DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244

Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований)

Т.Н. Биличенко

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Проведен анализ факторов риска, иммунологических механизмов и биологических маркеров тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Использованы официальные статистические данные и научные публикации по проблеме оценки риска тяжелого течения COVID-19. Установлено, что пожилой возраст, мужской пол, наличие коморбидности (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, болезни органов дыхания, почек, аутоиммунные заболевания и иммунодефицитные состояния) увеличивают риск неблагоприятного исхода при COVID-19. Определены иммунологические механизмы формирования заболевания и биологические маркеры, обладающие прогностической значимостью: повышенные уровни сывороточного амилоидного белка, С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-6, мочевины, креатинина, прямого билирубина, лактатдегидрогеназы, D-димера и холинэстеразы в сыворотке крови. Лимфопения, снижение количества тромбоцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам являются наиболее часто описываемыми прогностическими маркерами при COVID-19. Тромбоцитопения и повышенный уровень D-димера могут свидетельствовать о коагулопатиях у пациентов с COVID-19 и предсказывать заболеваемость и летальность даже на ранних стадиях. Таким образом, определение факторов риска и уровней воспалительных маркеров, часто встречающихся в тяжелых случаях COVID-19, следует использовать для выбора правильной терапевтической тактики с целью улучшения клинического исхода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, факторы риска, иммунологические механизмы, коморбидность, биологические маркеры, цитокиновый шторм.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований). РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(5):237–244. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.

Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 course (study overview)

T.N. Bilichenko

Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency,
Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents the conducted analysis of risk factors, immunological mechanisms and biological markers of the severe COVID-19 course. Official statistical data and scientific publications on the problem of assessing the risk of severe COVID-19 course were used in this analysis. It was found that elderly age, male gender, the presence of comorbidity (diabetes mellitus, cardiovascular, respiratory, renal and autoimmune diseases, and immunodeficiency conditions) increase the risk of an adverse outcome in COVID-19. The following immunological mechanisms of the disease manifestation and prognostic significance of different biological markers were determined: elevated levels of SAA, C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, urea, creatinine, direct bilirubin, LDH, D-dimer and serum cholinesterase. Lymphopenia (abnormally low level of lymphocytes) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) are the most common described prognostic markers in COVID-19. Thrombocytopenia and elevated D-dimer levels may indicate coagulopathies in the patients with COVID-19 and predict morbidity and mortality even at the onset. Thus, the determination of risk factors and levels of inflammatory markers (commonly found in severe cases of COVID-19) should be used to choose the right treatment tactics to improve the clinical outcome.

KEYWORDS: COVID-19, risk factors, immunological mechanisms, comorbidity, biological markers.

FOR CITATION: Bilichenko T.N. Risk factors, immunological mechanisms and biological markers of severe COVID-19 course (study overview). Russian Medical Inquiry. 2021;5(5):237–244 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244.

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (от англ. COroNa Vrus Disease 2019) — новая зооантропонозная респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2. Вирус был впервые выявлен во время эпидемической вспышки заболевания, начало которой отмечено 11 декабря 2019 г. в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай), и в течение года распространился по всему миру [1–3]. Ис-

следования SARS-CoV-2 и COVID-19, проведенные в разных странах мира, позволили установить наиболее уязвимые для этой инфекции группы населения, изучить течение инфекции и разработать методы лечения и профилактики.

В данной работе проведен анализ факторов риска, иммунологических механизмов и биологических маркеров тяжелого течения COVID-19. Изучение эпидемиологии и факторов риска COVID-19 в России и мире проведено

на основании оперативных статистических данных официальных источников информации (Роспотребнадзор, WHO, US CDC, China NHC, ECDC, DXY) о распространении инфекции и данных научных публикаций из разных стран [1–6]. При изучении факторов риска тяжелого течения COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (вирус идентифицирован — код U07.1 по МКБ-10), анализировались следующие показатели:

- ♦ показатель летальности (Death rate) — число смертей / количество заражений — вероятность смерти при заражении вирусом (%) (1);
- ♦ коэффициент смертности (Mortality) — количество смертей / количество случаев — вероятность смерти при заражении вирусом (%) (2);
- ♦ коэффициент смертности при наличии хронических болезней у заболевших, которые предшествовали смерти (коморбидности) (Death Rate Z) — число смертей / количество случаев — вероятность смерти при заражении вирусом (%) (3); при сравнении показателей определяли отношение шансов (odds ratio, OR) и 95% доверительный интервал (confidants interval, CI).

Вирус SARS-CoV-2 — РНК-содержащий вирус с оболочкой семейства *Coronaviridae*, группа 2b *Betacoronavirus*, подвид *Sarbecovirus* — имеет по меньшей мере 70% сходства в генетической последовательности с SARS-CoV, его размер составляет ~100 нм [3]. До настоящего времени мир столкнулся с двумя вспышками заболеваний, вызванных мутировавшими коронавирусами (CoV): тяжелый острый респираторный синдром (Severe acute respiratory syndrome, SARS) в 2002–2003 гг. и ближневосточный респираторный синдром (Middle East respiratory syndrome, MERS) в 2009–2010 гг. Вирус SARS-CoV-2 отличается от SARS-CoV-1 и MERS участком генома, который кодирует поверхностный гликопротеин — белок с углеводными частями (S-протеин), с помощью которого вирус прикрепляется к рецептору на поверхности клетки. Предварительное исследование предполагает существование двух штаммов вируса, обозначаемых как L и S; при этом L, вероятно, является изначальным вариантом вируса, который распространился в Ухане, он более агрессивен и встречается реже. Вирус SARS-CoV-2 постоянно изменяется. В Южной Африке впервые был обнаружен штамм вируса 501Y.V2, обладающий большой контагиозностью, который затем был зарегистрирован в Англии и еще 41 стране.

Жизнеспособность SARS-CoV-2 на объектах окружающей среды сохраняется до 3 сут. Коэффициент передачи, т. е. среднее число людей, которые обязательно заразятся от одного инфицированного человека в популяции, никогда раньше не сталкивавшейся с той или иной болезнью, составляет 1,5–2,5. Пути передачи SARS-CoV-2 являются воздушно-капельный, контактный и, возможно, фекально-оральный. Заболевание COVID-19 вызывается новым вирусом, поэтому к инфекции восприимчивы люди всех возрастных категорий. Проведенный Китайским центром по контролю и профилактике заболеваний анализ показал, что среди 72 314 заболевших 87% были в возрасте от 30 до 79 лет, дети 9 лет и младше — 1%, дети и подростки в возрасте от 10 до 19 лет — 1%, пожилые люди в возрасте от 80 лет — 3% [6]. Случаи заболевания детей чаще отмечались в семье или в результате контакта с инфицированным человеком. Количество заболевших мужчин и женщин составило 51,0% и 49,0% соответственно. Частота заболевания среди контактных лиц достигала 1–4,8%. Заразившиеся медицинские работники

составили 4% от общего числа заболевших. Средний инкубационный период, после которого развивалась клиническая картина острой респираторной инфекции (ОРИ) разной степени тяжести, составлял 6,4 сут (1–10 сут). Средний показатель летальности при COVID-19 в начале пандемии достигал 3,4% (для сравнения: при MERS — 34,4%, при SARS — 9,6%), а затем постепенно снижался до 2,2%. Тяжелое течение болезни встречалось в 14,0% случаев, и летальность при этом достигала 13,4%. Выздоровление заболевших COVID-19 наступало в течение 2–6 нед.

Диагностика COVID-19 основана на типичной клинической картине ОРИ и лабораторном выявлении РНК вируса на поверхности клеток методом количественной полимеразной цепной реакции (quantitative polymerase-chain-reaction, qPCR) с обратной транскрипцией в режиме реального времени, что позволяет диагностировать заражение человека вирусом SARS-CoV-2. Иммунный ответ на внедрение вируса в клетки человека сопровождается образованием в лимфоцитах крови защитных антител (АТ), нейтрализующих вирус, уровень которых постепенно увеличивается в течение болезни и определяется на стадии выздоровления.

Исследованиями в Исландии было проведено измерение АТ в образцах сыворотки крови 30 576 человек с использованием 6 анализов, включая 2 пан-иммуноглобулиновых (pan-Ig) анализа [7]. Изучались 2102 образца, отобранных у 1237 человек в течение 4 мес. после постановки диагноза с помощью qPCR. Результаты показали, что из 1797 человек, выздоровевших после инфекции SARS-CoV-2, 1107 из 1215 обследованных (91,1%) были серопозитивными; титры противовирусных АТ, определяемые двумя pan-Ig анализами, увеличивались в течение 2 мес. после постановки диагноза с помощью qPCR и оставались на плато в течение 4 мес. исследования. Среди 4222 лиц, помещенных в карантин после контакта с больными SARS-CoV-2, серопозитивными были 2,3%, а среди 23 452 человек, относительно которых не было известно о таком контакте, — 0,3%. Статистические данные показали, что 0,9% исландцев были инфицированы SARS-CoV-2, а у 0,3% эта инфекция была смертельной. В Исландии у заболевших лиц диагноз был подтвержден с помощью qPCR в 56% случаев заражения инфекцией SARS-CoV-2. Инфекция не была диагностирована с помощью qPCR (или не получен положительный результат при тестировании) у 44% лиц, инфицированных SARS-CoV-2, в том числе у 14% находившихся на карантине и 30% — вне карантина.

ФАКТОРЫ РИСКА ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Исследования, изучающие факторы риска развития COVID-19 в когортах с большой численностью обследованных, единичные [8–11]. Проанализированы данные о первичной медицинской помощи электронной платформы здравоохранения Англии (OpenSAFELY), которая охватывала 40% всех пациентов. Данные 17 278 392 взрослых лиц сопоставлены с данными 10 926 пациентов, умерших от COVID-19. Установлено, что риск смерти увеличивался с возрастом и был в 1,5 раза выше у лиц мужского пола (OR 1,59; 95% CI 1,53–1,65), афро-американцев (OR 1,48; 95% CI 1,30–1,69) и южно-азиатских народов (OR 1,44; 95% CI 1,32–1,58). Ряд фоновых заболеваний был связан с увеличением риска летального исхода при COVID-19:

ожирение (стандартизованное OR 1,92; 95% CI 1,72–2,13) с индексом массы тела более 40 кг/м², сахарный диабет (СД) с гликированным гемоглобином на уровне не менее 58 ммоль/моль, бронхиальная астма с использованием системных кортикостероидов и другие хронические болезни органов дыхания, сердца, печени, перенесенный инсульт и другие неврологические болезни, аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, волчанка, псориаз), иммуносупрессивные состояния. Риск заболевания в 2,5 раза более высокий отмечен у людей, которые в последние 5 лет имели гематологические злокачественные новообразования. Наличие в анамнезе диализа или терминальной стадии почечной недостаточности увеличивало риск в 3,5 раза (OR 3,69; 95% CI 3,09–4,39). Коррекция показателя по демографическим факторам (возраст, пол и этническая принадлежность) показала, что коэффициент риска для курения на данный момент незначительный (OR 1,07; 95% CI 0,98–1,18). Коэффициент риска при артериальной гипертензии (АГ) с поправкой на возраст, пол, СД и ожирение снизился с OR 1,09 (95% CI 1,05–1,14) до OR 0,97 (95% CI 0,92–1,01). Mahil et al. проанализировали данные 374 пациентов с псориазом, зарегистрированных клиницистами в 25 странах, среди которых 71% получали биологическую терапию, 18% — терапию без применения биологических препаратов и 10% не получали никакого системного лечения данного заболевания [9]. Всего 348 (93%) пациентов с COVID-19 полностью выздоровели, 77 (21%) были госпитализированы, а 9 (2%) — умерли. При псориазе тяжелое течение COVID-19 чаще было у пациентов пожилого возраста (OR 1,59; 95% CI 1,19–2,13), мужского пола (OR 2,51; 95% CI 1,23–5,12), небелой этнической принадлежности (OR 3,15; 95% CI 1,24–8,03), с хроническими болезнями легких (OR 3,87; 95% CI 1,52–9,83), получавших небиологическую системную терапию (OR 2,84; 95% CI 1,31–6,18), в отличие от получавших биологическую терапию.

Проведенный Китайским центром по контролю и профилактике заболеваний анализ выживаемости 44 672 пациентов с подтвержденным COVID-19 показал, что мужской пол, пожилой возраст, а также лейкоцитоз и высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), поражение сердца, гипергликемия и применение высоких доз кортикостероидов имели прямую связь с летальностью при тяжелой форме COVID-19 [10]. При тяжелых случаях заболевания у госпитализированных пациентов чаще, чем при среднетяжелом течении, выявляли артериальную гипертензию (38,7% и 22,2%; $p=0,0001$), СД (19,3% и 11,1%; $p=0,009$), ишемическую болезнь сердца (ИБС) (10,4% и 2,2%; $p=0,0001$), хроническую обструктивную болезнь легких (4,8% и 1,4%; $p=0,026$).

На основании базы данных 66 больниц Московской области, работающих в системе обязательного медицинского страхования, за период с 1 апреля по 23 июня 2020 г. проведен анализ данных 13 585 человек с диагнозом COVID-19 (женщин — 53,7%, мужчин — 46,3%; средний возраст $56,5 \pm 14,9$ года; медиана 57 [46; 67] лет) [11]. У всех пациентов вирус был идентифицирован (код U07.1 по МКБ-10) с помощью qPCR на вирус SARS-CoV-2 в материале мазка из носоглотки и ротоглотки. Признаки вирусной интерстициальной пневмонии были выявлены у 93,8% пациентов, и они получали стандартное лечение согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации [12]. Хотя бы одно коморбидное состояние было зафиксировано у 1518 (11,2%) больных, наиболее часто — АГ, ИБС

и СД. У 71 пациентки COVID-19 развился во время беременности. Выписаны из стационара в состоянии излечения, улучшения или стабилизации 10 761 (79,2%) пациентка, 1246 (9,2%) — умерли, 1578 (11,6%) — оставались на лечении или были переведены в другие лечебные учреждения для долечивания. Сравнительный анализ данных 12 007 человек (10 761 человек с благоприятным и 1246 — с неблагоприятным исходами COVID-19) выявил, что в отсутствие коморбидных состояний частота летального исхода составила 9,4%, при одном коморбидном состоянии — 13,9% ($p<0,001$), при мультиморбидности — 24,8% ($p<0,001$). Статистически значимо увеличивали вероятность неблагоприятного исхода СД, психические нарушения, морбидное ожирение, ИБС, АГ, острое нарушение мозгового кровообращения (в том числе в анамнезе), острый инфаркт миокарда (в том числе в анамнезе), хроническая сердечная недостаточность, аритмии, онкологические заболевания, хроническая болезнь почек. Скорректированный по возрасту индекс Charlson, начиная с уровня 3 балла, ассоциировался с более чем двукратным ростом внутрибольничной летальности (25,2%, $p<0,001$). В г. Москве проведен анализ данных общей выживаемости (с помощью регрессионной модели Кокса) 13 003 пациентов стационаров [13]. Установлено, что возраст и категория изменений в легких по данным компьютерной томографии по шкале «КТ 0–4» были статистически значимо ассоциированы с продолжительным течением COVID-19 ($p<0,05$). Риск смерти увеличивался с возрастом в среднем на 8,6% на каждые 5 лет (95% CI 0,8–17,0). При повышении категории КТ риск увеличивался в среднем на 38,0% (95% CI 17,1–62,6). Статистически значимой ассоциации принадлежности к полу с общей выживаемостью не выявлено ($p=0,408$).

ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ИММУНИТЕТА ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ЧЕЛОВЕКА SARS-CoV-2 И РАЗВИТИИ COVID-19

Проникновение РНК-вирусов, таких как SARS-CoV-2, в клетку инициируется через вовлечение рецепторов распознавания образов (pattern recognition receptors, PRRs) вирусной одноцепочечной РНК (single-stranded RNA, ssRNA) и двухцепочечной РНК (double-stranded RNA viruses, dsRNA) через цитозольные RIG-I-подобные рецепторы (RIG-I-like receptors, RLRs), внеклеточные и эндосомальные толл-подобные рецепторы. При активации PRRs нижестоящие сигнальные каскады запускают секрецию цитокинов. Среди них наиболее важными для противовирусной защиты считаются интерфероны (interferon, IFN) I/III типа и другие цитокины, такие как провоспалительный фактор некроза опухоли- α (tumor necrosis factor, TNF- α) и интерлейкин (interleukin, IL) 1, IL-6 и IL-18. Вместе они индуцируют противовирусные программы в клетках-мишенях и потенцируют адаптивный иммунный ответ. Если IFN-I присутствует на ранней стадии и правильно локализован, он может эффективно ограничить инфекцию SARS-CoV-2 [14]. Получены ранние доказательства, что вирус SARS-CoV-2 чувствителен к действию IFN-I/III *in vitro*, возможно, в большей степени, чем SARS-CoV-1. На модели эпителиальных клеток кишечника установлено, что вирусная инфекция SARS-CoV-2 вызывала устойчивый иммунный ответ, где реакция, опосредованная интерфероном III типа, была значительно более эффективной в контроле репликации и распространения вируса по сравнению с IFN-I [15]. Однако

специфические IFN-стимулированные гены, которые опосредуют эти защитные эффекты, все еще изучаются. Было показано, что локус E комплекса лимфоцитарного антигена 6 (LY6E) препятствует слиянию мембран, опосредованному белком спайка (спайков) SARS-CoV-2 (S). Предполагается, что белки IFN-индуцированного трансмембранного семейства ингибируют проникновение SARS-CoV-2, как было показано ранее для SARS-CoV-1. Поскольку эти цитокины представляют собой основной барьер для вирусной инфекции, коронавирусы развили несколько механизмов ингибирования индукции и передачи сигналов IFN-I [16]. Коронавирусы подавляют высвобождение IFN типа I/III из инфицированных клеточных линий, первичных бронхиальных клеток, особенно при тяжелой форме COVID-19 по сравнению с легкими или умеренными случаями. Коронавирусы противодействуют на каждом этапе пути — от восприятия PRR и секреции цитокинов до трансдукции IFN-сигнала и избегают активации PRR или затрудняют свое распознавание. Сходство dsRNA экранируется мембраносвязанными компартментами, которые образуются во время вирусной репликации; кроме того, вирусная РНК покрыта гуанином и метилируется на 5'-конце неструктурными белками (non-structural protein, NSP) коронавируса 10, 13, 14 и 16, что делает его похожим на матричную РНК хозяина и способствует трансляции, предотвращает деградацию и уклоняется от восприятия RLR. Наконец, коронавирусы также кодируют эндорибонуклеазу NSP15, расщепляющую 5'-полиуридины, образующиеся при репликации вируса, которые были бы обнаружены рецепторами MDA5. Чтобы предотвратить передачу сигналов после высвобождения IFN, белки коронавирусов ингибируют несколько этапов пути трансдукции сигнала, которые присоединяют рецепторные субъединицы (IFNAR1 и IFNAR2) к белкам STAT, активирующие транскрипцию. Множество стратегий, выработанных коронавирусами для избегания иммунного определения, особенно путь IFN-I, предполагает критическую роль, которую играет дисрегуляция ответа IFN-I в патогенности COVID-19. Эффект IFN является защитным на ранних стадиях заболевания, но позже становится патологическим [14]. Этому может способствовать индуцированная IFN повышенная регуляция ангиотензинпревращающего фермента 2 (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) в эпителии дыхательных путей. Кроме того, в то время как патогенные коронавирусы блокируют сигналы для IFN, они могут активно стимулировать другие воспалительные пути, способствующие патологии. Белки SARS-CoV-2 NSP9 и NSP10 могут индуцировать продукцию IL-6 и IL-8 путем ингибирования NKRF, эндогенного репрессора NF-κB [17]. В совокупности эти провоспалительные процессы, вероятно, способствуют развитию «цитокинового шторма», наблюдаемого у пациентов с COVID-19, и обосновывают роль целевых схем иммуносупрессивного лечения. Четкое понимание тонкого баланса между противовирусными и воспалительными врожденными иммунными механизмами имеет важное значение для определения эффективных биомаркеров и терапевтических средств при COVID-19.

Иммунные реакции слизистой оболочки на инфекционные агенты организуются и регулируются миелоидными клетками со специализированными функциями, которые включают обычные клетки, моноцитарные, плазмочитарные и макрофаги. Растущее количество доказательств указывает на дисрегуляцию миелоидных реакций, которые потенциально приводят к таким характерным синдромам

COVID-19, как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), синдром высвобождения цитокинов и лимфопения [18]. Нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 экспрессируется в лимфатических узлах и селезенке. Макрофаги при COVID-19 CD169⁺ продуцируют IL-6. Значительно повышенные системные уровни провоспалительного цитокина IL-6 при COVID-19 продемонстрировали корреляцию с тяжестью заболевания. Повышенный уровень IL-6 также может быть связан с более высокими уровнями IL-2, IL-7, IFN-γ и гранулоцитарно-макрофагального колоние-стимулирующего фактора, что наблюдается при вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе. В ответ на вирусные инфекции мононуклеарные фагоциты секретируют IFN-I и IFN-III, что приводит к активации воспалительных процессов, индукции патогенных клеточных реакций Th1 и Th17, рекрутированию эффекторных иммунных клеток и синдрому высвобождения цитокинов. Сила и продолжительность передачи сигналов миелоидного IFN-стимулированного гена потенциально может способствовать тяжести заболевания COVID-19. В отличие от ранней защитной роли легочных резидентных и рекрутированных гранулоцитов, нейтрофильный нетоз и перекрестные вмешательства макрофагов могут стимулировать более поздние стадии воспалительных каскадов. В совокупности современные знания об инфекции SARS-CoV-2 указывают на участие миелоидных клеток в патогенезе COVID-19, несмотря на их роль в ранних противовирусных реакциях.

Врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells, ILC) — это иммунные эффекторные клетки, у которых отсутствует экспрессия антигенных рецепторов. Семейство ILC делится на две основные группы: цитотоксические естественные киллерные (NK) клетки и нецитотоксические хелперные ILC, которые включают ILC1, ILC2 и ILC3. Обычные NK-клетки включают CD56brightCD16⁺ NK-клетки и CD56dimCD16⁺ NK-клетки, которые специализируются на производстве цитокинов или цитотоксичности соответственно. Исследования показали снижение количества NK-клеток в периферической крови пациентов с COVID-19, что связано с тяжестью заболевания [19]. Большинство легочных NK-клеток являются нерезидентными и поступают из периферической крови в легкие пациентов с COVID-19. Они способны индуцировать лизис инфицированных вирусом клеток, которые повышают регуляцию вирусных белков, а также стресс-индуцибельных лигандов, которые затем распознаются NK-клеточными рецепторами, такими как NKp46. Кроме того, секреция антител IgG1 и IgG3 во время инфекции SARS-CoV-2 может индуцировать активацию CD56dimCD16⁺ NK-клеток через распознавание Fc-рецептором AT, связанных с поверхностными антигенами, экспрессируемыми на инфицированных клетках, или с внеклеточными вирионами в виде иммунных комплексов. Запуск активации NK-клеток может способствовать не только разрешению инфекции, но и «цитокиновому шторму» при ОРДС. Пациенты с COVID-19 имеют более высокие концентрации IL-6 в плазме крови и низкое число NK-клеток. Стимуляция *in vitro* IL-6 и растворимым рецептором IL-6 выявила нарушение цитолитических функций (продуцирование перфорина и гранзима B) здоровых донорских NK-клеток, которые могут быть восстановлены после добавления тоцилизумаба (блокада IL-6R). В плазме крови пациентов с COVID-19 повышается содержание TNF-α, а анализ взаимодействия лиганд-рецепторов периферической крови (секвенирование ДНК одиночных кле-

ток) позволяет предположить, что секретируемый моноцитами TNF- α может связываться со своими рецепторами на NK-клетках. Эти данные предполагают, что перекрестный контакт с моноцитами может ухудшать распознавание NK-клеток и убивать инфицированные SARS-CoV-2 клетки, а AT, нацеленные на IL-6 и TNF-сигнализацию, могут принести пользу.

T-клетки играют фундаментальную роль в вирусных инфекциях: T-клетки CD4 обеспечивают В-клеточную помощь для выработки AT и управляют реакцией других иммунных клеток, тогда как T-клетки CD8 убивают инфицированные клетки, чтобы уменьшить вирусную нагрузку. Правильное ведение больных COVID-19 требует лучшего понимания патогенеза заболевания [20]. Внезапное клиническое ухудшение через 7–8 дней после появления первых симптомов болезни свидетельствует о том, что тяжелая дыхательная недостаточность (ДН) при COVID-19 обусловлена уникальным паттерном иммунной дисфункции. Изучение иммунных реакций 54 пациентов с COVID-19 выявило, что 28 из них имели тяжелую ДН и синдром активации макрофагов или очень низкую экспрессию человеческого лейкоцитарного антигена D (HLA-DR), сопровождающиеся глубоким истощением лимфоцитов CD4, CD19 и NK. Продукция циркулирующими моноцитами TNF- α и IL-6 была устойчивой, что отличалось от бактериального сепсиса или гриппа. У пациентов с SARS-CoV-2 в плазме крови ингибировалась экспрессия HLA-DR, которая частично восстанавливалась блокатором ИЛ-6 тоцилизумабом. Таким образом, уникальный паттерн иммунной дисрегуляции при тяжелом течении COVID-19 характеризуется опосредованной IL-6 низкой экспрессией HLA-DR и лимфопенией, связанной с устойчивой продукцией цитокинов и гипервоспалением. При COVID-19 было отмечено снижение общего количества CD4 и CD8 T-клеток в периферической крови. Снижению количества T-клеток крови, вероятно, способствуют следующие механизмы:

- 1) воспалительные цитокины сыворотки крови IL-6, IL-10, IFN-I и TNF- α могут ингибировать рециркуляцию T-клеток в крови, способствуя задержке в лимфоидных органах и прикреплению к эндотелию;
- 2) гибель лимфоцитов под действием IL-6, а также Fas/FasL-взаимодействия. Эту гипотезу подтверждает тот факт, что антагонист рецепторов IL-6 тоцилизумаб увеличивает количество циркулирующих лимфоцитов. Иммуногенные T-клеточные эпитопы распределены по нескольким белкам SARS-CoV-1 (S, N, M, а также III F3), хотя ответы CD4-T-клеток были более ограничены белком S. У выживших после SARS-CoV-1 величина и частота специфической памяти CD8-T-клеток превосходили число CD4-клеток памяти, и вирус-специфические T-клетки сохранялись не менее 6–11 лет, что предполагает, что T-клетки могут обеспечивать длительную невосприимчивость [21].

Увеличение популяции CD4-T-клеток может быть связано с более тяжелым течением заболевания, поскольку летальные исходы коррелируют с повышением уровня сывороточных цитокинов Th2-клеток (IL-4, IL-5, IL-10). Индукция устойчивого T-клеточного иммунитета, вероятно, необходима для эффективного контроля вируса, дисрегуляция T-клеточных реакций может вызывать иммунопатологию и способствовать тяжести течения COVID-19.

Реакции В-клеток, выработка AT и гуморальный иммунный ответ имеют решающее значение для удаления

цитопатических вирусов и являются основной частью реакции клеток памяти, которая предотвращает реинфекцию. SARS-CoV-2 вызывает устойчивый В-клеточный ответ, о чем свидетельствует быстрое и почти универсальное обнаружение вирус-специфических IgM, IgG и IgA, а также нейтрализующих IgG AT в течение нескольких дней после заражения. Сероконверсия встречается в большинстве случаев COVID-19 у пациентов между 7-м и 14-м днями после появления симптомов, и титры AT сохраняются в течение нескольких недель после вирусного заражения. Обычно обнаруживаются AT, связывающие внутренний N-белок SARS-CoV-2 и внешний S-гликопротеин [22]. Вход в клетку SARS-CoV-2 зависит от связывания между рецептор-связывающим доменом (receptor-binding domain, RBD) вирусного спайкового белка и рецептором клетки-мишени ACE2. RBD белка S обладает высокой иммуногенностью, и AT, связывающие этот домен, могут быть потенциально нейтрализующими, блокируя взаимодействие вируса с рецептором входа хозяина ACE2. У большинства обследованных пациентов обнаруживаются нейтрализующие анти-RBD AT. Хотя перекрестная реактивность к S- и N-белкам SARS-CoV-1 и MERS-CoV к S-белку была обнаружена в плазме крови пациентов с COVID-19, перекрестной реактивности к RBD от SARS-CoV-1 или MERS-CoV обнаружено не было. Кроме того, плазма крови от пациентов с COVID-19 не нейтрализовала SARS-CoV-1 или MERS-CoV RBD-специфичные CD19⁺IgG⁺. В-клетки памяти были отсортированы у 8 доноров с COVID-19 в период с 9-го по 28-й день после появления симптомов [23]. При изучении 209 образцов RBD-специфических моноклональных AT, полученных из одиночных В-клеток 8 инфицированных SARS-CoV-2 человек, было обнаружено, что они происходят из различных семейств тяжелых и легких цепей AT без видимого преобладания отдельных. В образцах от одного пациента, отобранных для дальнейшего анализа, обнаружили сосуществование дивергентных клонов AT, обладающих связывающей и нейтрализующей активностью против псевдовируса и живого SARS-CoV-2. Нейтрализующая способность AT определяется конкуренцией с рецептором ACE2 за связывание RBD. Реакция AT на RBD является вирусной видоспецифической, в то время как перекрестное распознавание нацелено на области вне RBD. Из последовательностей генов AT было получено 209 специфических моноклональных AT к SARS-CoV-2. Моноклональные AT имели разнообразные характеристики, относительно низкие или отсутствующие соматические мутации и переменную реактивность связывания с константами диссоциации, достигающими значений от 10^{-8} до 10^{-9} , аналогично AT, выделенным при острых инфекциях. Были охарактеризованы два мощных нейтрализующих SARS-CoV-2 RBD-специфических моноклональных AT, которые не вступали в перекрестную реакцию с RBD SARS-CoV-1 или MERS-CoV. Вместе эти результаты показывают, что нейтрализация, опосредованная AT, является вирус-специфической и, вероятно, обусловлена связыванием эпитопов внутри RBD. Выявленные разнообразные и мощные нейтрализующие AT являются перспективными кандидатами для профилактических и терапевтических вмешательств при SARS-CoV-2.

Реакция В-клеток на вирус служит не только для защиты от первоначального воздействия, но и для обеспечения расширенного иммунитета против реинфекции. После разрешения инфекции плазматические клетки, образующиеся в острой и реконвалесцентной фазах, продол-

жают секретировать АТ, вызывая серологическую память. В-клетки памяти, которые также образуются во время первичной инфекции, составляют второе плечо В-клеточной памяти. В-клетки памяти могут быстро реагировать на реинфекцию, генерируя новые высокоаффинные плазматические клетки. Долгосрочная защита достигается за счет индукции долгоживущих плазматических клеток и В-клеток памяти. Существует большой интерес к пониманию продолжительности жизни реакций памяти В-клеток на SARS-CoV-2. Защита от реинфекции имеет прямые медицинские и социальные последствия, поскольку весь мир занимается разработкой стратегий вакцинации для возобновления нормальной деятельности. У пациентов с COVID-19 данные об универсальной сероконверсии и отсутствие существенных признаков реинфекции указывают на устойчивую выработку АТ, что наряду с ответом Т-клеток памяти защищает от реинфекции. Из-за ограниченного периода времени вспышки этой инфекции пока невозможно узнать природу и степень реакции долговременной памяти. Несколько исследований показали, что высокие титры вирус-специфических АТ к SARS-CoV-2 связаны с большей нейтрализацией вируса *in vitro* и имеют обратную связь с вирусной нагрузкой у пациентов [24]. При анализе 535 образцов плазмы 173 пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, собранных во время госпитализации, на наличие общего количества АТ (Ab), IgM и IgG против SARS-CoV-2 частота сероконверсии составила 93,1, 82,7 и 64,7% соответственно. Медиана времени сероконверсии для Ab, IgM, а затем IgG составила 11, 12 и 4 дня соответственно. Содержание АТ было <40% среди пациентов в течение 1 нед. от начала заболевания и быстро увеличивалось до 100% (Ab), 94,3% (IgM) и 79,8% (IgG) к 15-му дню после начала заболевания. Напротив, обнаружение РНК снизилось с 66,7% (58/87) в образцах, собранных до 7-го дня, до 45,5% (25/55) в течение 15–39 дней. Сочетание обнаружения РНК и АТ значительно улучшило чувствительность патогенетической диагностики COVID-19 ($p < 0,001$) даже в ранней фазе 1-й недели от начала заболевания ($p = 0,007$). Кроме того, более высокий титр Ab был независимо связан с более тяжелой клинической картиной ($p = 0,006$). Это предполагает, что одного мощного ответа АТ недостаточно, чтобы избежать тяжелого течения болезни, и что реакция АТ на эти вирусы может способствовать развитию легочной патологии через антителозависимое усиление (Antibody-dependent enhancement, ADE). Это явление наблюдается, когда не нейтрализующие вирус-специфические IgG облегчают проникновение вирусных частиц в Fc-рецепторы экспрессирующих клеток, в частности макрофагов и моноцитов, что приводит к активации этих клеток. На данный момент нет никаких доказательств того, что естественным образом выработанные АТ к SARS-CoV-2 способствуют развитию патологических признаков, которые наблюдаются при COVID-19. Однако эту возможность следует учитывать, когда речь идет об экспериментальном проектировании и разработке терапевтических стратегий. Важно отметить, что во всех описаниях ADE, относящихся к коронавирусу, FcR был необходим для запуска опосредованной АТ патологии. Высокие дозы интравенозного иммуноглобулина (IVIg), который может снижать ADE, были апробированы у пациентов с COVID-19. Далее необходимы исследования, которые определяют, в какой степени внутривенное введение иммуноглобулина безопасно и эффективно при вирусной пневмонии COVID-19. При изучении вакцин должны быть рассмотрены возможно-

сти развития патологии, обусловленной АТ, при повторном вводе антигена; стратегии с использованием F(ab)-фрагментов или сконструированных моноклональных АТ Fc могут оказаться особенно полезными в этих условиях [25].

БИОМАРКЕРЫ ВОСПРИИМЧИВОСТИ И РИСКА РАЗВИТИЯ COVID-19

Факторы риска восприимчивости к COVID-19 были изучены в нескольких исследованиях. Zhao et al. сравнили распределение групп крови ABO в когорте из 2173 пациентов с COVID-19 и в контрольных группах здоровых пациентов из соответствующих регионов [26]. Они обнаружили, что группа крови А связана с более высоким риском заражения COVID-19 по сравнению с другими группами крови, группа крови О соответствовала самому низкому риску заражения. Обширное повреждение, возникающее в специфических органах в тяжелых случаях COVID-19, может быть связано с различиями в экспрессии ACE2. Хотя выявление полиморфизмов и связанных с ними генов и путей развития SARS-CoV-2 потребует больших когорт, в нескольких исследованиях уже были выделены генетические полиморфизмы, которые потенциально могут влиять на восприимчивость, а именно ACE2 (SARS-CoV-2 рецептор) и TMPRSS2 (шип активатор протеина). Cao et al. идентифицировали варианты, потенциальные количественные локусы признаков (eQTL) ACE2, которые могут изменять экспрессию генов, кодирующих ACE2, и проанализировали их частоты в различных популяциях [27].

Серологические маркеры рутинного анализа крови были получены путем сравнения пациентов с легкими/умеренными симптомами и пациентов с тяжелыми симптомами. Это различные белки острой фазы воспаления, такие как сывороточный амилоидный белок и С-реактивный белок (СРБ), повышение уровня которого уникально для пациентов с COVID-19 по сравнению с другими вирусными инфекциями. К другим постоянно регистрируемым маркерам у погибших от инфекции относятся повышенные уровни прокальцитонина, IL-6, мочевины, креатинина, цистатина С, прямого билирубина и холинэстеразы в сыворотке крови. Воспалительные маркеры часто встречаются в тяжелых случаях COVID-19 и, возможно, связаны с тяжестью симптомов и клиническим исходом. Лимфопения является наиболее часто описываемым прогностическим маркером при COVID-19, предсказывает заболеваемость и летальность даже на ранних стадиях [28]. Tan et al. предложили прогностическую модель, основанную на подсчете лимфоцитов в двух временных точках: пациенты с менее чем 20% лимфоцитов на 10–12-й день от появления симптомов и менее чем 5% на 17–19-й день имели худшие результаты в этом исследовании [29]. Wynants et al. при сравнении предикторов тяжести заболевания у более чем 1330 пациентов по 7 элементам выделили СРБ, отношение нейтрофилов к лимфоцитам и ЛДГ как наиболее значимые прогностические биомаркеры [30]. В различных исследованиях были обнаружены повышенные уровни СРБ, ЛДГ и D-димера, а также снижение количества тромбоцитов и лимфоцитов в крови [31]. Тромбоцитопения и повышенный уровень D-димера могут свидетельствовать о коагулопатиях у пациентов с COVID-19 с системными и легочными тромбозами с активацией внешнего каскада коагуляции, включающего дисфункциональные изменения эндотелия и моноцитарную инфильтрацию [32].

Иммунологические биомаркеры периферической крови, некоторые цитокины и другие параметры были связаны с тяжестью COVID-19. В нескольких исследованиях повышенные уровни IL-6, IL-2R, IL-8, IL-10 и GM-CSF были обнаружены у госпитализированных пациентов, особенно в критическом состоянии, и связаны с дыхательной недостаточностью и плохим прогнозом [33, 34]. Liu et al. разработали модели на основе веб-инструмента, с помощью К-средства кластеризации для прогнозирования смерти или выписки из больницы пациентов с COVID-19, используя возраст и сопутствующие заболевания (бинарный), и на основе log T-хелперов лимфоцитов (TH), log количества супрессорных Т-клеток (TS), и log соотношения TH/TS [35]. Общее количество Т-клеток, TH-клеток и TS-клеток было значительно ниже, а соотношение TH/TS было значительно выше у пациентов, умерших от инфекции, чем у выздоровевших пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевание COVID-19 имеет определенную стадийность в развитии клинических проявлений, которые определяются характером и степенью выраженности иммунологических нарушений, вызванных вирусом SARS-CoV-2 и последующей воспалительной реакцией. В течение инкубационного периода и ранней фазы заболевания количество лейкоцитов и лимфоцитов находится в норме или немного уменьшено. После того как SARS-CoV-2 связывается с чрезмерно экспрессирующими ACE2 органами, такими как желудочно-кишечный тракт и почки, наблюдается увеличение неспецифических маркеров воспаления. В более тяжелых случаях происходит выраженное системное высвобождение медиаторов воспаления и цитокинов с соответствующим нарастанием лимфопении и потенциальным поражением лимфоидных органов. Лимфопения, повышение провоспалительных маркеров и цитокинов, гиперкоагуляция крови характеризуют тяжелые случаи COVID-19 с признаками синдрома высвобождения цитокинов и связаны с разнообразными клиническими проявлениями от легких до тяжелых и критических. Большинство серологических и иммунологических параметров, наблюдаемых при COVID-19, связаны с тяжестью заболевания, но могут не иметь прогностической значимости, так как не эффективны для раннего выявления пациентов с более высоким риском. Установлен ряд факторов риска тяжелого течения COVID-19, среди которых ведущее значение имеют возраст пациента и коморбидность — факторы, определяющие прогноз внутрибольничной летальности у госпитализированных больных.

Литература/References

1. CDC. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China. CDC. 2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/index.html>. (access date: 04.06.2021).
2. Hui D.S., I Azhar E., Madani T.A. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;91:264–266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
3. Биличенко Т.Н. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Обзор данных. Академия медицины и спорта. 2020;1(2):14–20. DOI: 10.15829/2712-7567-2020-2-14-20. [Bilichenko T.N. Epidemiology of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Akademiya meditsiny i sporta.* 2020;1(2):14–20 (in Russ.).] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-2-14-20.
4. Beeching N.J., Fletcher T.E., Beadsworth M.B.J. Covid-19: testing times. *BMJ.* 2020;369: m1403. DOI: 10.1136/bmj.m1403.

5. Novel coronavirus (2019-nCoV). WHO/Europe. World Health Organization. (Electronic resource.) URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19> (access date: 04.06.2021).
6. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). (Electronic resource.) URL: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (access date: 04.06.2021).
7. Gudbjartsson D.F., Norddahl G., Melsted P. et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *New England Journal of Medicine* 2020;383(18):1724–1734. DOI: 10.1056/NEJMoa2026116.
8. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. *Nature.* 2020;584:430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4.
9. Mahil S.K., Dand N., Mason K.J. et al. Factors associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with psoriasis — insights from a global registry — based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):60–71. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.10.007.
10. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). *China CDC Wkly.* 2020;2:113–122.
11. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины.* 2020;48(S1):S1–10. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.
12. [Molochkov A.V., Karateev D.E., Ogneva E.U. et al. Co-morbidity diseases and predicting the outcome of COVID-19: results of follow — up of 13,585 patients undergoing inpatient treatment in hospitals in the Moscow region. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny.* 2020;48(S1):S1–10 (in Russ.).] DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.
13. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Состав рабочей группы: Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Версия 7 (03.06.2020). [Ministry of Health of the Russian Federation. The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The composition of the working group: Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I. et al. Version 7 (03.06.2020). (in Russ.).]
14. Морозов С.П., Гомболевский В.А., Чернина В.Ю. и др. Прогнозирование летальных исходов при COVID-19 по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(6):7–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14.
15. [Morozov S.P., Gombolevskiy V.A., Chernina V.Yu. et al. Prediction of lethal outcomes in COVID-19 cases based on the results chest computed tomography. *Tuberkuloz i bolezni logkikh.* 2020;98(6):7–14 (in Russ.).] DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-7-14.
16. Channappanavar R., Fehr A.R., Zheng J. et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes. *J Clin Invest.* 2019;129:3625–3639. DOI: 10.1172/jci126363.
17. Stanifer M.L., Kee C., Cortese M. et al. Critical Role of Type III Interferon in Controlling SARS-CoV-2 Infection in Human Intestinal Epithelial Cells. *Cell Rep.* 2020;32(1):107863. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107863.
18. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. The Sinai Immunology Review Project, Immunology of COVID-19: current state of the science. *Journal Pre-proof* 2020;S1074–7613(20):30183–30187. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.05.002.
19. Li J., Guo M., Tian X. et al. Virus-Host Interactome and Proteomic Survey Reveal Potential Virulence Factors Influencing SARS-CoV-2 Pathogenesis. *Med (NY).* 2021;2(1):99–112.e7. DOI: 10.1016/j.medj.2020.07.002.
20. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. A cross specialty collaboration. U. K. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395(10229):1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
21. Song C.-Y., Xu J., He J.-Q., Lu Y.-Q. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. (Electronic resource.) URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.05.20031906v1> (access date: 04.06.2021).
22. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N. et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients With Severe Respiratory Failure. *Cell Host and Microbe.* 2020;27(6):992–1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009.
23. Tang F., Quan Y., Xin Z.T. et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J Immunol.* 2011;186(12):7264–7268. DOI: 10.4049/jimmunol.0903490.
24. Amanat F., Stadlbauer D., Strohmaier S. et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. Preprint. medRxiv. 2020;2020.03.17.20037713. Published 2020 Apr 16. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037713.
25. Ju B., Zhang Q., Ge X. et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. (Electronic resource.) URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.990770v2> (access date: 04.06.2021).
26. Zhao J., Yuan Q., Wang H. et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2027–2034. DOI: 10.1093/cid/ciaa344.

25. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020 Apr 14;52(4):583–589. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.03.007.
26. Zhao J, Yang Y, Huang H. et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):328–331. DOI: 10.1093/cid/ciaa1150.
27. Cao Y, Li L., Feng Z. et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020;6:11. DOI: 10.1038/s41421-020-0147-1.
28. Fei J, Fu L., Li Y. et al. Reduction of lymphocyte count at early stage elevates severity and death risk of COVID-19 patients: a hospital-based case-cohort study. *Archives of Medical Science*. 2020. DOI: 10.5114/aoms.2020.99006.
29. Tan L., Wang Q., Zhang D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:33. DOI: 10.1038/s41392-020-0148-4.
30. Wynants L., Van Calster B., Collins G.S. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal *BMJ*. 2020;369:m1328. DOI: 10.1136/bmj.m1328.
31. Yan L., Zhang H.-T., Xiao Y. et al. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan. (Electronic resource.) URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20028027v2> (access date: 04.06.2021).
32. Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C. et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(6):1044–1049. DOI: 10.1111/bjh.16749.
33. Chen X., Zhao B., Qu Y. et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1937–1942. DOI: 10.1093/cid/ciaa449.
34. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
35. Liu Q., Fang X., Tokuno S. et al. Prediction of the clinical outcome of COVID-19 patients using T lymphocyte subsets with 340 cases from Wuhan, China: a retrospective cohort study and a web visualization tool (Electronic resource.) URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.06.20056127v2.full.pdf> (access date: 04.06.2021).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Биличенко Татьяна Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией клинической эпидемиологии ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; 115682, Россия, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID iD 0000-0003-3138-3625.

Контактная информация: Биличенко Татьяна Николаевна, e-mail: tbilichenko@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.07.2021.

Поступила после рецензирования 05.08.2021.

Принята в печать 30.08.2021.

ABOUT THE AUTHOR:

Tatyana N. Bilichenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Epidemiology, Research Institute of Pulmonology of the Russian Federal Medical Biological Agency; 28, Orekhovyi Boulevard, Moscow, 115682, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3138-3625.

Contact information: Tatyana N. Bilichenko, e-mail: tbilichenko@yandex.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 13.07.2021.

Revised 05.08.2021.

Accepted 30.08.2021.

**МКК
2021**

**III Московский
Конгресс Кардиологов**

Москва, ул. Покровка, 47, Цифровое деловое пространство

**18–19
ноября
2021**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас на III Московский конгресс кардиологов, который состоится 18–19 ноября 2021 года на площадке Цифровое деловое пространство (г. Москва, ул. Покровка, 47).

В работе конгресса примут участие ведущие мировые эксперты в области клинической, фундаментальной кардиологии и смежных дисциплин (неврологии, эндокринологии, гематологии).

Председатель оргкомитета

Васильева Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист кардиолог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель центра атеротромбоза и главный врач ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», заведующая лабораторией атеротромбоза ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Организаторы

Департамент здравоохранения города Москвы

(в соответствии с Приказом от 24.12.2014 № 1115-р «Об организации проведения конгрессно-выставочных мероприятий под патронатом ДЗМ»)

Центр Атеротромбоза ГБУЗ ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ

**Университетская клиника кардиологии ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России**

Патронат

Российское кардиологическое общество

**Российское научное общество специалистов
по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению**

Выставочная экспозиция

В рамках конгресса организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинского оборудования, изделий медицинского назначения, лечебного питания и др.

**Организована онлайн-трансляция конгресса
с возможностью обратной связи.**

Подробная информация на сайте: www.cardiomoscow.ru

Время проведения: 18 и 19 ноября 2021 г. с 9:00 до 18:00

Место проведения

Цифровое деловое пространство, ул. Покровка, 47

Вход на мероприятие свободный

**Организационно-технические вопросы, дополнительная
информация, пригласительные билеты и другое**

Информационно-выставочное агентство

«ИнфоМедФарм Диалог»

Т/ф (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)