные и анатомические изменения легочной паренхимы способствуют значительным нарушениям механики дыхания с необходимостью особого подбора режима и параметров механической вентиляции [327]. Учитывая особые механические свойства фиброзированных легких, ряд ученых предлагает еще один связанный с COVID-19 фенотип – «фиброзный», «тип F». Он характеризуется фиброзом на МСКТ, особенностями, связанными с механической хрупкостью легких, функциональными нарушениями, возникающими в результате статического напряжения [293].

Фенотипы COVID-19 могут трансформироваться из одного варианта в другой, что обусловлено с одной стороны агрессивной воспалительной реакцией на инфекцию SARS-CoV-2, с другой – физическими механизмами, приводимыми в действие растяжением легких. Вирусное поражение легочных клеток может вызвать гипervоспалительную форму запрограммированной гибели клеток (пироптоз) с секрецией цитокинов и хемокинов [40, 320].

У лиц с несбалансированным иммунным ответом этот процесс может

привести к тяжелому местному и системному воспалительному ответу («цитокиновый шторм») [102], активации коагуляции и нескольких прокоагулянтных путей (тромбовоспалению или иммунному тромбозу) [93]. По результатам патологоанатомических исследований, у больных COVID-19 описано образование микроциркуляторных тромбов и эндотелиит [131].

Переход от фенотипа L к фенотипу H может быть обусловлен как механизмами прогрессирования воспаления, накладывающимися на фазу воспалительного ответа хозяина (рекрутирование нейтрофилов в легочную паренхиму с секрецией протеаз и активных форм кислорода, активация Fc-рецепторов иммунных клеток через иммунные комплексы «антитело-вирус»), так и чрезмерным механическим стрессом, действующим на паренхиму легких и подкрепленным самоповреждением (SILI, P-SILI – patient-self-induced lung injury). В свою очередь, у пациентов с фенотипом H активация множественных aberrантных патофизиологических путей в организме хозяина может привести к нарушению механизмов восстановления легких, способствуя процессу фиброзирования и ускоряя перерождение в тип F. Этот процесс можно прогнозировать через структурные изменения в каркасе легких, связанные с дисбалансом между профибротиками (TGF- α , TGF- β , IL-1 β , тромбоцитарный фактор роста) и антифибротическими (простагландин E2, фактор роста кератиноцитов, гепатоцитарный фактор роста) медиаторами [103, 106, 146, 151, 208, 293, 300].

Предупреждение развития и прогрессирования ОРДС, сохранение самостоятельного дыхания у пациентов с ОДН, нуждающихся в респираторной поддержке, имеет множество положительных эффектов, таких как: улучшение оксигенации, предотвращение потери массы и атрофии периферических мышц, что препятствует развитию диафрагмальной дисфункции, уменьшение потребности в медикаментозной седации и снижение частоты возникновения делирия [106, 205, 232, 293]. Патогенетическая терапия, в том числе, с применением экзогенного сурфактанта, направленная на восстановление функции альвеол у больных с ТВнП, может рассматриваться как перспективное

направление предупреждения развития и прогрессирования ОРДС. Однако, многие вопросы, например, о маркерах эффективности лечения, начале и длительности применения препарата, требуют дальнейшего исследования [73, 100, 112, 240, 264, 284, 298, 300, 301, 313].

1.5. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ

Лечение ТВнП включает не только назначение антимикробных препаратов, но и респираторную поддержку. Одной из важнейших задач медикаментозной терапии является восстановление функции альвеол. Еще в начале пандемии COVID-19 была отмечена схожесть по клинике, тяжести, развитию дыхательной недостаточности, между поражением легких, вызванном SARS-CoV-2 и вирусом гриппа А(Н1N1). В большом количестве случаев, развивающаяся при этом тяжелая пневмония осложнялась острым повреждением легких, вплоть до ОРДС [47].

С точки зрения патофизиологии, ОРДС – это воспаление, которое приводит к повышению проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны, т.е. развитию некардиогенного отека легких. Первая волна пандемии COVID-19 сопровождалась острой дискуссией о характере поражения легких: пневмония это или некая пневмопатия, так как морфологическая картина в легких существенно отличалась от бактериального поражения, в основе которого лежит нейтрофильное воспаление. Вирусная пневмония, с преобладанием лимфоцитарного компонента воспаления, наличием гиалиновой ленты, по сути, представляет субстрат ОРДС с морфологической картиной диффузного альвеолярного повреждения.

Исследования, выполненные в период пандемии COVID-19 и эпидемии гриппа А(Н1N1) 2009-2010гг., выявили много сходных характеристик. Сопоставимы были тяжесть развивающейся ВП, вызванной соответствующими патогенами, используемые параметры вентиляции, потребность в респираторной поддержке, динамика бальной оценки шкалы тяжести состояния SOFA [219].

Сходный сценарий развития тяжелых ВП, может предполагать и сходные патофизиологические проблемы. Например, при Hantavirus Pulmonary Syndrome (Хантавирусный легочный синдром), ОРДС развивался в 50% случаев, т.е. с частотой практически аналогичной зарегистрированной при COVID-19 и гриппе А(Н1N1), при лихорадке Денге – у каждого третьего [92], при пневмонии, вызванной вирусом Nipah (о нем все чаще говорят в последние пять лет) – в 81% случаев [119]. Таким образом, вирусы вызывают тяжелые изменения в легких, развитие ВП и ОРДС.

Патофизиологическую основу тяжелой дыхательной недостаточности при ВП составляет значительное повреждение альвеол и сосудов легких [234].

При пневмонии, ассоциированной с COVID-19, важнейшими компонентами являлись повреждение альвеол, эндотелия сосудов, эпителия дыхательных путей, развитие воспаления с большим разнообразием комбинаций цитокиновых каскадов («цитокинового шторма»). Тропностью вируса SARS-CoV-2 к эндотелию, объяснялся непосредственный характер его повреждения патогеном и многочисленные осложнения, связанные с макро- и микротромбозами, характеризовавшие клиническую картину COVID-19. Аналогичные патофизиологические события развивались и при пневмониях иной вирусной этиологии.

Важную роль в развитии морфологических изменений в альвеолах при ОРДС, ассоциированном с тяжелой ВП, играет сурфактант [222].

Сурфактант присутствует во всех альвеолах, покрывая их изнутри. Уменьшая поверхностное натяжение, он обеспечивает поддержание альвеол в раскрытом состоянии, предотвращает их коллапс и коллапс малых дыхательных путей. Защитная функция сурфактанта связана с активацией врожденного иммунитета, через воздействие на определенные рецепторы альвеолярных макрофагов, прежде всего тех, которые определяют ответ на инфекционную агрессию. Сурфактант обладает непрямым противовирусным эффектом. Он ассоциируется со связыванием липопротейна с S2 Spike-белком на поверхности вируса SARS-Cov-2, что приводит к нарушению взаимодействия шипа вируса с

рецептором ACE [164]. Экспериментальные исследования подтверждают снижение вирусной нагрузки при введении сурфактанта.

ОРДС, возникающий при многих вирусных инфекциях, в том числе COVID-19, характеризуется некрозом альвеолоцитов II типа, возникающим вследствие прямого повреждения [94]. Гибель этих многофункциональных клеток, производящих сурфактант, приводит к его значительному снижению. Эффект усиливается воздействием на сурфактант антител к IgA, уровень которых при COVID-19 значительно повышен. Выполненные исследования подтверждают, что при тяжелом повреждении легких при ОРДС количество и функции сурфактанта нарушаются. Уменьшение сурфактанта приводит к увеличению поверхностного натяжения в альвеолах и способствует дестабилизации их состояния. Аналогичные изменения описаны в более ранних исследованиях, изучавших уровень сурфактанта, при других вирусных инфекциях – гриппе A(H1N1), A(H3N2) [112].

При изучении патофизиологических механизмов развития ОРДС при тяжелом повреждении легких при COVID-19, отмечалось их сходство с респираторным дистресс синдромом у недоношенных и новорожденных самого раннего возраста. В неонатологии эти ситуации предусматривают применение строгих протоколов с использованием респираторной поддержки, СРАР-терапии, НИВЛ, экзогенного введения сурфактанта. Учитывая приоритетность механизмов нарушения количественного и качественного (функционального) состава сурфактанта при респираторном дистресс синдроме у новорожденных, и его подобие при вирусном поражении при COVID-19, было принято решение о целесообразности введения экзогенного сурфактанта взрослым больным с ОРДС. У больных с ОРДС или высоким риском его развития, это решило бы проблемы, связанные с нестабильностью альвеол, выраженным воспалением, развивающимся в них, что способствовало бы достижению главной цели - улучшению газообмена, в связи с воздействием на повреждение легких патофизиологическим путем. Идея введения экзогенного сурфактанта при ОРДС обсуждается учеными в течение последних 30 лет. Однако результаты выполненных исследований были неоднозначными. Это

объяснялось существенными различиями в дизайне, подборе групп пациентов, выборе препарата, режима его дозирования и длительности введения [73, 100, 112, 240, 264, 284, 298, 300, 301, 313].

Описанные клинические случаи успешного применения сурфактанта при гриппе A(H1N1), заставили вспомнить о нем в период пандемии COVID-19. Существовавшие протоколы предусматривали последовательное сегментарное введение препарата пациенту, находящемуся на ИВЛ, бронхоскопическим путем через интубационную трубку. Впервые в 2009-2010 гг. в период эпидемии гриппа A(H1N1) появились сообщения о возможности ингаляционного использования сурфактанта, но они не содержали протоколов введения препарата, сведений о типе небулайзера, месте его расположения. Лучшие результаты были получены при ингаляционном введении сурфактанта у беременных, в том числе не интубированных [30].

В период пандемии COVID-19 в 2020 г. появились работы, посвященные сурфактант-терапии больных с тяжелым течением заболевания. Описаны случаи успешного эндобронхиального введения курсурфа у интубированных больных с НКИ. У всех пациентов отмечалось улучшение оксигенации и статического комплайенса легких [299].

В ряде исследований подробно описаны протоколы эндобронхиального введения сурфактанта интубированным больным. Результаты проводимого лечения были неоднозначны, так как основной контингент представляли пациенты с тяжелым течением COVID-19, ОДН, нуждающиеся в ИВЛ, и, как правило, неблагоприятным прогнозом (особенно в первую волну пандемии). В США летальность среди таких пациентов достигала 90%, в Центрах Москвы и Санкт-Петербурга 70-90%. Поэтому представляется целесообразным введение сурфактанта пациентам в более ранние сроки, когда они дышат самостоятельно и не нуждаются в инвазивной респираторной поддержке. При этом использование MESH- или мембранных небулайзеров, обеспечивает поступление в легкие в 3-4 раза больше препарата, чем через струйные небулайзеры. Экспериментальные исследования на животных моделях (свиньи с весом 40-50 кг), которым вводили

через MESH-небулайзер сурфактант, а в группе сравнения – физиологический раствор, показали, что уже через 1,5-2 часа у животных, которым вводили сурфактант, отмечалось улучшение оксигенации, а выполненные морфологические исследования биообразцов легочной ткани демонстрировали вдвое меньший объем изменений, связанных с повреждением альвеол [76].

В 2021 г. появились публикации по использованию ингаляционного сурфактанта у пациентов с тяжелым течением COVID-19 до этапа интубации. Было продемонстрировано уменьшение числа пациентов, которым потребовался перевод на ИВЛ и снижение летальности [15]. Далее было выполнено исследование 65 больных COVID-19, находившихся на НИВЛ. Сурфактант вводили во время процедуры НИВЛ (не снимая маски). Во всех случаях отмечалось улучшение оксигенации, уменьшалась доля пациентов, переводимых в реанимационное отделение, нуждающихся в интубации и ИВЛ, снизилась летальность, длительность проведения НИВЛ и стационарного лечения [5].

Рандомизированное исследование 120 пациентов с COVID-19 и тяжелой пневмонией подтвердило эффективность введения сурфактанта через MESH-небулайзер. В группе больных, получавших сурфактант, длительность необходимой кислородной терапии, была короче на 3 дня и более. Отмечалось более быстрое улучшение показателей оксигенации, меньшее число переводов на ИВЛ, снижение длительности пребывания в стационаре и показателя 28 дневной летальности. Но уровня достоверных отличий изучаемые показатели не достигали [37].

Существующая доказательная база применения сурфактант терапии у больных с тяжелыми ВП показала возможную эффективность ее применения как при эндотрахеальном, так и ингаляционном типе введения. Основными положительными тенденциями стали более быстрое улучшение показателей оксигенации, меньшая длительность использования кислородотерапии, уменьшение доли пациентов, нуждающихся в ИВЛ, снижение 28-дневной летальности.

Таким образом, анализ литературы по изучаемой проблеме позволил сделать

следующие выводы:

1. Исследования, изучающие клинико-функциональные характеристики госпитализированных пациентов с SARS CoV-2 пневмонией, влияющие на исход заболевания в Санкт-Петербурге, малочисленны и разноречивы что требует изучения клинико-демографических характеристик пациентов, госпитализированных в крупный многопрофильный стационар, перепрофилированный для работы с пациентами инфекционного профиля (COVID-19).

2. До настоящего времени не решенным остается вопрос об ассоциации между рядом генных вариантов и клиническими параметрами, тяжестью течения, исходом SARS-CoV-2 пневмонии.

3. Вопрос оценки, прогноза и объективизации тяжести состояния больного при ВнП по-прежнему остается предметом научного поиска.

4. Отсутствуют убедительные данные о комплексе информативных биомаркеров тяжести течения и прогноза заболевания, коррелирующих с ключевыми патогенетическими звеньями патологического процесса, что позволило бы реализовать персонифицированный подход в лечении больных с ТВнП (в частности, ассоциированной с COVID-19), и послужило основанием разработки эффективных схем и алгоритмов интенсивной терапии.

5. Выявление фенотипов ОРДС, развивающихся при поражении легких связанном с COVID-19, позволило бы персонализировать патогенетическую терапию, включая респираторную поддержку. Вероятность прогрессивной трансформации фенотипических вариантов, указывает на необходимость раннего комплексного лечения, выбор которого целесообразно осуществлять на основании профиля биологических маркеров тяжести течения и прогноза заболевания.

6. Рандомизированные исследования по ингаляционному введению сурфактанта малочисленны, большинство полученных результатов не достигало статистической значимости по сравнению с группой контроля. Отсутствует информация о достоверных маркерах прогноза и оценки эффективности

сурфактант-терапии, индивидуализации подбора дозы и режима введения препарата.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП И ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовано 410 пациентов, 229 из которых составили ретроспективную группу (РГ) и 181 – проспективную (ПГ). Ретроспективная часть работы была выполнена с целью определения факторов, влияющих на тяжесть течения и летальность у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 в Санкт-Петербурге. Целью проспективной части работы являлось выявление молекулярных и генетических маркеров, позволяющих оценить степень тяжести и прогноз исхода пневмонии при поступлении больного в стационар и определение тактики выбора патогенетической ингаляционной сурфактант-терапии с оценкой ее влияния на течение и исход заболевания и возможности использования SP-D в сыворотке крови в качестве критерия эффективности лечения. В ретроспективную часть исследования вошли все пациенты (n=229), поступавшие в СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» за период с апреля по июнь 2020 г. с диагнозами U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вirus идентифицирован) и U07.2 Коронавирусная инфекция COVID-19 (Вirus не идентифицирован).

Проспективное исследование проводилось в ПИТ и ОРИТ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» и СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» в период 2021-2022 гг.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- диагностированный COVID-19 с вирусным двусторонним полисегментарным поражением легких, подтвержденным данными компьютерной томографии, нарушениями оксигенации (SpO_2 менее 92%), при ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком более 6 л/мин;

- наличие информированного письменного согласия.

Критерии исключения:

возраст до 18 лет, продолжающиеся на момент обследования или имеющиеся в анамнезе сопутствующие заболевания, которые повышали риск перевода пациента на ИВЛ или могли привести к летальному исходу в течение 3 месяцев, включая, но не ограничиваясь следующими:

- любые аутоиммунные заболевания;
- резистентная артериальная гипертензия;
- наличие в анамнезе стабильной ишемической болезни, хронической сердечной недостаточности (III/IV класса по NYHA (Нью-Йоркской ассоциации кардиологов) или нестабильной стенокардии;
- врожденное или приобретенное удлинение интервала QT и/или наличие факторов риска удлинения интервала QT в анамнезе;
- туберкулез;
- подозреваемая активная неконтролируемая бактериальная, грибковая, или другая инфекция;
- хроническая болезнь почек 4 стадии или потребность в проведении гемодиализа или перитонеального диализа;
- синдром полиорганной недостаточности;
- онкологические заболевания;
- ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит В и С;
- трансплантация органа в анамнезе;
- беременность, период грудного вскармливания.

Дизайн исследования продемонстрирован на рисунке 1, характеристика больных исследуемых групп представлена в таблице 1.

Пациенты, ретроспективной и проспективной групп были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующим заболеваниям и тяжести состояния. В ПГ доля пациентов с сахарным диабетом была достоверно меньше, достоверно больше было пациентов, имеющих 3 степень поражения легких по данным КТ.

I. Ретроспективное исследование.

Цель: Определение факторов, влияющих на тяжесть течения и летальность пациентов с тяжелой ВП, ассоциированной с COVID-19, региональные особенности.

Объект исследования: пациенты с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 (n=229), госпитализированные в 04-06. 2020 г.в СПб ГБУЗ ГМПБ № 2, с последующим распределением на группы РГ1 – выжившие (n=86); РГ2 – лечившиеся в ОРИТ и выжившие (n=55); РГ3 – умершие (n=88).

Метод: Ретроспективный анализ медицинской документации. Анализируемые показатели: демографические, клиничко-лабораторные, КТ диагностика, потребность в ИВЛ, исход заболевания, сроки начала лечения, осложнения, причина смерти.

II. Проспективное исследование.

Цель: определить влияние выбранной ассоциации генов на тяжесть и исход заболевания.

Объект: Пациенты, госпитализированные с тяжелой ВП, ассоциированной с COVID-19. Группа ПГ (n=181). Набор пациентов осуществлялся методом случайной выборки среди госпитализированных больных за период 2021-2022 гг.

Метод исследования: генотипирование аллельных вариантов генов OAS1, TLR3, ACE1, VEGF, ApoE, IL-6, IL-10.

Анализировали ассоциации между функционально-значимыми генными вариантами и уровнем провоспалительных инерлейкинов, тяжестью течения, исходом заболевания.



III. Проспективное исследование

Цель: определить значимые биомаркеры и клиничко-функциональные показатели, ассоциированные с тяжелым течением и исходом заболевания у больных при поступлении в ОРИТ. Создание модели раннего прогноза исхода заболевания.

Объект: Пациенты с тяжелым течением пневмонии ассоциированной с COVID-19, группа ПГ1 (n=67).

Метод: определение уровня биомаркеров и клиничко-функциональных показателей раннего прогноза заболевания при поступлении методом ИФА.

Метод случайной выборки



IV. Проспективное рандомизированное исследование с группой сравнения.

Цель: Оценить эффективность ингаляционной сурфактант-терапии у пациентов с ТВП определить параметры и маркеры эффективности.

Объект: Пациенты с тяжелым течением пневмонии ассоциированной с COVID-19 (n=63).

Группа 1 (n=30) – дополнительная ингаляционная терапия Сурфактантом–БЛ. Оценка уровня SP-D в сыворотке крови в течение 48 часов от госпитализации.

Группа 2 (n=30) – группа сравнения, без сурфактанта. Оценка уровню SP-D в сыворотке крови в течение 48 часов от госпитализации.

Сурфактант-терапия 7-10 дней

Контроль уровня SP-D в сыворотке крови через 10 дней лечения.

Контроль уровня SP-D в сыворотке крови через 10 дней лечения.

Рисунок 1 – Дизайн исследования

Таблица 1 – Характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	РГ (n=229)	ПГ (n=181)	P
Мужчины, n (%)	128 (56%)	106 (59%)	≥0,05
Возраст, лет	66 (57; 79)	60 (20;85)	≥0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	32,5 (25;38)	29,4 (26;34)	≥0,05
Сопутствующая патология, n %	158 (69%)	113 (62%)	≥0,05
Сердечно-сосудистые заболевания	120 (52%)	80 (44%)	≥0,05
Сахарный диабет	67 (29%)	31 (17%)	≤0,05
Хронические неинфекционные заболевания легких	27 (12%)	18 (10%)	≥0,05
Степень поражения легких по данным КТ			
1 степень	36 (16%)	21 (12%)	≥0,05
2 степень	47 (21%)	22 (13%)	≥0,05
3 степень	40 (17%)	47 (26%)	≤0,05
4 степень	106 (46%)	88 (40%)	≥0,05
Оценка тяжести состояния по шкале NEWS 2, баллы	7 (5;12)	9 (6;14)	≥0,05

В ходе ретроспективного исследования анализировали медицинскую документацию: истории болезни, патологоанатомические заключения умерших. Медиана возраста пациентов в общей выборке составила 66 (57; 79) лет. Распределение по полу соответствовало 1:1,3 (128 мужчин и 101 женщина). Диагноз COVID-19 (код U07.1) был подтвержден ПЦР-методом в 145 случаях (63%).

Из общего массива пациентов РГ (n=229) сформированы 3 подгруппы: РГ1 (ретроспективная группа 1, n=86) – больные, выписанные с улучшением и не наблюдавшиеся в ОРИТ, РГ2 (ретроспективная группа 2, n=55), выписанные, но в ходе лечения пребывавшие в ОРИТ, РГ3 (ретроспективная группа 3, n=88) – случаи с летальным исходом. У всех пациентов методом компьютерной томографии была диагностирована пневмония, ассоциированная с COVID-19. Анализировали следующие показатели: демографические характеристики, сопутствующую патологию, время от появления жалоб до госпитализации, длительность госпитализации (койко-день) и длительность пребывания в ОРИТ, число и долю пациентов, которым потребовалось лечение в ОРИТ, перевод на ИВЛ, наличие и характер осложнений, развившихся в период госпитализации, клиническо-функциональные характеристики и тяжесть состояния при госпитализации. В РГ3 рассматривали непосредственные причины летального

исхода пациентов.

Тяжесть состояния больных с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, оценивали по критериям, изложенным во Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 7 от 03.06.2020 – версия 16 от 18.08.2022). Течение COVID-19 определяли как тяжелое при ЧДД >30 /мин, $SpO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст., нарушении сознания (угнетение уровня сознания; ажитация), наличии объема поражения лёгочной ткани ($>50\%$), температуре тела ($>39^\circ\text{C}$ или $<36,0^\circ\text{C}$), нестабильной гемодинамике, уровне лактата артериальной крови >2 ммоль/л, оценке по qSOFA >2 балла.

Для диагностики тяжелой пневмонии использовали критерии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [91].

Для оценки тяжести состояния и/или прогноза заболевания использовали шкалы: NEWS II (National Early Warning Score), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – шкала SOFA), qSOFA (Quick Sequential Organ Failure Assessment – быстрая шкала SOFA), SOFA-2, которые позволяют достоверно оценить тяжесть заболевания у пациентов, поступающих в ОРИТ, имеют хорошую прогностическую способность летального исхода, в частности, у пациентов с COVID-19, что подтверждено рядом исследований [116, 227, 244]. Для определения тяжести ВнП, необходимости маршрутизации пациента в ОРИТ и прогнозирования потребности проведения респираторной и вазопрессорной поддержки использовали шкалу SMART-COP. Пациентов относили к группе высокого риска при сумме набранных баллов 5-6, очень высокого риска ≥ 7 . Оценку «очень высокого риска» имели 67% пациентов, вошедших в исследование [322].

Диагностику ОРДС проводили в соответствии с Берлинскими критериями острого респираторного дистресс-синдрома, которые, основываясь на степени гипоксемии, предлагают 3 взаимоисключающие категории ОРДС: легкая ($200 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ мм рт. ст.}$), умеренная ($100 \text{ мм рт. ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ мм рт. ст.}$) и тяжелая ($PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ мм рт. ст.}$) в сочетании с характерной рентгенологической и КТ-картиной, временем развития и происхождением отека

[47].

Для определения показаний к госпитализации пациентов в ПИТ или ОРИТ, применяли рекомендации IDSA/ATS (2019 г.), основанные на принципе двух «больших» и девяти «малых» критериев. При наличии одного «большого» и/или трех «малых» критериев, течение пневмонии признавалось тяжелым и это служило основанием для перевода пациента из профильного отделения в ПИТ или ОРИТ. 114 пациентов (50%) ретроспективной и 97 (54%) проспективной части исследования в соответствии с клиническими показаниями были переведены в ОРИТ, где проводилась комплексная терапия в соответствии с рекомендациями «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», версии 2021 и Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (версия 7 от 03.06.2020 – версия 16 от 18.08.2022). Всем больным в ОРИТ проводилась респираторная поддержка, в том числе высокопоточная оксигенотерапия, НИВЛ и ИВЛ.

Средний возраст пациентов, включенных в проспективное исследование, составлял 60 (20;85) лет. По данным КТ, площадь поражения респираторной зоны до 25% выявляли у 21 больного (12%), 25-50% – у 22 пациентов (13%), 50-75% – в 47 случаях (26%), и 75-100% – у 88 больных (49%). По данным клинической картины, инструментальных и лабораторных методов исследования, у 113 пациентов (63%) констатировано тяжелое течение, у 67 (37%) – средняя степень тяжести заболевания.

Всем пациентам ПГ выполняли генотипирование аллельных вариантов следующих генов в ДНК, выделенной из лейкоцитов венозной крови: OAS1 (сплайсинг-вариант A/G, экзон 6, rs10774671) и TLR3 (экзон 4, +1234 C/T, rs3775291), влияющие на рецепцию инфекционного агента и инициацию иммунного ответа; ACE1 (инсерционно-делеционный интронный полиморфизм I/D, интрон 16, rs 4343), VEGF (+936 C/T, rs3025039), триаллельный полиморфизм гена ApoE (экзон 4, варианты ε2/3/4, rs429358/rs7412),

воздействующие на состояние сосудистой системы; IL-6 (промоторный вариант - 174 C/G, rs1800795) и IL-10 (промоторный вариант -1082G>A, rs1800896), контролирующие синтез цитокинов. В дальнейшем оценивали ассоциации между полученными функционально-значимыми генными вариантами и клиническими параметрами COVID-19 (тяжестью течения и исходом заболевания, необходимостью лечения в ОРИТ).

Методом случайной выборки из общей группы пациентов, вошедших в проспективное исследование, была сформирована проспективная группа 1 (ПГ1) n=67, с целью выявления наиболее значимых прогностических признаков тяжелого течения и исхода ВП ассоциированной с COVID-19. Пациентам ПГ1 при госпитализации определяли уровни 11 биологических маркеров иммунного ответа организма. Выбор молекулярных маркеров основывался на анализе научных публикаций, касающихся биомаркеров, позволяющих объективно оценить тяжесть течения ВнП и прогнозировать исход заболевания. Систематический поиск проведен в электронных базах данных PubMed, Medline, Google Scholar за последние 5 лет. Так же регистрировали показатели, объективно определяемые при поступлении пациентов с тяжелой ВнП в ОРИТ: возраст (годы), пол, насыщение капиллярной крови кислородом определяемое методом пульсоксиметрии ($SpO_2\%$), газовый состав артериальной крови (PaO_2 (мм рт. ст.) и $PaCO_2$ (мм рт. ст.)), индекс оксигенации PaO_2/FiO_2 , лейкоциты (Leu, 109/л, абс.), лимфоциты (Lym, 109/л, абс.)), С-реактивный белок (СРБ, мг/л). Для выявления значимых для риска летального исхода показателей в группах умерших (n=22) и выживших (n=45) больных сравнивали уровни определяемых молекулярных маркеров иммунного ответа организма и клинико-лабораторные показатели. В последующем методами статистического анализа выделяли наиболее информативные признаки, которые использовали для построения модели прогнозирования исхода заболевания.

Из 113 пациентов ПГ с тяжелой пневмонией методом случайной выборки сформировали 2 группы пациентов: группа 1 (n=32), группа 2 (n=31). Дополнительными критериями исключения у пациентов группы 1 являлось

нарушение методики ингаляционного введения препарата Сурфактанта–БЛ, необходимость в ИВЛ при поступлении в стационар. Два пациента группы 1 и один пациент группы 2 выбыли из исследования в связи с нарушением техники ингаляционного введения препарата и переводом на инвазивную ИВЛ в первые сутки после рандомизации, соответственно (таблица 2).

Таблица 2 – Исходные характеристики пациентов, получающих сурфактант-терапию (группа 1) и группы сравнения (группа 2)

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	p
Мужчины, n (%)	18 (60%)	19 (63%)	0,61
Возраст, лет	53 (30; 75)	58 (51; 68)	0,12
Индекс массы тела, кг/м ²	30,3 (25; 36)	28,5 (26; 34)	0,52
Сопутствующая патология, n %			
Сердечно-сосудистые заболевания	11 (36%)	14 (47%)	0,34
Сахарный диабет	4 (13%)	5 (16%)	0,61
Астма	2 (7%)	1(3%)	0,60
ХОБЛ	1 (3%)	1 (3%)	–
Степень поражения легких по данным КТ	3 (3; 4)	3 (3; 4)	0, 51
Оценка тяжести по шкале NEWS	9 (9; 11)	8 (7; 9)	0,39
SpO ₂ , %	87 (85; 90)	89 (87; 92)	0,28
PaO ₂ , мм рт. ст.	67.5 (46; 89)	76 (68; 84)	0,35
PaCO ₂ , мм рт. ст.	38 (30;46)	40.5 (33;48)	0,38
SaO ₂ , %	90 (85;95)	92,5 (88; 97)	0,46
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	123 (76;170)	135.5 (120;151)	0,36

Пациенты группы 1 (n=30), получали ингаляционную сурфактант-терапию (ингаляции эмульсии препарата Сурфактант-БЛ, «Биосурф, Россия) в качестве дополнительной патогенетической терапии; лечение пациентов группы 2 (n=30) включало только стандартную терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 7 от 03.06.2020 – версия 16 от 18.08.2022), методическими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», версии 2021. Лечение подразумевало этиотропную, патогенетическую (в том числе, респираторную поддержку) и симптоматическую терапию.

У пациентов групп 1 и 2 регистрировали и анализировали при поступлении и через 10 дней лечения следующие показатели: лейкоциты и лимфоциты крови

(абсолютное число), СРБ мг/л, Д-димер мг/мл, SpO₂ методом пульсоксиметрии, газы артериальной с определением SaO₂ (%), PaO₂, PaCO₂, PaO₂/FiO₂ (мм рт. ст.), пол, возраст, индекс массы тела, сопутствующую патологию. Тяжесть состояния исходно оценивали по шкале NEWS 2. Регистрировали частоту перевода больных на ИВЛ, число пациентов, которым потребовалась НИВЛ, длительность госпитализации (дни), исход заболевания, летальные исходы, наступившие в течение 4 недель. Контроль уровня сурфактант-ассоциированного протеина D (SP-D, нг/мл) в сыворотке крови осуществлялся дважды в обеих группах: при поступлении и на 10 сутки с момента госпитализации.

2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем больным, включенным в проспективное исследование, при поступлении проводили сбор жалоб, демографических данных (дата рождения, пол, раса), анамнеза жизни, эпидемиологического анамнеза. Были собраны данные медицинского анамнеза, получена информация о клинически значимых перенесенных заболеваниях, операциях, травмах и сопутствующей патологии. Сделаны отметки о предшествующей терапии хронической патологии (с уточнением длительности, доз и режимов применения препаратов). Объективное обследование заключалось в сборе антропометрических данных (масса тела, рост, ИМТ), физикальном осмотре (включавшем пальпацию, перкуссию, аускультацию легких), измерении АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела, сатурации (SpO₂) методом транскутанной пульсоксиметрии, фиксации стандартной ЭКГ в 12 отведениях.

2.2.1. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Всем пациентам в течение первых суток и в динамике (в среднем, повторно через 7-10 дней от момента госпитализации и при выписке из стационара) проводили компьютерную томографию легких (КТ) на 64-х срезовом мультиспиральном компьютерном томографе SOMATOM Definition, Siemens (Германия). В условиях ПИТ и ОРИТ без транспортировки больного за пределы

отделения для оценки объема поражения, интенсивности воспалительной инфильтрации, быстрого исключения острых осложнений (отек легких, пневмоторакс) проводили рентгенографию легких в 2-х проекциях (прямая и боковая) при помощи палатного рентгенографического аппарата АПР-ОКО, «НИПК «Электрон», Санкт-Петербург, Россия. Интерпретацию полученных результатов осуществляли совместно с врачом лучевой диагностики, а объем вовлеченной паренхимы в патологический процесс и характер изменений легочной ткани оценивали в соответствии с положениями стандартизированных протоколов описания результатов компьютерной томографии органов грудной клетки при вирусной пневмонии [22, 242].

Описание полученных изменений в легких было построено и классифицировано на основе номенклатурных рекомендаций Общества Флейшнера (Fleischner Society) [60, 315].

Результаты КТ и рентгенографических исследований были открыты и отображены при помощи многоцелевой автономной веб-программы просмотра DICOM – Weasis v2.03.

Всем пациентам при поступлении проводили стандартные лабораторные исследования: общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы вручную (гематологический анализатор Abbott CELL-DYN Ruby, США), биохимический анализ крови (включая С-реактивный белок, мг/л) (биохимические анализаторы Abbott Architect c8000, Abbott Architect c4000, «Эбботт Лэбораториз», США, Япония), коагулограмма с определением фибриногена, г/л, D-димера, нг/мл (автоматические коагулометры ACL TOP 700, ACL TOP 550, IL Werfen, США), исследование газов венозной и артериальной крови (анализаторы КЩС газов и электролитов крови Gem Premier 3500, IL Werfen, США), серологический анализ крови на гепатиты В и С, ВИЧ 1 и 2 типов, (иммунохимический анализатор Abbott Architect i2000SR, «Эбботт Лэбораториз», США, Япония).

Взятие венозной и артериальной крови проводили у всех пациентов, включенных в исследование (n=181). У пациентов группы сурфактант-терапии

(группа 1) и группы сравнения (группа 2) (n=60) проводили контроль стандартных показателей при поступлении и через 10 дней лечения.

Всем пациентам, поступавшим в стационар, выполняли бактериологическое и ПЦР исследование для определения этиологии пневмонии.

2.2.2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОМАРКЕРОВ

У пациентов ПГ1 (n=67) с ТВИ при их поступлении в ОРИТ в пробах венозной крови (сыворотка) определяли содержание следующих молекулярных маркеров иммунного ответа организма: Ang-II, ACE-2, MCP-1, MMP-9, пресепсина (ПСП, Presep), HIF-1 α , IL-6 и IL-10, CatG, VEGFR-2/ KDR и SP-D методом иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) ручной методикой с изменениями оптической плотности на полуавтоматическом планшетном фотометре STAT FAX 2100 Awareness Technology, США.

Для определения биомаркеров использовались следующие наборы:

- Human Angiotensin II ELISA Kit, Cusabio Biotech Co., Ltd. Диапазон определения – 31,35-2000 пг/мл, чувствительность – 15,6 пг/мл;
- Human Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE-2) ELISA Kit, Cusabio Biotech Co., Ltd. Диапазон определения – 0,156-10 нг/мл, чувствительность – 0,039 нг/мл;
- Human monocyte chemotactic protein 1/monocyte chemotactic and activating factor, MCP-1/MCAF ELISA kit, Cusabio Biotech Co., Ltd. Диапазон определения – 6,25-400 пг/мл, чувствительность – 1,56 пг/мл;
- Human MMP-9 ELISA Kit, Invitrogen™, Thermo Fisher Scientific Inc. Диапазон определения – 1,5 0,23-15,0 нг/мл, чувствительность – 0,05 нг/мл;
- Human Presepsin (Presepsin) ELISA Kit, Wuhan Fine Biotech (FineTest) Co., Ltd. Диапазон определения – 0,156-10 нг/мл, чувствительность – 0,094 нг/мл;
- Human HIF1A(Hypoxia-inducible factor 1-alpha) ELISA Kit, Wuhan Fine Biotech (FineTest) Co., Ltd. Диапазон определения – 0,156-10 нг/мл, чувствительность – 0,094 нг/мл;

- Human IL-6 ELISA Kit II, BD OptEIA™ пг/мл;
- Human IL-10 ELISA Kit II, BD OptEIA™ пг/мл;
- Cathepsin G (CTSG) ELISA Kit CLOUD-CLONE CORP. Диапазон определения – 0,156-10 нг/мл, чувствительность – 0,058 нг/мл;
- Human VEGFR2/KDR Quantikine ELISA Kit, R&D Systems™, Thermo Fisher Scientific Inc.. Диапазон определения – 78,10-5000 пг/мл, чувствительность – 11,4 пг/мл;
- Human SPD (Pulmonary Surfactant Associated Protein D) ELISA Kit, Wuhan Fine Biotech Co., Ltd. Диапазон определения – 1,563-100 нг/мл, чувствительность – 0,938 нг/мл.

2.2.3 МЕТОДЫ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ИССЛЕДУЕМОЙ ГРУППЫ

У пациентов ПГ (n=181) проводили молекулярно-генетическое исследование следующих генов: OAS1 (сплайсинг-вариант A/G, экзон 6, rs10774671); ACE-1 (инсерционно-делеционный интронный полиморфизм I/D, интрон 16, rs 4343); VEGF (+936 C/T, rs3025039); TLR3 (экзон 4, +1234 C/T, rs3775291); IL-6 (промоторный вариант -174 C/G, rs1800795); IL-10 (промоторный вариант -1082G>A, rs1800896); триаллельный полиморфизм гена ApoE (экзон 4, варианты ε2/3/4, rs429358/rs7412).

Геномную ДНК выделяли из венозной крови, консервированной ЭДТА, с помощью набора Blood DNA Column Kit (Иноген, Россия). Генотипирование проводили с помощью методик аллель-специфической ПЦР с детекцией продуктов в реальном времени.

Для генотипирования применяли праймеры и флуоресцентные зонды, представленные в таблице 3.

Подбор специфичных последовательностей олигонуклеотидов осуществлялся с использованием программы Primer 3 либо использовались последовательности, ранее описанные в литературе для исследования полиморфизмов ряда генов [294].

ПЦР-диагностика данных генных вариантов проводилась в 2,5×

реакционной смеси (Синтол, Россия) с использованием температурных режимов, приведенных в таблице 4.

Были использованы режимы амплификации, принятые для обычной аллель-специфической ПЦР с фиксацией результатов посредством гель-электрофореза в 2%-ной агарозе с окраской этидий-бромидом, или же посредством ПЦР в реальном времени с применением флуоресцентных зондов).

Таблица 3 – Праймеры для ПЦР при оценке исследованных генных вариантов у пациентов

Наименование генного варианта	Праймеры/ флуоресцентные зонды
OAS1 (A/G, экзон 6, rs10774671), аллель-специфическая ПЦР	OAS1_F: GCATGTCACAGTGTCTACCGT OAS1_R: GGATCGTCGGTCTCATCGTC OAS1_P (mut): FAM-CTCACCCCTTTCAGGCTGAAAG-BHQ1 OAS1_P(wild): R6G-CTCACCCCTTTCAGGCTGAAAG-BHQ1
ACE-1 (I/D, интрон 16, rs 4343), метод RFLP	ACE_F: CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT ACE_R: GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT
VEGF (+936 C/T, rs rs3025039), аллель-специфическая ПЦР	VEGF_R_W: ATCCAATTCCAAGAGGGACAG VEGF_R_M: ATCCAATTCCAAGAGGGACAA VEGF_F: ACGATCGATACAGAAACCAC VEGF_P: FAM-ATCACCATCGACAGAACAGTCCTTAATCC-BHQ1
TLR3 (экзон 4, +1234 C/T, rs3775291), аллель-специфическая ПЦР	TLR3_F_W: TTGCTCATTCTCCCTTACACATTC TLR3_F_M: TTGCTCATTCTCCCTTACACATTT TLR3_R: AAGGCAAAGGAGTTCCTAGT TLR3_P: FAM-ACAGGCCAGGAATGGAGAGGTCTAGA-BHQ1
IL-6 (промотор -174 C/G, rs1800795), аллель-специфическая ПЦР	IL6_F_W: CCCTAGTTGTGTCTTGTG IL6_F_M: CCCTAGTTGTGTCTTGTG IL6_R: TAGAGCTTCTCTTTCGTTCC IL6_P: FAM-TCCAACAAAGATTTATCAAATGTGGGA-BHQ1
IL-10 (промотор -1082 G/A, rs1800896), аллель-специфическая ПЦР	IL10_F_W: CTTACCTATCCCTACTTCCCAT IL10_F_M: CTTACCTATCCCTACTTCCAC IL10_R: TGAAGAAGTCCTGATGTCAT IL10_P: FAM-TGTAGAAGGTAAGGGGAGCCAGTT-BHQ1
ApoE (экзон 4, варианты ε2/3/4, rs429358/rs7412), конкурентная ОТ-ПЦР флуоресц. Геноспецифическим зондом ApoE	ε2-Forward: GCGGACATGGAGGACGTGT ε2-Reverse: CCTGGTACACTGCCAGGCA ε3-Forward: CGGACATGGAGGACGTGT ε3-Reverse: CTGGTACACTGCCAGGCG ε4-Forward: CGGACATGGAGGACGTGC ε4-Reverse: CTGGTACACTGCCAGGCG APOE probe: FAM-CAGCTCCTCGGTGCTCTGGC-BHQ1

Поиск возможных ассоциаций между функционально значимыми генными вариантами осуществляли со следующими клинико-функциональными параметрами (лейкоциты, лимфоциты, С-реактивный белок, IL-6, Д-димер,

фибриноген), площадью поражения респираторной зоны по данным КТ, необходимостью лечения в ОРИТ, тяжестью течения ВП, ассоциированной с COVID-19 и исходом заболевания.

Таблица 4 – Температурные режимы аллель-специфичной ПЦР с целью выявления полиморфных вариантов исследуемых генов

Исследуемый ген	Повторы	Температура, °C	Время (минуты:секунды)
OAS1	1	50	2:00
		95	10:00
	45	95	0:10
		64	1:00
ACE	1	95	10:00
	45	95	0:35
		58	0:43
		72	0:43
	1	72	10:00
VEGF	1	50	2:00
		95	10:00
	40	95	00:15
		60	1:00
TLR3	1	50	2:00
		95	10:00
	40	95	00:15
		56	1:00
IL6	1	50	2:00
		95	10:00
	40	95	00:15
		54	1:00
IL10	1	50	2:00
		95	10:00
	40	95	00:15
		56	1:00
ApoE	1	50	2:00
		95	10:00
	40	95	00:15
		64	1:00

2.3. ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЁЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С COVID-19, В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Всем пациентам проводили лечение в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 7 от 03.06.2020 – версия 16 от 18.08.2022), методическими рекомендациями Общероссийской общественной

организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», версия 2021 г., которое включало этиотропную (противовирусную – фавипиравир, ремдесивир, умифеновир – и/или антибактериальную при наличии подтверждённой бактериальной инфекции), патогенетическую (в том числе: антагонисты рецептора ИЛ-6 или блокаторы ИЛ-6, глюкокортикостероиды при наличии признаков «цитокинового шторма», антитромботические препараты: антикоагулянты и дезагреганты; инфузионная терапия изотоническими полиионными кристаллоидными растворами, Меглюмина натрия сукцинатом (Реамберин) с целью коррекции показателей водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия, дезинтоксикации; объем инфузионной терапии в среднем составлял 10-15 мл/кг/сут в дополнение к энтерально (перорально или через назогастральный зонд) усваиваемым дотациям жидкости и нутриентов с учетом показателей водно-электролитного баланса), симптоматическую (нестероидные противовоспалительные, гастропротекторные, муколитические, противокашлевые, бронхолитические, сахароснижающие препараты по потребности), нутриционную поддержку, мероприятия ухода (в том числе, противопролежневые мероприятия у маломобильных пациентов) [3, 7].

С целью коррекции гипоксемии, поддержания целевого значения SpO_2 92-96% и PaO_2 65-80 мм рт. ст., а для пациентов с ХОБЛ и другими хроническими респираторными заболеваниями – SpO_2 88-92% и PaO_2 55-80 мм рт. ст., проводили респираторную поддержку, включающую кислородотерапию через носовые канюли или лицевую маску, высокопоточную оксигенотерапию, CPAP-терапию и НИВЛ в сочетании с прон-позицией.

При $SpO_2 < 92\%$ проводили обычную низкопоточную O_2 -терапию (через лицевую маску или назальные канюли) потоком до 15 л/мин, до достижения показателя SpO_2 96-98%. При неэффективности кислородотерапии использовали: высокопоточную кислородотерапию через носовые канюли (поток кислорода 30-60 л/мин, аппарат «Авента-М», Россия; AIRVO-2, США), неинвазивные методы респираторной поддержки в сочетании с прон-позицией не менее 12 ч/сутки: постоянное положительное давление в дыхательных путях (CPAP-терапия (7-10

см вод.), аппараты Prisma 25S BiLevel Machine и Prisma VENT30, Löwenstein Medical, Германия). При сохранении видимой работы дыхания и участия вспомогательных дыхательных мышц применяли НИВЛ (опция аппарата Puritan Bennett 980, Covidien / Medtronic, США; «Drager Evita XL», Германия; «Авента-М», Россия; Respironics Trilogy 202, Philips Healthcare, США) в режимах с заданным уровнем инспираторного давления (Pressure Support, BiPAP) 14 -24 см вод.ст. (минимальный уровень при сохранении комфорта пациента) и минимальной инспираторной фракцией кислорода для поддержания целевого значения SpO_2 . При сохранении гипоксемии ($SpO_2 < 92\%$) и наличии других симптомов ДН, появлении «провалов» давления на 2 и более см вод.ст. ниже уровня CPAP на фоне проводимой НИВЛ проводили интубацию трахеи и начинали инвазивную ИВЛ в сочетании с прон-позицией. Придерживались принципов «протективной ИВЛ», с использованием режимов CMV, PCV, SIMV, BiPAP (аппараты Puritan Bennett 980, Covidien / Medtronic, США; «Авента-М», Россия; «Drager Evita 4», «Drager Evita XL», Германия).

2.3.1. ИНГАЛЯЦИОННАЯ СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С COVID-19, В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Патогенетическую ингаляционную сурфактант-терапию назначали пациентам группы 1 (n=30), наряду со стандартным лечением.

Сурфактант-терапия предусматривала ингаляционное введение эмульсии препарата Сурфактант-БЛ (Регистрационное удостоверение № Р N003383/01, дата регистрации 15.12.2008; лекарственная форма: лиофилизат для приготовления эмульсии для эндотрахеального, эндобронхиального и ингаляционного введения, в дополнение к стандартной терапии и необходимой респираторной поддержке.

Сурфактант-БЛ ингалировали через компрессорный или mesh-небулайзер Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия) по следующей схеме: ингаляции эмульсии сурфактанта в дозе 1-1,5 мг/кг (в среднем – 75 мг на одно введение) 2 раза в сутки. Продолжительность терапии составляла от 3 до 5 суток (n=20) и 7-10 суток

(n=10). Пациентам в обязательном порядке проводилась персональная подготовка к ингаляции:

- ингаляции проводили до еды или через 1,5-2 часа после;
- в случае, если из-за тяжести состояния больной не мог использовать весь объем эмульсии, делали перерывы на 15-20 мин, а затем продолжали ингаляцию. В случае проведения НИВЛ, небула с препаратом включалась через систему адаптеров в контур аппарата;
- максимально возможное откашливание мокроты стимулировали перед проведением ингаляции; при наличии данных о бронхообструкции, за 30 минут до ингаляции эмульсии сурфактанта назначалось лекарство (по выбору врача), уменьшающее явление бронхообструкции;
- до введения препарата проводили тщательную санацию трахеобронхиального дерева, предварительно приняв меры для улучшения дренирования мокроты (вибромассаж, постуральная терапия, муколитики при отсутствии противопоказаний к их назначению).

Выбор небулайзера был обусловлен возможностью его применения при разных видах респираторной поддержки (в том числе, ИВЛ, НИВЛ, высокочастотной осцилляторной вентиляции, низкой-, высокопоточной кислородотерапии). Микропомповая технология Aerogen на основе вибрирующего сита (Vibrating Mesh Technology) обеспечивает высокую производительность небулайзера, большую эффективность в доставке ингалируемого аэрозоля по сравнению со струйными небулайзерами [184].

2.4. МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ МАТЕРИАЛОВ

Статистический анализ проводили с помощью пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Предварительная проверка нормальности распределения признаков выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. При нормальном распределении характеристики описывались с помощью среднего значения M и стандартного отклонения SD , не подчиняющиеся нормальному закону распределения – в виде медианы Me , 25-го и 75-го перцентилей (Q_{25} ; Q_{75}). Данные в исследовании

представлены в абсолютных значениях (%), в виде медианы (25-й; 75-й перцентиль), или средней арифметической и ошибки средней ($M \pm SEM$). Для сравнительного анализа и выявления различий использовали методы непараметрической статистики: дисперсионный анализ методом Краскела – Уоллиса с последующей оценкой U-критерием Манна – Уитни. Анализ категориальных переменных проводили с помощью трансформации критерия Z Фишера с последующим применением двустороннего t-теста. При сравнении признаков в зависимых выборках, использовали критерии Вилкоксона или, для бинарных показателей – критерий Хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для разработки линейной дискриминантной модели прогнозирования исходов ТБП применяли метод пошагового дискриминантного анализа (пакет прикладных программ SPSS Discriminant Analysis). Включение признаков в линейную дискриминантную модель осуществлялось на основе ковариационного анализа, при котором на каждом последующем шаге к ранее отобранным признакам добавлялся признак, наиболее улучшающий дискриминацию групп. Для отобранных наиболее информативных признаков были рассчитаны коэффициенты и константы линейных дискриминантных функций модели прогнозирования летального исхода ТБП. Результаты проверки правильности прогнозирования с помощью разработанной модели проводили на обучающей выборке (исходные данные) и при контрольной проверке специальной процедурой несмещенной оценки (кросс-проверка).

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. АНАЛИЗ КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК БОЛЬНЫХ SARS-COV-2 ПНЕВМОНИЕЙ. ФАКТОРЫ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА

Проанализированы истории болезни 229 больных госпитализированных в апреле-июне 2020 г. в СПб ГБУЗ Городская многопрофильная больница №2 с диагнозом COVID-19. Исследуемая выборка содержала всех пациентов, госпитализированных в указанный период в стационар. Диагноз COVID-19 был подтвержден ПЦР методом в 145 случаях (63%).

Пациенты были распределены на 3 группы. Группа РГ1 (ретроспективная группа 1) – пациенты, выписанные с клинико-лучевым улучшением, которым в ходе лечения не потребовалось пребывание в ОРИТ, n=86.

Группа РГ2 (ретроспективная группа 2) – пациенты, которые лечились в ОРИТ и выписаны с клинико-лучевым улучшением, n=55.

Группа РГ3 (ретроспективная группа 3) – случаи с летальным исходом, n=88.

Характеристика больных госпитализированных с COVID-19 представлена в таблице 5.

К особенностям анализируемой выборки можно отнести большее число пациентов мужчин – 128 (56%), более молодого возраста по сравнению с женщинами. Медиана их возраста составляла 63 (53; 71), женщин 71 (61; 82), $p \leq 0,001$.

114 пациентов (50%) в ходе госпитализации были направлены в ОРИТ, 61 пациенту (27%) потребовалось назначение ИВЛ, 59 человек из лечившихся в ОРИТ скончались, 47 из них потребовалась ИВЛ. Из 88 умерших больных 29 человек в ОРИТ не наблюдались, 41 – не получал ИВЛ.

Таблица 5 – Характеристика больных, госпитализированных с SARS-CoV-2 пневмонией

Характеристики	Все больные, n=229	Группа РГ1, n=86 (37,5%)	Группа РГ2, n=55 (24%)	Группа РГ3, n=88 (38,5%)	Р РГ2/РГ1	Р РГ3/РГ1	Р РГ2/РГ3
Пол: муж. жен.	128 (56%) 101 (44%)	49 (57%) 37 (43%)	35 (64%) 20 (36%)	46 (52%) 42 (48%)	0,05 0,05	0,32 0,34	0,04 0,04
Возраст (лет)	66 (57; 79)	63 (55; 69)	63 (54; 69)	74 (65; 83)	0,91	<0,001	<0,001
Длительность госпитализации (койко-день)	16 (11; 21)	15 (14; 21)	17 (16; 21)	19 (11; 21)	0,42	0,03	0,51
Число пациентов, лечившихся в ОРИТ (чел.)	114 (50%)	—	55 (100%)	59 (67%)	—	—	0,01
Длительность лечения в ОРИТ (день)	6 (2; 10)	—	7 (3; 13)	5 (1; 8)	—	—	0,044
Число пациентов, которым потребовалась ИВЛ (чел.)	61 (27%)	—	14 (25%)	47 (53%)	—	—	<0,001
Число пациентов, имеющих значимые сопутствующие заболевания	158 (69%)	38 (44%)	33 (60%)	88 (100%)	0,04	<0,001	0,03
Число дней от начала заболевания до госпитализации	6 (1; 15)	5 (1; 7)	7(3;10)	5 (3; 7)	0,25	0,07	0,06
Осложнения	36 (16%)	2 (2%)	14 (25%)	20 (23%)	0,01	0,01	0,42



Рисунок 2 – Сопутствующие заболевания, диагностированные у пациентов РГ3

Больные РГЗ с неблагоприятным исходом заболевания были существенно старше, чем в РГ1 и РГ2, но корреляции возраста с потребностью лечения в ОРИТ и проведением ИВЛ выявлено не было. По полу существенных межгрупповых отличий не отмечалось. В общей выборке сопутствующую патологию имели 69% пациентов. В РГЗ у всех больных регистрировали хотя бы одно коморбидное заболевание. Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с летальным исходом представлена на рисунке 2.

89 (39%) госпитализированных пациентов имели мультиморбидную патологию. Мультиморбидность определяли как наличие двух и более хронических заболеваний. Смертность среди них составила 57% (51 человек) и была выше, чем в общем массиве госпитализированных.

Оценивали наличие корреляционных связей различных классов заболеваний с летальным исходом COVID-19. Коэффициент корреляции сердечно-сосудистых заболеваний с летальным исходом составлял $r=0,32$, $p=0,04$ (0,38 для больных, наблюдавшихся в ОРИТ, и 0,61 для больных, получавших ИВЛ, $p=0,03$); психоневрологической патологии – $r=0,30$ ($p=0,04$) для всей выборки и 0,24 ($p=0,05$) для больных, наблюдавшихся в ОРИТ (для больных, получавших ИВЛ, достоверность различий отсутствовала); корреляционные соотношения сахарного диабета (СД) и ожирения, респираторных и онкологических болезней, вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции с летальным исходом в исследуемых группах оказались сопоставимыми.

Существенных различий по срокам госпитализации (время от появления первых жалоб до госпитализации) в группах выявлено не было. Достоверность различий появлялась при сравнении объединенных групп РГ1 и РГ2 с РГЗ, 6 (4;8,5) и 5 (3;7) суток, $p=0,04$. Можно предположить, что более короткий период до госпитализации у пациентов РГЗ связан с более тяжелым течением заболевания.

Состояние пациента как тяжелое оценивали у 33% (75 больных) при поступлении в стационар, что повышало вероятность маршрутизации в ОРИТ ($p<0,001$), потребность в проведении ИВЛ ($p<0,002$) и летального исхода

($p < 0,001$). Критериями тяжести являлись наличие признаков ДН и снижение сатурации кислорода (таблица 6). Клинико-лабораторные показатели больных при поступлении в стационар приведены в таблице 6. РГ1, РГ2 и РГ3 существенно различались по уровню сатурации крови кислородом, количеству лейкоцитов в периферической крови, составу лейкоцитарной формулы, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрации СРБ. Дополнительно оценивали отношение нейтрофилы/лимфоциты в периферической крови, высокое значение которого считается неблагоприятным прогностическим признаком. Максимальных значений показатель достигал в РГ3. Отмечали его корреляцию с вероятностью пребывания в ОРИТ ($p < 0,001$), проведением ИВЛ ($p < 0,001$) и летальным исходом ($p < 0,001$).

Таблица 6 – Клинико-лабораторные характеристики больных при госпитализации

Характеристика	Все больные, n=229	РГ1, n=86	РГ2, n=55	РГ3, n=88	Р РГ2/РГ1	Р РГ3/РГ1
Температура тела, °С	36,9 (36,6; 37,5)	37,0 (36,6; 37,7)	37,1 (36,6; 37,5)	36,8 (36,4; 37,2)	>0,05	>0,05
Сатурация O ₂ , %	95 (90; 97)	96 (95; 98)	94 (88; 96)	93 (88; 96)	<0,001	<0,001
Лейкоциты, 10 ⁶ /мл	7,6 (5,5; 10,4)	6,1 (4,4; 7,9)	7,7 (5,3; 10,4)	9,6 (6,7; 12,7)	0,044	<0,001
Нейтрофилы, %	72 (61; 84)	62 (57; 70)	75 (68; 84)	82 (74; 87)	<0,001	<0,001
Лимфоциты, %	16 (10; 27)	27 (20; 32)	14 (10; 20)	11 (7; 16)	<0,001	<0,001
Моноциты, %	8 (5; 10)	9 (7; 11)	8 (5; 10)	6 (4; 9)	>0,05	<0,001
Отношение нейтрофилы/лимфоциты	4,5 (2,2; 8,3)	2,3 (1,8; 3,3)	5,4 (3,4; 8,5)	7,7 (4,6; 11,9)	<0,001	<0,001
СОЭ, мм/ч	52 (28; 83)	39 (25; 69)	67 (34; 93)	59 (35; 92)	0,045	0,019
С-реактивный белок, мг/л	48,0 (20,8; 40,0)	28,3 (10,9; 62,6)	60,4 (30,3; 60,1)	90,8 (36,7; 94,3)	<0,001	<0,001

Примечание – данные представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью непараметрического критерия Краскела–Уоллиса.

Лучевое обследование в 90% случаев включало компьютерную томографию легких (209 пациентов), которую выполняли при поступлении. В легочной ткани выявляли зоны «матового стекла» и консолидации. Распространенность поражения в 182 случаях была двусторонней, в 27 – односторонней.

В период госпитализации у 36 пациентов отмечалось развитие осложнений. У 12 – сердечно-сосудистые события (в том числе 8 – инфаркт миокарда), 4 –

острое нарушение мозгового кровообращения, 14 – тромбоэмболия легочной артерии и 2 – периферических сосудов, по одному пациенту – геморрагический васкулит, острый панкреатит, эпизод делириозного состояния. В 34 случаях пациенты находились на лечении в ОРИТ, 20 (56%) из них с летальным исходом.

Исследование причин летального исхода, позволяет выявить группы риска, понять тяжесть заболевания. Категории причин смерти формировали следующим образом: повреждение легочной паренхимы предполагало смерть, связанную с развитием ДН вследствие SARS-CoV-2 пневмонии, включая пневмоторакс, ОРДС; бактериальная суперинфекция включала вентилятор-ассоциированную пневмонию, нозокомиальную пневмонию, сепсис, как генерализованную инфекцию, не связанную с респираторной системой, нейроинфекцию, легочный аспергиллез; тромбоэмболические осложнения содержали ТЭЛА, другие тромбоэмболические события, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения; сердечная недостаточность – все состояния, в которых упоминалось о декомпенсации сердечно-сосудистой системы (таблица 7).

Таблица 7 – Непосредственные причины смерти у пациентов с COVID-19 в зависимости от пола

Показатели	Пол				Все		p
	мужчины		женщины				
	n=46	%	n=42	%	n=88	%	
Повреждение легочной паренхимы и вызванная им гипоксемия	23	50	30	71,4	53	60,2	0,01
в том числе ОРДС	8	17,4	12	28,6	20	22,7	0,01
Бактериальная суперинфекция	13	28,3	9	21,4	22	25,0	0,04
Сердечная недостаточность	7	15,2	9	21,4	16	18,2	0,18
ТЭЛА	11	24	8	19	19	21,6	0,06
Другие тромбоэмболические осложнения	3	6,5	1	2,4	4	4,6	0,17

Примечание – число пациентов и % в сумме не достигают 100, так как у одного пациента, может быть несколько причин смерти.

В исследуемой выборке больных летальность составила 38,5%. Ведущей причиной смерти было повреждение легких с развитием рефрактерной гипоксемии, ОДН, ОРДС – 60,2%. Второй по значимости причиной было присоединение бактериальной инфекции с развитием бактериальной нозокомиальной пневмонии,

вентилятор-ассоциированной пневмонии, сепсиса – 25%. На третьем месте среди причин смерти – развитие сердечной недостаточности и ТЭЛА 21,6% и 18,2% соответственно, что несколько выше значений, приводимых в зарубежной литературе и может быть связано с особенностями формирования категории непосредственной причины смерти. Сочетание нескольких причин летального исхода зарегистрировано у 30% больных.

Таким образом, основными характеристиками пациентов с COVID-19, госпитализированными в многопрофильный стационар Санкт-Петербурга, трансформированный в инфекционный госпиталь, были пожилой возраст, большее число мужчин, высокая распространенность сопутствующей патологии. Показатель летальности среди мужчин и женщин был сопоставим, но женщины были статистически значимо старше. Наиболее высокий показатель летальности (57%) отмечался среди пациентов старше 66 лет с мультиморбидной патологией. Основной причиной летальности пациентов с COVID-19 было вирусное повреждение легочной ткани, второй по значимости причиной смерти была бактериальная суперинфекция, а третьей – тромбоэмболические осложнения (26,2%).

3.2. АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ВЫДЕЛЕННЫМИ ГЕННЫМИ ВАРИАНТАМИ И КЛИНИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ ПРИ COVID-19

Первым шагом поиска ассоциаций между выделенными генными вариантами и клиническими параметрами у пациентов с ВП при COVID-19 стало определение частоты гомозиготных и гетерозиготных носителей в ПГ (n=181) (таблица 8).

Установлено равномерное распределение гомо- и гетерозиготных носителей для генов ACE-1 и IL-6 (соотношение 1:2:1). Для остальных генов отмечалось существенное преобладание одного из генных вариантов в распределении. Отклонение от равновесного отношения аллелей (по правилу Харди-Вайнберга) для генов IL-10 и ApoE могло быть связано с возрастными особенностями

обследованной когорты пациентов.

При исследовании взаимосвязи между аллельными вариантами семи выбранных генов с показателями тяжести течения заболевания установлены достоверные корреляции для генов: OAS1, VEGF и ApoE ($p \leq 0,05$). Клинические показатели тяжести заболевания отражены графами: «тяжесть» (тяжесть состояния больного, оцениваемая в соответствии с ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19»), «ОРИТ» (потребность лечения в ОРИТ) и «исход заболевания» (выздоровление или смерть).

Таблица 8 – Распределение аллелей исследованных генов у пациентов ПГ, госпитализированных с инфекцией SARS-CoV-2 (n=181)

Название гена	Частота Генотипов			Частота исследованных аллелей		Расчет по правилу Харди-Вайнберга, уровни p и Хи-квадрат
OAS 1 (181)	AA: 98 54,1%	AG: 63 34,8%	GG: 20 11,05%	A: 161 88,95%	G: 83 45,86%	P= 0,149 Chi2= 3,8
ACE1 (180)	DD: 38 21,1%	ID: 100 55,56%	II: 42 23,3%	D: 138 76,7%	I: 142 78,9%	P=0,326 Chi2= 2,24
IL10 (180)	CC: 38 21,1%	CT: 69 38,3%	TT: 72 40,0%	C: 107 59,4%	T: 142 78,9%	P=0,028 Chi2=7,17
TLR3 (181)	CC: 86 47,5%	CT: 84 46,4%	TT: 11 6,1%	C: 170 93,9%	T: 93 51,4%	P=0,268 Chi2= 2,6
VEGF (181)	CC: 126 69,6%	CT: 50 27,6%	TT: 5 2,8%	C: 176 97,2%	T: 55 30,4%	P=0,99 Chi2= 0,002
IL-6 (152)	GG: 41 27,0%	GC: 75 49,3%	CC: 36 23,7%	G: 116 76,3%	C: 111 73,0%	P=0,99 Chi2=0,02
ApoE, аллелотипы (137)	2/2: 3 2,2%	2/3: 19 13,9%	3/3: 87 63,5%	3/4: 17 12,4%	2/4: 5 3,65%	4/4: 5 3,65%
ApoE, частота аллелей	ApoE 2: 26 19,0%	ApoE 3: 122 89,1%	ApoE 4: 27 19,7%			P=0,015

Достоверных корреляций между генотипами всех 7 исследованных генов и площадью поражения легких у пациентов (грация от 25 до 100% по данным КТ) установлено не было ($p \geq 0,05$), что может указывать на отсутствие достоверной зависимости между выраженностью пневмонического процесса и изучаемыми генетическими факторами.

Достоверные взаимосвязи между отдельными аллельными вариантами генов OAS1, VEGF, ApoE и показателями степени тяжести заболевания

представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Частоты аллельных вариантов генов OAS1, VEGF и ApoE в зависимости от степени тяжести COVID

Генные варианты	Тяжесть заболевания		Лечение в ОРИТ		Исход	
	средняя (1)	тяжелая (2)	не было (2)	было (1)	жив (1)	умер (2)
OAS1: AA	58,8%	51,8% p=0,358	63,1%	46,4% p=0,03	60,7%	41,8% p=0,01
OAS1: AG	29,4%	38,4% p=0,221	25,0%	43,3% p=0,01	29,5%	44,8% p=0,04
OAS1: GG	11,8%	9,8% p=0,681	11,9%	10,3 p=0,73	9,8%	13,4% p=0,458
OAS1: A	88,2%	90,2% p=0,681	88,1%	89,6 p=0,733	90,2%	86,6% p=0,458
OAS1: G	41,2%	48,2% p=0,358	36,9%	53,6 p=0,03	39,3%	58,2% p=0,014
VEGF: CC	77,9% (53/68)	65,2% (73/126) p=0,07	76,2% (64/84)	63,9 (62/97) p=0,07	74,1 (83/112)	64,2% (43/67) p=0,159
VEGF: CT	22,1% (15/68)	29,5% (33/112) p=0,28	23,8% (20/84)	29,9% (29/97) p=0,36	25,9% (29/112)	26,9% (18/67) p=0,89
VEGF: TT	0% (0/68)	4,5% (5/112) p=0,07	0% (0/84)	5,2% (5/97) p=0,035	0% (0/112)	10,4% (5/67) p=0,003
VEGF: C	100% (68/68)	95,5% (107/112) p=0,08	100% (84/84)	94,9% (92/97) p=0,035	100% (112/112)	92,5% (62/67) p=0,003
VEGF: T	22,1% (15/68)	34,8% (39/112) p=0,07	23,8% (20/84)	36,1% (35/97) p=0,07	25,9% (29/112)	35,8% (24/67) p=0,159
ApoE: 2/2	0% (0/51)	3,5% (3/85) p=0,175	3,1% (2/65)	1,4% (1/72) p=0,50	2,4% (2/85)	2,0% (1/50) p=0,89
ApoE: 2/3	9,8% (5/51)	15,3% (13/85) p=0,36	7,7% (5/65)	19,4% (14/72) p=0,05	11,8% (10/85)	18,0% (9/50) p=0,31
ApoE: 3/3	74,5% (38/51)	57,7 (49/85) p=0,05	72,3% (47/65)	55,6% (40/72) p=0,04	69,4 (59/85)	56,0% (29/50) p=0,12
ApoE: 2/4	0% (0/51)	5,9% (5/85) p=0,08	3,1% (2/65)	4,2% (3/72) p=0,73	2,4% (2/85)	2,0% (1/50) p=0,89
ApoE: 3/4	9,8% (5/51)	14,1% (12/85) p=0,46	9,2% (6/65)	15,3% (11/72) p=0,284	9,4 (8/85)	18% (9/50) p=0,146
ApoE: 4/4	3,9% (2/51)	3,5% (3/85) p=0,91	3,1% (2/65)	4,2 (3/72) p=0,73	3,5% (3/85)	4,0 (2/50) p=0,89

Продолжение таблицы 9 – Частоты аллельных вариантов генов OAS1, VEGF и AроЕ в зависимости от степени тяжести COVID

Генные варианты	Тяжесть заболевания		Лечение в ОРИТ		Исход	
	средняя (1)	тяжелая (2)	не было (2)	было (1)	жив (1)	умер (2)
АроЕ: 2	9,8% (5/51)	23,5% (20/85) p=0,045	13,9% (9/65)	23,6% (17/72) p=0,146	16,5% (14/85)	20,0% (10/50) p=0,604
АроЕ: 3	96,1% (49/51)	84,7% (72/85) p=0,04	90,8% (58/65)	87,5% (63/72) p=0,54	91,8% (78/85)	88,0% (44/50) p=0,47

С тяжелым течением заболевания, потребностью лечения в ОРИТ и неблагоприятным исходом заболевания было ассоциировано носительство аллеля G гена OAS1 (в том числе – в гетерозиготной форме AG) и аллеля T гена VEGF. Более редкий генотип TT не регистрировали в группе выживших пациентов (0/84), а среди погибших больных его частота составила 10% (5/67, p=0,003), т.е. его носительство предполагает высокий риск тяжелого течения COVID-19.

С меньшей частотой тяжелых клинических форм заболевания и летального исхода были сопряжены: гомозиготность по аллелю A гена OAS1; генотип CC гена VEGF.

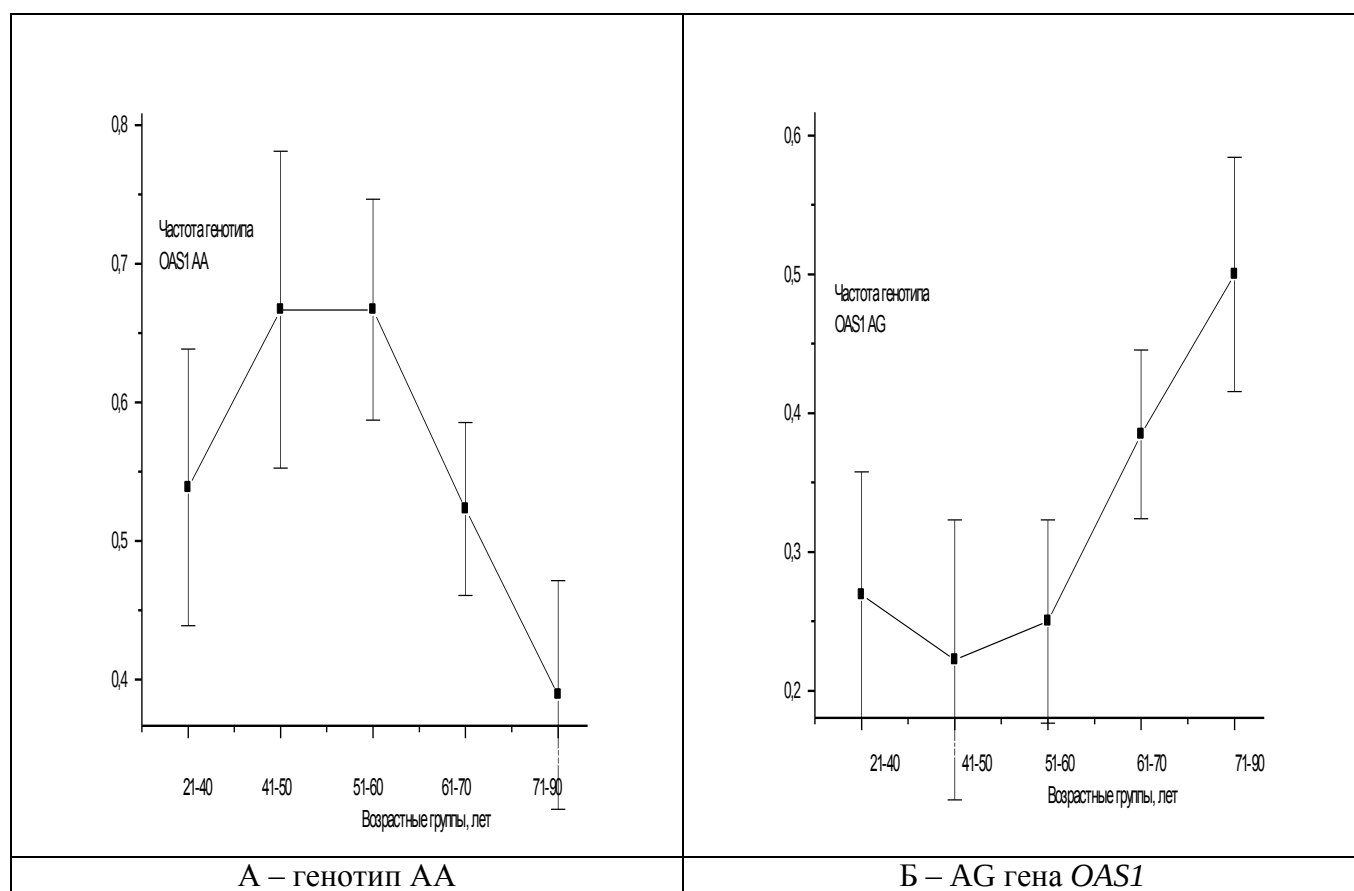
Генотип АроЕ 3/3 встречался несколько реже в группах пациентов с тяжелым течением заболевания и поступающих в отделение интенсивной терапии (p=0,05). В то же время частота известного патологического варианта АроЕ4 не была достоверно выше при более тяжелых формах заболевания (p=0,165). Таким образом, на основании этих данных нельзя заключить о влиянии АроЕ4 на течение COVID в обследованной нами группе пациентов.

Отмечали устойчивую прямую корреляцию между носительством аллеля G гена IL-6 и повышенным содержанием этого цитокина в сыворотке крови (r=0,421; p=0,004; n=38). Аналогичная связь показана между гетерозиготным носительством этого гена и содержанием IL-6 в крови (r=0,382; p=0,004). В частности, средний уровень IL-6 в сыворотке крови был наиболее высоким у пациентов с гетерозиготным генотипом GC (2380 пг/мл (n=20) по сравнению с 72 пг/мл у гомозигот по G или C (n=18); p=0,004).

Возрастная зависимость отмечалась только для гена OAS. Она выражалась в

снижении доли генотипа AA и повышением частоты гетерозиготного генотипа AG в группах пациентов в возрасте старше 60 лет (рисунок 3, А). Эти возрастные различия были достоверными ($p=0,02$ для генотипа AA и $0,005$ для гетерозиготного AG), что отражено на рисунке 3, Б. Доля генотипа GG с возрастом достоверно не изменялась ($p=0,22$).

Таким образом, носительство аллеля G (экзон 6, rs10774671) гена OAS1 (в том числе – в гетерозиготной форме AG) и аллеля +936T гена VEGF чаще отмечается у пациентов, требующих интенсивной терапии и/или при летальных исходах заболевания. Генотип CC гена VEGF ассоциирован с меньшей частотой тяжелых клинических форм. Генотип TT гена VEGF не выявлен в группе выживших пациентов (0/84). Среди погибших больных его частота составила 10% (5/67, $p=0,003$). Отмечена достоверная корреляция между генотипом GC IL-6 (rs1800795) и уровнями IL-6 в крови на высоте заболевания.



По оси абсцисс – возраст пациентов (21-90 лет).

Рисунок 3 – Частота встречаемости генотипов среди пациентов с COVID различного возраста

3.3. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ОСНОВАНИИ БИОМАРКЕРНОГО ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТА

Несомненное значение для снижения смертности больных с ВП имеет дифференциация пациентов по риску тяжелого течения, возможность раннего прогноза динамики развития и исхода заболевания. Объективный прогноз позволит выработать оптимальную персонализированную стратегию комплексной терапии и предотвратить неблагоприятный исход.

Для определения факторов, сопряженных с неблагоприятным исходом заболевания, анализировали показатели, регистрируемые при поступлении пациентов ПГ1 (n=67) в ОРИТ, из которых 22 больных умерли, 45 – выжили. Значения показателей представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Статистика исходных показателей при поступлении в ОРИТ в группах выживших и умерших пациентов ПГ1 и значимость их различий

Показатели	Среднее	Станд. отклонение	Среднее	Станд. отклонение	Критерии равенства групповых средних	
	«выжившие» (n=45)		«умершие» (n=22)		F	знач.
Возраст	52,7556	12,39163	60,1818	14,09369	4,8	0,03
Пол	1,4222	0,49949	1,2727	0,45584	1,4	0,24
SpO ₂ , %	90,6889	6,452	85,4091	7,78068	8,6	0,00
PaO ₂ , мм рт. ст.	74,5333	13,36141	57,3182	9,87728	28,7	0,00
PaCO ₂ , мм рт. ст.	35,5556	4,2349	33,6818	5,48927	2,4	0,13
Pa O ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	268,2222	64,52374	190,0455	22,22071	30,3	0,00
Leu (10 ⁹ /л), абс. Значения	7,6138	3,36224	9,2741	6,73918	1,8	0,18
Lym (10 ⁹ /л), абс. Значения	1,1696	0,50491	1,0214	0,45433	1,4	0,2
Молекулярные факторы риска развития летального исхода						
СРБ, мг/дл	10,2833	8,88845	12,3041	6,32964	0,9	0,3
Ang-II пг/мл	798,4857	175,71655	1125,7576	526,72815	14,3	0,0
ACE-2 пг/мл	9,6824	1,28118	9,6694	1,08669	0,0	1,0
MCP пг/мл	860,6242	167,91366	1076,5966	264,21116	16,6	0,0
MMP-9 пг/мл	140,4637	110,26384	105,0679	90,26084	1,7	0,2
Presep пг/мл	1,7086	0,26688	2,0073	0,48929	10,5	0,0
HIF-1α пг/мл	1,6309	0,5028	2,8551	0,75546	62,3	0,0
IL-6 пг/мл	32,0089	26,41424	97,9821	69,10439	31,9	0,0
IL-10 пг/мл	83,5435	29,02758	47,9738	16,10557	28,6	0,0
Cat G нг/мл	2,4837	0,65066	3,5239	0,606	39,5	0,0
VEGF пг/мл	3274,1788	986,95726	3155,2121	946,2626	0,2	0,6
SP-D нг/мл	14,0689	3,10836	26,1855	8,5314	72,2	0,0

По показателям СРБ, ACE-2, MMP-9 и VEGF достоверных различий между

группами выживших и умерших пациентов выявлено не было, что указывало на отсутствие их клинической значимости в качестве ранних биомаркеров.

Из восьми показателей, для которых были выявлены достоверные различия между группами выживших и умерших, методом включения при пошаговом дискриминантном анализе были выбраны пять наиболее информативных признаков для прогнозирования летального исхода: SP-D, HIF-1 α , IL-10, Ang-II, IL-6. Включение признаков в линейную дискриминантную модель осуществлялось на основе ковариационного анализа, при котором на каждом последующем шаге к ранее отобранным признакам добавлялся признак, наиболее улучшающий дискриминацию групп (таблица 11).

Таблица 11 – Порядок включения признаков в модель прогноза летального исхода при тяжелой ВП

Шаг	Введенные признаки	Лямбда Уилкса							
		статистика	ст.св.1	ст.св.2	ст.св.3	Точное значение F			
						статистика	ст.св.1	ст.св.2	знач.
1	SP-D	0,474	1	1	65	72,177	1	65	0,00
2	HIF-1 α	0,270	2	1	65	86,491	2	64	0,00
3	IL-10	0,224	3	1	65	72,665	3	63	0,00
4	Ang-II	0,186	4	1	65	67,912	4	62	0,00
5	IL-6	0,168	5	1	65	60,467	5	61	0,00

Примечание – ст. св. – степень свободы. На каждом шаге вводится переменная, минимизирующая общую статистику лямбда Уилкса.

Для отобранных информативных признаков были рассчитаны коэффициенты и константы линейных дискриминантных функций модели прогнозирования летального исхода при тяжелой ВП (таблица 12).

Таблица 12 – Коэффициенты и константы классифицирующих функций

Показатели	Исход	
	«выжившие»	«умершие»
Ang-II	0,009	0,016
HIF-1 α	6,210	11,746
IL-6	0,008	0,044
IL-10	0,087	-0,008
SP-D	0,657	1,238
Константа	-17,638	-44,425

При поступлении пациента в ОРИТ и определении сывороточных концентраций выявленных предикторных показателей, решение по

индивидуальному прогнозу отнесения пациента к группе «выживших» или к группе с высоким риском летального исхода («умершие») принимается при сравнении рассчитанного для него значения линейной дискриминантной функции Фишера (ЛДФ). В соответствии с моделью прогноза пациента следует отнести к той группе, для которой значение ЛДФ окажется больше (таблица 13).

Таблица 13 – Линейные дискриминантные функции Фишера

ЛДФ1 («выжившие»)	ЛДФ2 («умершие»)
$(\text{Ang-II}) \times 0,009 + (\text{HIF-1}\alpha) \times 6,21 +$ $+ (\text{IL-6}) \times 0,008 + (\text{IL-10}) \times 0,087 +$ $+ (\text{SP-D}) \times 0,657 - 17,638$	$(\text{Ang-II}) \times 0,016 + (\text{HIF-1}\alpha) \times 11,746 +$ $+ (\text{IL-6}) \times 0,044 + (\text{IL-10}) \times (-0,008) +$ $+ (\text{SP-D}) \times 1,238 - 44,425$

Результаты проверки правильности прогнозирования с помощью разработанной модели на обучающей выборке (исходные данные) и при контрольной проверке специальной процедурой несмещенной оценки (кросс-проверка) представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Результаты прогнозирования с использованием линейных классифицирующих функций модели прогнозирования летального исхода при тяжелой ВП

Результаты классификации ^{а,с}					
		Исход	Предсказанная принадлежность к группе		Всего (в %)
			выжившие	умершие	
Исходные	Количество	Выжившие	45	0	45
		Умершие	0	22	22
	%	Выжившие	100,0	,0	100,0
		Умершие	0,0	100,0	100,0
Перекрестно проверено ^б	Количество	Выжившие	45	1	46
		Умершие	0	22	22
	%	Выжившие	97,8	2,2	100,0
		Умершие	0,0	100,0	100,0

Примечание – а – 100,0% исходных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно; б – при анализе перекрестная проверка производится только для этих наблюдений. При перекрестной проверке каждое наблюдение классифицируется с помощью функций, полученных из всех остальных наблюдений, кроме данного; с – 98,5% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно.

Результаты проверки работоспособности модели показали ее высокую надежность (100% точность прогнозирования по обучающей выборке и 98,5% при контрольной оценке), что позволяет рассматривать возможность ее применения в

клинической практике. Таким образом, выявлены пять наиболее информативных биологических маркеров, ассоциированных с клиническими проявлениями SARS-CoV-2 пневмонии: SP-D, HIF-1 α , IL-10, Ang-II, IL-6, которые могут быть использованы для раннего прогнозирования тяжести течения и летального исхода у пациентов с ВП, госпитализированных в ОРИТ.

3.4. ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО СУРФАКТАНТА В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИИ

Важную роль в патогенезе развития ОРДС при COVID-19 ассоциированной пневмонии играют качественные и количественные изменения легочного сурфактанта. В ряде отечественных и зарубежных работ отмечалось, что уровень SP-D в крови больных ТВнП может служить биомаркером повреждения альвеолоцитов 2 типа и структуры аэрогематического барьера и отражать как тяжесть заболевания, так и адекватность проводимого лечения [5, 50, 67, 177, 247, 269, 284].

Исследование было проведено с целью оценки влияния ингаляционной сурфактант-терапии в комплексном лечении ТВП, вызванной вирусом SARS-CoV-2, на течение и исход заболевания и возможности использования уровня SP-D в сыворотке крови в качестве критерия эффективности лечения. Все пациенты, вошедшие в группы 1 (n=30) и 2 (n=30) имели тяжелое течение ВП. Пациентам группы 1 проводили ингаляционную сурфактант-терапию в дополнение к стандартному лечению в соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 7 от 03.06.2020 – версия 16 от 18.08.2022), методическими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», версии 2021 г. Зарегистрированные показатели представлены в таблице 15.

В группе 1 у достоверно большего числа пациентов при поступлении возникла потребность в проведении НИВЛ. Тем не менее, в группе 1 по сравнению с группой, не получавшей дополнительную сурфактант-терапию

(группа 2) отмечалось более быстрое восстановление параметров оксигенации, меньшему числу пациентов потребовалась ИВЛ, а летальность была достоверно ниже. Длительность пребывания в стационаре больных группы 1 была меньше, чем в группе 2, что свидетельствовало о более быстрой стабилизации состояния.

Таблица 15 – Показатели эффективности сурфактант-терапии

Показатель	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=30)	P
Динамика SpO ₂ , % *	4 (1; 7)	1,5 (1; 2)	p=0,048
Число пациентов, которым потребовалась ИВЛ	8 (27%)	20 (67%)	p=0,002
Число пациентов, находившихся на НИВЛ	28 (93%)	23 (77%)	p=0,005
Продолжительность пребывания в стационаре выживших пациентов, сут.	21,0 (15; 25)	27,0 (15; 35)	p=0,051
Летальный исход, n (%)	8 (27%)	18 (60%)	p=0,001

Примечание – * – динамику SpO₂ % оценивали через 48 ч терапии. Оценивали разность SpO₂ % через 48 ч терапии и исходного значения.

Анализ газового состава крови выживших пациентов группы 1 (n=22) и группы 2 (n=12) через 10 дней лечения показал достоверную положительную динамику показателей: PaO₂ мм рт. ст., SaO₂ %, PaO₂/FiO₂ мм рт. ст. (p<0,05) (таблица 16).

Таблица 16 – Газовый состав артериальной крови выживших пациентов группы 1 и группы 2 до и через 10 дней после лечения сурфактантом.

Показатель	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
PaO ₂ , мм рт. ст.	66,09±1,2	94,05±1,3 ^{a,e}	74,58±1,5	83,25±1,2 ^b
PaCO ₂ , мм рт. ст.	33,32±1,0	35,45±1,3 ^c	35,25±1,8	35,42±1,2
SaO ₂ %	92,77±1,9	97,14±0,9 ^{a,e}	92,67±2,0	95,00±1,3 ^c
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	105,09±9,3	266,82±10,5 ^{a,e}	135,58±8,6	199,67±11,7 ^d

Примечание – при внутригрупповом сравнении a – p=0,00; b – p=0,04; c – p=0,03; d – p=0,02; при межгрупповом сравнении e – p<0,05.

При межгрупповом сравнении с использованием однофакторного дисперсионного анализа у пациентов 1-й группы на 10-й день лечения зарегистрировано статистически достоверное (p<0,05) улучшение показателей газообмена, чему, вероятно, способствовали стабилизация и восстановление аэрогематического барьера, уменьшение нагрузки на респираторную систему вследствие введения сурфактанта. У 70% пациентов группы 1 наблюдалось восстановление физиологически параметров оксигенации. Динамика маркеров воспаления выживших пациентов группы 1 и группы 2 представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Маркеры воспаления выживших пациентов до и через 10 дней после лечения сурфактантом

Показатель	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты, $10 \times 9/\text{л}$	$8,36 \pm 0,7$	$9,60 \pm 0,5$	$6,90 \pm 0,9$	$7,61 \pm 0,7$
Лимфоциты, $10 \times 9/\text{л}$	$0,67 \pm 0,3$	$2,50 \pm 0,4^a$	$1,13 \pm 0,2$	$1,65 \pm 0,2^{b, g}$
СРБ, мг/дл	$15,26 \pm 1,3$	$0,46 \pm 1,2^a$	$12,65 \pm 0,8$	$0,47 \pm 1,0^c$
Ферритин, нг/мл	$1103,38 \pm 21,5$	$612,95 \pm 19,7^d$	$846,78 \pm 15,9$	$601,25 \pm 13,1^e$
Показатель	Группа 1 (n=22)		Группа 2 (n=12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
D-димер, нг/мл	$1821,32 \pm 24,7$	$575,77 \pm 18,4^d$	$791,17 \pm 18,3$	$356,08 \pm 12,7^f$

Примечание – при внутригрупповом сравнении $a - p=0,000$; $b - p=0,051$; $c - p=0,002$; $d - p=0,001$; $e - p=0,043$; $f - p=0,038$; при межгрупповом сравнении $g - p<0,05$.

Отмечалось достоверное увеличение числа лимфоцитов в крови при исходно выраженной лимфопении. Показатели СРБ, ферритина, D-димера снижались, но не достигали референтных значений. Анализ маркеров воспаления крови в 1-й и 2-й группах через 10 дней лечения с использованием однофакторного дисперсионного анализа демонстрировал достоверные различия по показателю абсолютного числа лимфоцитов ($p<0,05$), что указывало на активацию лимфопоэза, возможно, за счет комплексной стабилизации иммунного ответа и уменьшения степени выраженности системного воспаления на фоне сурфактант-терапии. По D-димеру межгрупповые различия тоже были достоверны ($p=0,04$), хотя исходный показатель в 1-й группе был выше, его динамика была более выраженной, чем во 2-й группе. Разность в снижении (улучшении) показателя в 1-й группе составила 1200 ± 60 нг/мл против 410 ± 58 нг/мл.

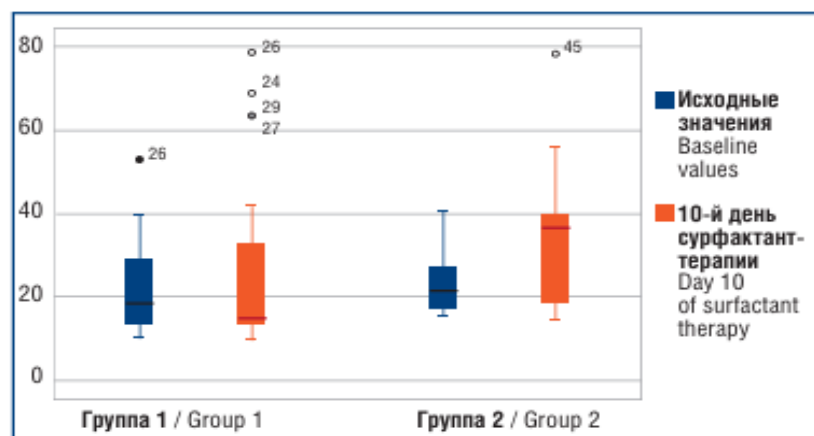


Рисунок 4 – Динамика SP-D у пациентов 1-й и 2-й групп до и через 10 дней сурфактант-терапии

Исходные значения SP-D в 1-й и 2-й группах не достигали статистически значимых различий. При анализе на 10-й день лечения наиболее высокие значения показателя в сыворотке крови зарегистрированы у пациентов, имевших в последующем тяжелый ОРДС и неблагоприятный исход заболевания (рисунок 4).

Значения SP-D выше 25,5 нг/мл (ДИ 95%) при поступлении ассоциировались с высоким риском прогрессирования дыхательной недостаточности, развития ОРДС и смерти (таблица 18).

Таблица 18 – Уровень SP-D, нг/мл в сыворотке крови выживших и умерших больных, вошедших в исследование, при поступлении

N		Среднее	Средне-кватратичное отклонение	Средне-кватратичная ошибка	95% ДИ для среднего		Минимум	Максимум
					нижняя граница	верхняя граница		
Выжил	34	18,1368	6,25275	1,07234	15,9551	20,3185	10,11	38,02
Умер	26	28,4769	7,30351	1,43234	25,5270	31,4269	19,58	53,07
Всего	60	22,6175	8,43620	1,08911	20,4382	24,7968	10,11	53,07

Примечание – единицы измерения уровня SP-D в сыворотке крови – нг/мл.

У выживших пациентов 1-й группы в процессе лечения показатель снижался, достигая уровня достоверных различий, во 2-й группе он практически не изменялся (таблица 19).

Таблица 19 – Динамика уровня SP-D, нг/мл среди выживших больных 1-й и 2-й групп

Группа	До лечения	10-й день лечения	Динамика изменения уровня SP-D, нг/мл
1-я (n=22)	17,52±1,36	14,10±0,65 ^a	3,43±1,05
2-я (n=12)	19,26±1,76	20,48±2,05	-1,22±1,05

Примечание – a – $p=0,004$, единицы измерения уровня SP-D в сыворотке крови – нг/мл.

Статистически значимо более выраженное снижение SP-D на 10-й день демонстрировали пациенты 1-й группы по сравнению с показателем у пациентов 2-й группы (14,10±0,65 против 20,48±2,05 нг/мл, $p=0,01$). Снижение уровня SP-D к 10 дню лечения на 3,43±1,05 нг/мл характеризовало эффективность терапии и отсутствие прогрессирования заболевания. Однофакторный дисперсионный анализ межгрупповых различий по уровню SP-D подтвердил на 10-й день лечения статистически более низкие значения показателя в группе сурфактант-терапии

($p < 0,05$) (рисунок 5).

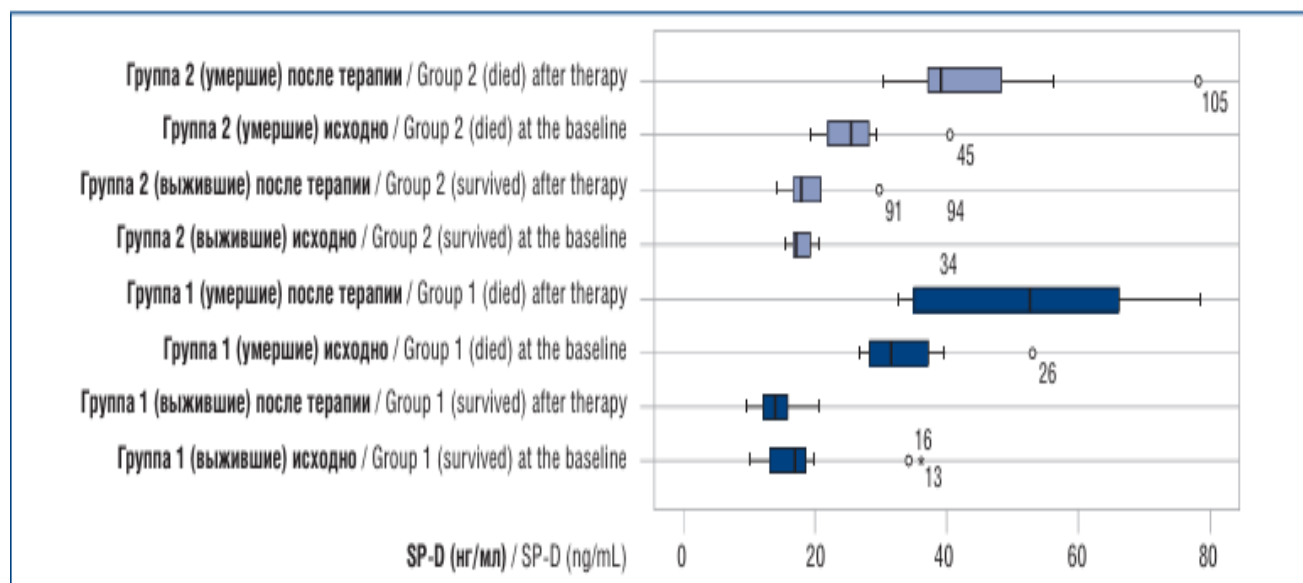


Рисунок 5 – Уровень SP-D (нг/мл) в сыворотке крови выживших и умерших больных 1-й группы и 2-й группы до и через 10 дней лечения

Уровень и динамика SP-D в сыворотке крови больных тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией отражали тяжесть течения заболевания. Показатель повышался при прогрессировании заболевания, развитии ОРДС и неэффективности лечения. Более благоприятный профиль SP-D регистрировали у больных, получавших дополнительную сурфактант-терапию, что подтверждает выполненный корреляционный анализ, где выявлена значимая отрицательная корреляция между уровнем SP-D и количеством лимфоцитов ($r = -0,290$, $p = 0,04$), положительная корреляция с СРБ ($r = 0,370$, $p = 0,01$), PaO_2 ($r = 0,420$, $p = 0,001$), PaO_2/FiO_2 ($r = 0,460$, $p = 0,001$). Положительные изменения на КТ грудной клетки в течение рассматриваемого периода отмечали в 65% случаев выживших пациентов 1-й группы и 48% – 2-й группы. Успех проводимой сурфактант-терапии был сопряжен с более ранними от начала заболевания сроками назначения препарата ($3 \pm 1,5$ дня против $7 \pm 2,0$ дня).

Для оценки прогностической значимости SP-D в первые и десятые сутки лечения в ОРИТ проведен ROC-анализ (рисунок 6, таблица 20). Для проведения

ROC-анализа использовали весь массив пациентов (n=60), вошедших в исследование, которым при поступлении измерялся уровень SP-D.

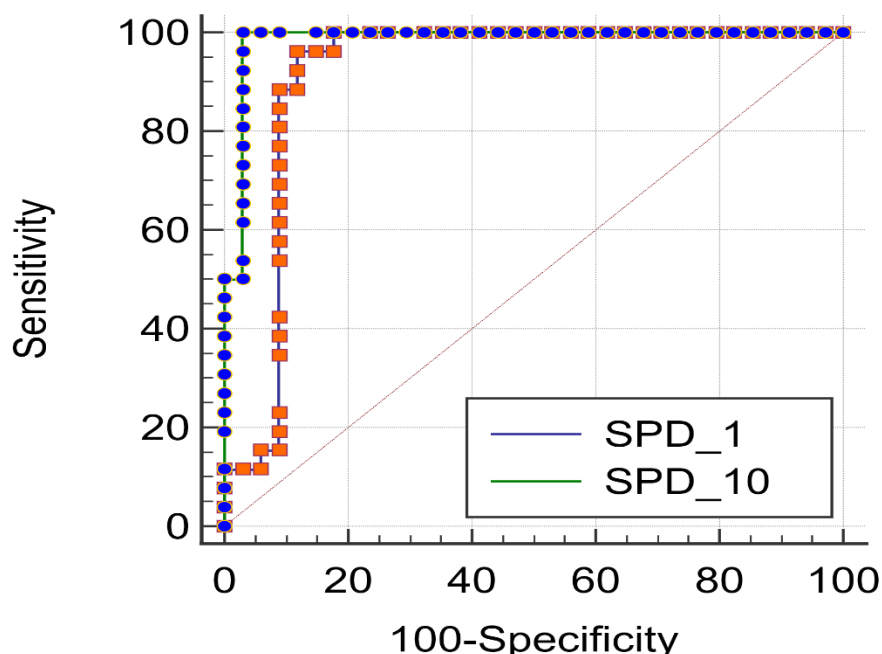


Рисунок 6 – Прогностическая значимость SPD в первые и десятые сутки лечения в ОРИТ

Таблица 20 - Прогностическая значимость SP-D в зависимости в первые и десятые сутки лечения в ОРИТ

Характеристика	1-е сутки лечения в ОРИТ	10-е сутки лечения в ОРИТ
Площадь под ROC-кривой	0,917	0,985
Стандартная ошибка	0,0430	0,0150
95% доверительный интервал	0,817 – 0,973	0,914 – 1,000
Значимость	<0,0001	<0,0001
J-индекс	0,8439	0,9706
95% доверительный интервал	0,6403 – 0,9321	0,8824 – 1,0000
Точка отсечения	>19,79	>29,85
Чувствительность	96,15	100,00
Специфичность	88,24	97,06

Установлено, что как на первые, так и на десятые сутки лечения в ОРИТ уровень SPD обладает высокой чувствительностью и специфичностью для оценки вероятности неблагоприятного исхода. На первые сутки чувствительность и специфичность составили 96,15% и 88,24%, а на десятые – 100 и 97,06%, соответственно. Уровень SP-D, ассоциированный с неблагоприятным исходом, на первые сутки составил более 19,79 нг/мл, а на 10 – более 29,85 нг/мл.

Статистически значимые различия в прогностической ценности показателя на первые и десятые сутки лечения в ОРИТ отсутствовали.

Таким образом, ингаляционная сурфактант-терапия является эффективной патогенетической терапией ВП. Динамика уровня SP-D, нг/мл в сыворотке отражает ее эффективность. Значения SP-D при поступлении выше 19,79 нг/мл и на 10е сутки – 29,85 нг/мл (ДИ 95%) ассоциировались с высоким риском прогрессирования дыхательной недостаточности, развития ОРДС и смерти и служили показанием для раннего назначения ингаляционной сурфактант-терапии.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время COVID-19 остается актуальной проблемой здравоохранения, что связано с продолжающейся эволюцией SARS-CoV-2, его сохраняющейся распространенностью в ряде стран и регионов, сходством сценариев развития тяжелой вирусной пневмонии (ТВП), связанной с другими опасными патогенами [35, 51, 97, 119].

Пневмония, ассоциированная с COVID-19, характеризуется большой долей пациентов с тяжелым течением заболевания (до 20% в период пандемии), наличием периода относительного благополучия, предшествующего развитию жизнеугрожающих осложнений с преобладанием различных звеньев патогенеза. Ведущей причиной тяжести и летального исхода заболевания остается развитие ОДН в результате критического поражения легких и/или ОРДС [7, 141, 263, 286]. Все это определяет необходимость своевременного прогнозирования тяжелого течения и исхода заболевания, выбора патогенетически обоснованного лечения.

В выполненном исследовании мужской пол и возраст старше 66 лет, были сопряжены с повышенным риском госпитализации в связи с новой коронавирусной инфекцией. Мужчины старше 63 лет составляли большинство среди пациентов с тяжелым течением заболевания, потребовавших госпитализации. Что согласуется с результатами большинства опубликованных исследований, выполненных в РФ и за рубежом [89, 111, 114, 173, 307].

Из всех госпитализированных пациентов согласно выполненному исследованию 38,5% умерло по причине COVID-19. Это выше, чем в ряде зарубежных стран. Так, например, во Франции показатель составил 20,6%, в странах Азии 26,4%, Польше 35%, США 39,2% [57, 96, 173]. Более высокие показатели смертности возможно связаны с особенностями статистического учета в РФ, высокой распространенностью коморбидной патологии и мультиморбидностью. 69% госпитализированных и 100% умерших пациентов

имели значимые сопутствующие хронические заболевания. Влияние коморбидности на тяжесть течения заболевания и смертность подчеркивалось в ряде исследований и метаанализах. В метаанализе 5 исследований (1527 пациентов), проведенных в Китае, отмечалось, что частота артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезни (ЦВБ), СД у больных COVID-19 составляла 17,1%, 16,4% и 9,7% соответственно. Присутствие сопутствующей АГ сопровождалось 2-кратным увеличением риска необходимости направления в ОРИТ, ИБС/ЦВБ – 3-кратным, СД – 2-кратным [251]. В наблюдении Z. Wu, J.M. McGoogan [333], включавшем 44 672 случая, в т.ч. с легким течением заболевания, частоты АГ, ИБС и СД оказались несколько ниже: 12,8%, 4,2% и 5,3% соответственно. Общий уровень смертности составил 2,3%, а среди больных с ИБС он достигал 10,5%, с СД – 7,3%, с АГ – 6,0%. В исследовании, объединившем 8 910 случаев COVID-19 из Азии, Европы (преимущественно) и Северной Америки, в 30,5% случаев у пациентов имела место гиперлипидемия, в 26,3% – АГ, в 14,3% – СД, в 11,3% – ИБС, в 2,1% – застойная хроническая сердечная недостаточность, в 3,4% – аритмии. Среди факторов риска внутрибольничной летальности были указаны ИБС (ОШ 2,70, 95% ДИ 2,08-3,51), хроническая сердечная недостаточность (ОШ 2,48, 95% ДИ 1,62-3,79), аритмии (ОШ 1,95, 95% ДИ 1,33-2,86) [78].

В выполненном исследовании наиболее высокие показатели смертности регистрировали среди пациентов с мультиморбидной патологией (57%). Достоверная корреляция была выявлена между наличием сердечно-сосудистой и/или цереброваскулярной патологии и показателем смертности. Статистически значимого влияния СД, ожирения, респираторной и онкологической патологии на летальность больных выявить не удалось. Это частично соответствует данным одного из исследований, в котором отмечалась связь уровня летальности больных COVID-19 с наличием у них сердечно-сосудистых болезней, СД, ожирения и не выявлялось влияние респираторных, онкологических, ревматических, аутоиммунных заболеваний и ВИЧ-инфекции [18]. Аналогичные ассоциации были отмечены в ряде других публикаций [79, 96, 115, 173, 200]. Важность и

влияние мультиморбидности на смертность при COVID-19, с возможностью использования индекса коморбидности Чарлсона как предиктора смертности подчеркивалась в работах I. Niecwietajewa et al. (2023), U. Agrawal et al. (2022) [61, 97, 173].

Высокая распространенность коморбидности ассоциировалась со старшим возрастом. В проведенном исследовании возраст пациентов с неблагоприятным исходом составлял 65-83 года, выживших 54-69 лет. По данным научной литературы отечественных и зарубежных авторов пожилые и больные с сопутствующими хроническими заболеваниями имеют наибольший риск тяжелого течения COVID-19 и смерти [21, 25, 111, 114, 246, 307].

Ухудшение прогноза COVID-19 в пожилом и старческом возрасте обычно связывают с нарастанием дисфункции иммунной системы и системного воспаления, в т.ч. субклинического [183]. Значительная вариабельность отношения шансов, описывающих риск неблагоприятного исхода в различных исследованиях, объяснялась особенностями региона (в том числе уровнем экономического развития) где проводились исследования, медицинского центра и исследуемой группы. В ряде работ, где анализировались непосредственные причины летальности, они не подтверждались результатами патологоанатомического исследования [21, 25, 35, 89, 173, 245].

Таким образом, основными характеристиками пациентов с COVID-19, госпитализированными в многопрофильный стационар Санкт-Петербурга, трансформированный в инфекционный госпиталь, были пожилой возраст, большее число мужчин, высокая распространенность сопутствующей патологии. Показатель летальности среди мужчин и женщин был сопоставим, но женщины были статистически значимо старше по возрасту. Наиболее высокий показатель летальности отмечался среди пациентов старше 66 лет с мультиморбидной патологией. Он достигал 57%. Основной причиной летальности пациентов с COVID-19 было вирусное повреждение легких, особенно у людей старше 72 лет. Второй по значимости причиной смерти была бактериальная суперинфекция, преимущественно вентилятор-ассоциированная пневмония. Отличительной

особенностью стала высокая частота тромбоэмболических осложнений (26,2%), что ассоциировалось с распространенностью среди госпитализированного контингента коморбидной сердечно-сосудистой патологии, в том числе застойной сердечной недостаточности. К негеномным факторам, ассоциированным с показателем смертности в популяции больных, госпитализированных с подтвержденным COVID-19 в Санкт-Петербурге, можно отнести пожилой возраст, мужской пол, мультиморбидность.

Развитие критического состояния, приводящего к смерти, в значительной степени связано с иммуноопосредованным воспалительным поражением легких и кровеносных сосудов. Существует, по крайней мере, два различных биологических компонента риска летального исхода: восприимчивость к вирусной инфекции и склонность к развитию тяжелой пневмонии. В ранее проведенных исследованиях неоднократно было доказано, что восприимчивость к респираторным вирусам, например, вирусу гриппа, связана с определенными генетическими вариантами [92].

При COVID-19 один генетический локус – на хромосоме 3p21.31 – неоднократно ассоциировался с частотой госпитализаций [150, 323].

Пандемия COVID-19 послужила дополнительным стимулом для поиска ассоциаций различных генетических маркеров с тяжестью течения заболевания, что может помочь не только подобрать правильную стратегию лечения на ранних этапах заболевания, но и профилактировать вспышки инфекции на генетическом уровне [13, 16, 267].

Крупномасштабные популяционно-генетические исследования GenOMICC (Genetics Of Mortality In Critical Care, [https:// genomicc.org/](https://genomicc.org/)) и GWAS (genome-wide association study), направленные на поиск генетических ассоциаций с клинической тяжестью заболевания COVID-19, в ходе которых было осуществлено полное геномное секвенирование биоматериала пациентов с COVID-19, показали, что оба этих биологических компонента (восприимчивость к вирусной инфекции и склонность к развитию тяжелой пневмонии) связаны с определенными генетическими вариантами и что генетическая вариативность организма влияет на

развитие тяжелого течения заболевания, требующего госпитализации и интенсивной терапии [15, 149, 190, 294].

С помощью геномных исследований можно выявить ранее неописанные механизмы развития критических состояний, что может послужить значительным подспорьем в формировании новых таргетных терапевтических подходов, направленных на модуляцию иммунного ответа организма-хозяина, и, как следствие, способствовать повышению выживаемости пациентов с тяжелым течением заболевания. Определение корреляций генетических ассоциаций с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, различными клиническими проявлениями и причинами летального исхода, может внести большой вклад в стратификацию рисков, оптимизацию профилактики и разработку персонализированного лечения [13].

В процессе проведенной работы обследована выборка из 181 пациента (20-85 лет) с верифицированной инфекцией SARS-CoV-2. Из них среднетяжелое течение заболевания определяли в 63% случаев, лечение в ОРИТ потребовалось 53,6% госпитализированных. Доля летальных исходов среди данного контингента составила 37%.

Для анализа генетической предрасположенности к более тяжелым клиническим формам заболевания, у пациентов исследовали ранее описанные полиморфные варианты 7 генов, ассоциированных с различными клиническими проявлениями COVID-19, из которых 3 имеют отношение к состоянию сосудистой системы (ACE1, VEGF, ApoE), два – к рецепции инфекционных антигенов и инициации иммунного ответа (TLR3, OAS1), и 2 генных варианта контролируют синтез цитокинов (IL-6, IL-10). По результатам проведенного исследования были выявлены достоверные корреляции между генными полиморфизмами и ключевыми клиническими показателями (индексом тяжести, фактом поступления в ОРИТ и летальным исходом) только для трех генов OAS1, VEGF и ApoE2/3/4.

Известно, что функциональный полиморфизм гена OAS1 (аллель A, rs10774671) и сниженная экспрессия гена OAS1 (олигоаденилатсинтетазы) при

частом гаплотипе rs10774671-A и rs1131454-A, ведет к синтезу аномальных изоформ соответствующего белка, снижению первичного иммунного ответа на РНК-овые вирусы и более тяжелому течению COVID [149, 172, 294].

Напротив, наличие протективного аллеля G связано с синтезом полноценного энзима OAS1. При генетическом анализе 83 семей аллель G (rs10774671) встречался чаще у лиц с высокой активностью OAS1, чем в группе с низкой активностью энзима. При массовом обследовании мексиканской популяции отмечалось существенное преобладание аллеля A в интроне 5 гена OAS1 (rs10774671), что авторы связывают с высокой восприимчивостью местного населения к инфекции SARS-CoV-2 [253]. Данный результат может быть связан с этническими особенностями населения и принципом отбора – обследовали не больных COVID-19, а здоровых лиц. Однако, известно, что существуют два генных варианта OAS1 (rs10774671 и rs1131454). В работе J.E. Huffman et al. [225], которые исследовали, в т.ч., частоту европейского (неандертальского) варианта сплайсинга OAS1 (rs10774671), было показано, что аллель G был ассоциирован с защитным эффектом при инфекции COVID-19 (частота аллеля G среди лиц европейского происхождения была 32%). В нашей группе пациентов частоты аллеля G составила 46%, что находится в пределах этих значений.

В анализируемой выборке пациентов Санкт-Петербурга с верифицированной коронавирусной инфекцией отмечена более высокая частота аллеля G и, в частности – гетерозиготности AG среди больных с тяжелым течением заболевания и летальным исходом, что противоречит ранее опубликованным данным о протективном эффекте аллеля G гена OAS1 при инфекции SARS-CoV-2. Однако это может быть связано с общим повышением частоты аллеля G гена OAS1 у пациентов старших возрастов (более 60 лет). У этих больных часто отмечались сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем, что могло оказать дополнительный модифицирующий эффект на исходы COVID-19.

Ремоделирование и восстановление сосудистой системы легких, в частности – после деструктивных воздействий коронавирусов, происходит при участии

VEGF. Для гена, кодирующего VEGF, ранее был обнаружен функциональный вариант в кодирующем сегменте +936 Т (rs3025039), ассоциированный с развитием васкулитов различного генеза. Эта клинико-генетическая ассоциация выявляется в европейской популяции пациентов, которая была предметом нашего клинического исследования.

Как известно, течение COVID-19 определяется тяжестью вирусной пневмонии, а жизнеугрожающие осложнения связаны во многом с развитием у пациентов острой бронхоальвеолярной патологии.

В ранее рассматриваемых генных вариантах VEGF (2460C/T, +405C/G, +936C/T), генотипы +936ТТ и +936СТ+ТТ были достоверно ассоциированы со смертностью от ОРДС и коррелировали с пониженным содержанием VEGF в плазме крови [29]. Это согласуется с данными выполненного нами исследования, в котором редкий генотип VEGF +936Т (rs3025039) был достоверно сопряжен с более тяжелым течением и смертью пациентов с COVID-19.

Аллели гена аполипопротеина Е (ApoE2/3/4) на протяжении многих лет изучаются как фактор, способствующий отложению липидных бляшек на стенке сосудов, нарушению функции гематоэнцефалического барьера и развитию сосудистой патологии, в частности – при коронавирусной инфекции. Показана ассоциация между вариантом ApoE4 и большей тяжестью протекания COVID с последующим развитием сосудистой церебральной патологии [55]. Аналогичная ассоциация между носительством ApoE4 и тяжелым течением COVID показана и в иранской популяции [304]. Среди возможных причин авторы обсуждают усиление синтеза цитокинов и других провоспалительных факторов при наличии указанного аллеля [195]. В обследованной нами группе пациентов с COVID не обнаружено подобной ассоциации ApoE4 с тяжестью заболевания. Выявлен лишь минимальный уровень корреляции между тяжестью COVID и гомозиготным носительством ApoE3/3, что требует дополнительной проверки в более многочисленной группе пациентов среднего и пожилого возраста (60 лет и старше).

Представляет существенный интерес также корреляция между

полиморфизмом -174 G/C гена IL-6 и его концентрацией в крови пациентов. В острой фазе COVID-19 мы подтвердили наличие связи между наличием аллеля G и повышенными уровнями IL-6 у пациентов, что, очевидно, обусловлено гиперактивацией данного промоторного аллеля и усиленной продукцией этого цитокина. В ряде работ показана связь генного полиморфизма IL-6 C (rs1800795) и хронической коронарной сосудистой патологии у пожилых лиц и подтверждена ранее проведенным мета-анализом [186]. Известно, что уровни IL-6 повышены у носителей аллеля C у лиц с хронической коронарной патологией. В то же время сведения о связи данного полиморфизма с воспалительными процессами органов дыхания противоречивы. Так, представлены данные о том, что вариант -174 G гена IL-6 ассоциирован с развитием синдрома активации макрофагов при COVID-19 ($p=0,002$) [196]. Кроме того, показана повышенная частота аллеля G гена IL-6-174 при бронхиальной астме у детей, что предполагает его роль в развитии аллергических состояний респираторной системы. Следовательно, указанный генный вариант IL-6 может быть фактором предрасположенности к более тяжелому течению респираторной и кардиоваскулярной патологии [186].

Таким образом, результаты выполненной работы подтверждают наличие определенных клинико-генетических ассоциаций, которые могут иметь прогностическое значение у больных COVID-19.

Попытки решения сложной задачи стратификации риска больных ТВП, раннего прогноза возможной динамики развития заболевания и его исхода на современном этапе включают не только поиск ассоциированных клинико-демографических характеристик и генетических полиморфизмов, но и молекулярных биологических маркеров, несущих ценную информацию, улучшающую процесс принятия клинических решений. На сегодняшний день ни один из известных биомаркеров не был признан идеальным и все чаще исследуется их сочетание [70, 130, 160, 178, 181, 212, 285, 305].

В выполненном исследовании была разработана линейная дискриминантная модель раннего прогнозирования вероятности тяжелого течения и летального исхода больных с тяжелой COVID-19 ассоциированной пневмонией,

поступающих в ОРИТ. В ходе исследования были отобраны 5 из 12 наиболее информативных биомаркеров, определяемых в сыворотке крови: SP-D, HIF-1 α , IL-10, Ang-II, IL-6. Их сывороточный уровень был достоверно выше в группе больных с неблагоприятным исходом заболевания.

По четырем показателям (СРБ, ACE-2, MMP-9 и VEGF) не было выявлено достоверных различий между группами выживших и умерших. Вместе с тем в клинических условиях С-реактивный белок до сих пор остается наиболее востребованным лабораторным маркером тяжести ВП [314].

Однако сведения о его прогностической эффективности неоднозначны. В исследовании A. Travlos et al. не было установлено связи между значениями СРБ, измеренными в первый день госпитализации, и выживаемостью пациентов с ВП [108]. С другой стороны, эффективность СРБ как раннего предиктора тяжести и исхода ВП ограничена отсроченной секрецией в ответ на патогенный стимул и низкой специфичностью, поскольку он повышается при различных патологиях [193]. Относительно предикторной роли ACE-2, MMP-9 и VEGF поступают противоречивые сведения, полученные в основном при обследовании пациентов с тяжелой SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией [69, 218, 285, 290, 326], что ограничивает их клиническую полезность в качестве биомаркеров первого дня госпитализации, позволяющих оценить риск летального исхода.

Определяющей чертой тяжелого течения ВП является системный низкий уровень кислорода (гипоксемия), о чем свидетельствуют значения PaO₂, измеренные при поступлении в ОРИТ пациентов, вошедших в наше исследование. По общему мнению, основным регулятором клеточного ответа на дефицит кислорода считается активируемый гипоксией HIF-1 α , который стимулирует транскрипцию многочисленных генов (более 200), кодирующих белки, нацеленные на адаптацию к сниженной доступности кислорода. С другой стороны, HIF-1 α играет важную роль в очаге воспаления, индуцируя выработку провоспалительных цитокинов иммунными клетками [138].

Показано, что в легких пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2-пневмонии преобладают воспалительные M1-макрофаги с повышенной

экспрессией HIF-1 α и провоспалительных цитокинов, продукцией активных форм кислорода и азота, что ведет к деструктивному воспалению легочной ткани [81,138, 157, 167, 168].

Особый интерес представляют работы, выявившие изменение уровня HIF-1 α в зависимости от насыщения крови кислородом у пациентов с COVID-19. Самые высокие значения регистрировали у пациентов с тяжелой гипоксемией [191]. Нарушение транспорта кислорода с развитием гипоксемии и тканевой гипоксии является одним из важнейших механизмов приводящих к клеточной дисфункции, возникновению и прогрессивному ухудшению критических состояний [139, 153, 214], в том числе ОРДС [66, 138].

Ряд авторов сообщали о значительном повышении мРНК HIF-1 α и прогрессивном росте уровня HIF-1 α в зависимости от тяжести ОРДС у пациентов с COVID-19 [59, 156]. Максимальные значения показателя регистрировали у пожилых пациентов [156]. Этот феномен позволяет предположить, что как при ОРДС, так и при COVID-19, гипоксия является основным фактором стабилизации HIF-1 α , что может усиливать воспалительную реакцию. В нашем исследовании были получены убедительные данные об ассоциации высоких значений уровня сывороточного HIF-1 α с летальностью больных тяжелой SARS-CoV-2-пневмонией, что согласуется с предположением автора [59, 156, 266] о прогностической значимости этого показателя. Однако единое мнение по данному вопросу на сегодняшний день отсутствует [64]. Отчасти это объясняется многогранной ролью HIF-1 α в процессе воспаления. С одной стороны, он стимулирует защитные реакции (например, усиливает барьерную функцию и ангиогенез), с другой – потенцирует патологические процессы (фиброз и гипервоспаление). Временная динамика передачи HIF сигналов при ОРДС, имеющая различные эффекты, оказывает определенное влияние на изменчивость результатов в зависимости от времени забора биологического материала относительно начала заболевания, что так же вносит свой вклад в неоднозначность сделанных выводов [64]. В выполненном нами исследовании отмечается однородность этого интервала в исследуемых группах больных, что

определило достоверную корреляцию уровня показателя в сыворотке крови с тяжестью течения и исходом заболевания.

В выполненной работе в состав набора из пяти наиболее информативных признаков, демонстрировавших достоверные различия между выжившими и умершими больными COVID-19, с использованием метода пошагового дискриминантного анализа, были включены IL-6 и IL-10. С клинической точки зрения раннее прогнозирование динамики течения COVID-19 часто является сложной задачей, так как нарастание тяжести может происходить быстро и без каких-либо предвестников. При этом хорошо известно, что тяжесть COVID-19 связана с повышенным уровнем провоспалительных медиаторов, включая цитокины [305]. В связи со значительным числом случаев тяжелой, часто фатальной, SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии, большое внимание уделяется изучению предикторной роли цитокинов, секретируемых активированными моноцитами и макрофагами: провоспалительного IL-6 и противовоспалительного IL-10. Преимуществом IL-6 является его немедленная реакция на инфекционный фактор, запуская множественные иммунные реакции. В то время как особая функция IL-10 заключается в предотвращении чрезмерной воспалительной реакции, связанной с повреждением клеток и тканей. IL-6 непосредственно воздействует на сосудистые эндотелиальные клетки, активируя каскад свертывания крови [189]. Содержание IL-6 в крови, измеренное при поступлении в стационар тяжелых пациентов с пневмонией COVID-19, было значительно выше в группе с летальным исходом, чем у выздоровевших [203]. Высокие исходные уровни IL-6 у пациентов с тяжелой формой пневмонии COVID-19 были связаны с выраженным повреждением легких, выявляемым при компьютерной томографии, необходимостью искусственной вентиляции легких и гипоксемией [187]. Рассчитанные пороговые значения IL-6 позволили авторам дифференцировать пациентов по тяжести состояния и вероятности летального исхода. Так, концентрации IL-6 выше 83 пг/мл служили предиктором трехдневной смертности [187]. Значительные концентрации IL-10 в крови определялись в первый день госпитализации пациентов с тяжелой ВП, при этом уровни IL-10

статистически значимо различались между группами с высокой и низкой сатурацией [190]. Сочетание исходно высоких уровней IL-6 и IL-10 предсказывало высокую летальность у пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией [224, 254, 305].

Применение искусственного интеллекта для стратификации пациентов с пневмонией COVID-19, находящихся в критическом и некритическом состоянии, показало, что сочетанное повышение уровней IL-10 и IL-6 является наиболее важным прогностическим индикатором тяжести заболевания и риска летальности. ИЛ-10, наряду с такими маркерами как SP-D, имеет определённую прогностическую ценность в отношении развития ОРДС и, впоследствии, легочного фиброза у пациентов с COVID-19. Определение уровня этих цитокинов при поступлении имеет решающее значение для оценки прогноза у пациентов с COVID-19 [39, 181].

Таким образом, данные, полученные отечественными и зарубежными авторами, согласуются с результатами выполненной работы и подтверждают возможность использования IL-6 и IL-10 в качестве информативного признака в модели прогнозирования исходов ВП.

В набор из пяти признаков прогнозирования исхода ВП, отобранных методом включения при пошаговом дискриминантном анализе, вошел Ang-II, гормон, обладающий мощным вазоконстрикторным эффектом и являющийся важнейшим звеном РААС.

При участии АПФ-2, рецепторы которого являются «входными воротами» для SARS-CoV-2, происходит Ang-I в Ang-II, который образуется путем гидролиза и отщепления С-концевого дипептида в эндотелии легочных сосудов. [321].

В выполненном диссертационном исследовании отмечалось достоверное повышение уровня Ang-II в группе пациентов с крайне тяжелым течением и неблагоприятным исходом COVID-19 по сравнению с группой выживших больных. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами, демонстрировавшими повышенные уровни Ang-I и Ang-II у

пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми, на фоне снижения экспрессии мРНК АПФ-2 и уровня АПФ в плазме [123, 139]. Возможно, этот феномен объясняется тем, что связывание SARS-CoV-2 с рецептором АПФ-2 при COVID-19 снижает уровень АПФ-2 и впоследствии увеличивает накопление Ang-II, что приводит к нарушению регуляции РААС. Другое исследование, проведенное Liu et al., показало, что повышенный уровень Ang-II у пациентов с COVID-19 положительно коррелировал с вирусной нагрузкой и объемом повреждения легочной ткани [85]. Была также обнаружена прямая зависимость между концентрацией Ang-II в плазме крови и тяжестью пневмонии у нормотензивных пациентов с COVID-19 [129]. Можно предположить, что влияние Ang-II на тяжесть и исход SARS-CoV-2 обусловлено его свойствами. Так в ряде работ было показано, что Ang-II стимулирует экспрессию биологически активных молекул: тромбоцитарного фактора роста, ряда провоспалительных цитокинов, таких, например, как фактор некроза опухоли (ФНО). Кроме того, Ang-II способствует развитию окислительного стресса, перекисного окисления ЛПНП в сосудистой стенке, усиливая продукцию свободных радикалов макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов [53, 86].

Таким образом, негативные последствия COVID-19, такие как гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция и гипервоспаление, обусловлены предшествующим нарушением регуляции РААС, которые в определенной степени отражает повышение концентрации Ang-II в крови [53, 86, 129].

Одним из признаков, вошедших в формулу моделируемого прогноза заболевания, стал определяемый в сыворотке крови гидрофильный белок SP-D, который считается специфическим для легких, поскольку физиологически не проникает для альвеолярно-капиллярной мембраны и слабо экспрессируется другими тканями. Повышение уровня биомаркера обусловлено повреждением лёгочного барьера, вызванного длительным воспалением [169, 308].

В выполненном исследовании, было убедительно показано, что его уровень ассоциируется с тяжестью течения заболевания и смертностью пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией. Полученные результаты согласуются с выводами

других авторов о том, что повышенный сывороточный уровень SP-D в ранней острой фазе заболевания является специфическим индикатором повреждения легких, коррелируя с показателями тяжести ВП, включая искусственную вентиляцию легких, гипоксию, ОРДС и смертность [284, 296, 297].

Учитывая крайне низкую проницаемость SP-D для альвеолокапиллярной мембраны и его слабую экспрессию во внелегочных тканях, этот эффект связывают с повреждением альвеолярного эпителия вследствие воспаления [292, 297, 308].

Недавние исследования пациентов с диагнозом тяжелой SARS-CoV-2-пневмонии подтвердили специфическую роль SP-D как прогностического маркера, позволяющего на ранней стадии дифференцировать пациентов по тяжести и исходу заболевания и персонализировать протоколы лечения [283, 284, 297, 318].

Работы, изучающие прогностическую и диагностическую значимость сочетания биомаркеров, появившиеся в последние годы, указывают на их большую эффективность. Сывороточные уровни SP-D и SP-A предложено использовать для ранней оценки прогрессирования пневмонии при COVID-19; SP-D и Ang-II – для определения тяжести заболевания и дифференциальной диагностики с внутрибольничной пневмонией [50, 283, 318].

Высокие уровни, входящих в сочетание противо- и провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, IL-8, IL-1 α , MIP-3 α MCP-3 β), были тесно связаны с 90-дневной смертностью у госпитализированных пациентов, не получавших иммуномодулирующую терапию [160, 305].

В одном из исследований отмечалась прогностическая способность биомаркеров SP-D и IL-10 в отношении развития ОРДС и легочного фиброза у пациентов с COVID-19 с рекомендацией проводить их определение при госпитализации [181]. Разработанная в ходе выполнения диссертационного исследования прогностическая модель, включает ранее не встречавшееся в литературе сочетание пяти факторов риска тяжелого течения и смертности от ВП (SP-D, HIF-1 α , IL-10, Ang-II, IL-6). При проверке работоспособности, модель

показала высокую надежность (100% точность прогнозирования по обучающей выборке и 98,5% при контрольной оценке), что позволяет рекомендовать ее к применению в клинической практике для дифференциации пациентов непосредственно при их госпитализации в ОРИТ с целью обоснованного определения дальнейшей лечебной тактики и предотвращения неблагоприятного исхода.

В выполненной работе была установлена возможность использования биомаркера модели прогноза исхода заболевания – уровня сывороточного SP-D для обоснования назначения и оценки эффективности ингаляционной сурфактант-терапии пациентам с тяжелой пневмонией ассоциированной с COVID-19.

Результаты, полученные в исследовании, демонстрируют возможность эффективного использования сурфактант-терапии в качестве компонента комплексного лечения тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Ингаляционное введение Сурфактанта-БЛ способствовало более быстрому восстановлению параметров оксигенации, улучшению газообмена, снижению числа больных, которым потребовалась ИВЛ, длительности пребывания в стационаре и показателя летальности, что согласуется с выводами ряда отечественных и зарубежных авторов [5, 34, 295, 299, 306]. Успехи применения экзогенного сурфактанта в условиях дефицита, связанного с гибелью альвеолоцитов 2-го типа, обусловлены предотвращением микроателектазирования, шунтирования крови и снижения растяжимости легочной ткани [58, 299, 303].

С другой стороны, хорошо известно участие сурфактанта в процессах формирования защитной функции легких в связи с его влиянием на врожденный и адаптивный местный иммунитет. В ряде работ отмечены противовоспалительные и противовирусные свойства сурфактанта при пневмониях, вызванных как SARS-CoV-2, так и другими вирусами [137, 303].

Однако эффективность применения сурфактанта при тяжелых внебольничных пневмониях и ОРДС не всегда оценивается однозначно [73]. В связи с этим актуальными становятся вопросы о маркерах эффективности

лечения, начале и длительности применения препарата.

В настоящее время обсуждается возможность применения в качестве объективного показателя оценки повреждения структур альвеолярно-капиллярного барьера SP-D в сыворотке крови. В ряде исследований отмечалось значительное повышение уровня SP-D у больных COVID-19 в острой фазе при тяжелом течении заболевания по сравнению с легким [284]. Был сделан вывод о возможности использования этого показателя в качестве потенциального биомаркера тяжести COVID-19 и определения когорты пациентов, состояние которых может ухудшаться на ранней стадии. В некоторых работах высокий уровень сывороточного SP-D рассматривался как фактор прогноза развития ОРДС [100, 240, 298]. В выполненном исследовании достоверно более высокий уровень SP-D отмечался у пациентов с тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19, при прогрессировании и неблагоприятном исходе заболевания. Он коррелировал со значениями числа лимфоцитов, СРБ, PaO_2 и PaO_2 / FiO_2 , что соответствует результатам, полученным ранее другими исследователями [283, 324].

Больные с благоприятным исходом заболевания, получавшие сурфактант-терапию, демонстрировали статистически достоверное снижение уровня сывороточного SP-D на 10-й день лечения, которое коррелировало с положительными изменениями клинико-лабораторных показателей: тенденцией к нормализации числа лимфоцитов крови, СРБ, D-димера, данных КТ, показателей PaO_2 и PaO_2 / FiO_2 по сравнению с выжившими пациентами группы сравнения. У пациентов с прогрессирующим течением заболевания и летальным исходом регистрировали нарастающие значения SP-D в 92% случаев. Полученные данные позволили сделать вывод о возможности использования уровня SP-D сыворотки крови не только в качестве фактора прогноза нарастающей тяжести SARS-CoV-2 пневмонии и диагностики ранней стадии ОРДС, но и для оценки эффективности сурфактант-терапии. Среди пациентов, имевших благоприятный исход заболевания, в 84% случаев сурфактант-терапия назначалась на более ранних сроках от начала заболевания по сравнению с больными, лечение которых было

неэффективным ($3 \pm 1,5$ против $7 \pm 2,0$ сут.). Можно предположить, что определение показаний с использованием уровня сывороточного SP-D на ранних сроках заболевания и своевременное назначение экзогенного сурфактанта будет способствовать большей эффективности лечения в предотвращении нарастания дыхательной недостаточности, прогрессировании заболевания, развитии связанных с ним осложнений, что согласуется с мнением других исследователей [5, 37, 38, 300, 324].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе выполнения диссертационной работы был проведен клинико-демографический анализ 410 пациентов (из них проспективная группа: 181 пациент; ретроспективная группа: 229 пациентов), госпитализированных в перепрофилированные многопрофильные стационары Санкт-Петербурга в период с 2020 по 2022 гг. с COVID-19, подтвержденной методом ПЦР. Основными характеристиками пациентов, госпитализированных с COVID-19 в 1-5 волны пандемии, были пожилой возраст, большее число мужчин, высокая распространенность сопутствующей патологии. Показатель летальности среди мужчин и женщин был сопоставим, но женщины были статистически значимо старше по возрасту. Наиболее высокий показатель летальности отмечался среди пациентов старше 66 лет с мультиморбидной патологией. Он достигал 57%. Основной причиной летальности пациентов с COVID-19 было вирусное повреждение легких, особенно у людей старше 72 лет. Второй по значимости причиной смерти была бактериальная суперинфекция, преимущественно вентилятор-ассоциированная пневмония. Отличительной особенностью стала высокая частота тромбоэмболических осложнений (26,2%), что ассоциировалось с распространенностью среди госпитализированного контингента коморбидной сердечно-сосудистой патологии, в том числе застойной сердечной недостаточности. Таким образом, к негеномным факторам, ассоциированным с показателем смертности в популяции больных, госпитализированных с подтвержденным COVID-19 в Санкт-Петербурге, можно отнести пожилой возраст, мужской пол, мультиморбидность.

Восприимчивость к COVID-19, тяжесть клинических проявлений и исход заболевания зависит не только от патогенных свойств SARS-CoV-2 и клинико-демографических характеристик. В ходе оценки возможных ассоциаций между функционально значимыми генными вариантами, ранее выявленными в период пандемии COVID-19, клиническими параметрами и исходом заболевания, установлены достоверные корреляции для 3 генов: *OAS1*, *VEGF* и *ApoE2/3/4*.

Полиморфные варианты гена OAS1 имеют отношение к рецепции инфекционных агентов и инициации иммунного ответа, VEGF – к состоянию сосудистой системы, IL-6 – контролируют синтез цитокинов, что предполагает участие этих наследственных факторов в реализации ключевых звеньев патогенеза вирусной пневмонии. При этом носительство аллеля G гена OAS1 (в том числе – в гетерозиготной форме AG) чаще отмечалось у пациентов, требующих интенсивной терапии, а также при летальных исходах заболевания. Оценка частот генотипов VEGF показала, что генотип CC ассоциирован с меньшей частотой тяжелых клинических форм. Более редкий генотип TT не выявлен в группе выживших пациентов (0/84), а среди погибших больных его частота составила 10% (5/67, $p=0,003$). Генотип ApoE 3/3 встречался несколько реже в группах пациентов с тяжелым течением заболевания ($p=0,05$). Отмечена достоверная корреляция между генотипом GC IL-6 (rs1800795) и уровнями IL-6 в крови на высоте заболевания. Полученные данные позволяют рекомендовать использование OAS1 (rs10774671) и VEGF (rs3025039) в качестве кандидатных маркеров клинического течения и исхода COVID-19.

Таким образом, полученные результаты подтверждают наличие определенных клинико-генетических ассоциаций у контингента госпитализированных больных COVID-19 в Санкт-Петербурге.

Для стратификации риска больных тяжелой формой ВП, раннего прогноза возможной динамики развития заболевания и его исхода, может быть использована модель прогнозирования, включающая наиболее значимые биомаркеры, содержание которых определяется в сыворотке крови.

На основании анализа научных публикаций, с последующим использованием методов статистического анализа, из 12 отобранных молекулярных маркеров были выделены пять, которые демонстрировали достоверные различия между группами выживших ($n=45$) и умерших пациентов ($n=22$) с тяжелым COVID-19. Высокие уровни выбранных биомаркеров в сыворотке крови коррелировали с клинико-лабораторными показателями, данными КТ, исходом заболевания. Модель прогноза исхода заболевания

включала следующие признаки: SP-D, повышенный уровень которого в сыворотке крови связывают с повреждением альвеолярного эпителия вследствие воспаления; HIF-1 α , который считается основным регулятором клеточного ответа на дефицит кислорода и активируется гипоксией; IL-6 и IL-10 – про- и противовоспалительные цитокины, секретируемые активированными моноцитами и макрофагами; Ang-II, стимулирующий прогрессирование воспалительных и тромботических процессов. При поступлении пациента в ОРИТ и определении сывороточных концентраций выявленных предикторных показателей, решение по индивидуальному прогнозу отнесения пациента к группе «выживших» или к группе с высоким риском летального исхода («умершие») принимается при сравнении рассчитанного для него значения линейной дискриминантной функции Фишера (ЛДФ).

ЛДФ1 («выжившие»)	ЛДФ2 («умершие»)
$(\text{Ang-II}) \times 0,009 + (\text{HIF-1}\alpha) \times 6,21 +$ $+ (\text{IL-6}) \times 0,008 + (\text{IL-10}) \times 0,087 +$ $+ (\text{SP-D}) \times 0,657 - 17,638$	$(\text{Ang-II}) \times 0,016 + (\text{HIF-1}\alpha) \times 11,746 +$ $+ (\text{IL-6}) \times 0,044 + (\text{IL-10}) \times (-0,008) +$ $+ (\text{SP-D}) \times 1,238 - 44,425$

Результаты проверки работоспособности модели показали ее высокую надежность (100% точность прогнозирования по обучающей выборке и 98,5% при контрольной оценке), что позволяет рекомендовать ее к применению в клинической практике.

В выполненном диссертационном исследовании подтверждена эффективность применения ингаляционной сурфактант-терапии в качестве дополнительного патогенетически обоснованного компонента в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV2. Основными эффектами сурфактант-терапии являлись уменьшение риска прогрессирования дыхательной недостаточности, более быстрое восстановление газового состава крови. К 10-му дню терапии более чем у 70% пациентов получавших сурфактант наблюдалось существенное улучшение параметров оксигенации, оцениваемое по газам артериальной крови. Достоверные отличия отмечались и по показателю абсолютного числа лимфоцитов, что указывало на активацию лимфопоэза,

возможно, за счет комплексной стабилизации иммунного ответа, и уменьшения степени выраженности системного воспаления на фоне сурфактант-терапии. Положительные изменения на КТ грудной клетки в течение рассматриваемого периода отмечали в 65% случаев выживших пациентов, получавших сурфактант и в 48% – в группе сравнения. Достоверно ниже была частота переводов на ИВЛ (27% против 67%, $p=0,002$) и летальность (27% против 60%, $p<0,001$). Успех сурфактант-терапии сопряжен с ранним ее назначением. У пациентов, имевших благоприятный исход заболевания, в 84% случаев сурфактант терапия назначалась в более ранние сроки от начала заболевания, по сравнению с больными лечение которых было неэффективно ($3\pm1,5$ дня против $7\pm2,0$ дня).

Определение содержания SP-D в сыворотке крови может быть использовано в качестве дополнительного маркера диагностики ранней стадии ОРДС у больных с тяжелым течением пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Значения SP-D при поступлении выше 19,79 нг/мл и на 10е сутки – 29,85 нг/мл (ДИ 95%) ассоциировались с высоким риском прогрессирования дыхательной недостаточности, развития ОРДС и смерти. Снижение уровня SP-D к 10 дню лечения на $3,43\pm1,05$ нг/мл характеризовало эффективность терапии и отсутствие прогрессирования заболевания.

Таким образом, в результате выполненного исследования был предложен эффективный метод лечения пациентов с тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией на основании прогнозирования тяжести течения и исхода заболевания и персонификации подбора патогенетической терапии в соответствии с определяемым маркерным профилем больного.

ВЫВОДЫ

1. Факторами, ассоциированными с летальным исходом у пациентов с SARS-CoV-2 пневмонией являются пожилой возраст, мужской пол и мультиморбидность.

2. У пациентов с неблагоприятным течением и исходом SARS-CoV-2 пневмонии выявлено носительство аллеля G (A/G, экзон 6, rs10774671) гена OAS1 (в том числе – в гетерозиготной форме AG) и аллеля +936T гена VEGF (+936 C/T, rs rs3025039). Установлена прямая корреляционная связь между носительством аллеля G гена IL-6 и повышенным содержанием этого цитокина в сыворотке крови ($r=0,421$; $p=0,004$).

3. Высокоинформативными маркерами тяжелого течения вирусной пневмонии являются: SP-D, HIF-1 α , IL-10, Ang-II, IL-6. Разработанная прогностическая модель исхода обладает высокой надежностью (100% точность прогнозирования по обучающей выборке и 98,5% при контрольной оценке).

4. Раннее использование ингаляционного сурфактанта в комплексной интенсивной терапии вирусной пневмонии позволяет снизить летальность (27% vs 60%, $p=0,001$), сократить частоту переводов на ИВЛ (27% vs 67%, $p=0,002$) и продолжительность пребывания в стационаре (21 день vs 27 дней, $p=0,051$).

5. Уровень SP-D в сыворотке крови более 19,79 нг/мл свидетельствует о высокой вероятности неблагоприятного исхода и может служить показанием для раннего назначения ингаляционной сурфактант-терапии. Прогностическая значимость уровня SP-D в сыворотке крови на первый день заболевания обладает чувствительностью 96,15% и специфичностью 88,24%, а на десятый день заболевания чувствительностью 100% и специфичностью 97,06. Снижение уровня SP-D к 10 дню лечения на $3,43 \pm 1,05$ нг/мл свидетельствует об эффективности терапии и отсутствии прогрессирования заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Стратификацию пациентов с ВП по степени тяжести целесообразно проводить с учетом геномных и негеномных факторов риска, к которым относятся пожилой возраст, мужской пол, мультиморбидность, носительство аллеля G (экзон 6, rs10774671) гена OAS1, аллеля +936T гена VEGF; генотипом GC гена IL-6 (rs1800795).

2. Генные варианты OAS1 (rs10774671) и VEGF (rs3025039) необходимо использовать в качестве кандидатных маркеров клинического течения и исхода COVID-19.

3. Для выбора оптимальной тактики интенсивной терапии рекомендуется использовать разработанную модель линейного дискриминантного анализа Фишера), включающую в себя пять биомаркеров: SP-D, HIF-1 α , IL-10, Ang-II, IL-6).

ЛДФ1 благоприятный исход	ЛДФ2 высокий риск смерти
$(\text{Ang-II}) \times 0,009 + (\text{HIF-1}\alpha) \times 6,21 +$ $+ (\text{IL-6}) \times 0,008 + (\text{IL-10}) \times 0,087 +$ $+ (\text{SP-D}) \times 0,657 - 17,638$	$(\text{Ang-II}) \times 0,016 + (\text{HIF-1}\alpha) \times 11,746 +$ $+ (\text{IL-6}) \times 0,044 + (\text{IL-10}) \times (-0,008) +$ $+ (\text{SP-D}) \times 1,238 - 44,425$

4. Показанием для раннего назначения сурфактант-терапии является уровень SP-D 19,79 нг/мл и выше в сыворотке крови.

5. Ингаляционную сурфактант-терапию целесообразно назначать в первые пять суток заболевания. Длительность ингаляционной терапии определяется тяжестью течения заболевания и может варьировать от 5 до 10 дней.

6. Динамика уровня SP-D в сыворотке крови может быть использована для оценки эффективности сурфактант-терапии.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты открывают ряд новых научных направлений и определяют перспективы дальнейшей разработки темы, такие как:

1. Совместно со специалистами по клинической и лабораторной диагностике разработать панель прогностического биомаркерного профиля больного. Перспективным является создание калькулятора риска (шкалы или веб-калькулятора) для рутинной клинической практики, интегрирующего генетические, демографические и биомаркерные данные.
2. Продолжить поиск генетических полиморфизмов, ассоциированных с фенотипом критического течения вирусной пневмонии.
3. Провести стандартизацию показателей уровней биологических маркеров прогноза и эффективности проводимого лечения тяжелой пневмонии.
4. Разработать алгоритмы интенсивной терапии больных с тяжелым течением пневмонии на основании клинико-демографического, генетического и молекулярно-биологического профилей; апробировать разработанные алгоритмы на пациентах с внебольничной пневмонией различной этиологии.

Таким образом, дальнейшая разработка темы направлена на переход от описательных и доказательных моделей к клинически апробированной системе персонализированного прогноза и лечения пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВАП	– вентилятор-ассоциированная пневмония
ВнП	– внебольничная пневмония
ВП	– вирусная пневмония
ГКС	– глюкокортикостероидные лекарственные препараты
ДН	– дыхательная недостаточность
ИВЛ	– инвазивная искусственная вентиляция легких
ИФА	– иммуноферментный анализ – enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
НКИ	– новая коронавирусная инфекция
ОДН	– острая дыхательная недостаточность
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПГ	– проспективная группа
ПКТ	– прокальцитонин
ПСП	– пресепсин
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
PaO_2	– парциальное напряжение (давление) кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.
$PaCO_2$	– парциальное напряжение (давление) углекислого газа в артериальной крови, мм рт. ст.
РГ	– ретроспективная группа
СД	– сахарный диабет
СРБ	– С-реактивный белок
ТВнП	– тяжелая внебольничная пневмония
ТВП	– тяжелая вирусная пневмония
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФО	– Федеральный округ
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ACE-2	– angiotensin-converting enzyme 2 – ангиотензин-превращающий фермент-2 АПФ-2
Ang-II	– angiotensin II – ангиотензин-II
Ang-(1-7)	– ангиотензин-(1-7)
ApoE	– аполипопротеин E
HIF-1 α	– hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha – гипоксия-индуцибельный фактор 1 α
CatG	– cathepsin G – катепсин G
HLA	– human Leukocyte Antigen – главный комплекс гистосовместимости
IL-6 ИЛ-6	– Interleukin-6 – интерлейкин-6
IL-10 ИЛ-10	– Interleukin-10 – интерлейкин-10
LZTFL1	– leucine Zipper Transcription Factor-Like 1 – лейцин-зипперный фактор транскрипции 1

MCP-1	– monocyte chemoattractant protein 1 – моноцитарный хемотаксический протеин-1
MLR	– monocyte-to-lymphocyte ratio – моноцитарно-лимфоцитарное отношение (МЛО)
MMP-9	– matrix metalloproteinase-9 – матриксная металлопротеиназа-9
NLR	– neutrophil-to-lymphocyte ratio – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (НЛО)
OAS1	– олигоаденилатсинтетаза 1
PLR	– platelet-to-lymphocyte ratio – тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (ТЛО)
Presep	– presepsin – пресепсин
R-2/ KDR	– vascular endothelial growth factor receptor 2/ Kinase insert domain receptor – рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста
SP-D	– surfactant protein D – сурфактантный протеин D
TLR3	– Toll-подобный рецептор 3
TMPRSS2	– трансмембранная сериновая протеаза 2
VEGF	– vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимкин, В.Г. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, А.А. Плоскирева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – Т. 99, № 3. – С. 269-286.
2. Алибекова, Г.Р.К. Роль синергической связи ACE I/D и ACE2 G8790A полиморфизмов в этиологии COVID-19 / Г.Р.К. Алибекова, Н.Ш.О. Мустафаев, И.М.К. Гусейнова // Биологические науки. – 2020. – № 3. – С. 277-284.
3. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / И.Б. Заболотских, М.Ю. Киров, К.М. Лебединский [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2022. – № 1. – С. 5-140.
4. Ассоциация полиморфизмов генов, кодирующих ренин-ангиотензиновую систему, и гена LZTFL1 с тяжестью течения COVID-19 / Е.В. Кузнецова, Н.В. Матиевская, П.М. Морозик [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 156-157.
5. Благоприятные эффекты ингаляционного сурфактанта у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, ассоциированным с COVID-19 / С.Н. Авдеев, Н.В. Трушенко, С.Ю. Чикина [и др.] // Респираторная медицина. – 2021. – Т. 185. – С. 106489.
6. Вирусные пневмонии: новый взгляд на старую проблему (обзор литературы) / М.А. Харитонов, В.В. Салухов, Е.В. Крюков [и др.] // Медицинский совет. – 2021. – № 16. – С. 60-77.
7. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). – МЗ РФ. – 166 с. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.
8. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика

- и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 16 (03.06.2020). – МЗ РФ. – 249 с. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf.
9. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 19 (27.05.2025). – МЗ РФ. – 247 с. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/075/182/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V19.pdf.
10. Демографический ежегодник России. – 2023 : Статистический сборник / Росстат. – Москва, 2023. – 256 с.
11. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с COVID-19, получающих терапию с включением антагониста рецептора ИЛ-6 / Л.П. Сизякина, Н.А. Скрипкина, Е.А. Антонова [и др.] // Иммунология. – 2022. – Т. 43, № 2. – С. 188-196.
12. Значение сурфактантных белков в диагностике терапевтических заболеваний / Н.А. Ковалькова, Ю.И. Рагино, Н.И. Логвиненко [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87, № 1. – С. 115-119.
13. Зорина, В.В. Некоторые генетические маркеры, ассоциированные с тяжестью течения COVID-19 у человека / В.В. Зорина, А.Д. Худякова, Е.В. Гарбузова // Профилактическая медицина. – 2023. – Т. 26, № 12. – С. 121-127.
14. Иммунный статус пациентов с внебольничными пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией и другими возбудителями / И.А. Иванова, А.В. Филиппенко, Н.В. Павлович [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 267-276.
15. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии / А.Е. Баутин, С.Н. Авдеев, А.А. Сейлиев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 60-66.
16. Исследование полиморфизма генов HLA-DRB1 и IL28 у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) различной степени тяжести / С.Н. Колюбаева, А.А. Кондратенко, К. Алхаже [и др.] // Гены и клетки.

– 2021. – Т. 16, № 3. – С. 86-90.

17. Катепсин G у пациентов с вирусным SARS-COV-2-поражением лёгких в республике Крым / И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.П. Николаева [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 49-57.

18. Клиническая характеристика 1007 больных тяжелой SARS-CoV-2 пневмонией, нуждавшихся в респираторной поддержке / П.В. Глыбочко, В.В. Фомин, С.Н. Авдеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29, № 2. – С. 21-29.

19. Клинические рекомендации Вирусные пневмонии – 2024-2025-2026 / Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (НАСИБ); Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов»; Межрегиональная ассоциация специалистов респираторной медицины (МАСРМ). – URL: https://disuria.ru/_ld/15/1567_kr24J12MZ.pdf?ysclid=mn4xd3mqdb388409544.

20. Клинические рекомендации Внебольничная пневмония у взрослых – 2024-2025-2026 / Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. – URL: https://disuria.ru/_ld/16/1646_kr24J13-J18MZ.pdf?ysclid=mn4x9w13f9398955793.

21. Кулжанова, Ш.А. Анализ летальных случаев при коронавирусной инфекции COVID-19 / Ш.А. Кулжанова, Ж.М. Сапар, Г.О. Туребаева // Наука и здравоохранение. – 2023. – Т. 25, № 5. – С. 7-16.

22. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт / С.П. Морозов, Д.Н. Проценко, С. Сметанина [и др.] – 2-е издание. – Москва : Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», 2021 – 108 с.

23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. – Москва:

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с. – ISBN 978–5–7508–2132–7.

24. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2023 году: статистические материалы / И.А. Деев, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов [и др.]. – Москва : ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023. – 168 с.

25. Особенности эпидемического процесса COVID19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России / Л.С. Карпова, А.Б. Комиссаров, К.А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 23-36.

26. Патологическая анатомия COVID-19: атлас / О.В. Зайратьянц, М.В. Самсонова, Л.М. Михалева [и др.]. – Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 142 с.

27. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели / О.В. Зайратьянц, А.Г. Малявин, М.В. Самсонова [и др.] // Терапия. – 2020. – № 5. – С. 35-46.

28. Применение блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения / С.С. Бобкова, И.Н. Тюрин, Д.В. Трощанский [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31, № 3. – С. 263-271.

29. Респираторная медицина : руководство : в 5 т. / под ред. А.Г. Чучалина. – 3-е изд., доп. и перераб. – Москва : ПульмоМедиа, 2024. – Т. 2. – 734 с.

30. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1 / А.М. Алексеев, А.А. Яковлев, М.В. Швечкова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. – № 1. – С. 23-27.

31. Титова, Е.А. Пресепсин – маркер сепсиса и тяжелой пневмонии / Е.А. Титова, Е.М. Реуцкая, А.Р. Эйрих // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 366-370.

32. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России / С.Н. Авдеев, В.Б. Белобородов, Б.З. Белоцерковский [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 1. – С. 6-35.

33. Царева, А.Ю. Эпидемиологическая характеристика внебольничной

пневмонии на современном этапе: обзор литературы / А.Ю. Царева // Медицина. – 2024. – № 4. – С. 98-118.

34. Экзогенный сурфактант в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 / А.Е. Баутин, В.В. Аптекарь, К.Б. Лапшин [и др.] // Трансляционная медицина. – 2020. – Т. 7, № 6. – С. 55-64.

35. Эпидемиологические исследования в контексте пандемии COVID-19 и эпидемий гриппа: от настоящего к будущему (обзор литературы) / В.В. Бакаев, С.Г. Марданлы, М.А. Ханина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2024. – Т. 29, № 1. – С. 5-9.

36. Этиология тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: результаты первого российского многоцентрового исследования / И.А. Захаренков, С.А. Рачина, Н.Н. Дехнич [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 1. – С. 36-42.

37. Эффективность и безопасность небулайзерного сурфактанта-БЛ в составе комплексной терапии COVID-19-ассоциированного ОРДС: многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование / С.Н. Авдеев, А.В. Аверьянов, З.М. Мержоева [и др.] // Материалы Международной конференции Американского торакального общества (ATS 2023), 19-24 мая 2023 г. – Вашингтон, округ Колумбия, 2023. – URL: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2023.207.1MeetingAbstracts.A6065>.

38. A Clinical Trial of Nebulized Surfactant for the Treatment of Moderate to Severe COVID-19 (COVSurf). – 2020. – Clinical Trials.gov identifier NCT04362059. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04362059>.

39. A comparison of XGBoost, random forest, and nomograph for the prediction of disease severity in patients with COVID-19 pneumonia: implications of cytokine and immune cell profile / W. Hong, X. Zhou, S. Jin [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2022. – Vol. 12. – P. 819267. – doi: 10.3389/fcimb.2022.819267.

40. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis / A.G. Laing, A. Lorenc, I. Del Molino Del Barrio [et al.] // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26, № 10. – P. 1623-1635. – doi: 10.1038/s41591-020-1038-6. Erratum in: Nat

- Med. – 2020. – Vol. 26, № 10. – 1663. – doi: 10.1038/s41591-020-1079-x. Erratum in: Nat Med. – 2020. – Vol. 26, № 12. – P. 1951. – doi: 10.1038/s41591-020-01186-5.
41. A Polymorphism in the TMPRSS2 Gene Increases the Risk of Death in Older Patients Hospitalized with COVID-19 / C.C. De Andrade, A.T.P. Silva, L.R.S. Vasconcelos [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 11. – P. 2557. – doi: [10.3390/v14112557](https://doi.org/10.3390/v14112557).
42. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing / D.E. Gordon, G.M. Jang, M. Bouhaddou [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 583, № 7816. – P. 459-468. – doi: [10.1038/s41586-020-2286-9](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9).
43. ACE and ACE2 Gene Variants Are Associated With Severe Outcomes of COVID-19 in Men / L.E. Martínez-Gómez, B. Herrera-López, C. Martinez-Armenta [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 812940. – doi: [10.3389/fimmu.2022.812940](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.812940).
44. ACE2 and TMPRSS2 SNPs as Determinants of Susceptibility to, and Severity of, a COVID-19 Infection / S. Abdelsattar, Z.A. Kasemy, S.F. Ewida [et al.] // *British J. Biomed. Sci.* – 2022. – Vol. 79. – P. 10238. – doi: [10.3389/bjbs.2021.10238](https://doi.org/10.3389/bjbs.2021.10238).
45. ACE2 polymorphism and susceptibility for SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19 / B. Möhlendick, K. Schönfelder, K. Breuckmann [et al.] // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2021. – Vol. 31, № 8. – P. 165-171. – doi: [10.1097/FPC.0000000000000436](https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000436).
46. Acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients with community-acquired pneumonia / C. Cilloniz, M. Ferrer, A. Liapikou [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 51, № 3. – P. 1702215. – doi: [10.1183/13993003.02215-2017](https://doi.org/10.1183/13993003.02215-2017).
47. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307, № 23. – P. 2526-2533. – doi: [10.1001/jama.2012.5669](https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669).
48. Advances in the development of phosphodiesterase-4 inhibitors / T. Peng, B. Qi, J. He [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 63, № 19. – P. 10594-10617. – doi: [10.1021/acs.jmedchem.9b02170](https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b02170).
49. Ahmad, F.B. Leading causes of death in the US, 2019-2023 / F.B. Ahmad,

- J.A. Cisewski, R.N. Anderson // JAMA. – 2024. – Vol. 332, № 12. – P. 957-958. –doi: 10.1001/jama.2024.15563.
50. Alay, H. The role of angiopoietin-2 and surfactant protein-D levels in SARS-CoV-2-related lung injury: A prospective, observational, cohort study / H. Alay, E. Laloglu // J. Med. Virol. – 2021. – Vol. 93. – P. 6008-6015. – doi: 10.1002/jmv.27184.
51. Alizon, S. SARS-CoV-2 epidemiology, kinetics, and evolution: A narrative review / S. Alizon, M.T. Sofonea // Virulence. – 2025. – Vol. 16, № 1. – P. 2480633. – doi: 10.1080/21505594.2025.2480633.
52. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients / M.S. Abers, O.M. Delmonte, E.E. Ricotta [et al.] // JCI Insight. – 2021. – Vol. 6, № 1. – P. e144455. – doi: 10.1172/jci.insight.144455.
53. Angiotensin II Exaggerates SARS-CoV-2 Specific T-Cell Response in Convalescent Individuals following COVID-19 / M. Almutlaq, F.A. Mansour, J. Alghamdi [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 23, № 15. – P. 8669. – doi: 10.3390/ijms23158669.
54. Anticoagulant Treatment in Severe ARDS COVID-19 Patients / A. Ceccato, M. Camprubí-Rimblas, E. Campaña-Duel [et al.] // J. Clin. Med. – 2022. – Vol. 11, № 10. – P. 2695. – doi: 10.3390/jcm11102695.
55. APOE ε4 associates with increased risk of severe COVID-19, cerebral microhaemorrhages and post-COVID mental fatigue: a Finnish biobank, autopsy and clinical study / S.N. Kurki, J. Kantonen, K. Kaivola [et al.] // Acta Neuropathol. Commun. – 2021. – Vol. 9. – P. 199. – doi: 10.1186/s40478-021-01302-7.
56. Assessing the potential correlation of polymorphisms in the IL6R with relative IL6 elevation in severely ill COVID-19 patients / S.P. Smieszek, B.P. Przychodzen, V.M. Polymeropoulos [et al.] // Cytokine. – 2021. – Vol. 148. – P. 155662. – doi: 10.1016/j.cyto.2021.155662.
57. Assessment of inflammatory markers in patients with community-acquired pneumonia – Influence of antimicrobial pre-treatment: Results from the German competence network CAPNETZ / S. Kruger, S. Ewig, J. Kunde [et al.] // Clin. Chim.

- Acta. – 2010. – Vol. 411, № 23-24. – P. 1929-1934. – doi: 10.1016/ j.cca.2010.08.004.
58. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients / P. Schousboe, L. Wiese, C. Heiring [et al.] // Crit Care. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 552. – doi: 10.1186/ s13054-020-03268-9.
59. Assessment of Serum Hypoxia-Inducible Factor-1 and Chemerin Levels as Potential Markers of Severity in COVID-19 Patients / L. Hussain, H.A. Ali, R.A. Ali [et al.] // HIV Nursing. – 2022. – Vol. 22, № 2. – P. 993-1000.
60. Assessment of the Suitability of the Fleischner Society Imaging Guidelines in Evaluating Chest Radiographs of COVID-19 Patients / H.J. Shin, J.Y. Kim, J.H. Hong [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2023. – Vol. 38, № 26. – P. e199. – doi: 10.3346/jkms.2023.38.e199.
61. Association between multimorbidity and mortality in a cohort of patients admitted to hospital with COVID-19 in Scotland / U. Agrawal, A. Azcoaga-Lorenzo, A.F. Fagbamigbe [et al.] // J.R. Soc. Med. – 2021. – Vol. 115. – P. 22-30. – doi: 10.1177/01410768211051715.
62. Association between the HLA genotype and the severity of COVID-19 infection among South Asians / F.M.A. Naemi, S. Al-Adwani, H. Al-Khatibi [et al.] // J. Med. Virology. – 2021. – Vol. 93, № 7. – P. 4430-4437. – doi: 10.1002/jmv. 27003.
63. Association of HLA-DRB1*09:01 with severe COVID-19 / A. Anzurez, I. Naka, S. Miki [et al.] // HLA. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 37-42. – doi: 10.1111/ tan.14256.
64. Association of serum HIF-1 α levels with mortality and ICU admission in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a prospective cohort study / A. Yurtseven, Y. Yılmaz Aydın, K. Ensarioğlu [et al.] // J. Med. Palliat. Care. – 2025. – Vol. 6, № 3. – P. 258-264. – doi: 10.47582/jompac.1698833.
65. Association of TMPRSS2 Gene Polymorphisms with COVID-19 Severity and Mortality: A Case-Control Study with Computational Analyses / M. Rokni, M. Heidari Nia, M. Sarhadi [et al.] // Applied Biochem. Biotechnol.. – 2022. – Vol. 194, № 8. – P. 3507-3526. – doi: 10.1007/s12010-022-03885-w.
66. Author Correction: Hypoxia shapes the immune landscape in lung injury and promotes the persistence of inflammation / A.S. Mirchandani, S.J. Jenkins, C.C. Bain

[et al.] // Nat. Immunol. – 2022. – Vol. 23. – P. 1394. – doi: 10.1038/ s41590-022-01286-z.

67. Avdeev, S.N. COVID-19: Opportunities to Improve Prognosis / S.N. sessio // Her. Russ. Acad Sci. – 2022. – Vol. 92, № 4. – P. 404-411. – doi: 10.1134/ S1019331622040025.

68. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis / RECOVERY Collaborative Group // Lancet. – 2022. – Vol. 400, № 10349. – P. 359-368. – doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6. Erratum in: Lancet. – 2022. – Vol. 400, № 10358. – P. 1102. – doi: 10.1016/S0140-6736(22)01866-9.

69. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19 / A. Birnhuber, E. Fließer, G. Gorkiewicz [et al.] // Eur. Respir. J. – 2021. – Vol. 58, № 3. – P. 2100377. – doi: 10.1183/13993003.00377-2021.

70. Biomarkers: Are They Useful in Severe Community-Acquired Pneumonia? / P. Póvoa, M. Pitrowsky, G. Guerreiro [et al.] // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2024. – Vol. 45, № 2. – P. 200-206. – doi: 10.1055/s-0043-1777771.

71. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini [et al.] // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2022. – Vol. 59, № 1. – P. 31-53. – doi: 10.1080/10408363.2020.1770685.

72. Biomarkers during COVID-19: Mechanisms of change and implications for patient outcomes / C.H. Chen S.W., Lin, C.F. Shen [et al.]. Diagnostics (Basel). – 2022. – Vol. 12, № 2. – P. 509. – doi: 10.3390/diagnostics12020509.

73. Bracco, L. COVID-19, Type II Alveolar Cells and Surfactant / L. Bracco // Clin. Res. Reviews. – 2020. – Vol. 4, № 4. – P. 1-3. – doi: 10.33425/2639-8486.1087.

74. Bradley, J.S. The effect of racial disparities on community-acquired pneumonia: morbidity, mortality, and healthcare utilization among racial/ethnic groups / J.S. Bradley, V. Roman // Open Access Medical Education. Louisville Lectures Series. – 2022. – URL: <https://www.louisvillelectures.org/the-ll-blog-1/2022-bradley-pneumonia>.

75. Brainstem involvement and respiratory failure in COVID-19 / F. Manganeli,

- M. Vargas, A. Iovino [et al.] // *Neurological Sci.* – 2020. – Vol. 41, № 7. – P. 1663-1665. – doi: [10.1007/s10072-020-04487-2](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04487-2).
76. Breath-Synchronized Nebulized Surfactant in a Porcine Model of Acute Respiratory Distress Syndrome / R.M. DiBlasi, M. Kajimoto, J.A. Poli [et al.] // *Crit. Care Explor.* – 2021. – Vol. 3, № 2. – P. e0338. – doi: [10.1097/CCE.0000000000000338](https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000338).
77. Calprotectin and imbalances between acute-phase mediators are associated with critical illness in COVID-19 / G. Kassianidis, A. Siampanos, G. Poulakou [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 4894. – doi: [10.3390/ijms23094894](https://doi.org/10.3390/ijms23094894).
78. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19 / M.R. Mehra, S.S. Desai, S. Kuy [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 25. – P. e102. – doi: [10.1056/NEJMoa2007621](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621).
79. Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 / S. Elezkurtaj, S. Greuel, J. Ihlow [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 4263. – doi: [10.1038/s41598-021-82862-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-82862-5).
80. Cavezzi, A. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review / A. Cavezzi, E. Troiani, S. Corrao // *Clin. Practice.* – 2020. – Vol. 10, № 2. – P. 1271. – doi: [10.4081/cp.2020.1271](https://doi.org/10.4081/cp.2020.1271).
81. CCR7 Chemokine Receptor-Inducible Inc-Dpf3 Restrains Dendritic Cell Migration by Inhibiting HIF-1 α -Mediated Glycolysis / J. Liu, X. Zhang, K. Chen [et al.] // *Immunity.* – 2019. – Vol. 50. – P. 600-615.e15. – doi: [10.1016/j.immuni.2019.01.021](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.01.021).
82. CD8⁺ T Cells Orchestrate pDC-XCR1⁺ Dendritic Cell Spatial and Functional Cooperativity to Optimize Priming / A. Brewitz, S. Eickhoff, S. Dähling [et al.] // *Immunity.* – 2017. – Vol. 46, № 2. – P. 205-219. – doi: [10.1016/j.immuni.2017.01.003](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.01.003).
83. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV / X. Ou, Y. Liu, X. Lei [et al.] // *Nature Communications.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 1620. – doi: [10.1038/s41467-020-15562-9](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9).
84. Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis

factor-alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: systematic review with meta-analysis / W. Udomsinprasert, J. Jittikoon, S. Sangroongruangsri, U. Chaikledkaew // *J. Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 41, № 1. – P. 11-22. – doi: 10.1007/s10875-020-00899-z.

85. Clinical and Biochemical Indexes from 2019-NCoV Infected Patients Linked to Viral Loads and Lung Injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang [et al.] // *Sci. China Life Sci.* – 2020. – Vol. 63. – P. 364-374. – doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.

86. Classical and Counter-Regulatory Renin-Angiotensin System: Potential Key Roles in COVID-19 Pathophysiology / M. Almutlaq, A.A. Alamro, F. Alroqi, T. Barhoumi // *CJC Open.* – 2021. – Vol. 3. – P. 1060-1074. – doi: 10.1016/j.cjco.2021.04.004.

87. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in Metropolitan Detroit / G. Suleyman, R.A. Fadel, K.M. Malette [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2020. – Vol. 3, № 6. – P. e2012270.

88. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et al.] // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061-1069. – doi: 10.1001/jama.2020.1585.

89. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054-1062. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

90. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, № 10233. – P. 497-506. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

91. Clinical Management of COVID-19 Interim Guidance 2020 / World Health Organization. – Geneva, Switzerland: World Health Organization 2020. – URL: <https://iris.who.int/handle/10665/331446>.

92. Clohisey, S. Host susceptibility to severe influenza A virus infection / S. Clohisey, J.K. Baillie // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23, 1. – P. 303. – doi: 10.1186/s13054-019-2566-7.

93. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019 / T. Iba, J.H. Levy, M. Levi [et al.] //

Crit. Care Med. – 2020. – Vol. 48, № 9. – P. 1358-1364. – doi: 10.1097/CCM.0000000000004458.

94. Collapse induration of alveoli is an ultrastructural finding in a COVID-19 patient / M. Ochs, S. Timm, S. Elezkurtaj [et al.] // Eur. Respir. J. – 2021. – Vol. 57, № 5. – P. 2004165. – doi: 10.1183/13993003.04165-2020.

95. Community-acquired pneumonia / L.F. Reyes, A. Conway Morris, C. Serrano-Mayorga [et al.] // Lancet. – 2025. – Vol. 406, № 10517. – P. 2371-2388. – doi: 10.1016/S0140-6736(25)01493-X.

96. Comparison of the characteristics, morbidity and mortality of COVID-19 between first and second/third wave in a hospital setting in Lombardy: A retrospective cohort study / F. Leidi, G.E.M. Boari, O. Scarano [et al.] // Intern. Emerg. Med. – 2022. – Vol. 17, № 7. – P. 1941-4199. – doi: 10.1007/s11739-022-03034-5.

97. Comprehensive Review of COVID-19: Epidemiology, Pathogenesis, Advancement in Diagnostic and Detection Techniques, and Post-Pandemic Treatment Strategies / Y.S. Chung, C.Y. Lam, P.H. Tan [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – Vol. 25, № 15. – P. 8155. – doi: 10.3390/ijms25158155.

98. Coomes, E.A. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / E.A. Coomes, H. Haghbayan // Rev. Med. Virol. – 2020. – Vol. 30, № 6. – P. 1-9. – doi: 10.1002/rmv.2141.

99. Correlating COVID-19 severity with biomarker profiles and patient prognosis / R.C.S. Danielle, D.M. Débora, N.L.P. Alessandra [et al.] // Sci. Rep. – 2024. – Vol. 14. – P. 22353 – doi: 10.1038/s41598-024-71951-w.

100. Correlation between serum surfactant protein-D level with respiratory compliance and acute respiratory distress syndrome in critically ill COVID-19 Patients: A retrospective observational study / Jayadi, P.S. Airlangga, E. Kusuma [et al.] // Int. J. Crit. Illness Injury Sci. – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 204-210. – doi: 10.4103/ijciis.ijciis_27_22.

101. COVID-19 associated critical illness-report of the first 300 patients admitted to intensive care units at a New York City Medical Center / S. Chand, S. Kapoor, D. Orsi [et al.] // J. Intensive Care Med. – 2020. – Vol. 35, № 10. – P. 963-970. – doi:

10.1177/0885066620946692.

102. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1033-1034. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

103. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome / L. Gattinoni, S. Coppola, M. Cressoni [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 201, № 10. – P. 1299-1300. – doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.

104. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects / D.M. Smadja, S.J. Mentzer, M. Fontenay [et al.] // *Angiogenesis*. – 2021. – Vol. 24, № 4. – P. 755-788. – doi: 10.1007/s10456-021-09805-6.

105. COVID-19 Pneumonia and Gut Inflammation: The Role of a Mix of Three Probiotic Strains in Reducing Inflammatory Markers and Need for Oxygen Support / A. Krygier, D. Mazur, K. Górska [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2022. – Vol. 11. – P. 3758. – doi: doi: 10.3390/jcm11133758.

106. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? / L. Gattinoni, D. Chiumiello, P. Caironi [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46, № 6. – P. 1099-1102. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.

107. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews* / L.A. Teuwen, V. Geldhof, A. Pasut, P. Carmeliet // *Immunology*. – 2020. – Vol. 20, № 7. – P. 389-391. – doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.

108. C-reactive protein as a predictor of survival and length of hospital stay in community-acquired pneumonia / A. Travlos, A. Bakakos, K.F. Vlachos [et al.] // *J. Pers Med.* – 2022. – Vol. 12, № 10. – P. 1710. – doi: 10.3390/jpm12101710.

109. 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 / P. Frisoni, M. Neri, S. D’Errico [et al.] // *Forensic Sci. Med. Pathol.* – 2022. – Vol. 18, № 1. – P. 4-19. – doi: 10.1007/ s12024-021-00414-9.

110. Cytokine profiles before and after immune modulation in hospitalized patients with COVID-19 / V. Azmy, K. Kaman, D. Tang [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 41, № 4. – P. 738-747. – doi: 10.1007/s10875-020-00949-6.

111. Deaths registered weekly in England and Wales, provisional: week ending 10 July 2020 / Office for National Statistics. – URL: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsregisteredweeklyinenglandandwalesprovisional/latest#deaths-registered-by-age-group>.
112. Decreased expression of surfactant protein-C and CD74 in alveolar epithelial cells during influenza virus A(H1N1)pdm09 and H3N2 infection / L.I. Ibañez, V.P. Martinez, A.A. Iglesias [et al.] // *Microbial Pathogenesis*. – 2023. – Vol. 176. – P. 106017. – doi: [10.1016/j.micpath.2023.106017](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106017).
113. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications / D. Mathew, J.R. Giles, A.E. Baxter [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 369, № 6508. – P. eabc8511. – doi: [10.1126/science.abc8511](https://doi.org/10.1126/science.abc8511).
114. Dessie, Z.G. Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients / Z.G. Dessie, T. Zewotir // *BMC Infect Dis*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 855. – doi: [10.1186/s12879-021-06536-3](https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3).
115. Determining cause of death during coronavirus disease 2019 pandemic / K.M. Nada, E.S. Hsu, J. Seashore [et al.] // *Crit. Care Explor*. – 2021. – Vol. 3, № 4. – P. e0419. – doi: [10.1097/CCE.0000000000000419](https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000419).
116. Development and Validation of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-2 Score / O.T. Ranzani, M. Singer, J.I.F. Salluh, [et al.] // *JAMA*. – 2025. – Vol. 334, № 23. P. 2090–2103. doi:[10.1001/jama.2025.20516](https://doi.org/10.1001/jama.2025.20516).
117. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / W. Guo, M. Li, Y. Dong [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev*. – 2020. – Vol. 36, № 7. – P. e3319. – doi: [10.1002/dmrr.3319](https://doi.org/10.1002/dmrr.3319).
118. Diagnostic and prognostic value of inflammatory markers for patients with severe pneumonia: a meta-analysis / M. Han, C. Zhang, S. Zhao, H. Zhang // *Biomark. Med*. – 2026. – Vol. 20, № 1. – P. 57-68. – doi: [10.1080/17520363.2025.2580286](https://doi.org/10.1080/17520363.2025.2580286).
119. Dissecting an Outbreak: A Clinico-epidemiological Study of Nipah Virus Infection in Kerala, India, 2018 / B. Pallivalappil, A. Ali, N.K. Thulaseedharan [et al.] // *J. Glob. Infect. Dis*. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 21-27. – doi: [10.4103/jgid.jgid_4_19](https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_4_19).
120. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with

- respiratory failure / T. Ueland, J. Holter, A. Holten [et al.] // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 81, № 3. – P. e41-43. – doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.061.
121. Distinctive features of severe SARS-CoV-2 pneumonia / G.R.S. Budinger, A.V. Misharin, K.M. Ridge [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2021. – Vol. 131, № 14. – P. e149412. – doi: 10.1172/JCI149412.
122. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? / C. Arias-Reyes, N. Zubieta-DeUriost, L. Poma-Machicao [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2020. – Vol. 277. – P. 103443. – doi: 10.1016/j.resp.2020.103443.
123. Dysregulation of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 and renin-angiotensin peptides in SARS-CoV-2 mediated mortality and end-organ injuries. / K. Wang, M. Gheblawi, A. Nikhanj [et al.] // *Hypertension.* – 2022. – Vol. 79, № 2. – P. 365-378. – doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18295.
124. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, № 15. – P. 762-768. – doi: 10.1093/cid/ciaa248.
125. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2020. – Vol. 117, № 20. – P. 10970-10975. – doi: 10.1073/pnas.2005615117.
126. Elevated expression of serum endothelial cell adhesion molecules in COVID-19 patients / M. Tong, Y. Jiang, D. Xia [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 222, № 6. – P. 894-898. – doi: 10.1093/infdis/jiaa349.
127. Elevated glucose levels favor SARSCoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent axis / A.C. Codo, G.G. Davanzo, L.B. Monteiro [et al.] // *Cell. Metabolism.* – 2020. – Vol. 32, № 3. – P. 498-499. – doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.015.
128. Elevated matrix metalloproteinase- 9 expression is associated with COVID- 19 severity: A meta- analysis / L. Ding, H. Guo, C. Zhang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2023. – Vol. 26, № 6. – P. 545. – doi: 10.3892/etm.2023.12244.
129. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients / Z. Wu, R. Hu, C. Zhang [et al.] // *Crit. Care.* – 2020. –

Vol. 24, № 1. – P. 290. – doi: 10.1186/s13054-020- 03015-0.

130. Endothelial Biomarkers Are Superior to Classic Inflammatory Biomarkers in Community-Acquired Pneumonia / P. González-Jiménez, M. Piqueras, A. Latorre [et al.] // *Biomedicines*. – 2024. – Vol. 12, № 10. – P. 2413. – doi: 10.3390/biomedicines12102413.

131. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, R.A. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10234. – P. 1417-1418. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

132. Epidemiology, ventilation management and outcomes of COVID-19 ARDS patients versus patients with ARDS due to pneumonia in the Pre-COVID era / F.L.I.M. van der Ven, S.G. Blok, L.C. Azevedo [et al.] // *Respir. Res.* – 2024. – Vol. 25, № 1. – P. 312. – doi: 10.1186/s12931-024-02910-2. Erratum in: *Respir Res.* – 2025. – Vol. 26, № 1. – P. 117. – doi: 10.1186/s12931-025-03176-y.

133. Evaluating MERS-CoV entry pathways / E. Qing, M.P. Hantak, G.G. Galpalli, T. Gallagher // *Met. Mol. Biology*. – 2020. – Vol. 2099. – P. 9-20. – doi: 10.1007/978-1-0716-0211-9_2.

134. Evaluation of hypoxia pathway genes and serum parameters in new coronavirus pneumonia (COVID-19) / M. Oterkus, M. Pala, S.G. Yilmaz [et al.] // *Gene*. – 2025. – Vol. 955. – P. 149395. – doi: 10.1016/j.gene.2025.149395.

135. Evaluation of neutrophil CD64 expression and procalcitonin as useful markers in early diagnosis of sepsis / P. Cardelli, M. Ferraironi, R. Amodeo [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 43-49. – doi: 10.1177/039463200802100106.

136. EVMS COVID website. – URL: https://www.evms.edu/covid-19/medical_information_resources/Shorturl:evms.edu/covidcare.

137. Exogenous pulmonary surfactant: A review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker / A. Ghati, P. Dam, D. Tasdemir [et al.] // *Curr. Opin. Colloid. Interface Sci.* – 2021. – Vol. 51. – P. 101413. – doi: 10.1016/j.cocis.2020. 101413.

138. Expression and Regulation of Hypoxia-Inducible Factor Signalling in Acute Lung

Inflammation / N.S. Lotsios, C. Keskinidou, S.P. Karagiannis [et al.] // Cells. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 29. – doi: 10.3390/cells14010029.

139. Expression of ACE2 Receptor Soluble ACE2 Angiotensin I Angiotensin II and Angiotensin (1-7) Is Modulated in COVID-19 Patients / I.O. Osman, C. Melenotte, P. Brouqui [et al.] // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. 2350. – doi: 10.3389/fimmu.2021.625732.

140. Expression of the SARSCoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues / M.Y. Li, L. Li, Y. Zhang, X.S. Wang // Inf. Dis. Poverty. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 45. – doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.

141. Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: a multicenter cohort study / R. Espinoza, J.R.L.E. Silva, A. Bergmann [et al.] // J. Crit. Care. – 2019. – Vol. 50. – P. 82-86. – doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.024.

142. Fernandez-Patron, C. Matrix metalloproteinases in health and disease in the times of COVID-19 / C. Fernandez-Patron, E. Hardy // Biomolecules. – 2022. – Vol. 12, № 5. – P. 692. – doi: 10.3390/biom12050692.

143. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome / L. Papazian, C. Aubron, L. Brochard [et al.] // Ann. Intensive Care. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 69. – doi: 10.1186/s13613-019-0540-9.

144. Frequency of HLA Alleles in a Group of Severe COVID-19 Iranian Patients / R.H. Farahani, E. Esmaeilzadeh, A.N. Asl [et al.] // Iranian J. Public Health. – 2021. – Vol. 50, № 9. – P. 1882-1886. – doi: 10.18502/ijph.v50i9.7061.

145. Gan, E.S. Oxygen: viral friend or foe? / E.S. Gan, E.E. Ooi // Virology Journal. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 115. doi: 10.1186/s12985-020-01374-2.

146. Gattinoni, L. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? / L. Gattinoni, D. Chiumello, S. Rossi // Critical Care. – 2020. – Vol. 24, 1. – P. 154. – doi: 10.1186/s13054-020-02880-z.

147. Genetic association of TMPRSS2 rs2070788 polymorphism with COVID-19 case fatality rate among Indian populations / R.K. Pandey, A. Srivastava, P.P. Singh [et al.] // J. Mol. Epidemiol. Evolut. Gen. Inf. Dis. – 2022. – Vol. 98. – P. 105206. – doi: 10.1016/j.meegid.2022.105206.

148. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 / E. Pairo-Castineira, S. Clohisey, L. Klaric [et al.] // *Nature*. – 2021. – Vol. 591, № 7848. – P. 92-98. – doi: 10.1038/s41586-020-03065-y.
149. Genetic polymorphisms as multi-biomarkers in severe acute respiratory syndrome (SARS) by coronavirus infection: A systematic review of candidate gene association studies / A.C.M. Dos Santos, B.R.C. Dos Santos, B.B. Dos Santos [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* – 2021. – Vol. 93. – P. 104846. – doi: 10.1016/j.meegid.2021.104846.
150. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure / The Severe Covid-19 GWAS Group // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 16. – P. 1522-1534. – doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
151. George, P.M. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy / P.M. George, A.U. Wells, R.G. Jenkins // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 807-815. – doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.
152. Global critical care: A call to action / A.M. Crawford, A.A. Shiferaw, P. Ntambwe [et al.] // *Crit. Care*. – 2023. – Vol. 27. – P. 28. – doi: 10.1186/s13054-022-04296-3.
153. GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19 / E. Pairo-Castineira, K. Rawlik, A.D. Bretherick [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 617, № 7961. – P. 764-768. – doi: 10.1038/s41586-023-06034-3.
154. Ham, J.Y. A prospective study of presepsin as an indicator of the severity of community-acquired pneumonia in emergency departments: Comparison with pneumonia severity index and CURB65 scores / J.Y. Ham, K.E. Song // *Lab. Med.* – 2019. – Vol. 50, № 4. – P. 364-369. – doi: 10.1093/labmed/lmz005.
155. Heparin and non-anticoagulant heparin attenuate histone-induced inflammatory responses in whole blood / J. Hogwood, S. Pitchford, B. Mulloy [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. e0233644. – doi: 10.1371/journal.pone.0233644.
156. HIF-1 α promotes SARS-CoV-2 infection and aggravates inflammatory responses to COVID-19 / M. Tian, W. Liu, X. Li [et al.] // *Signal Transduct. Target. Ther.* – 2021. – Vol. 6. – P. 308. – doi: 10.1038/s41392-021-00726-w.
157. HIF1 α -Induced Glycolysis Metabolism Is Essential to the Activation of

- Inflammatory Macrophages / T. Wang, H. Liu, G. Lian [et al.] // *Mediat. Inflamm.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 9029327. – doi: 10.1155/2017/9029327.
158. HIF-2 α is indispensable for regulatory T cell function / T.S. HsuS, Y.L. Lin, Y.A. Wang [et al.] // *Nature Communications.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 5005. – doi: [10.1038/s41467-020-18731-y](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18731-y).
159. Higher expression of monocyte chemotactic protein 1 in mild COVID-19 patients might be correlated with inhibition of Type I IFN signaling / X. Xi, Y. Guo, M. Zhu [et al.] // *Virol J.* – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 12. – doi: 10.1186/s12985-020-01478-9.
160. Higher levels of IL-1ra, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-3 α , MIP-3 β , and fractalkine are associated with 90-day mortality in 132 non-immunomodulated hospitalized patients with COVID-19 / L. Rabøl Andersen, B. Hindsberger, S. Bastrup Israelsen [et al.] // *PLoS One.* – 2024. – Vol. 19, № 7. – P. e0306854. – doi: 10.1371/journal.pone.0306854.
161. HLA-DRB1*04 may predict the severity of disease in a group of Iranian COVID-19 patients / S. Ebrahimi, H.R. Ghasemi-Basir, M.M. Majzoobi [et al.] // *Hum. Immunol.* – 2021. – Vol. 82, № 10. – P. 719-725. – doi: 10.1016/j.humimm.2021.07.004.
162. Host genetic loci LZTFL1 and CCL2 associated with SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19 / J. Rüter, S.R. Pallerla, C.G. Meyer [et al.] // *Int. J. Inf. Dis.* – 2022. – Vol. 122. – P. 427-436. – doi: 10.1016/j.ijid.2022.06.030.
163. How could perfluorocarbon affect cytokine storm and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of hypoxia-inducible factor 1 α / N. Moasefi, M. Fouladi, A.H. Norooznezhad [et al.] // *Inflam. Res.* – 2021. – Vol. 70, № 7. – P. 749-752. – doi: 10.1007/s00011-021.
164. Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Acts as an Entry Inhibitor of SARS-CoV-2 Pseudotyped Viral Particles / M.H. Hsieh, N. Beirag, V. Murugaiah [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 641360. – doi: 10.3389/fimmu.2021.641360.
165. Hypoxia and viral infectious diseases / R. Huang, M. Huestis, E.S. Gan [et al.] // *JCI Insight.* – 2021. – Vol. 6, № 7. – P. e147190. – doi: 10.1172/jci.insight.147190.

166. Hypoxia, HIF-1 α , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets / Z.O. Serebrovska, E.Y. Chong, T.V. Serebrovska [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica*. – 2020. – Vol. 41, № 12. – P. 1539-1546. – doi: [10.1038/s41401-020-00554-8](https://doi.org/10.1038/s41401-020-00554-8).
167. Hypoxia potentiates monocyte-derived dendritic cells for release of tumor necrosis factor α via MAP3K8 / L.M. Paardekooper, M.B. Bendix, A. Ottria [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2018. – Vol. 38. – P. BSR20182019. – doi: [10.1042/BSR20182019](https://doi.org/10.1042/BSR20182019).
168. Hypoxia-inducible factor (HIF): The link between obesity and COVID-19 / A. AbdelMassih, E. Yacoub, R.J. Hussein [et al.] // *Obes. Med.* – 2021. – Vol. 22. – P. 100317. – doi: [10.1016/j.obmed.2020.100317](https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100317).
169. Hypoxic and pharmacological activation of HIF inhibits SARS-CoV-2 infection of lung epithelial cells / P.A.C. Wing, T.P. Keeley, X. Zhuang [et al.] // *Cell. Reports*. – 2021. – Vol. 35, № 3. – P. 109020. – doi: [10.1016/j.celrep.2021.109020](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109020).
170. Identification of LZTFL1 as a candidate effector gene at a COVID-19 risk locus / D.J. Downes, A.R. Cross, P. Hua [et al.] // *Nat. Gen.* – 2021. – Vol. 53, № 11. – P. 1606-1615. – doi: [10.1038/s41588-021-00955-3](https://doi.org/10.1038/s41588-021-00955-3).
171. Identification of organs of origin of macrophages that produce presepsin via neutrophil extracellular trap phagocytosis / A. Kondo, T. Morinishi, Y. Yamaguchi, A. Ikegame // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 16386. – doi: [10.1038/s41598-024-66916-y](https://doi.org/10.1038/s41598-024-66916-y).
172. Identification of selected genes associated with the SARS-CoV-2: a therapeutic approach and disease severity / R. Veerabathiran, B. Ragunath, V. Kaviarasan [et al.] // *Bull. Natl. Res. Cent.* – 2021. – Vol. 45, № 1. – P. 79. – doi: [10.1186/s42269-021-00540-y](https://doi.org/10.1186/s42269-021-00540-y).
173. Identifying Predominant Causes of Death Among Hospitalized COVID-19 Patients During Poland's Second and Third Waves / I. Niecwietajewa, M. Frączek, M. Mroczkowska, M. Frączek // *Med. Sci. Monit.* – 2023. – Vol. 29. – P. e941455. – doi: [10.12659/MSM.941455](https://doi.org/10.12659/MSM.941455).
174. IL-6 and IL-10 are associated with disease severity and higher comorbidity in adults with COVID-19 / R.L. Luporini, J.M.A. Rodolpho, L.T. Kubota [et al.] //

Cytokine. – 2021. – Vol. 143. – P. 155507. – doi: 10.1016/j.cyto.2021.155507.

175. IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: a meta-analysis and meta-regression / E. Tharmarajah, A. Buazon, V. Patel [et al.] // J. Infect. – 2021. – Vol. 82, № 5. – P. 178-185. – doi: 10.1016/j.jinf.2021.03.008.

176. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: an observational study / J.M. Galván-Román, S.C. Rodríguez-García, E. Roy-Vallejo [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2020. – Vol. 147, № 1. – P. 72-80.e8. – doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.018.

177. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China / C. Wang, R. Pan, X. Wan [et al.] // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – Vol. 17, № 5. – P. 1729. – doi: 10.3390/ijerph17051729.

178. Impact of ACE I gene insertion/deletion, A-240T polymorphisms and the renin–angiotensin–aldosterone system on COVID-19 disease / C.M. Zobel, H. Kuhn, M. Schreiner [et al.] // Virol. J. – 2024. – Vol. 21. – P. 15. – doi: 10.1186/s12985-023-02283-w.

179. Impact of initial presepsin level for clinical outcome in hospitalized patients with pneumonia / M. Ugajin, Y. Matsuura, K. Matsuura, H. Matsuura // J. Thorac. Dis. – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 1387-1396. – doi: 10.21037/jtd.2019.03.74.

180. Impact of the corona virus disease 2019 pandemic on the prevalence of common respiratory pathogens in hospitalized young patients with non-severe community-acquired pneumonia / W. Xu, Y. Zhang, Y. Gao, X. Li // J. Thorac. Dis. – 2025. – Vol. 17, № 10. – P. 9080-9089. – doi: 10.21037/jtd-2025-1162.

181. Increased circulating levels of SP-D and IL-10 are associated with the development of disease severity and pulmonary fibrosis in patients with COVID-19 / X. Pan, Z. Huang, N. Tao [et al.] // Front. Immunol. – 2025. – Vol. 16. – P. 1553283. – doi: 10.3389/fimmu.2025.1553283.

182. Individual genetic variability mainly of proinflammatory cytokines, cytokine receptors, and toll-like receptors dictates pathophysiology of COVID-19 disease / M.K. Vakil, Y. Mansoori, G.R.L. Al-Awsi [et al.] // J. Med. Virol. – 2022. – Vol. 94, №

9. – P. 4088-4096. – doi: 10.1002/jmv.27849.

183. Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes / M. Bonafè, F. Prattichizzo, A. Giuliani [et al.] // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol. 53. – P. 33-37. – doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.005.

184. Influence of nebulizer type, position, and bias flow on aerosol drug delivery in simulated pediatric and adult lung models during mechanical ventilation / A. Ari, O.T. Atalay, R. Harwood [et al.] // *Respiratory care.* – 2010. – Vol. 55. – P. 845-851

185. Integration of Quantitative Chest CT with Clinical Parameters for Mortality Prediction in Hospitalized COVID-19 Patients / S. Park, J.H. Lee, Y. Kim [et al.] // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 5437. – doi: 10.1038/s41598-024-54320-5.

186. Interleukin 6 (rs1800795) gene polymorphism is associated with cardiovascular diseases: a meta-analysis of 74 studies with 86,229 subjects / T.B. González-Castro, Y. Hernández-Díaz, N. Pérez Hernández [et al.] // *EXCLI J.* – 2019. – Vol. 18. – P. 331-355. – doi: 10.17179/excli2019-1248.

187. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19 / W. Sayah, I. Berkane, I. Guermache [et al.] // *Cytokine.* – 2021. – Vol. 141. – P. 155428. – doi: 10.1016/j.cyto.2021.155428.

188. Jahani, M. Hypoxia: A key feature of COVID-19 launching activation of HIF-1 and cytokine storm / M. Jahani, S. Dokaneheifard, K. Mansouri // *J. Inflam.* – 2020. – Vol. 17. – P. 33. – doi: 10.1186/s12950-020-00263-3.

189. Kang, S. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms / S. Kang, T. Kishimoto // *Exp. Mol. Med.* – 2021. – Vol. 53, № 7. – P. 1116-1123. – doi: 10.1038/s12276-021-00649-0.

190. Kapanadze, N. Cytokines profile and its connection with disease severity in community acquired pediatric pneumonia / N. Kapanadze, I. Pantsulaia, I. Chkhaidze // *Georgian Med. News.* – 2018. – Vol. 284. – P. 103-108.

191. Karaca Karagoz, Z. Effects of oxygen saturation on the hypoxia-inducible factor-1 α , subfatin, asprosin, irisin, c-reactive protein, maresin-1, and diamine oxidase in

diabetic patients with COVID-19 / Z. Karaca Karagoz, S. Aydin // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2022. – Vol. 26, № 24. – P. 9489-9501. – doi: 10.26355/eurrev_202212_30701.

192. Karakas Celik, S. A bioinformatic approach to investigating cytokine genes and their receptor variants in relation to COVID-19 progression / S. Karakas Celik, G. Cakmak Genc, A. Dursun // *Int. J. Immunogenet.* – 2021. – Vol. 48, № 2. – P. 211-218. – doi: 10.1111/iji.12522.

193. Karakioulaki, M. Biomarkers in pneumonia – beyond procalcitonin / M. Karakioulaki, D. Stolz // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20, № 8. – P. 2004. – doi: 10.3390/ijms20082004.

194. Karakurt, H.U. Integration of transcriptomic profile of SARSCoV-2 infected normal human bronchial epithelial cells with metabolic and protein-protein interaction networks / H.U. Karakurt, P. Pîr // *Turk. J. Biol.* – 2020. – Vol. 44, № 3. – P. 168-177. – doi: 10.3906/biy-2005-115.

195. Kasparian, K. Commentary: APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort / K. Kasparian, D. Graykowski, E. Cudaback // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1939. – doi: 10.3389/fimmu.2020.01939.

196. Kerget, F. Frequency of Interleukin-6 rs1800795 (-174G/C) and rs1800797 (-597G/A) Polymorphisms in COVID-19 Patients in Turkey Who Develop Macrophage Activation Syndrome / F. Kerget, B. Kerget // *Jpn J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 74, № 6. – P. 543-548. – doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.046.

197. Kumar, A. Biomarkers for Diagnosing Ventilator Associated Pneumonia: Is that the Way Forward? / A. Kumar, R. Lodha // *Indian J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 85, № 6. – P. 411-412. – doi: 10.1007/s12098-018-2672-6.

198. Kumar, M. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19 / M. Kumar, S. Al Khodor // *J. Transl. Med.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 353. – doi: 10.1186/s12967-020-02520-8.

199. Lari, F. Use of non-invasive ventilation in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2 pneumonia: typing of patients and choice of respiratory support, the role of internal medicine / F. Lari, S. Guerrini, F. Giostra // *Italian J. Med.* – 2020. – Vol. 14. –

P. 119-125. – doi:10.4081/itjm.2020.1309.

200. Li, Q. A Review of the current status of clinical management of COVID-19 in the elderly / Q. Li, C. Zhao // *Med. Sci. Monit.* – 2021. – Vol. 27. – P. e930278. – doi: 10.12659/MSM.930278.

201. Lippi, G. Presepsin value predicts the risk of developing severe/critical COVID-19 illness: results of a pooled analysis / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, B.M. Henry // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2021. – Vol. 60, № 1. – P. e1-3. – doi: 10.1515/cclm-2021-0848.

202. Longitudinal cytokine profile in patients with mild to critical COVID-19 / L. Ling, Z. Chen, G. Lui [et al.] // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 763292. – doi: 10.3389/fimmu.2021.763292.

203. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China / R. Chen, L. Sang, M. Jiang [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 89-100. – doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.003.

204. Lower incidence of COVID-19 at high altitude: facts and confounders / M. Pun, R. Turner, G. Strapazzon [et al.] // *High Altitude Med. Biol.* – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 217-222. – doi: 10.1089/ham.2020.0114.

205. Lung- and Diaphragm-Protective Ventilation / E.C. Goligher, M. Dres, B.K. Patel [et al.] // *Am. J. Respir Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 202, № 7. – P. 950-961. – doi: 10.1164/rccm.202003-0655CP.

206. Macrophage metabolic reprogramming aggravates aortic dissection through the HIF1 α -ADAM17 pathway / G. Lian, X. Li, L. Zhang [et al.] // *EBioMedicine.* – 2019. – Vol. 49. – P. 291-304. – doi: 10.1016/j.ebiom.2019.09.041.

207. Mannose-binding lectin is associated with thrombosis and coagulopathy in critically ill COVID-19 patients / O. Eriksson, M. Hultström, B. Persson [et al.] // *Thromb. Haemostasis.* – 2020. – Vol. 120, № 12. – P. 1720-1724. – doi: 10.1055/s-0040-1715835.

208. Marini, J. Management of COVID-19 respiratory distress / J. Marini, L. Gattinoni // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, № 22. – P. 2329-2330. – doi: 10.1001/jama.2020.6825.

209. Mason, R.J. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19 / R.J. Mason // *Am. J. Physiol.* – 2020. – Vol. 319, № 1. – P. 115-120. – [doi: 10.1152/ajplung.00126.2020](https://doi.org/10.1152/ajplung.00126.2020).
210. Mathew, T. Intonation of Nrf2 and Hif1- α pathway by curcumin prophylaxis: A potential strategy to augment survival signaling under hypoxia / T. Mathew, S.K.S. Sarada // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2018. – Vol. 258. – P. 12-24. – [doi: 10.1016/j.resp.2018.09.008](https://doi.org/10.1016/j.resp.2018.09.008).
211. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: a network-based meta-analysis / S. Hazra, A.G. Chaudhuri, B.K. Tiwary, N. Chakrabarti // *Life Sci.* – 2020. – Vol. 257. – P. 118096. – [doi: 10.1016/j.lfs.2020.118096](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118096).
212. Matrix Metalloproteinase 3: a Novel Effective Biomarker for Predicting the Mortality and the Severity of Pneumonia / F. Wang, S. Yang, C. Liu [et al.] // *Clin. Lab.* – 2022. – Vol. 68, № 1. – [doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.210404](https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2021.210404).
213. Matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as biomarkers of severity in COVID-19 patients / M. Gelzo, S. Cacciapuoti, B. Pinchera [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 1212. – [doi: 10.1038/s41598-021-04677-8](https://doi.org/10.1038/s41598-021-04677-8).
214. McKenna, H.T. Human adaptation to hypoxia in critical illness / H.T. McKenna, A.J. Murray, D.S. Martin // *J. Appl. Physiol.* – 2020. – Vol. 129. – P. 656-663. – [doi: 10.1152/japplphysiol.00818.2019](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00818.2019).
215. Melatonin antagonizes nickel-induced aerobic glycolysis by blocking ROS-mediated HIF-1 α /miR210/ISCU axis activation / M. He, C. Zhou, Y. Lu [et al.] // *Oxidative Med. Cell. Longevity.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 5406284. – [doi: 10.1155/2020/5406284](https://doi.org/10.1155/2020/5406284).
216. Melatonin increased hypoxia-inducible factor (HIF) by inhibiting prolylhydroxylase: A hypothesis for treating anaemia, ischemia, and COVID-19 / M.H. Hosseinzadeh, A. Goodarzi, M. Malekan, M.A. Ebrahimzadeh // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiology.* – 2022. – Vol. 49, № 6. – P. 696-698. – [doi: 10.1111/1440-1681.13639](https://doi.org/10.1111/1440-1681.13639).
217. MiRNA let-7b promotes the development of hypoxic pulmonary hypertension by targeting ACE2 / R. Zhang, H. Su, X. Ma [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2019. – Vol. 316,

№ 3. – P. 547-557. – [doi: 10.1152/ajplung.00387.2018](https://doi.org/10.1152/ajplung.00387.2018).

218. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients / C. D'AvilaMesquita, A.E.S. Couto, L.C.B. Campos [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2021. – Vol. 142. – P. 112067. – [doi: 10.1016/j.biopha.2021.112067](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112067).

219. Moderate to severe ARDS: COVID-19 patients compared to influenza patients for ventilator parameters and mortality / A. Maamar, P. Guillot, J. Vincent [et al.] // *ERJ Open Research.* – 2023. – Vol. 9, № 2. – P. 00554-2022. – [doi: 10.1183/23120541.00554-2022](https://doi.org/10.1183/23120541.00554-2022).

220. Mojtabavi, H. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis / H. Mojtabavi, A. Saghazadeh, N. Rezaei // *Eur. Cytokine Netw.* – 2020. – Vol. 31, № 2. – P. 44-49. – [doi: 10.1684/ecn.2020.0448](https://doi.org/10.1684/ecn.2020.0448).

221. Molecular interaction and inhibition of SARS-CoV-2 binding to the ACE2 receptor / J. Yang, S.J.L. Petitjean, M. Koehler [et al.] // *Nature Communications.* – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 4541. – [doi: 10.1038/s41467-020-18319-6](https://doi.org/10.1038/s41467-020-18319-6).

222. Molecular Pathogenesis of Fibrosis, Thrombosis and Surfactant Dysfunction in the Lungs of Severe COVID-19 Patients / A. Krygier, D. Szmajda-Krygie, R. Świechowski [et al.] // *Biomolecules.* – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. 1845. – [doi: 10.3390/biom12121845](https://doi.org/10.3390/biom12121845).

223. Mollica, V. The pivotal role of TMPRSS2 in coronavirus disease 2019 and prostate cancer / V. Mollica, A. Rizzo, F. Massari // *Future Oncology.* – 2020. – Vol. 16, № 27. – P. 2020-2033. – [doi: 10.2217/fon-2020-0571](https://doi.org/10.2217/fon-2020-0571).

224. More evidence of the link of interleukin-6 and interleukin-10 with critical COVID-19: a report in mexican parients / G.R. JiménezGastélum, A.M. EspinozaOrtega, R. RamosPayán [et al.] // *Iran J. Immunol.* – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 331-337. – [doi: 10.22034/IJI.2021.89905.1978](https://doi.org/10.22034/IJI.2021.89905.1978).

225. Multi ancestry fine mapping implicates OAS1 splicing in risk of severe COVID-19 / J.E. Huffman, G. Butler-Laporte, A. Khan [et al.] // *Nat. Genet.* – 2022. – Vol. 54. – P. 125-127. – [doi: 10.1038/s41588-021-00996-8](https://doi.org/10.1038/s41588-021-00996-8).

226. Mycoplasmas pneumonia downregulates RECK to promote matrix

- metalloproteinase-9 secretion by bronchial epithelial cells / L. Qin, L. Liu, Y. Wu [et al.] // *Virulence*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 1270-1284. – doi: 10.1080/21505594.2022.2101746.
227. National early warning score (NEWS) 2 predicts hospital mortality from COVID-19 patients / E. Wibisono, U. Hadi, Bramantono [et al.] // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. – 2022. – Vol. 76. – P. 103462. – doi: 10.1016/j.amsu.2022.103462.
228. National Health Commission of the People's Republic of China home page. – URL: <http://en.nhc.gov.cn/>.
229. Neutrophil-Derived Proteases in Lung Inflammation: Old Players and New Prospects / C.J. Cheetham, M.C. McKelvey, D.F. McAuley, C.C. Taggart // *Int. J. Mol Sci*. – 2024. – Vol. 25, № 10. – P. 5492. – doi: 10.3390/ijms25105492.
230. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Relation to Sepsis Severity Scores and Inflammatory Biomarkers in Patients with Community-acquired Pneumonia: A Case Series / N.D. Pantzaris, C. Platanaki, C. Pierrako [et al.] // *Int. Med*. – 2018. – Vol. 6, № 1. – 43-46. – doi: 10.2478/jtim-2018-0009.
231. Niederman, M.S. Severe community-acquired pneumonia / M.S. Niederman, A. Torres // *Eur. Respir. Rev*. – 2022. – Vol. 31, № 166. – P. 220123. – doi: 10.1183/16000617.0123-2022.
232. Non-Invasive Ventilation for Community-Acquired Pneumonia: Outcomes and Predictors of Failure from an ICU Cohort / A. Watson, S. Yadollahi, A. Fahmy [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 60, № 1. – P. 81. – doi: 10.3390/medicina60010081.
233. Novel Biomarkers for SARS- CoV- 2 Infection: A Systematic Review and Meta- Analysis / S.W. Snopkowska Lesniak, D. Maschio, F. Neria [et al.] // *J. Personalized Med*. – 2025. – Vol. 15, № 6. – P. 225. – doi: 10.3390/jpm15060225.
234. Novel insights into the pathogenesis of virus-induced ARDS: review on the central role of the epithelial-endothelial barrier / J. Feng, L. Liu, Y. He [et al.] // *Exp. Rev. Clin. Immunology*. – 2021. – Vol. 17, № 9. – P. 991-1001. – doi: 10.1080/1744666X.2021.1951233.
235. Ochs, M.T. Structural and functional lung impairment in COVID-19 / M.T. Ochs,

E.R. Weibel // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 58, Suppl. 65. – P. OA4792. – doi: 10.1183/13993003.congress-2021.OA4792.

236. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: A multicentre prospective observational study / G. Grasselli, T. Tonetti, A. Protti [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 1201-1208. – doi: 10.1016/S2213-2600(20)30370-2.

237. Persistent pulmonary pathology after COVID-19 is associated with high viral load, weak antibody response, and high levels of matrix metalloproteinase-9 / T.V. Lerum, N.N. Maltzahn, P. Aukrust [et al.] // *Sci. Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 23205. – doi: 10.1038/s41598-021-02547-x.

238. Plasma matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 as prognostic biomarkers in critically ill patients / I. Duda, Ł. Krzych, H. JędrzejowskaSzypułka, J. LewinKowalik // *Open Med. (Wars).* – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. 50-56. – doi: 10.1515/med-2020-0008.

239. Plasma soluble CD14 subtype levels are associated with clinical outcomes in critically ill subjects with coronavirus disease 2019 / F.L. Mabrey, E.D. Morrell, P.K. Bhatraju [et al.] // *Crit. Care Explor.* – 2021. – Vol. 3, № 12. – P. e0591. – doi: 10.1097/CCE.0000000000000591.

240. Plasma surfactant protein-D as a diagnostic biomarker for acute respiratory distress syndrome: validation in US and Korean cohorts / J. Park, M. Pabon, A.M.K. Choi [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 204. – doi: 10.1186/s12890-017-0532-1.

241. Predictive roles of D-dimer for mortality of patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis / C. Yang, H.H. Zeng, J. Huang [et al.] // *J. Bras. Pneumol.* – 2021. – Vol. 47, № 6. – P. e20210072. – doi: 10.36416/1806-3756/e20210072.

242. Predictive value of chest CT scoring in COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study / S. Li, S. Liu, B. Wang [et al.] // *Respir. Med.* – 2021. – Vol. 176. – P. 106271. – doi: 10.1016/j.rmed.2020.106271.

243. Predictive value of invasive mechanical ventilation parameters for mortality in

COVID-19 related ARDS: a retrospective cohort study / L. Gutiérrez, K. Araya, M. Becerra [et al.] // *Sci. Rep.* – 2024. – Vol. 14. – P. 13725 – doi: 10.1038/ s41598-024-64725-x.

244. Predictive Value of Sequential Organ Failure Assessment, Quick Sequential Organ Failure Assessment, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, and New Early Warning Signs Scores Estimate Mortality of COVID-19 Patients Requiring Intensive Care Unit / T.P. Asmarawati, S.D. Suryantoro, A.N. Rosyid [et al.] // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2022. – Vol. 26, № 4. – P. 464-471. – doi: 10.5005/jp-journals-10071-24170.

245. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study / R.H. Du, L.R. Liang, C.Q. Yang [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 2000524. – doi: 10.1183/13993003. 00524-2020.

246. Predictors of mortality in severe pneumonia patients: a systematic review and meta-analysis / K. Xie, S. Guan, X. Kong [et al.] // *Syst. Rev.* – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 210. – doi: 10.1186/s13643-024-02621-1.

247. Presepsin as a novel biomarker in predicting in-hospital mortality in patients with COVID-19 pneumonia / H.H. Assal, S.M. Abdelrahman, M.A. Abdelbasset [et al.] // *Int. J. Infec. Dis.* – 2022. – Vol. 118. – P. 155-163. – doi: 10.1016/j.ijid.2022. 02.054.

248. Presepsin as a predictive biomarker of severity in COVID-19: a case series / A. Fukada, Y. Kitagawa, M. Matsuoka [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, № 1. – P. 99-101. – doi: 10.1002/jmv.26164.

249. Presepsin as a predictive biomarker of severity in COVID-19: a systematic review / S. Ahmed, M. Mansoor, M.S. Shaikh, I. Siddiqui // *Indian J. Crit. Care Med.* – 2021. – Vol. 25, № 9. – P. 1051-054. – doi: 10.5005/ jp-journals-10071-23967.

250. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients / M. Zaninotto, M.M. Mion, C. Cosma [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2020. – Vol. 507. – P. 161-163. – doi: 10.1016/j.cca.2020.04.020.

251. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China / B. Li, J. Yang, F. Zhao [et al.] // *Clin. Res. Cardiol.* – 2020. – Vol. 109, № 5. – P. 531-538. – doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.

252. Prevalence of phenotypes of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with COVID-19: A prospective observational study / P. Sinha, C.S. Calfee, S. Cherian [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 12. – P. 1209-1218. – doi: 10.1016/S2213-2600(20)30366-0.
253. Prevalence of the SNP rs10774671 of the OAS1 gene in Mexico as a possible predisposing factor for RNA virus disease / M.T. Sánchez-González, O. Cienfuegos-Jiménez, S. Álvarez-Cuevas [et al.] // *Int. J. Mol. Epidemiol. Genet.* – 2021. – Vol. 12, № 3. – P. 52-60.
254. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors / H. Han, Q. Ma, C. Li [et al.] // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1123-1130. – doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
255. Prognostic importance of serum presepsin level in pneumonia focal sepsis and its relationship with other biomarkers and clinical severity scores / S. Ozkan, U. Kahveci, I. Hur, A. Halici // *Saudi Med. J.* – 2021. – Vol. 42, № 9. – P. 994-1001. – doi: 10.15537/smj.2021.42.9.20210163.
256. Prognostic utility of procalcitonin, presepsin, and the VACO index for predicting 30-day mortality in hospitalized COVID-19 patients / M. Park, M. Hur, H. Kim [et al.] // *Ann. Lab. Med.* – 2022. – Vol. 42, № 4. – P. 406-414. – doi: 10.3343/alm.2022.42.4.406.
257. Proteinase release from activated neutrophils in mechanically ventilated patients with non COVID-19 and COVID-19 pneumonia / S. Seren, L. Derian, I. Keleş [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 2003755. – doi: 10.1183/13993003.03755-2020.
258. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 120-128. – doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
259. Quah, P. Mortality rates of patients with COVID-19 in the intensive care unit: a systematic review of the emerging literature / P. Quah, A. Li, J. Phua // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24. – P. 285. – doi: 10.1186/s13054-020-03006-1.
260. Quercetin potential effects against SARS-CoV-2 infection and COVID-19

associated cancer progression by inhibiting mTOR and hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) / H. Zalpoor, M. Bakhtiyari, M. Liaghat [et al.] // *Phytother. Res.* – 2022. – Vol. 36, № 7. – P. 2679-2682. – doi: 10.1002/ptr.7440.

261. Rajasundaram, S. Adenosine A2A receptor signaling in the immunopathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis / S. Rajasundaram // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 402. – doi: 10.3389/fimmu.2018.00402.

262. Randomized controlled study on pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients with pneumonia / K.V. Lyadov, E.S. Koneva, V.G. Polushkin [et al.] // *Pulmonologiya.* – 2020. – Vol. 30, № S5. – P. 569-576. – doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-569-576.

263. Rapid progression to acute respiratory distress syndrome: review of current understanding of critical illness from COVID-19 infection / K.J. Goh, S. Kalimuddin, K.S. Chan [et al.] // *Ann. Acad. Med. Singap.* – 2020. – Vol. 49, № 3. – P. 108-118.

264. Reduced levels of pulmonary surfactant in COVID-19 ARDS / P. Schousboe, A. Ronit, H.B. Nielsen [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12. – P. 4040. – doi: 10.1038/s41598-022-07944-4.

265. Relationship between monocytes to lymphocytes ratio and axial spondyloarthritis / Y. Huang, W. Deng, S. Zheng [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2018. – Vol. 57. – P. 43-46. – doi: 10.1016/j.intimp.2018.02.008.

266. Relationships between serum HIF-1 α and VEGF levels and clinical prognosis of acute respiratory distress syndrome / Z.R. Jia, Y.Q. Li, G.S. Chen [et al.] // *Trop. Med.* – 2019. – Vol. 19. – P. 886-889. – doi: 10.1515/tnsci-2022-0295.

267. Relevance of TMPRSS2, CD163/CD206, and CD33 in clinical severity stratification of COVID-19 / S. Martínez-Diz, F. Marín-Benesiu, G. López-Torres [et al.] // *Frontiers in Immunology.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1094644. – doi: 10.3389/fimmu.2022.1094644.

268. Resurgence of common respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia (CAP): prospective multicentre study / T. Meyer, M.W. Pletz, J. Rupp [et al.] // *J. Clin. Virol.* – 2024. – Vol. 173. – P. 105694. – doi: 10.1016/j.jcv. 2024.105694.

269. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China / C. Wu, X. Chen,

Y. Cai [et al.] // JAMA Intern. Med. – 2020. – Vol. 180, № 7. – P. 934-943.

270. Risk Factors for Poor Outcome in Patients with Severe Viral Pneumonia on Chest CT during the COVID-19 Outbreak: a Perspective from Iran / A.H. Davarpanah, R. Asgari, Y. Moharamzad [et al.] // SN Compr. Clin. Med. – 2020. – Vol. 2, № 9. – P. 1366-1376. – doi: 10.1007/s42399-020-00445-3.

271. Role of IL-6 inhibitor in treatment of COVID-19-related cytokine release syndrome / P. Du, J. Geng, F. Wang [et al.] // Int. J. Med. Sci. – 2021. – Vol. 18, № 6. – P. 1356-1362. – doi: 10.7150/ijms.53564.

272. Role of plasma angiotensin II and angiotensin-converting enzyme 2 levels on prognosis and mortality in hypertensive patients with COVID-19 / S. Biberoğlu, A. İpekci, I. İkizceli [et al.] // Biomark. Med. – 2021. – Vol. 15, № 17. – P. 1581-1588. – doi: 10.2217/bmm-2021-0121.

273. Salluh, J.I.F. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias / J.I.F. Salluh, V.C. Souza-Dantas, P. Pova // Curr. Opin. Crit. Care. – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 391-397. – doi: 10.1097/MCC.0000000000000442.

274. Samprathi, M. Biomarkers in COVID-19: an up to-date review / M. Samprathi, M. Jayashree // Front. Pediatr. – 2021. – Vol. 8. – P. 607647. – doi: 10.3389/fped.2020.607647.

275. SARS-CoV-2 activates lung epithelial cell proinflammatory signaling and leads to immune dysregulation in COVID-19 patients / H. Chen, W. Liu, Y. Wang [et al.] // EBioMedicine. – 2021. – Vol. 70. – P. 103500. – doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103500.

276. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271-280.e8. – doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

277. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy / P.K. Datta, F. Liu, T. Fischer [et al.] // Theranostics. – 2020. – Vol. 10. – P. 7448-7464. – doi: 10.7150/thno.48076.

278. SARS-Cov-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells / T. Patra, K. Meyer, L. Geerling [et

- al.] // PLoS Pathog. – 2020. – Vol. 16, № 12. – P. e1009128. – doi: 10.1371/journal.ppat.1009128.
279. Serpins as important protective factors in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome / J. Zhang, C. Xu, G. Zhang [et al.] // Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2021. – Vol. 33, № 3. – P. 368-372. – doi: 10.3760/cma.j.cn121430-20200922-00644.
280. Serum IL-6: a potential biomarker of mortality among SARS-CoV-2 infected patients in Mexico / A. Avila-Nava, A. Cortes-Telles, D. Torres-Erazo [et al.] // Cytokine. – 2021. – Vol. 143. – P. 155543. – doi: 10.1016/j.cyto.2021.155543.
281. Serum MCP-1 and NGAL Play an Important Role in the Acute Inflammatory Event of Chronic Obstructive Pulmonary Disease / X. R. Chen, D. X. Wang // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 425-431. – doi:10.1080/15412555.2021.1954151
282. Serum stratifin and presepsin as candidate biomarkers for early detection of COVID-19 disease progression / N. Arakawa, S. Matsuyama, M. Matsuoka [et al.] // J. Pharmacol. Sci. – 2022. – Vol. 150, № 1. – P. 21-30. – doi: 10.1016/j.jphs. 2022.06.002.
283. Serum surfactant protein A and D may be novel biomarkers of COVID-19 pneumonia severity (preprint) / A. Saito, K. Kuronuma, K. Moniwa [et al.] – doi: 10.21203/rs.3.rs-29567/v1. – URL: [https:// www.researchsquare.com/article/ rs-29567/v1](https://www.researchsquare.com/article/rs-29567/v1).
284. Serum surfactant protein D in COVID-19 is elevated and correlated with disease severity / M. Tong, Y. Xiong, C. Zhu [et al.] // BMC Infect Dis. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 737. – doi: 10.1186/s12879-021-06447-3.
285. Serum VEGF-A levels on admission in COVID-19 patients correlate with SP-D and neutrophils, reflecting disease severity: A prospective study / M. Tsuji, M. Kondo, Y. Sato [et al.] // Cytokine. – 2024. – Vol. 178. – P. 156583. – doi: 10.1016/j.cyto.2024.156583.
286. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19 / R.G. Wilkerson, J.D. Adler, N.G. Shah [et al.] // Am. J. Emerg. Med. – 2020. – Vol. 38, № 10. – P. 2243.e5-2243.e6. – doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.044.

287. Simple prognostic factors and change of inflammatory markers in patients with severe coronavirus disease 2019: a single-center observation study / H. Domi, H. Matsuura, M. Kuroda [et al.] // *Acute Med. Surg.* – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. e683. – doi: 10.1002/ams2.683.
288. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19 / M. Liao, Y. Liu, J. Yuan [et al.] // *Nat. Med.* – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 842-844. – doi: 10.1038/s41591-020-0901-9.
289. Sokol, C.L. The Chemokine System in Innate Immunity / C.L. Sokol, A.D. Luster // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2023. – Vol. 15, № 6. – P. a041303. – doi: 10.1101/cshperspect.a041303.
290. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 as a prognostic biomarker for disease progression in patients infected with SARS-CoV-2 / N. DíazTroyano, P. GabrielMedina, S. Weber [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 886. – doi: 10.3390/diagnostics12040886.
291. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 is transiently elevated in COVID-19 and correlates with specific inflammatory and endothelial markers / A. Lundström, L. Ziegler, S. Havervall [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, № 10. – P. 5908-5916. – doi: 10.1002/jmv.27144.
292. Sorensen, G.L. Surfactant Protein D in respiratory and non-respiratory diseases / G.L. Sorensen // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 5 – P. 18. – doi: 10.3389/fmed.2018.00018.
293. Spontaneous Breathing and Evolving Phenotypes of Lung Damage in Patients with COVID-19: Review of Current Evidence and Forecast of a New Scenario / R. Tonelli, A. Marchioni, L. Tabbi [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10. – P. 975. – doi: 10.3390/jcm10050975.
294. Strong Association of Angiotensin Converting Enzyme-2 Gene Insertion/Deletion Polymorphism with Susceptibility to SARS-CoV-2, Hypertension, Coronary Artery Disease and COVID-19 Disease Mortality / M.M. Mir, R. Mir, M.A.A. Alghamdi [et al.] // *J. Person Med.* – 2021. – Vol. 11, № 11. – P. 1098. –doi: [10.3390/jpm11111098](https://doi.org/10.3390/jpm11111098).
295. Surfactant for the Treatment of ARDS in a Patient With COVID-19 / M.

- Heching, S. Lev, D. Shitenberg [et al.] // *Chest*. – 2021. – Vol. 160, № 1. – P. e9-e12. – doi: 10.1016/j.chest.2021.01.028.
296. Surfactant protein D: a predictor for severity of community acquired pneumonia in children / N.Y. Saleh, R.A.L. Ibrahim, A.A. Saleh [et al.] // *Pediatr. Res*. – 2022. – Vol. 91, № 3. – P. 665-671. – doi: 10.1038/s41390-021-01492-9.
297. Surfactant protein D (SPD) as biomarker of SARS-CoV-2 infection / L. Salvioni, F. Testa, A. Sulejmani [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2022. – Vol. 537. – P. 140-145. – doi: 10.1016/j.cca.2022.10.013.
298. Surfactant Protein-D (SP-D) serum levels as a predictor of COVID-19 severity and mortality: A systematic review and meta-analysis / K. Dziedzic, M. Tomaszewska, M. Pruc [et al.] // *Adv. Med. Psychol. Public Health*. – 2024. – Vol. 1, № 4. – P.174-184. – doi: 10.5281/zenodo.11075270.
299. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia / S. Busani, L. Dall'Ara, R. Tonelli [et al.] // *Therapeutic. Adv. Respir. Dis*. – 2020. – Vol. 14. – P. 1-10. – doi: [10.1177/1753466620951043](https://doi.org/10.1177/1753466620951043).
300. Surfactant replacement therapy as promising treatment for COVID-19: an updated narrative review / K. Khudadah, A. Ramadan, A. Othman [et al.] // *Biosci. Reports*. – 2023. – Vol. 43, № 8. – P. BSR20230504. – doi: 10.1042/BSR20230504.
301. Surfactant therapy in influenza A (H1N1)-induced lung injury in mice / C. Löfqvist, R. Sindelar, T. Curstedt [et al.] // *Intens. Care Med. Exp*. – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. 45. – doi: [10.1186/s40635-022-00473-4](https://doi.org/10.1186/s40635-022-00473-4).
302. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2026. /Prescott H, Antonelli M, Alhazzani W [et al.] // *Crit Care Med*. 2026 Mar. Forthcoming. doi.org/10.1097/CCM.0000000000007075.
303. Takano, H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2 / H. Takano // *Med. Hypotheses*. – 2020. – Vol. 144. – P. 110020. – doi: 10.1016/j.mehy.2020.110020.
304. The association of APOE genotype with COVID-19 disease severity / J. Safdari Lord, J. Soltani Rezaiezadeh, M.S. Yekanine jad // *Sci. Rep*. – 2022. – Vol. 12. – P. 13483. – doi: 10.1038/s41598-022-17262-4.

305. The Association of Cytokines IL-2, IL-6, TNF- α , IFN- γ , and IL-10 With the Disease Severity of COVID-19: A Study From Bangladesh / F. Islam, S. Habib, K. Badruddza [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, № 4. – P. e57610. – doi: 10.7759/cureus.57610.
306. The effect of surfactant on clinical outcome of patients with COVID-19 under mechanical ventilation: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial / A. Dabbagh, S. Rajaei, M. Ghahremani [et al.] // *Trials*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 919. – doi: 10.1186/s13063-020-04815-z.
307. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19 / The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. – China, 2020. – URL: <https://slma.lk/wpcontent/uploads/2020/02/TheEpidemiologicalCharacteristicsofanOutbreakof2019NovelCoronavirusDiseases28COVID1929E28094China2C20201.pdf>.
308. The human protein atlas. – URL: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000133661-SFTPD/tissue>.
309. The influence of HLA genotype on the severity of COVID-19 infection / D.J. Langton, S.C. Bourke, B.A. Lie [et al.] // *HLA*. – 2021. – Vol. 98, № 1. – P. 14-22. – doi: 10.1111/tan.14284.
310. The interacting physiology of COVID-19 and the renin-angiotensin-aldosterone system: Key agents for treatment / E.R. Lumbers, R. Head, G.R. Smith [et al.] // *Pharmacol. Res. Perspectives*. – 2022. – Vol. 10, № 1. – P. e00917. – doi: 10.1002/prp2.917.
311. The prognostic importance of the angiotensin II/angiotensin-(1-7) ratio in patients with SARS-CoV-2 infection / L.M. Amezcua-Guerra, L. Del Valle, H. González-Pacheco [et al.] // *Ther. Adv. Respir. Dis*. – 2022. – Vol. 16. – P. 17534666221122544. – doi: 10.1177/17534666221122544.
312. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? / D. Darif, I. Hammi, A. Kihel [et al.] // *Microbial. Pathogenesis*. – 2021. – Vol. 153. – P. 104799. – doi: 10.1016/j.micpath.2021.104799.
313. The relationship of oxygen delivery during acute respiratory distress syndrome to

- survival / D.F. Willson, N.J. Thomas, R. Tamburro [et al.] // *Pediatric. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 475-480. – doi: [10.1097/PCC.0b013e3181fe3416](https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181fe3416).
314. The role of bio markers in influenza and COVID-19 community-acquired pneumonia in adults / R. Carbonell, G. Moreno, I. MartínLoeches [et al.] // *Antibiotics (Basel)*. – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 161. – doi: [10.3390/antibiotics12010161](https://doi.org/10.3390/antibiotics12010161).
315. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society / G.D. Rubin, C.J. Ryerson, L.B. Haramati [et al.] // *Chest*. – 2020. – Vol. 158, № 1. – P. 106-116. – doi: [10.1016/j.chest.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.003).
316. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019 / T. Liu, J. Zhang, Y. Yang [et al.] // *EMBO Mol. Med.* – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. e12421. – doi: [10.15252/emmm.202012421](https://doi.org/10.15252/emmm.202012421).
317. The role of interleukin-6 in the pathogenesis, prognosis and treatment of severe COVID-19 / I. Giannakodimos, G.V. Gkountana, D. Lykouras [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2021. – Vol. 28, № 26. – P. 5328-5338. – doi: [10.2174/0929867328666201209100259](https://doi.org/10.2174/0929867328666201209100259).
318. The Soluble Lectin Families as Novel Biomarkers for COVID-19 Pneumonia / H. Takenaka, A. Saito, K. Kuronuma [et al.] // *In Vivo*. – 2023. – Vol. 37, № 4. – P. 1721-1728. – doi: [10.21873/invivo.13259](https://doi.org/10.21873/invivo.13259).
319. The top 10 causes of death: 2021 update / World Health Organization. – 2024. – URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
320. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews* / M.Z. Tay, C.M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Immunology*. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 363-374. – doi: [10.1038/s41577-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8).
321. The Two Faces of ACE2: The Role of ACE2 Receptor and Its Polymorphisms in Hypertension and COVID-19 / M. Bosso, T.A. Thanaraj, M. Abu-Farha [et al.] // *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* – 2020. – Vol. 18. – P. 321-327. – doi: [10.1016/j.omtm.2020.06.017](https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.06.017).
322. The Use of the SMART-COP Score in Predicting Severity Outcomes Among Patients With Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis / R.A. Memon, M.A.

- Rashid, S. Avva [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 7. – P. e27248. – doi: 10.7759/cureus.27248.
323. Trans-ethnic analysis reveals genetic and non-genetic associations with COVID-19 susceptibility and severity / J.F. Shelton, A.J. Shastri, C. Ye [et al.] // *Nat. Genet.* – 2021. – Vol. 53. – P. 801-808. – doi: 10.1038/s41588-021-00854-7.
324. Update prognostic potency of surfactant protein D (SP-D) in the COVID-19 landscape: an In-depth meta-analytical exploration / M.N. Bastani, S. Jalilian, S.S. Bahreiny [et al.] // *Biomark. Med.* – 2024. – Vol. 18, № 24. – P. 1135-1148. – doi: 10.1080/17520363.2024.2432325.
325. Usefulness of monocyte distribution width and presepsin for early assessment of disease severity in COVID-19 patients / S.W. Kim, H. Lee, S.H. Lee [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – Vol. 101, № 27. – P. e29592. – doi: 10.1097/MD.00000000000029592.
326. VEGF-A in COVID-19: a systematic review and meta-analytical approach to its prognostic value / S.S. Bahreiny, M.N. Bastani, H. Keyvani [et al.] // *Clin. Exp. Med.* – 2025. – Vol. 25. – P. 81. – doi: 10.1007/s10238-025-01583-5.
327. Ventilatory support and mechanical properties of the fibrotic lung acting as a “squishy ball” / A. Marchioni, R. Tonelli, G. Rossi [et al.] // *Ann. Intensive Care*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 13. – doi: 10.1186/s13613-020-0632-6.
328. Watts, E.R. Inflammation and hypoxia: HIF and PHD isoform selectivity / E.R. Watts, S.R. Walmsley // *Trends Mol. Med.* – 2019. – Vol. 25, № 1. – P. 33-46. – doi: 10.1016/j.molmed.2018.10.006.
329. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19 / A. Kousathanas, E. Pairo-Castineira, K. Rawlik [et al.] // *Nature*. – 2022. – Vol. 607. – P. 97-103– doi: 10.1038/s41586-022-04576-6.
330. Wilson, C.L. Endotoxin-induced acute lung injury in mice with postnatal deletion of nephronectin / C.L. Wilson, C.F. Hung, L.M. Schnapp // *PLoS ONE*. – 2022. – Vol. 17, № 6. – P. e0268398. – doi: 10.1371/journal.pone.0268398.
331. World Pneumonia Day – 12 November 2025 / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2025. – URL:<https://www.who.int/news/item/11->

11-2025-world-pneumonia-day---12-november-2025.

332. Wu, D. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib / D. Wu, X.O. Yang // J. Microbiol. Immunol. Infect. – 2020. – Vol. 53, № 3. – P. 368-370. – doi: [10.1016/j.jmii.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005).
333. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239-1242. – doi: [10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648).
334. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19 / Q. Ye, B. Wang, J. Mao // J. Infect. – 2020. – Vol. 80, № 6. – P. 607-613. – doi: [10.1016/j.jinf.2020.03.037](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037).
335. Zaidi, A.K. Epidemiology of COVID-19 / A.K. Zaidi, R.B. Singh // Progress Mol. Biol. Translat. Sci. – 2024. – Vol. 202. – P. 25-38. – doi: [10.1016/bs.pmbts.2023.09.002](https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2023.09.002).
336. Zonneveld, M. Extracellular vesicles as transmitters of hypoxia tolerance in solid cancers / M. Zonneveld, T. Keulers, K. Rouschop // Cancers. – 2019. – Vol. 11, № 2. – P. 154. – doi: [10.3390/cancers11020154](https://doi.org/10.3390/cancers11020154).