

Возможность прогнозирования тяжести течения COVID-19 по клинико-лабораторным критериям с учётом штамма SARS-CoV-2: аналитический обзор

В.Б. Полуэктова, М.В. Санькова, Е.В. Волчкова, С.Н. Ларина, Н.В. Малолетнева, О.Ю. Шабалина,
П.А. Лисова, Д.А. Рохлина, О.В. Дарвина
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Выживаемость пациентов с COVID-19 тяжёлого течения зависит от своевременной и адекватной оценки риска развития неблагоприятного исхода заболевания. Накопившееся в настоящее время большое количество противоречивых данных о прогностическом значении различных лабораторных показателей при тяжёлом течении COVID-19, вызываемого различными штаммами SARS-CoV-2, требует их анализа и систематизации. Показано, что ведущими клинико-лабораторными признаками, определяющими тяжесть течения COVID-19, являются синдром системной воспалительной реакции и нарушения гемостаза, которые в условиях высокой вирусной нагрузки, гипоксии и токсического воздействия способствует развитию цитолитического синдрома, цитопении и полиорганной недостаточности. Немаловажное влияние на тяжесть течения инфекционного процесса оказывают биологические и иммунологические особенности различных штаммов SARS-CoV-2. На основании литературных источников перечислены общепринятые в нашей стране и за рубежом наиболее значимые лабораторные показатели, которые в сочетании с клиническими критериями служат точным ориентиром для врачей как при наблюдении за состоянием пациентов, так и для подбора терапии. Некоторые из штаммов возбудителя SARS-CoV-2 демонстрируют пониженную восприимчивость к моноклональным антителам и реконвалесцентной плазме, что требует пересмотра стратегии терапии. Детальный анализ патогномичных лабораторных параметров и понимание иммунологического ответа на конкретный штамм возбудителя SARS-CoV-2 позволит быстро и точно выявить уязвимые группы пациентов, своевременно изменить у них проводимую терапию и предотвратить развитие осложнений.

Ключевые слова: тяжёлое течение COVID-19; лабораторные предикторы; штаммы SARS-CoV-2; уханьский штамм; альфа-вариант; бета-вариант; гамма-вариант; дельта-вариант; омикрон-вариант; лечение COVID-19.

Как цитировать:

Полуэктова В.Б., Санькова М.В., Волчкова Е.В., Ларина С.Н., Малолетнева Н.В., Шабалина О.Ю., Лисова П.А., Рохлина Д.А., Дарвина О.В. Возможность прогнозирования тяжести течения COVID-19 по клинико-лабораторным критериям с учётом штамма SARS-CoV-2: аналитический обзор // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2024. Т. 29, № 3. С. 00-00-. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID629244>

Статья поступила: 19.03.2024

Статья одобрена: 22.04.2024

Опубликована online: 18.06.2024

The possibility of predicting the COVID-19 severity by clinical-laboratory criteria taking into account the SARS-CoV-2 strain: An analytical review

Victoria B. Poluektova, Maria V. Sankova, Elena V. Volchkova, Svetlana N. Larina, Natalia V. Maloletneva, Olga Yu. Shabalina, Polina A. Lisova, Daria A. Rochlina, Olga V. Darvina
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

The survival of patients with severe COVID-19 depends on timely and adequate assessment of the risk of adverse disease outcome. Currently accumulated a large number of conflicting data on the prognostic value of various laboratory parameters in the severe COVID-19 caused by different SARS-CoV-2 strains requires analysis and systematization. It has been shown that the leading clinical and laboratory signs that determine the severity of the course of COVID-19 are the syndrome of systemic inflammatory reaction and hemostasis disorders, which, in conditions of high viral load, hypoxia and toxic exposure, contribute to the development of cytolytic syndrome, cytopenia and multiple organ failure. Biological and immunological features of various SARS-CoV-2 strains have an important influence on the severity of the infection process. Based on literature sources, we have listed generally accepted in Russia and abroad the most significant laboratory parameters, which, combined with clinical criteria, serve as an accurate guide for physicians both in monitoring patients and in selecting therapy. Some SARS-CoV-2 strains exhibit reduced susceptibility to monoclonal antibodies and recombination plasma, which requires a revision of the therapy strategy. Detailed analysis of pathognomonic laboratory parameters and understanding of the immunological response to a particular SARS-CoV-2 strain will quickly and accurately identify the vulnerable patient groups, timely change in their therapy and prevent the complication development.

Keywords: severe COVID-19; laboratory predictors; SARS-CoV-2 strains; Wuhan strain; alpha variant; beta variant; gamma variant; delta variant; omicron variant; COVID-19 treatment.

To cite this article:

Poluektova VB, Sankova MV, Volchkova EV, Larina SN, Maloletneva NV, Shabalina OYu, Lisova PA, Rochlina DA, Darvina OV. The possibility of predicting the COVID-19 severity by clinical-laboratory criteria taking into account the SARS-CoV-2 strain: An analytical review. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2024;29(3):??-??. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID629244>

Received: 19.03.2024

Accepted: 22.04.2024

Published online: 18.06.2024

Accepted for publication

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусы (Coronaviridae) — семейство РНК-содержащих вирусов, которые могут вызывать у людей заболевания с самыми различными проявлениями — от варианта бессимптомного носительства и лёгких форм острой респираторной вирусной инфекции до тяжёлого острого респираторного синдрома с картиной полиорганного поражения [1]. Вариабельность клинической картины новой коронавирусной инфекции определяется многими факторами, к которым относятся не только индивидуальная восприимчивость макроорганизма к возбудителю, но и наличие различных антигенов, обуславливающих разнообразие патогенетических мишеней в организме человека, в зависимости от штамма SARS-CoV-2. Впервые вспышка заболеваемости SARS-CoV-2 зафиксирована в декабре 2019 года в г. Ухань Китайской Народной Республики, а к марту 2020 года охватила большую часть стран мира и была признана Всемирной организацией здравоохранения пандемией [2]. Пневмония, вызываемая SARS-CoV-2, отличалась молниеносным поражением большого объёма лёгочной ткани и быстро прогрессирующей дыхательной недостаточностью [3].

Общепринятыми клиническими критериями тяжёлого течения COVID-19 являются температура тела ≥ 39 °C, снижение уровня сознания, ажитация, частота дыхательных движений ≥ 30 в мин, насыщение крови кислородом (SpO_2) $\leq 93\%$, индекс оксигенации (PaO_2/FiO_2) ≤ 300 мм рт. ст, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление < 60 мм рт. ст.), диурез < 20 мл/ч, лактат артериальной крови > 2 ммоль/л. Учитываются патогномоничные типичные поражения лёгких по данным компьютерной томографии (КТ): $> 50\%$ и органная недостаточность по шкале qSOFA > 2 баллов [1, 4]. Согласно статистике, летальность таких пациентов достигает 85% [3, 5]. В этих условиях особенно важным становится своевременная и точная оценка риска возникновения неблагоприятного течения COVID-19 и коррекция проводимого лечения. Концепция общей лабораторной диагностики в сочетании с результатами клинико-инструментальных методов исследования представлена во Временных методических рекомендациях МЗ РФ [1]. Накопившееся в настоящее время большое количество противоречивых данных о прогностическом значении различных лабораторных показателей при тяжёлом течении COVID-19, вызываемого различными штаммами SARS-CoV-2, требует их анализа и систематизации для определения наиболее значимых критериев с целью составления лабораторной карты обследования пациента и прогнозирования осложнений на ранних этапах заболевания.

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ЛАБОРАТОРНЫХ ПРЕДИКТОРАХ ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

В самом начале пандемии китайские учёные обратили внимание на то, что пациенты с неблагоприятным течением COVID-19 отличаются более значимым увеличением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6, ферритина и D-димера и существенным снижением количества лимфоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Было доказано, что имеется корреляция этих показателей с нарастанием интенсивности воспалительного процесса, тяжестью течения заболевания и летальностью [3, 5, 6]. Установлено, что уровень интерлейкина 6 служит наиболее значимым лабораторным маркером в оценке клинической картины COVID-19 [7]. В дальнейшем было выявлено, что сочетанное повышение интерлейкина 6 более 40–100 пг/мл и СРБ более 10 мг/л ассоциируется с картиной выраженного цитокинового шторма и тяжёлыми осложнениями [8, 9]. В то же время ряд исследователей установили, что стабильно высокие концентрации таких провоспалительных факторов, как GCSF, IP-10, IL-2, IL-7, IL-10, MCP-1, MIP1A и TNF- α , усугубляют повреждение лёгочной ткани и активируют свёртывающую систему крови, что приводит к развитию полиорганной недостаточности и существенно ухудшает прогноз [1, 10]. На основании данных последних исследований была сформулирована гипотеза о том, что ухудшение состояния при COVID-19 связано не только с развитием гипервоспалительной реакции, но и с угнетением компонентов противовоспалительного профиля, в частности интерлейкина 10 [11].

Нарастание уровня прокальцитонина обусловлено присоединением вторичной бактериальной инфекции — это ещё один маркер прогрессирования воспалительного процесса, который превосходит по чувствительности и специфичности СРБ и интерлейкин 6 [1, 12]. Достаточно интересным представляется такой показатель, как сывороточный амилоид А — неспецифический белок острой фазы, который также может быть использован в качестве прогностического критерия

иммунологического повреждения тканей при COVID-19 [13]. Ряд авторов доказали корреляцию степени системного воспаления с уровнем ферритина, повышение которого обусловлено гемолизом эритроцитов в сосудах лёгких. Нарастание содержания ферритина более 1000 мкг/л является специфичным предиктором развития острого тяжёлого респираторного дистресс-синдрома [1, 8]. Значения ферритина более 700 мкг/л выступают патогномичным индикатором нарастания степени тяжести и риска летального исхода у пациентов с такой коморбидной патологией, как артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1, 12, 14].

Доступность общего клинического анализа крови определяет интерес к изучению прогностического значения его отдельных показателей. В настоящее время дискутируется роль взаимосвязи тяжести течения с низким уровнем гемоглобина на фоне эритропении [15]. По данным многочисленных исследований, один из основных признаков осложнённого течения COVID-19 — исходно значимая лимфоцитопения менее 1,0 тыс./мкл. Степень снижения количества лимфоцитов значимо коррелирует с тяжестью заболевания и в крайне тяжёлых ситуациях достигает 0,60 тыс./мкл и ниже [3, 5, 6, 16]. Существенным является тот факт, что наиболее низкий уровень этих клеток крови регистрировался на 7-е сутки заболевания. В дальнейшем в случае выздоровления количество лимфоцитов увеличивалось, тогда как у пациентов с летальным исходом сохранялась тяжёлая лимфоцитопения [17]. Изучение субпопуляций лимфоцитов при тяжёлом COVID-19 выявило снижение основных иммунологических показателей CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, В-клеток и NK-клеток. Сильная отрицательная корреляция уровня лимфоцитов и CD8⁺ Т-клеток с показателями СОЭ, СРБ и интерлейкина 6 свидетельствует о том, что эти клетки и их субпопуляция могут быть потенциальными предикторами тяжести заболевания, а также иметь значение при оценке клинической эффективности терапии [1, 6]. Известно, что CD4⁺ Т-лимфоциты имеют определяющее значение в регуляции как клеточного, так и гуморального иммунитета. Снижение этой субпопуляции приводит к угнетению продукции INF- γ [6, 18].

Преимущественно при тяжёлом течении COVID-19 регистрировались значимые изменения лейкоцитарной формулы. Так, повышенное нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение (более 7,75) характеризовало угнетение иммунной реакции, которое можно рассматривать как предиктор летального исхода [19, 20]. У пациентов с крайне тяжёлым течением заболевания помимо лейкопении регистрировалась эозинопения, которая, вероятнее всего, обусловлена выраженным вирусным и токсическим подавлением гемопоэза. Высказано предположение, что эозинопения в сочетании с повышением СРБ может быть одним из чувствительных и специфичных маркёров при оценке тяжести COVID-19 [21]. Лейкоцитоз в общем анализе крови указывал на активацию сопутствующей бактериальной инфекции и/или суперинфекции [5]. Тромбоцитопения менее $150 \times 10^9/\text{л}$ и удлинение протромбинового времени более 13 с ассоциируются с высоким риском летального исхода, а тромбоцитоз с повышенным соотношением тромбоцитов к лимфоцитам может косвенно указывать на высокий риск формирования цитокинового шторма [22].

Особое внимание заслуживает такой прогностически значимый синдром, как гиперкоагуляция [1, 17, 23]. Так, первостепенное значение при этом имеет высокий уровень D-димера и гиперфибринемия [19, 23]. Показано, что повышение уровня D-димера более чем в 1,5 раза увеличивает риск развития тяжёлого течения COVID-19 [19], а значения этого показателя более двух норм коррелируют с высокой летальностью [17]. Показатели D-димера более трёх норм предложено использовать для прогнозирования бессимптомного формирования тромбозов глубоких вен нижних конечностей и возникновения венозных тромбозов. [24]. Более ранними и клинически значимыми для оценки критериев тяжести течения COVID-19 оказались нарастающие значения плазмينا и плазминогена, которые являются биоиндикаторами повышенной восприимчивости к SARS-CoV-2 [25]. Гиперкоагуляция с развитием тромбозов микроциркуляторного русла малого круга приводит к прогрессированию лёгочной гипертензии и дыхательной недостаточности при COVID-19 и во многом определяет прогноз этого заболевания [23, 24, 26]. Гиперфибриногенемия коррелирует с выраженностью воспалительной реакции и уровнем интерлейкина 6 [26]. Однако при крайне тяжёлых состояниях происходит молниеносное снижение содержания фибриногена менее 1 г/л, что способствует высокому риску геморрагических осложнений. Нарушение коагуляционного потенциала на терминальной стадии COVID-19 манифестирует профузными кровотечениями в различных органах [8]. В связи с этим ряд исследователей указывают на необходимость регулярного мониторинга уровней D-димера, протромбинового времени, фибриногена и числа тромбоцитов для прогнозирования течения заболевания и риска осложнений при COVID-19 [27]. Российскими учёными выдвинута теория о взаимосвязи тяжёлого течения COVID-19 с одним из основных компонентов системы гемостаза — фактором фон Виллебранда: увеличение его концентрации в крови свидетельствует о

выраженности повреждения и дисфункции эндотелия сосудов [28]. Повышение концентрации гомоцистеина, предположительно, приводит к увеличению риска тромбозов и прогрессированию нарушений гемостаза [29].

Множество исследований посвящено изучению основных биохимических показателей крови при COVID-19, в том числе свидетельствующих о поражении миокарда, печени и почек [5, 10]. Прослеживается тенденция роста этих показателей при тяжёлом течении этого заболевания, однако установить чёткой патогенетически значимой взаимосвязи их с тяжестью течения заболевания пока не удалось. Следует отметить, что негативное влияние на прогноз COVID-19 оказывает гипергликемия, частота возникновения которой при осложнённом течении достигает более 90% [10, 19]. Стойкое повышение уровня глюкозы крови приводит к усилению воспалительного ответа и увеличению выработки цитокинов, вызывающих в свою очередь разрушение эндотелия сосудистой стенки и повышение прокоагулянтной активности [30]. Степень гипергликемии коррелирует с выраженностью лейкоцитарной дисфункции и сопровождается снижением бактерицидной активности крови. Отечественные исследователи выявили сильную положительную связь уровня гликемии более 17 ммоль/л с высокой госпитальной летальностью у пациентов реанимационных отделений [31].

О нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера и поражении центральной нервной системы свидетельствовали такие лабораторные показатели, как глиальный фибриллярный кислый протеин и нейрон-специфическая енолаза сыворотки крови [32]. Специфическое нейровоспаление в сочетании с продолжительной гипоксией может приводить к развитию неврологических расстройств и существенно усугублять состояние пациентов [33]. Было высказано предположение, что снижение уровня витамина D, отвечающего за регуляцию секреции цитокинов, а также выработку антимикробных пептидов и антиоксидантов, может влиять на систему гемостаза и повышать риск тромбообразования [34]. Однако убедительные и однозначные данные, подтверждающие этот факт, в доступной нам литературе отсутствуют. Критические значения наиболее значимых лабораторных показателей представлены в табл. 1.

Таблица 1. Наиболее значимые лабораторные предикторы тяжёлого течения COVID-19

Table 1. The most significant laboratory predictors of COVID-19 severity

Лабораторные показатели	Референсные значения	Тяжёлое течение COVID-19
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2–20	≥52,5 [35]
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	4,5–11,0	>11,0 [5]
Лимфоциты, тыс./мкл	1,2–4,8	≤1,0 [6, 16]
Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение	0,78–3,53	>7,75 [19, 20]
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	180–320	<150 [22]
Протромбиновое время, с	9,0–15,0	>13,0 [22]
D-димер, нг/мл	<243	>850 [19]
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	>4,0 [19]
C-реактивный белок, мг/л	0–5,0	≥41,8 [9]
Ферритин, нг/мл	У мужчин: 20–250. У женщин: 10–220	≥464,5 [36]
Лактатдегидрогеназа, Ед	90–180	≥255,5 [36]
Интерлейкин 6, пг/мл	<7,0	≥32,1 [9]
Прокальцитонин, нг/мл	<0,05	>0,22 [19]
Глюкоза, ммоль/л	4,1–6,0	>9,0 [19]
Лактат, ммоль/л	0,5–2,2	>2,0 [19]
Витамин D, нг/мл	>30,0	<9,9 [19]

CD4+ Т-клетки, кл/мл	500–1500	<400 [6, 18]
CD8+ Т-клетки, кл/мл	300–700	<200 [6, 18]

Системный анализ лабораторных предикторов тяжёлого течения COVID-19 свидетельствует о том, что отдельно взятые, изолированные лабораторные показатели не позволяют своевременно выявлять пациентов с неблагоприятным прогнозом этого заболевания. Мониторинг состояния пациентов с COVID-19 и оценка эффективности проводимой терапии должны проводиться как по клиническим, так и по лабораторным критериям, которые должны носить многофакторный характер.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ШТАММА SARS-COV-2

Немаловажную роль не только в развитии заболевания COVID-19, но и в тяжести течения инфекционного процесса играют различные штаммы SARS-CoV-2. Исходный вариант, выделенный из образцов от пациентов, госпитализированных в Ухане в декабре 2019 года, является референсным геномом для всех последующих, полученных при секвенировании последовательностей [1]. Множественные мутации в спайковом белке SARS-CoV-2 модифицируют биологические и иммуногенные характеристики вируса, что имеет решающее значение в формировании клинической картины заболевания и определяет особенности реагирования макроорганизма. Отсутствие устойчивого иммунного ответа у переболевших и вакцинированных людей обуславливает непрерывную циркуляцию в популяции штаммов SARS-CoV-2 [37]. В настоящее время в мире зарегистрировано более 1000 генетических линий SARS-CoV-2, причём большинство из них не являются патогенными для человека. В России обнаружено более 80 подобных штаммов [1]. Штаммы, способные провоцировать развитие более тяжёлой формы COVID-19, выделены как Variants of Concern — VOC [4, 37].

Штамм Альфа (линия В.1.1.7.), впервые зарегистрированный в Великобритании в сентябре 2020 года, а в России и США через 2 месяца, имеет 17 мутаций относительного уханьского штамма. Восемь из них находятся в белке шипа и повышают его аффинность к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2-го типа, что усиливает прикрепление вируса и последующее его проникновение в трупные клетки хозяина [37, 38]. Данный вариант коронавирусной инфекции ассоциировался с более высокой контагиозностью, распространялся примерно в 50% быстрее, проявлялся тяжёлым течением и высокими показателями летальности. Проведённый сравнительный многофакторный анализ тяжёлого течения COVID-19, вызванного альфа-вариантом и уханьским штаммом, показал, что пациенты с В.1.1.7 были существенно моложе и в анамнезе имели меньше таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, заболевания лёгких, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, хроническое заболевание почек и иммунодефицитное состояние, по сравнению с пациентами, инфицированными уханьским штаммом (табл. 2). На КТ у пациентов с В.1.1.7 регистрировали больший процент поражения лёгочной ткани и, как следствие, выраженную гипоксию (70,0% против 62,5%, $p=0,029$), что отразилось на тяжести течения заболевания в этой группе и росте летальных исходов [36, 40, 41]. У пациентов с В.1.1.7 значительно чаще регистрировались и более длительно сохранялись такие симптомы, как миалгия, энцефалопатия, тревожно-депрессивные расстройства, тогда как дисгевзия и аносмия встречались достаточно редко [42]. Дополнительным отличительным признаком в этой группе являлось наличие зудящих экзантем на руках и животе [38, 41, 43]. С точки зрения лабораторных показателей диагностически значимыми в группе с В.1.1.7 оказались более высокие уровни СРБ, ферритина, лактатдегидрогеназы и лимфопении. Динамику этих показателей брали за основу при прогнозировании риска ухудшения состояния пациентов и своевременной смены тактики терапии при данном виде штамма [36, 40]. Нейтрализующая активность как плазмы выздоравливающих пациентов, так и сывороток лиц, получивших вакцины при альфа-варианте, была незначительно снижена, но в целом сохраняла чувствительность *in vitro* к моноклональным антителам против SARS-CoV-2 [38, 44].

Таблица 2. Сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей COVID-19 в зависимости от штамма SARS-CoV-2

Table 2. Comparative analysis of clinical-laboratory COVID-19 features depending on SARS-CoV-2 strain

Показатель	Альфа-вариант	Бета-вариант	Гамма-вариант	Дельта-вариант	Омикрон-вариант
------------	---------------	--------------	---------------	----------------	-----------------

Контагиозность	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑↑
Тяжесть течения, степень сдвига лабораторных показателей	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑↑	↓↓
Нейтрализующая активность препаратов моноклональных антител	↓ незначительно	↓↓↓, только сочетание казирививаба и имдевимаба	↓↓↓, полная резистентность	↓↓, только этесевимаб	↓↓↓, только сочетание сотровиваба и тикагевимаба + цингавимаба (эвушельда)
Выделение вируса из дыхательных путей	13 дней	14 дней	15 дней	18 дней	↓↓↓ 8 дней

Примечание. ↑↓ — в сравнении с исходным уханьским штаммом.

Note. ↑↓ - Compared to the original Wuhan strain.

Вариант Бета (линия В.1.351.) впервые был обнаружен в Южно-Африканской Республике в декабре 2020 года, где он стал доминирующим штаммом. Наличие в нём 9 мутаций определило его повышенную контагиозность и способность иммунного «ускользания» от поствакцинальных и постинфекционных антител [4, 39, 45]. Через год он занял второе место по распространённости в мире и регистрировался в более чем 90 странах [37, 39]. Согласно проведённым исследованиям, к бета-варианту стали более восприимчивы молодые люди с сопутствующими заболеваниями, у которых заболевание протекало в более тяжёлой форме [46].

Большое беспокойство учёных вызвал штамм Гамма (линия Р.1 — потомок В.1.1.28), который появился в Бразилии также в декабре 2020 года и содержал 10 мутаций в шиповом белке, 3 из которых отмечались в рецептор-связывающем домене, отвечающем за соединение коронавируса с ангиотензин-превращающим ферментом 2-го типа клеток человека. Высокое сродство вируса к рецепторам клеток повысило его контагиозность. Расположение большинства мутаций в наиболее иммуногенных доменах S-белка увеличивает восприимчивость к данному штамму переболевших ранее альфа- и бета-вариантами, снижает эффективность вакцин, а также негативно сказывается на терапии моноклональными антителами [47, 48]. Гамма-штамм в 2,5–10,0 раз превосходит исходную уханьскую линию по трансмиссивности, он более контагиозен по сравнению с альфа- и бета-вариантами, а также способен вызывать случаи повторного заражения в течение короткого периода после перенесённого заболевания. Установлено, что этот штамм ассоциирован с более высокой вирулентностью и высоким риском возникновения тромбов в кровеносных сосудах кишечника и конечностей. Он тяжело протекает даже у здоровых молодых людей и беременных женщин и коррелирует с высокой летальностью. В Россию бета- и гамма-варианты были завезены в марте и мае 2021 года соответственно, однако широкого распространения они не получили [37, 38]. Общая тенденция основных лабораторных показателей при когортном исследовании пациентов, госпитализированных с альфа-, бета- и гамма-штаммами, была идентична [49–51]. Однако стоит отметить, что бета- и гамма-штаммы оказались устойчивы к основной группе моноклональных антител, разрешённых для экстренного использования, в том числе к одному бамланивимабу, этесевимабу или казирививаба. В то же время сочетанное применение казирививаба и имдевимаба заметно снижало активность бета-штамма, но не работало при гамма-варианте [45, 52].

Штамм коронавируса Дельта (линия В.1.617.2) зарегистрирован в г. Напур в Индии в октябре 2020 года и в течение нескольких недель стал доминирующим, так как распространялся на 60% быстрее альфа-штамма. Первые случаи дельта-штамма в России были зарегистрированы в апреле 2021 года, а уже осенью его распространённость достигала 98,4%. Он имел 10 основных мутаций в шиповом белке и множественные дополнительные спайковые мутации, что увеличило потенциал уклонения вируса от иммунного ответа [37, 39, 53]. Вариант отличается коротким инкубационным периодом, высокой вирусной нагрузкой и более длительным выделением вируса [49]. Данный вариант коронавирусной инфекции имел бурный, острый старт заболевания и протекал с более частым развитием осложнений. Доминирующими клиническими симптомами были выраженное поражение лёгких по данным КТ и более низкое соотношение PaO₂/FiO₂ [54]. Среди характерных отличительных признаков следует выделить симптомы желудочно-кишечных расстройств, такие как диарея, рвота и боли в животе [4, 39]. Летальность при дельта-штамме резко возросла. В лабораторных показателях также прослеживалась более агрессивная тенденция: достоверно более выраженная лимфопения, высокий уровень ширины распределения тромбоцитов (PDW), тромбоцитопения, существенное увеличение уровней СРБ и лактатдегидрогеназы [49, 54]. Дельта-штамм ассоциировался с большим процентом возникновения острого коронарного синдрома. Было

предложено использовать в качестве лабораторных предикторов ухудшения состояния пациента следующие показатели: отношение СРБ к D-димеру $\geq 51,6$, отношение ферритина к лимфоцитам $\geq 134,5$ и отношение СРБ к лимфоцитам $\geq 19,3$ [55]. Этот вариант коронавирусной инфекции проявлял более сниженную чувствительность к моноклональным антителам в сравнении с альфа-штаммом и исходной уханьской линией [56]. Так, ряд авторов отметили, что бамланивимаб не имел нейтрализующей активности, тогда как этесевимаб показал хорошую эффективность [53, 57]. Следующим, вызывающим озабоченность вариантом коронавирусной инфекции стал штамм Омикрон (линия B.1.1.529), выявленный в ноябре 2021 года в Южной Африке и на данное время сохраняющий свою актуальность повсеместно. Он имеет большое количество мутационных субтипов (цербер BQ1, кентавр, кракен, стелс) [37, 39, 58]. Установлено, что в шиповидном белке вируса имеют место более 30 мутаций, среди них изменения в оболочке, нуклеокапсидном белке, матрице, пептиде слияния шипа, его N-конце и рецептор-связывающем доменах. Омикрон показал 13-кратное увеличение вирусной инфекционности и оказался в 2,8 раза более заразен, чем дельта-вариант. На сегодняшний день он является самым контагиозным и доминирующим штаммом во многих странах [58, 59]. Тяжёлые пациенты с омикрон-штаммом относятся в основном к старшей возрастной группе, в большинстве случаев заболевание переносится более легко, лёгочная ткань поражается редко, что подтверждается результатами КТ [50, 58]. Вариант Омикрон характеризовался наименьшим периодом выделения вируса [60]. Так же как и при альфа- и дельта-штаммах, омикрон-штамм достоверно в меньшем проценте случаев вызывает симптомы обонятельной дисфункции, но чаще регистрируются нейрочувствительные расстройства, в том числе спутанность сознания, тревожно-депрессивные расстройства и миалгия [58, 59, 61]. К группе риска тяжёлого течения при данном штамме, кроме пожилых пациентов, относятся дети, а также лица, страдающие хроническими заболеваниями. При этом риск летальных исходов низкий [59]. Практически все препараты моноклональных антител продемонстрировали отсутствие эффективности против варианта Омикрон, что явилось основанием отказа от их использования. Однако некоторую нейтрализующую активность в отношении этого штамма сохраняют сотровимаб и тиксагевимаб + цилгавимаб [57, 59, 62].

Обобщая представленный выше материал по анализу клинико-лабораторных особенностей COVID-19, вызванного различными штаммами SARS-CoV-2, можно сделать следующий вывод: высокая мутационная активность вируса SARS-CoV-2 приводит к постоянному изменению его трансмиссивности и восприимчивости к нему человека, что неизбежно приводит к модификации основных патогенетических процессов и обуславливает большую вариабельность спектра и выраженности клинических синдромов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ведущими клинико-лабораторными признаками, определяющими тяжесть течения COVID-19, являются синдром системной воспалительной реакции и нарушения гемостаза, которые в условиях высокой вирусной нагрузки, гипоксии и токсического воздействия обуславливают развитие цитолитического синдрома, цитопении и полиорганной недостаточности. Системный анализ лабораторных предикторов тяжёлого течения COVID-19 свидетельствует о том, что отдельно взятые, изолированные лабораторные показатели не позволяют своевременно выявлять пациентов с неблагоприятным прогнозом этого заболевания. Универсальными патогномичными маркерами в оценке тяжести течения заболевания являются такие показатели, как количество лимфоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов, уровни С-реактивного белка, ферритина и D-димера. Некоторые из штаммов возбудителя SARS-CoV-2 демонстрируют пониженную восприимчивость к лечению моноклональными антителами и плазмой реконвалесцентом, что требует постоянного пересмотра подходов к терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.Б. Полуэктова,

М.В. Санькова — разработка дизайна исследования; М.В. Санькова — обзор публикаций, получение данных для анализа; В.Б. Полуэктова, М.В. Санькова, Е.В. Волчкова — написание текста рукописи; С.Н. Ларина, Н.В. Малолетнева, О.Ю. Шабалина, П.А. Лисова, Д.А. Рохлина, О.В. Дарвина, Е.В. Волчкова — редакция окончательной версии рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. V.B. Poluektova, M.V. Sankova — research design development; M.V. Sankova — publication review, data acquisition for analysis; V.B. Poluektova, M.V. Sankova, E.V. Volchkova — writing the manuscript text; S.N. Larina, N.V. Maloletneva, O.Yu. Shabalina, P.A. Lisova, D.A. Rochlina, O.V. Darvina, E.V. Volchkova — revision of the final manuscript version.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (14.12.2022) [интернет]. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf
2. Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic // *Acta Biomed.* 2020. Vol. 91, N 1. P. 157–160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397
3. Saberian M., Karimi E., Khademi Z., et al. SARS-CoV-2: phenotype, genotype, and characterization of different variants // *Cell Mol Biol Lett.* 2022. Vol. 27, N 1. P. 50. doi: 10.1186/s11658-022-00352-6
4. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir Med.* 2020. Vol. 8, N 5. P. 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
5. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 382, N 18. P. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
6. Chen G., Wu D., Guo W., et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J Clin Invest.* 2020. Vol. 130, N 5. P. 2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244
7. Aziz M., Fatima R., Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis // *J Med Virol.* 2020. Vol. 92, N 11. P. 2283–2285. doi: 10.1002/jmv.25948
8. Хизроева Д.Х., Макария А.Д., Бицадзе В.О., и др. Лабораторный мониторинг COVID-19 и значение определения маркеров коагулопатии // *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2020. Т. 14, № 2. С. 132–147. doi: 10.17749/2313-7347.141
9. Liu F., Li L., Xu M., et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 // *J Clin Virol.* 2020. Vol. 127. P. 104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370
10. Li X., Xu S., Yu M., et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 146, N 1. P. 110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
11. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness // *Am J Respir Crit Care Med.* 2020. Vol. 202, N 6. P. 812–821. doi: 10.1164/rccm.202005-1583OC
12. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection // *Clin Chem Lab Med.* 2020. Vol. 58, N 7. P. 1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198
13. Sack G.H. Jr. Serum amyloid A — a review // *Mol Med.* 2018. Vol. 24, N 1. P. 46. doi: 10.1186/s10020-018-0047-0
14. Cheng L., Li H., Li L., et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis // *J Clin Lab Anal.* 2020. Vol. 34, N 10. P. e23618. doi: 10.1002/jcla.23618
15. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E., et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Epidemiol.* 2020. Vol. 35, N 8. P. 763–773. doi: 10.1007/s10654-020-00678-5

16. 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. Vol. 5, N 1. P. 33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4
17. Zhou F., Yu T., Du R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, N 10229. P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
18. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., и др. Интерферон- γ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // *Журнал инфектологии*. 2015. Т. 7, № 4. С. 10–22. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22
19. Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжёлого течения // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 2. С. 6–20. doi: 10.17816/clinpract34182
20. Lagunas-Rangel F.A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, N 10. P. 1733–1734. doi: 10.1002/jmv.25819
21. Pereira M.A.M., Barros I.C.A., Jacob A.L.V., et al. Laboratory findings in SARS-CoV-2 infections: State of the art // *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020. Vol. 66, N 8. P. 1152–1156. doi: 10.1590/1806-9282.66.8.1152
22. Qu R., Ling Y., Zhang Y.-H.-Z., et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19 // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, N 9. P. 1533–1541. doi: 10.1002/jmv.25767
23. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure // *Thromb Haemost*. 2020. Vol. 120, N 6. P. 998–1000. doi: 10.1055/s-0040-1710018
24. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., и др. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020. Т. 75, № 4. С. 306–317. doi: 10.15690/vramn1368
25. Ji H.-L., Zhao R., Matalon S., Matthay M.A. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility // *Physiol Rev*. 2020. Vol. 100, N 3. P. 1065–1075. doi: 10.1152/physrev.00013.2020
26. Ranucci M., Ballotta A., Di Dedda U., et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, N 7. P. 1747–1751. doi: 10.1111/jth.14854
27. Thachil J., Tang N., Gando S., et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18, N 5. P. 1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810
28. Аксёнова А.Ю. Фактор Фон Виллебранда и повреждение эндотелия: возможная связь с COVID-19 // *Экологическая генетика*. 2020. Т. 18, № 2. С. 135–138. doi: 10.17816/ecogen33973
29. Yang Z., Shi J., He Z., et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients // *Aging (Albany NY)*. 2020. Vol. 12, N 7. P. 6037–6048. doi: 10.18632/aging.102999
30. Misra A., Ghosh A., Gupta R. Heterogeneity in presentation of hyperglycaemia during COVID-19 pandemic: A proposed classification // *Diabetes Metab Syndr*. 2021. Vol. 15, N 1. P. 403–406. doi: 10.1016/j.dsx.2021.01.018
31. Клыпа Т.В., Орехова М.С., Забросаева Л.И. Гипергликемия критических состояний // *Сахарный диабет*. 2015. Т. 18, № 1. С. 33–41. doi: 10.14341/DM2015133-41
32. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms // *ACS Chem Neurosci*. 2020. Vol. 11, N 7. P. 995–998. doi: 10.1021/acscemneuro.0c00122
33. Wu Y., Xu X., Chen Z., et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav Immun*. 2020. Vol. 87. P. 18–22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
34. Mohammad S., Mishra A., Ashraf M.Z. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis // *Biomolecules*. 2019. Vol. 9, N 11. P. 649. doi: 10.3390/biom9110649
35. Губенко Н.С., Будко А.А., Плисюк А.Г., Орлова Я.А. Связь показателей общего анализа крови с тяжестью течения COVID-19 у госпитализированных пациентов // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021. Т. 2, № 1. С. 90–101. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101

36. Simon J., Grodecki K., Cadet S., et al. Radiomorphological signs and clinical severity of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 // *BJR Open*. 2022. Vol. 4, N 1. P. 20220016. doi: 10.1259/bjro.20220016
37. Akkız H. The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Concern // *Front Med (Lausanne)*. 2022. Vol. 9. P. 849217. doi: 10.3389/fmed.2022.849217
38. Gupta R.K. Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? // *Nat Rev Immunol*. 2021. Vol. 21, N 6. P. 340–341. doi: 10.1038/s41577-021-00556-5
39. Hirabara S.M., Serdan T.D.A., Gorjao R., et al. SARS-COV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion // *Front Cell Infect Microbiol*. 2022. Vol. 11. P. 781429. doi: 10.3389/fcimb.2021.781429
40. Van Goethem N., Vandromme M., Van Oyen H., et al. Severity of infection with the SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage among hospitalized COVID-19 patients in Belgium // *PLoS One*. 2022. Vol. 17, N 6. P. e0269138. doi: 10.1371/journal.pone.0269138
41. Giles B., Meredith P., Robson S., et al. The SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant and increased clinical severity-the jury is out // *Lancet Infect Dis*. 2021. Vol. 21, N 9. P. 1213–1214. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00356-X
42. Spinicci M., Graziani L., Tilli M., et al. Infection with SARS-CoV-2 Variants Is Associated with Different Long COVID Phenotypes // *Viruses*. 2022. Vol. 14, N 11. P. 2367. doi: 10.3390/v14112367
43. Funk T., Pharris A., Spiteri G., et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021 // *Euro Surveill*. 2021. Vol. 26, N 16. P. 2100348. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348
44. Conti P., Caraffa A., Gallenga C.E., et al. The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem // *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021. Vol. 35, N 1. P. 1–4. doi: 10.23812/21-3-E
45. Wibmer C.K., Ayres F., Hermanus T., et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma // *Nat Med*. 2021. Vol. 27, N 4. P. 622–625. doi: 10.1038/s41591-021-01285-x
46. Khan A., Khan T., Ali S., et al. SARS-CoV-2 new variants: Characteristic features and impact on the efficacy of different vaccines // *Biomed Pharmacother*. 2021. Vol. 143. P. 112176. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112176
47. Duong D. Alpha, Beta, Delta, Gamma: what's important to know about SARS-CoV-2 variants of concern? // *CMAJ*. 2021. Vol. 193, N 27. P. E1059–E1060. doi: 10.1503/cmaj.1095949
48. Wang P., Nair M.S., Liu L., et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7 // *Nature*. 2021. Vol. 593, N 7857. P. 130–135. doi: 10.1038/s41586-021-03398-2
49. Ong S.W.X., Chiew C.J., Ang L.W., et al. Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta) // *Clin Infect Dis*. 2022. Vol. 75, N 1. P. e1128–e1136. doi: 10.1093/cid/ciab721
50. Esper F.P., Adhikari T.M., Tu Z.J., et al. Alpha to Omicron: Disease Severity and Clinical Outcomes of Major SARS-CoV-2 Variants // *J Infect Dis*. 2023. Vol. 227, N 3. P. 344–352. doi: 10.1093/infdis/jiac411
51. Gökharman F.D., Ertem G.T., Aydın S., et al. Evaluation of thorax computed tomographic findings in COVID-19 variant cases // *Respir Investig*. 2022. Vol. 60, N 3. P. 364–368. doi: 10.1016/j.resinv.2021.11.013
52. Wang P., Casner R.G., Nair M.S., et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization // *Cell Host Microbe*. 2021. Vol. 29, N 5. P. 747–751.e4. doi: 10.1016/j.chom.2021.04.007
53. Adam D. The rush to study fast-spreading coronavirus variants // *Nature*. 2021. Vol. 594, N 7861. P. 19–20. doi: 10.1038/d41586-021-01390-4
54. Viceconte G., Ponsiglione A., Buonomo A.R., et al. COVID-19 chest CT and laboratory features of B.1.617.2 (Delta variant) vs B.1.1.7 (Alpha variant) surge: a single center case-control study // *Infez Med*. 2022. Vol. 30, N 4. P. 555–562. doi: 10.53854/liim-3004-10
55. Koc I. Clinical and Laboratory Differences between Delta and UK Variants of SARS-CoV-2: B.1.617.2 and B.1.1.7 // *Tohoku J Exp Med*. 2022. Vol. 257, N 4. P. 273–281. doi: 10.1620/tjem.2022.J041
56. Liu J., Liu Y., Xia H., et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants // *Nature*. 2021. Vol. 596, N 7871. P. 273–275. doi: 10.1038/s41586-021-03693-y
57. Planas D., Veyer D., Baidaliuk A., et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization // *Nature*. 2021. Vol. 596, N 7871. P. 276–280. doi: 10.1038/s41586-021-03777-9

58. Tong C., Shi W., Zhang A., Shi Z. Tracking and controlling the spatiotemporal spread of SARS-CoV-2 Omicron variant in South Africa // *Travel Med Infect Dis*. 2022. Vol. 46. P. 102252. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102252
59. Chen J., Wang R., Gilby N.B., Wei G.-W. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance // *J Chem Inf Model*. 2022. Vol. 62, N 2. P. 412–422. doi: 10.1021/acs.jcim.1c01451
60. Jang Y.R., Kim J.-M., Rhee J.E., et al. Clinical Features and Duration of Viral Shedding in Individuals With SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection // *Open Forum Infect Dis*. 2022. Vol. 9, N 7. P. ofac237. doi: 10.1093/ofid/ofac237
61. Rodriguez-Sevilla J.J., Güerri-Fernández R., Bertran Recasens B. Is There Less Alteration of Smell Sensation in Patients with Omicron SARS-CoV-2 Variant Infection? // *Front Med*. 2022. Vol. 9. P. 852998. doi: 10.3389/fmed.2022.852998
62. Cao Y., Wang J., Jian F., et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies // *Nature*. 2022. Vol. 602, N 7898. P. 657–663. doi: 10.1038/s41586-021-04385-3

REFERENCES

1. *Temporary methodological recommendations: prevention, diagnosis and treatment of new coronary infection (COVID-19). Versiya 17 (14.12.2022)* [Internet]. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/BMP_COVID-19_V17.pdf (In Russ.)
2. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157–160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397
3. Saberian M, Karimi E, Khademi Z, et al. SARS-CoV-2: phenotype, genotype, and characterization of different variants. *Cell Mol Biol Lett*. 2022;27(1):50. doi: 10.1186/s11658-022-00352-6
4. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
6. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244
7. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(11):2283–2285. doi: 10.1002/jmv.25948
8. Khizroeva JH, Makatsariya AD, Bitsadze VO, et al. Laboratory monitoring of COVID-19 patients and importance of coagulopathy markers. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):132–147. doi: 10.17749/2313-7347.141
9. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370
10. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
11. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):812–821. doi: 10.1164/rccm.202005-1583OC
12. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198
13. Sack GH Jr. Serum amyloid A — a review. *Mol Med*. 2018;24(1):46. doi: 10.1186/s10020-018-0047-0
14. Cheng L, Li H, Li L, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):e23618. doi: 10.1002/jcla.23618
15. Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(8):763–773. doi: 10.1007/s10654-020-00678-5
16. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4
17. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

18. Lutskii AA, Zhirkov AA, Lobzin DYU, et al. Interferon- γ : biological function and application for study of cellular immune response. *Journal Infectology*. 2015;7(4):10–22. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22
19. Klypa TV, Bychinin MV, Mandel IA, et al. Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the severe disease. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):6–20. (In Russ.) doi: 10.17816/clinpract34182
20. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1733–1734. doi: 10.1002/jmv.25819
21. Pereira MAM, Barros ICA, Jacob ALV, et al. Laboratory findings in SARS-CoV-2 infections: State of the art. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(8):1152–1156. doi: 10.1590/1806-9282.66.8.1152
22. Qu R, Ling Y, Zhang YHZ, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol*. 2020;92(9):1533–1541. doi: 10.1002/jmv.25767
23. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998–1000. doi: 10.1055/s-0040-1710018
24. Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, et al. COVID-19, hemostasis disorders and risk of thrombotic complications. *Annals of the Russian Academy of Medical sciences*. 2020;75(4):306–317. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn1368
25. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1065–1075. doi: 10.1152/physrev.00013.2020
26. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747–1751. doi: 10.1111/jth.14854
27. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810
28. Aksenova A.Y. Von Willebrand factor and endothelial damage: a possible association with COVID-19. *Ecological genetics*. 2020;18(2):135–138. (In Russ.) doi: 10.17816/ecogen33973
29. Yang Z, Shi J, He Z, et al. Predictors for imaging progression on chest CT from coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6037–6048. doi: 10.18632/aging.102999
30. Misra A, Ghosh A, Gupta R. Heterogeneity in presentation of hyperglycaemia during COVID-19 pandemic: A proposed classification. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(1):403–406. doi: 10.1016/j.dsx.2021.01.018
31. Klypa TV, Orehova MS, Zabrosaeva LI. Hyperglycaemia in critically ill patients. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):33–41. (In Russ.) doi: 10.14341/DM2015133-41
32. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122
33. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18–22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031
34. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. *Biomolecules*. 2019;9(11):649. doi: 10.3390/biom9110649
35. Gubenko NS, Budko AA, Plisyuk AG, Orlova IA. Association of general blood count indicators with the severity of COVID-19 in hospitalized patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):90–101. (In Russ.) doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-1-90-101
36. Simon J, Grodecki K, Cadet S, et al. Radiomorphological signs and clinical severity of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *BJR Open*. 2022;4(1):20220016. doi: 10.1259/bjro.20220016
37. Akkız H. The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:849217. doi: 10.3389/fmed.2022.849217
38. Gupta RK. Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? *Nat Rev Immunol*. 2021;21(6):340–341. doi: 10.1038/s41577-021-00556-5
39. Hirabara SM, Serdan TDA, Gorjao R, et al. SARS-COV-2 Variants: Differences and Potential of Immune Evasion. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;11:781429. doi: 10.3389/fcimb.2021.781429
40. Van Goethem N, Vandromme M, Van Oyen H, et al. Severity of infection with the SARS-CoV-2 B.1.1.7 lineage among hospitalized COVID-19 patients in Belgium. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269138. doi: 10.1371/journal.pone.0269138
41. Giles B, Meredith P, Robson S, et al. The SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant and increased clinical severity-the jury is out. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(9):1213–1214. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00356-X

42. Spinicci M, Graziani L, Tilli M, et al. Infection with SARS-CoV-2 Variants Is Associated with Different Long COVID Phenotypes. *Viruses*. 2022;14(11):2367. doi: 10.3390/v14112367
43. Funk T, Pharris A, Spiteri G, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Euro Surveill*. 2021;26(16):2100348. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348
44. Conti P, Caraffa A, Gallenga CE, et al. The British variant of the new coronavirus-19 (Sars-Cov-2) should not create a vaccine problem. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2021;35(1):1-4. doi: 10.23812/21-3-E
45. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*. 2021;27(4):622-625. doi: 10.1038/s41591-021-01285-x
46. Khan A, Khan T, Ali S, et al. SARS-CoV-2 new variants: Characteristic features and impact on the efficacy of different vaccines. *Biomed Pharmacother*. 2021;143:112176. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112176
47. Duong D. Alpha, Beta, Delta, Gamma: what's important to know about SARS-CoV-2 variants of concern? *CMAJ*. 2021;193(27):E1059-E1060. doi: 10.1503/cmaj.1095949
48. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021;593(7857):130-135. doi: 10.1038/s41586-021-03398-2
49. Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, et al. Clinical and Virological Features of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Variants of Concern: A Retrospective Cohort Study Comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e1128-e1136. doi: 10.1093/cid/ciab721
50. Esper FP, Adhikari TM, Tu ZJ, et al. Alpha to Omicron: Disease Severity and Clinical Outcomes of Major SARS-CoV-2 Variants. *J Infect Dis*. 2023;227(3):344-352. doi: 10.1093/infdis/jiac411
51. Gökharman FD, Ertem GT, Aydın S, et al. Evaluation of thorax computed tomographic findings in COVID-19 variant cases. *Respir Investig*. 2022;60(3):364-368. doi: 10.1016/j.resinv.2021.11.013
52. Wang P, Casner RG, Nair MS, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variant P.1 to Antibody Neutralization. *Cell Host Microbe*. 2021;29(5):747-751.e4. doi: 10.1016/j.chom.2021.04.007
53. Adam D. The rush to study fast-spreading coronavirus variants. *Nature*. 2021;594(7861):19-20. doi: 10.1038/d41586-021-01390-4
54. Viceconte G, Ponsiglione A, Buonomo AR, et al. COVID-19 chest CT and laboratory features of B.1.617.2 (Delta variant) vs B.1.1.7 (Alpha variant) surge: a single center case-control study. *Infez Med*. 2022;30(4):555-562. doi: 10.53854/liim-3004-10
55. Koc I. Clinical and Laboratory Differences between Delta and UK Variants of SARS-CoV-2: B.1.617.2 and B.1.1.7. *Tohoku J Exp Med*. 2022;257(4):273-281. doi: 10.1620/tjem.2022.J041
56. Liu J., Liu Y., Xia H., et al. BNT162b2-elicited neutralization of B.1.617 and other SARS-CoV-2 variants. *Nature*. 2021;596(7871):273-275. doi: 10.1038/s41586-021-03693-y
57. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021;596(7871):276-280. doi: 10.1038/s41586-021-03777-9
58. Tong C, Shi W, Zhang A, Shi Z. Tracking and controlling the spatiotemporal spread of SARS-CoV-2 Omicron variant in South Africa. *Travel Med Infect Dis*. 2022;46:102252. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102252
59. Chen J, Wang R, Gilby NB, Wei GW. Omicron Variant (B.1.1.529): Infectivity, Vaccine Breakthrough, and Antibody Resistance. *J Chem Inf Model*. 2022;62(2):412-422. doi: 10.1021/acs.jcim.1c01451
60. Jang YR, Kim JM, Rhee JE, et al. Clinical Features and Duration of Viral Shedding in Individuals With SARS-CoV-2 Omicron Variant Infection. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(7):ofac237. doi: 10.1093/ofid/ofac237
61. Rodriguez-Sevilla JJ, Güerri-Fernández R, Bertran Recasens B. Is There Less Alteration of Smell Sensation in Patients with Omicron SARS-CoV-2 Variant Infection? *Front Med*. 2022;9:852998. doi: 10.3389/fmed.2022.852998
62. Cao Y, Wang J, Jian F, et al. Omicron escapes the majority of existing SARS-CoV-2 neutralizing antibodies. *Nature*. 2022;602(7898):657-663. doi: 10.1038/s41586-021-04385-3

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
* Лисова Полина Александровна ; адрес: Россия, 119048, Москва, ул. Трубечкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-2009-8354; e-mail: paolino31@yandex.ru	* Polina A. Lisova, MD ; address: 8/2 Trubetskaya street, 119048 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-2009-8354; e-mail: paolino31@yandex.ru
Полужктова Виктория Борисовна , канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-5053-0312; eLibrary SPIN: 7290-8377; e-mail: viktoriya211@mail.ru	Victoria B. Poluektova, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-5053-0312; eLibrary SPIN: 7290-8377; e-mail: viktoriya211@mail.ru
Санькова Мария Вячеславовна ; ORCID: 0000-0003-3164-9737; eLibrary SPIN: 2212-5646 e-mail: cankov@yandex.ru	Maria V. Sankova ; ORCID: 0000-0003-3164-9737; eLibrary SPIN: 2212-5646 e-mail: cankov@yandex.ru
Волчкова Елена Васильевна , д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-4581-4510; eLibrary SPIN: 3342-4681; e-mail: antononina@rambler.ru	Elena V. Volchkova, MD, Dr. Sci. (Medicine) , Professor; ORCID: 0000-0003-4581-4510; eLibrary SPIN: 3342-4681; e-mail: antononina@rambler.ru
Ларина Светлана Николаевна , канд. биол. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-0188-543X; eLibrary SPIN: 2906-0605; e-mail: snlarina07@yandex.ru	Svetlana N. Larina, Cand. Sci. (Biology) , Assistant Professor; ORCID: 0000-0003-0188-543X; eLibrary SPIN: 2906-0605; e-mail: snlarina07@yandex.ru
Малолетнева Наталья Викторовна , канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-0430-731X; eLibrary SPIN: 8267-9750 e-mail: natalya-maloletneva@yandex.ru	Natalia V. Maloletneva, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0003-0430-731X; eLibrary SPIN: ???; 8267-9750 e-mail: natalya-maloletneva@yandex.ru
Шабалина Ольга Юрьевна , канд. мед. наук; ORCID: 0000-0002-8719-4148; eLibrary SPIN: 5773-4882 e-mail: shoy3020@mail.ru	Olga Yu. Shabalina, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-8719-4148; eLibrary SPIN: 5773-4882 e-mail: shoy3020@mail.ru
Рохлина Дарья Александровна ; ORCID: 0000-0002-7677-2969; e-mail: dasharohlina@mail.ru	Daria A. Rochlina, MD ; ORCID: 0000-0002-7677-2969; e-mail: dasharohlina@mail.ru
Дарвина Ольга Валерьевна , канд. мед. наук; ORCID: 0000-0001-8496-3987; eLibrary SPIN: 1561-9961 e-mail: oldarmir@mail.ru	Olga V. Darvina, MD, Cand. Sci. (Medicine) ; ORCID: 0000-0001-8496-3987; eLibrary SPIN: 1561-9961 e-mail: oldarmir@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ACCEPTED FOR PUBLICATION