

УДК 616.9-022:578.834.1]-07
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-147-157>

Биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019

Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Кручинина М.В., Логвиненко И.И., Стрюкова Е.В., Рагино Ю.И.

*Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

РЕЗЮМЕ

Пандемия коронавирусной инфекции в 2020 г. потенцировала проведение большого числа исследований в мире в области этиопатогенеза и клинико-морфологических проявлений COVID-2019. Представлены биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, цитокины, полиморфизм.

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

Источник финансирования. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы № АААА-А17-117112850280-2.

Для цитирования: Каштанова Е.В., Шахтшнейдер Е.В., Кручинина М.В., Логвиненко И.И., Стрюкова Е.В., Рагино Ю.И. Биохимические, молекулярно-генетические и клинические аспекты COVID-2019. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 147–157. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-147-157>.

Biochemical, molecular genetic and clinical aspects of COVID-2019

Kashtanova E.V., Shakhtshneider E.V., Kruchinina M.V., Logvinenko I.I., Striukova E.V., Ragino Yu.I.

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences
175/1, Boris Bogatkov Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation*

ABSTRACT

The 2020 coronavirus infection pandemic has potentiated a large number of studies in the world on the etiopathogenesis, clinical and morphological manifestations of COVID-2019 infection. This review presents biochemical, molecular genetic and clinical aspects of COVID-2019.

✉ Каштанова Елена Владимировна, e-mail: elekastanova@yandex.ru.

Key words: COVID-19, coronavirus, cytokines, polymorphism.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to the publication of this manuscript.

Source of financing. The work was performed according to the State task in the framework of the budget theme no. AAAA17-11711285 280-2.

For citation: Kashtanova E.V., Shakhshneider E.V., Kruchinina M.V., Logvinenko I.I., Striukova E.V., Ragi-no Yu.I. Biochemical, molecular genetic and clinical aspects of COVID-2019. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 147–157. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-147-157>.

ВВЕДЕНИЕ

Возбудитель инфекции – новый коронавирус SARS-CoV-2, который ранее не выявлялся, был идентифицирован китайскими исследователями 7 января 2020 г. [1]. 11 февраля 2020 г. новая корона-вирусная инфекция получила название COVID-2019 (COrona VIRus Disease 2019, коронавирусная болезнь 2019 г.), а вызывающий ее вирус был переименован в SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, второй коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома) [2]. Пандемия коронавирусной инфекции в 2020 г. потенцировала проведение большого числа исследований в мире в области этиопатогенеза и клинико-морфологических проявлений COVID-2019.

ХАРАКТЕРИСТИКА И ПАТОГЕНЕЗ COVID-2019

Первым этапом жизненного цикла вируса является рецепторная адсорбция вирусной частицы на поверхности клетки-мишени в результате специфического связывания первой субъединицы спайкового белка S1 с клеточным рецептором. Для SARS-CoV-2 таковым является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2 angiotensin-converting enzyme 2) [3–10]. Механизм соединения вируса с ACE2 зависит от клеточной сериновой протеазы TMPRSS2 [9, 10].

Ген *ACE* характеризуется полиморфизмом делеция/инсерция (D/I) в интроне 16, который связан с изменениями циркулирующей и тканевой концентраций белка ACE. Аллель D связан с пониженной экспрессией ACE2. Хотя ACE2 и ACE имеют только 42% идентичности аминокислот, оба действуют как карбоксипептидазы, отщепляя аминокислоты от карбоксильного конца пептидов [11]. Полиморфизм D/I имеет значительные географические различия [12]. J.R. Delanghe и соавт. сравнили частоту D-аллеля гена *ACE1*, полученную в 25 различных европейских странах, с распространенностью и смертностью от

COVID-2019. Распространенность и смертность от инфекции COVID-2019 обратно коррелирует с частотой аллеля D [13].

После рецепторного связывания с поверхностью клетки-мишени начинаются последующие стадии. Рецептор-опосредованный эндоцитоз завершается проникновением вирусного нуклеокапсида в цитоплазму клетки-хозяина, где вирионная РНК выступает в качестве мРНК для синтеза двух протяженных полипротеинов pp1a и pp1ab длиной порядка 2 000 и 7 000 аминокислотных остатков соответственно. Полипротеин pp1ab включает в себя pp1a и образуется в результате игнорирования рибосомой в 20–30% случаев стоп-сигнала из-за шпильки, смещающей рамку считывания. Полипротеины pp1a и pp1ab не существуют в клетке как единые молекулы и котрансляционно нарезаются протеазами на 16 неструктурных (т.е. не входящих в состав вириона) белков, регулирующих дальнейшую репликацию и, в частности, преобразующих складки эндоплазматического ретикулума в своеобразные «фабрики» для поздних стадий репликации вируса.

Одним из важнейших неструктурных белков является РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp RNA-dependent RNA-polymerase), которая синтезирует комплементарную вирионной нить РНК негативной полярности. Последняя, в свою очередь, выступает в качестве матрицы для синтеза геномных РНК, которые войдут в дочерние вирионы. Помимо этого, RdRp синтезирует на матрице геномной РНК серию субгеномных РНК негативной полярности (сгРНК) с разрывом цепи и переносом ее к 3'-концу матрицу, в результате чего все сгРНК этой серии имеют одинаковые 5'- и 3'-фланги и центральные части различной степени вложенности друг в друга. Далее сгРНК используются в качестве матрицы для синтеза субгеномных матричных РНК позитивной полярности, с которых считываются структурные белки. Сборка дочерних вирионов происходит в эндоплазматическом ретикулуме, и затем они покидают хозяйскую клетку путем экзоцитоза [14–17].

Ранее было выявлено несколько белков, которые могут взаимодействовать с нуклеокапсидным белком коронавируса SARS (SARS-CoV). Гликопротеин α -2-Heremans-Schmid (AHS2), необходимый для дезактивации макрофагов эндогенными катионами, связан с регуляцией воспалительного процесса. Вариант rs2248690 гена *AHS2* был ассоциирован с восприимчивостью к атипичной пневмонии (скорректированное отношение шансов 1,63; 95%-й доверительный интервал 1,30–2,04). Rs2248690 влияет на транскрипционную активность промотора гена *AHS2* и, таким образом, регулирует уровень белка AHS2 в крови. Генотип AA rs2268690, который приводит к более высокой концентрации белка AHS2 в крови, является протективным для развития SARS [18].

Входными воротами возбудителя SARS-CoV-2 является эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальный этап заражения – проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ACE2, которые представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. Однако основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие пневмонии. Также обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2 [19].

Патогенез коронавирусной инфекции начинается с колонизации и разрушения коронавирусами эпителиоцитов верхних дыхательных путей. При недостаточном иммунитете процесс переходит на альвеолы и сопровождается разрушением сурфактанта, избыточной экссудацией и резким снижением газообмена. У переболевших лиц развивается типоспецифический иммунитет и происходит замещение пораженных участков стенок альвеол соединительной тканью [20].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-2019

Клиническими вариантами и проявлениями COVID-2019 являются: острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей), пневмония без дыхательной недостаточности, пневмония с острой дыхательной недостаточностью, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок [19]. При этом более чем у 30% пациентов развивается гипоксемия (SpO_2 ниже 88%) [19]. COVID-2019 может представлять различные проявления, начиная от отсутствия симптомов или легкого заболевания до тяжелой пневмонии [21].

Клиническая симптоматика COVID-2019: лихорадка (у 87,9% обратившихся за медицинской помощью), обычно субфебрильная температура (до 37,5 °C у 56,2%); респираторные симптомы: кашель (67,7%); в тяжелых случаях – одышка (18,6%) и симптомы интоксикации: усталость и слабость (38,1%), головная боль (13,6%), диспепсия (5%) и диарея (3,7%). Наиболее частые проявления тяжелых случаев – пневмония (76%) и гипоксия (38%) [22].

Клинические формы COVID-2019: бессимптомная (у 1–3%); легкая (с поражением только верхних дыхательных путей); среднетяжелая (пневмония без дыхательной недостаточности); тяжелая (пневмония с развитием дыхательной недостаточности, частота дыхательных движений менее либо 30 в минуту, сатурация менее либо 93%, индекс оксигенации PaO_2/FiO_2 менее 300, появление инфильтратов в легких в виде «матового стекла», занимающих более 50% данного органа в течение 24–48 ч); очень тяжелая (критическая) форма (пневмония, сепсис, септический шок, полиорганная недостаточность).

Приблизительно 10–15% легких и среднетяжелых случаев (81–82% от всех инфицированных) переходят в тяжелые [23]. Около 15–20% тяжелых случаев становятся очень тяжелыми. К категории высокого риска летальности от COVID-2019 следует отнести пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно с поражением сердечно-сосудистой системы [24]. У пациентов старше 60 лет выявлены более тяжелые клинические проявления, большая степень тяжести и более длительное течение заболевания по сравнению с пациентами в возрасте до 60 лет [21].

Морфологическим субстратом инфекции COVID-2019 является диффузное альвеолярное повреждение. Вирус вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол – развивается интерстициальный и альвеолярный отек. При этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается ОРДС [25–27]. ОРДС очень часто подтверждается при смертельных случаях инфицирования человека SARS-CoV-2 [28].

Стадии развития ОРДС: 1) экссудативная (острая), повреждение альвеоцитов I типа, повышение проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны клеток, интерстициальный и альвеолярный отек, заполнение альвеол лейкоцитами, эритроцитами, продуктами разрушенных клеток (затопление альвеол, нарушение функции и продукции эндогенного сурфактанта); 2) пролиферативная (подо-

стра), повреждение альвеоцитов II типа, миграция фибробластов в альвеолярный экссудат, пролиферация альвеоцитов II типа, уменьшение отека легких; 3) фибропролиферативная (хроническая), облитерация альвеол, выраженный фиброз легочной паренхимы.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ COVID-2019

Показано, что генетическая восприимчивость и воспалительные цитокины ассоциированы с ОРДС. Более 40 генов, особенно *ACE2*, *IL10*, *TNF* и *VEGF*, тесно связаны с развитием ОРДС [29]. Продемонстрировано, что повышенные уровни интерлейкина-6 (IL-6) IL-8 в крови связаны с неблагоприятным исходом ОРДС [30].

Показано, что быстрая репликация вируса и повреждение клеток, вызванная вирусом, down-регуляция ACE2 и нарастание антител ответственны за агрессивное неконтролируемое воспаление легких, вызванное SARS-CoV-2 [31]. Начало быстрой репликации вируса может привести к массовой гибели эпителиальных и эндотелиальных клеток, вызывая сверхизбыточную продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов. Данные исследований показывают, что при SARS-CoV-2-инфекции увеличиваются маркеры воспаления, начиная от С-реактивного белка IL-6, интерферона гамма (IFN γ) и до фактора некроза опухоли альфа (TNF α) [32–34], чему, как предполагается, способствует устойчивый воспалительный ответ и «цитокиновый шторм» [35, 36].

Выявлено, что у пациентов, инфицированных COVID-2019, высокое содержание в крови IL1- β , IFN γ , интерферона-гамма индукцибельного белка (IP-10) и MCP1 моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (MCP1), что, вероятно, приводит к активированным ответам клеток Т-хелперов-1 (Th1). Кроме того, у пациентов, нуждающихся в госпитализации, более высокие концентрации гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора (GCSF), IP-10, MCP1, макрофагального воспалительного белка 1-альфа (MIP1 α) и TNF α , чем у пациентов, не требующих госпитализации. Это позволяет предположить, что «цитокиновый шторм» связан с тяжестью заболевания. Инфекция COVID-2019 также инициирует повышенную секрецию цитокинов Т-хелперов-2 (Th2) (например, IL-10), которые подавляют воспаление [33]. Для характеристики влияния коронавируса на продукцию цитокинов и хемокинов в острой фазе заболевания провели анализ цитокинов и хемокинов крови пациентов, у которых подтверждено наличие COVID-2019, и сравнили эти данные между пациентами, находящимися в отделении интенсивной те-

рапии (ОИТ) и пациентами с более легкой формой заболевания (группа сравнения) [33].

Цитокины и хемокины крови (IL1- β , IL1-RA, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8 (CXCL8), IL-9, IL-10, IL-12 p70, IL-13, IL-15, IL-17A, эотаксин (CCL11), основной фактор роста фибробластов 2 (FGF2), GCSF (CSF3), гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор, GMC-SF (CSF2), IFN γ , IP-10 (CXCL10), MCP1 (CCL2), MIP1 α (CCL3), макрофагальный воспалительный белок 1-бета (MIP1 β), (CCL4), субъединица В тромбоцитарного фактора роста, хемокиновый лиганд (RANTES), TNF α и сосудистый эндотелиальный фактор роста типа А измеряли с использованием панели 27-Plex для анализа цитокинов человека системы Bio-Plex200 (Bio-Rad, Hercules, США). Также были взяты образцы крови четырех здоровых людей в качестве контроля для перекрестного сравнения. Показано, что начальные концентрации IL-1 β , IL-1RA, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, FGF, GCSF, GMC-SF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGF, TNF α и фактора роста эндотелия сосудов были повышены как у пациентов в ОИТ, так и у пациентов группы сравнения в сопоставлении с контрольной группой. Уровни в крови IL-5, IL-12 p70, IL-15, эотаксина и RANTES в крови были одинаковыми у здоровых лиц и пациентов, инфицированных COVID-2019.

Дальнейшее сопоставление между пациентами в ОИТ и пациентами группы сравнения показало, что концентрации в крови IL-2, IL-7, IL-10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α и TNF α были выше у пациентов в ОИТ, чем у пациентов группы сравнения [33]. J. Lei с соавт. показали, что у пациентов, инфицированных COVID-2019, в крови было повышенное количество нейтрофилов, провоспалительных цитокинов, С-реактивного протеина, D-димера и отмечена высокая скорость оседания эритроцитов [37].

Хотя механизм повреждения сердца описан не полностью, есть данные, документирующие влияние COVID-2019 на сердечно-сосудистую систему. Так, исследование С. Chen и соавт. подтвердило, что среди группы пациентов ($n = 120$) с COVID-2019 наблюдалось повышение уровня тропонина ($n = 12$, 10%) и NT-ProBNP ($n = 33$, 27,5%), что свидетельствовало о повреждении миокарда [38]. Два исследования пациентов, находящихся в критическом состоянии, продемонстрировали, что у 23% ($n = 12$) человек развилось повреждение миокарда [39] и у 33% ($n = 7$) больных – кардиомиопатия [40]. В исследовании 138 пациентов с COVID-2019 у 10 человек (7,2%) диагностировано острое повреждение миокарда на основании повышения высокочувствительного сердечного тропонина I (hs-cTnI), и 8 из них поступили в ОИТ [41].

В другом ретроспективном исследовании сердечный тропонин I (сTnI) был значительно повышен у 33,3% тяжелых и 100,0% критических пациентов [42]. С. Huang с соавт. также выявили увеличение числа пациентов с COVID-2019 с острым повреждением миокарда и в критических состояниях, ведущих к поступлению в ОИТ [33]. Также показано, что уровень смертности от пневмонии COVID-2019 значительно выше среди пациентов с сердечно-сосудистыми или цереброваскулярными заболеваниями, что способствует высокой смертности у этих пациентов [43].

Повышение биомаркеров некроза миокарда у пациентов с COVID-2019 может дать прогностическую информацию для оценки прогрессирования заболевания и развития нежелательных явлений. Поскольку некоторые из биомаркеров не являются специфичными для миокарда, увеличение этих показателей в крови при развитии осложнений у пациентов с COVID-2019 может отражать не только повреждение миокарда, но и других жизненно важных органов или тканей. Так, в исследовании 99 пациентов с COVID-2019 у 75 обследуемых отмечено повышение уровня лактатдегидрогеназы, а у 13 человек – креатинкиназы [44]. Повышенные уровни лактатдегидрогеназы показаны и в других исследованиях пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-2019 [22, 32]. Почечная дисфункция у пациентов с COVID-2019 выражалась повышенными уровнями мочевины и креатинина [41, 45], что связано с прямым воздействием вируса, гипоксией.

Все больше фактов свидетельствует о тесной взаимосвязи аномальных биохимических процессов в печени с серьезностью COVID-2019. Исследование когорты из 1 099 пациентов с COVID-2019 продемонстрировало, что у 39,4% лиц показатель аспартатаминотрансферазы (АСТ) был более 40 Ед/л. У 28,1% лиц отмечалось повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) – 40 Ед/л. Большинство из этих пациентов имели тяжелую форму заболевания [22]. Средние уровни АЛТ, АСТ и билирубина в крови тяжелых и критических пациентов были значительно выше, чем в контрольных случаях в другом многоцентровом ретроспективном исследовании, включающем 32 пациента [46]. Уровни АЛТ и АСТ в крови пациентов в тяжелых и критических случаях были значительно выше, чем в легких и умеренных случаях и в других исследованиях [33, 41, 47–49].

По данным некоторых исследователей [45, 49], около 25% умерших пациентов имели повышенный уровень прокальцитонина. Показано, что повышенный уровень прокальцитонина (более 0,5 мкг/л) связан с летальным исходом (вероятность 93%). Другие

авторы показывают, что уровень прокальцитонина обычно находится в пределах нормальных значений при поступлении в стационар, но может увеличиваться у пациентов, поступивших в ОИТ [33, 41, 44].

Ретроспективный анализ 99 пациентов с COVID-2019, проведенный в Уханьской больнице Jinyintan, показал, что у 36% пациентов отмечалось повышение D-димера, у 16% – снижение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), у 6% – увеличение АЧТВ, у 30% – укороченное протромбиновое время (ПТВ) и у 30% – увеличение ПТВ [44]. Ретроспективный анализ рутинных параметров системы коагуляции у 183 пациентов с COVID-2019 показал, что продукты деградации фибрина и D-димер в крови у не выживших лиц были значительно выше, чем у выживших, а ПТВ и АЧТВ значительно пролонгированы [50]. Ретроспективный анализ 138 пациентов с COVID-2019 также подтвердил, что уровень D-димера в крови увеличивался после поступления в больницу [41].

Предыдущие исследования показали, что повышенный D-димер является независимым фактором риска развития ОРДС и смертности у пациентов с COVID-2019 [48]. Анализ литературных данных свидетельствует, что у пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-2019 повышен уровень D-димера, причем у пациентов с тяжелым течением заболевания он выше, чем у пациентов с легкой формой [32, 45, 48, 49]. В серии случаев из Китая увеличение концентрации D-димера в крови во время госпитализации (более 1 мкг/мл) было связано с риском внутрибольничной смертности, который был в 18 раз выше, чем среди пациентов с нормальной концентрацией этого фрагмента белка [49].

Сообщается, что COVID-2019 нужно рассматривать как болезнь, которая приводит к повышенному тромбообразованию. Предлагается даже переименовать COVID-2019 в MicroCLOTS (microvascular COVID-2019 lung vessels obstructive thrombo-inflammatory syndrome). Авторы предполагают, что у предрасположенных людей за альвеолярным вирусным повреждением следует воспалительная реакция и микрососудистый тромбоз легких. Этот прогрессирующий эндотелиальный тромбо-воспалительный синдром может также поражать микрососудистое русло мозга и других жизненно важных органов, что приводит к полиорганной недостаточности и смерти [51].

Выявлено, что тяжелая коронавирусная болезнь может осложняться коагулопатией, а именно диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, которое имеет довольно протромботический характер с высоким риском венозной тромбоэмболии.

Частота венозной тромбоэмболии среди пациентов с COVID-2019 в ОИТ высокая. D-димер может помочь в раннем распознавании пациентов с высоким риском, а также предсказать результат. Предварительные данные показывают, что у пациентов с тяжелой формой COVID-2019 антикоагулянтная терапия, по-видимому, связана с более низкой смертностью в субпопуляции, соответствующей критериям коагулопатии, вызванной сепсисом, или с заметно повышенным D-димером. Недавние рекомендации предполагают, что все госпитализированные пациенты с COVID-2019 должны получать тромбопрофилактику или полную антикоагулянтную терапию при наличии таких показаний [52]. Также целесообразно использовать тромбопрофилактику у пациентов с доказанной активацией системы коагуляции (повышение концентрации D-димера в крови) при поступлении [53].

Ряд исследований продемонстрировал возможную связь между полиморфизмом человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) и восприимчивостью к SARS-CoV. HLA-B*4601, HLA-B*0703, HLA-DRB4*01010101, HLA-DR B1*1202 и HLA-Cw*0801 ассоциированы с генетической предрасположенностью к инфицированию SARS-CoV. Возможный протективный эффект наблюдался для ряда других аллелей HLA, включая HLA-Cw*1502 и HLA-DRB1*0301. Генетическая изменчивость HLA A, B и C может влиять на чувствительность и тяжесть SARS-CoV-2. Выявлено, что HLA-B*4601 имеет наименьшее количество предсказанных пептидов, связывающих SARS-CoV-2, вероятно, индивидуумы с этим аллелем могут быть особенно уязвимы к COVID-2019 [54]. HLA-B*1503 продемонстрировал наибольшую способность представлять высококонсервативные пептиды SARS-CoV-2, которые являются общими для обычных коронавирусов человека. Этот факт позволяет предположить, что он может обеспечить перекрестный защитный иммунитет на основе Т-клеток.

Индивидуальные генетические вариации могут помочь объяснить различные иммунные реакции на вирус в популяции. Определение типа HLA одновременно с тестированием на COVID-2019 может улучшить оценку тяжести заболевания у пациентов. После разработки вакцины против SARS-CoV-2 вируса, который вызывает COVID-2019, люди с типами HLA высокого риска могут иметь приоритет для вакцинации [55]. Кроме полиморфизма HLA, с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV и MERS-CoV коррелирует и полиморфизм гена *MBL* (mannose-binding lectin), связанный с презентацией антигена [56].

Группа исследователей из университета Нью-Йорка выявила три признака, указывающие на вероятное (70–80%) развитие ОРДС и пневмонии: наличие миалгии, повышенный уровень гемоглобина и легкое повышение уровня АЛТ [57]. Исследователи Уханьского университета утверждают, что роль эритроцитов в патофизиологии COVID-2019 недооценена. Коэффициент вариации ширины распределения эритроцитов является предиктором тяжести состояния [58].

По новым данным [59], вирус SARS-CoV-2 способен выделять неструктурные белки *orf1ab*, ORF10 и ORF3a, легко проникающие через клеточную мембрану эритроцита и вытесняющие из порфиринового ядра бета-цепи молекулы гемоглобина атом двухвалентного железа. Один атом железа способен транспортировать четыре молекулы кислорода. Таким образом происходит разрушение гемоглобина внутри эритроцита. Выделяющийся ион железа способствует дальнейшему окислению органических молекул. Возникает гемолитическая и микрогемолитическая анемия. Авторы связывают возникновение дыхательной недостаточности прежде всего с возникшим дефицитом гемоглобина и окислительным повреждением, инициируемым ионами железа, гемолизом. Кроме трех этих неструктурных белков, вытесняющих железо из порфиринового ядра, с гемом способен связываться поверхностный гликопротеин вируса и белок ORF8, что еще более усиливает гемолитический потенциал вируса. Избыток порфиринов в эритроцитах может ускорить лизис клеток и развитие гемолитической анемии [60]. Высказана гипотеза, что критические пациенты COVID-2019 могут испытывать форму приобретенной острой порфирии [61]. Железо оседает в тканях легких, катализируя окислительные процессы, фиброобразование [61, 62].

При метаанализе девяти публикаций, содержащих данные 1 779 больных COVID-2019, легкая тромбоцитопения ($140 \times 10^9/\text{л}$, среднее снижение на $-31 \times 10^9/\text{л}$) отмечалась у больных с более тяжелым течением и была ассоциирована с риском смертности и тяжелых осложнений с пятикратным относительным риском 5,1 [63]. У погибших больных отмечалось еще более выраженное снижение количества тромбоцитов ($123 \times 10^9/\text{л}$, на $-48 \times 10^9/\text{л}$).

Z. Varga с соавт. привели данные, свидетельствующие о том, что инфекция SARS-CoV-2 способствует индукции эндотелиита в нескольких органах как прямое следствие действия вируса (отмечается при наличии вирусных тел) и воспалительной реакции хозяина. Кроме того, индукция апоптоза и пироптоза может играть важную роль в повреждении эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-2019 [64].

В связи с доминированием в патогенезе остро-го дистресс-синдрома и пневмонии, вызванной COVID-2019, нарушений доставки кислорода, связанной с внутриэритроцитарными и микроциркуляторными нарушениями, а также внутрисосудистого свертывания, гемолиза эритроцитов, микротромбообразования в сосудах легких и интаральвеолярного фибринообразования, эндотелиита, клиническая и лабораторная картина укладываются в рамки хронических гемолитических микротромбоваскулитов и вторичного хронического ДВС-синдрома.

Однонуклеотидный полиморфизм rs12252-C/C в гене *IFITM3* (интерферон-индуцированный трансмембранный белок 3) является фактором риска тяжелого гриппа и также был обнаружен у пациента с COVID-2019. Индуцированный интерфероном трансмембранный белок-3 генетического варианта rs12252-C связан с тяжестью заболевания в COVID-2019. Гомозиготы по аллелю C rs12252 в гене *IFITM3* ассоциируются с более тяжелым течением заболеванием в зависимости от возраста. Это подтверждает роль *IFITM3* в патогенезе заболевания и возможность раннего целенаправленного вмешательства у лиц с повышенным риском [65]. Восприимчивость к развитию легочного фиброза после перенесенного COVID-2019 также может иметь генетический компонент [66–68].

Молекулярно-генетические исследования пациентов, перенесших COVID-2019 разной степени тяжести, могут выявить особенности организма-хозяина, объясняющие, почему одни пациенты переносят заболевание бессимптомно или в легкой форме, а другие находятся в критическом состоянии [69]. Возбудитель пандемической вспышки COVID-2019, SARS-CoV-2, является членом семейства оболочечных вирусов *Coronaviridae* с одноцепочечным (ss) РНК-геномом [70]. Вирусы ssРНК распознаются иммунной системой хозяина при защите первой линии через врожденные рецепторы распознавания образов (PRR), такие как Toll-подобный рецептор 7 (TLR7), который является основным сенсором для внеклеточных или эндосомных структур нуклеиновых кислот вирусного происхождения.

Половые различия в ответах TLR7 были зарегистрированы для людей: лица женского пола лучше переносят гепатит С, что также характерно для COVID-2019 [71–73]. При связывании мотивов вирусной нуклеиновой кислоты TLR7 индуцирует экспрессию IFNs I типа (IFN α и IFN β) и экспрессию недавно описанного семейства IFNs III типа (IFN λ 1–4). Во время вирусного инфицирования эпителия в легких и печени активируются IFN типа III [74]. Было показано, что общие генетические вариации зароды-

шевой линии в локусе гена *IFN* типа III определяют способность хозяина справляться с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, вирусом ssRNA типа, тропным к эпителиальным клеткам печени. Предполагается, что одним из возможных вариантов является динуклеотидный полиморфизм в гене *IFNL4* (rs368234815/rs11322783 [ТТ/ΔG]), определяющий способность хозяина кодировать функциональный белок IFN- λ 4 [75].

Нокаутный вариант ТТ гена *IFNL4* благоприятен для уничтожения вируса и разрешения инфекции, предположительно, путем дезактивации механизма контроля IFN α -десенсибилизирующего действия, антагонизирующего эффективность IFN α [76]. В мире частота благоприятного варианта нокаута ТТ составляет 0,841; 0,689 и 0,293 среди азиатских, европейских и африканских популяций соответственно. Население разных популяций может отличаться по восприимчивости и к другим РНК-вирусным инфекциям, не только к вирусу гепатита С. Изучение генетических предикторов тяжести заболевания позволит выявить новые мишени для вмешательства против инфекции SARS-CoV-2 и COVID-19.

Для концентрации генетических данных пациентов, полученных разными группами исследователей, создано несколько международных онлайн-платформ (<https://covid19-hpc-consortium.org>; <https://www.covid19hg.org>; <https://bigd.big.ac.cn>). Платформы предполагают обмен данными с целью их комплексного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что легкое является основным органом, повреждаемым вирусом, в настоящее время COVID-2019 рассматривается как системное заболевание, поражающее широкий спектр других жизненно важных органов, таких как сердце, печень и почки [46, 77, 78]. Тем не менее остается в значительной степени неясным, является ли повреждение органов и тканей у пациентов с COVID-2019 прямым или косвенным следствием вирусной инфекции. Клинические особенности и прогноз заболевания различаются у пациентов разного возраста, что может помочь клиницистам во всем мире установить стратификацию риска для всех пациентов с COVID-2019.

ЛИТЕРАТУРА

1. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. Gen Bank: MN908947.3. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/MN908947>.
2. WHO. Country & Technical Guidance – Coronavirus disease (COVID-19). URL: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).

3. De Wilde A.H., Snijder E.J., Kikkert M., van Hemert M.J. Host factors in coronavirus replication. In roles of host gene and non-coding rna expression in virus infection. Tripp R.A., Tompkins S.M. (eds). Springer International Publishing: Cham, Switzerland. 2018; 1–42. DOI: 10.1007/82_2017_25.
4. Kuba K., Imai Y., Penninger J.M. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006; 6 (3): 271–276. DOI: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
5. Letko M., Marzi A., Munster Y. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat. Microbiol.* 2020; 5 (4): 562–569. DOI: 10.1038/s41564-020-0688-y.
6. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.* 2016; 3 (1): 237–261. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
7. Li W., Moore M.J., Vasilieva N., Sui J., Wong S.K., Berne M.A., Somasundaran M., Sullivan J.L., Luzuriaga K., Greenough T.C. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426 (6965): 450–454. DOI: 10.1038/nature02145.
8. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020; 27; 367 (6485): 1444–1448. DOI: 10.1126/science.abb2762.
9. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G., Hu B., Zhang L., Zhang W., Si H.R., Zhu Y., Li B., Huang C.L. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
10. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.-H., Nitsche A. SARS-CoV-2 cell entry depends on ace2 and tmprss2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181 (2): 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
11. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E., Godbout K. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1–9. *Circ. Res.* 2000; 87 (5): e1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
12. Saab Y.B., Gard P., Overall A. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding. *Genet. Res.* 2007; 89 (4): 259–267. DOI: 10.1017/S0016672307009019.
13. Delanghe J.R., Speeckaert M.M., De Buyzere M.L. The host's angiotensin-converting enzyme polymorphism may explain epidemiological findings in COVID-19 infections. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 505: 192–193. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.031.
14. Романов БК. Коронавирусная инфекция COVID-2019. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020; 8 (1): 3–8. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8.
15. Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S., Zhang W. Duan G. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses.* 2020; 12 (4): 372. DOI: 10.3390/v12040372.
16. Mousavizadeh L., Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020 March 31. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.03.022.
17. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity.* 2020; 109: 102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
18. Zhu X., Wang Y., Zhang H. Liu X, Chen T, Yang R, Shi Y, Cao W, Li P, Ma Q, Zhai Y, He F, Zhou G, Cao C. Genetic variation of the human α -2-heremans-schmid glycoprotein (AHSG) gene associated with the risk of SARS-CoV infection. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e23730. DOI: 10.1371/journal.pone.0023730.
19. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации: Версия 6 (28.04.2020). М., 2020: 165.
20. Liu J., Zheng X., Tong Q., Li W., Wang B., Sutter K., Trilling M., Lu M., Dittmer U., Yang D. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (5): 491–494. DOI: 10.1002/jmv.25709.
21. Liu Y., Mao B., Liang Sh., Yang J.W., Lu H.W., Chai Y.H., Wang L., Zhang L., Li Q.H., Zhao L., He Y., Gu X.L., Ji X.B., Li L., Jie Z.J., Li Q., Li X.Y., Lu H.Z., Zhang W.H., Song Y.L., Qu J.M., Xu J.F. Association between ages and clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019. *European Respiratory Journal.* 2020; 55 (5): 2001112. DOI: 10.1183/13993003.01112-2020.
22. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
23. Минздрав РФ. Отчет о работе международной миссии ВОЗ по проблеме COVID-19. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/03/04/13469-predstavlen-otchet-o-rabote-mezhdunarodnoy-missii-voz-po-probleme-covid-19>
24. The novel coronavirus pneumonia emergency response epidemiology team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020; 2 (8): 113–122.
25. Минздрав РФ. Информация о новой коронавирусной инфекции COVID-19. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/>
26. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Орлова Н.В., Кардонова Е.В., Сметанина С.В. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ. *Медицинский алфавит.* 2019; 27 (402): 6–13. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-27(402)-6-13.
27. Суранова Т.Г. Оценка готовности медицинских организаций по предупреждению заноса и распространения инфекционных болезней, представляющих угрозу возникновения ЧС санитарно-эпидемиологического характера: учеб. пособие для врачей. Серия: Библиотека Всероссийской службы медицины катастроф. М., 2017: 22.
28. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syn-

- drome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
29. Meyer N.J., Christie J.D. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 34 (4): 459–474. DOI: 10.1055/s-0033-1351121.
 30. Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (6): 562–572. DOI: 10.1056/NEJMra1608077.
 31. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol. Sin.* 2020; 35 (3): 266–271. DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4.
 32. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Zhong N.S. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *MedRxiv.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974.
 33. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. 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.
 34. Ruan Q., Yang K., Wang W. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846–848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
 35. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
 36. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C., Ping Y.F., Liu H.W., Yu S.C., Mou H.M., Wang L.H., Zhang H.R., Fu W.J., Luo T., Liu F., Guo Q.N., Chen C., Xiao H.L., Guo H.T., Lin S., Xiang D.F., Shi Y., Pan G.Q., Li Q.R., Huang X., Cui Y., Liu X.Z., Tang W., Pan P.F., Huang X.Q., Ding Y.Q., Bian X.W. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020; 49 (5): 411–417. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-2020031200193.
 37. Lei J., Li J., Li X., Qi X. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020; 295 (1): 18. DOI: 10.1148/radiol.2020200236.
 38. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020; 45 (3): 230–232. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z.
 39. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. 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.
 40. Arentz M., Yim E., Klaff L., Lokhandwala S., Riedo FX., Chong M., Lee M. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1612–1614. DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
 41. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
 42. Hui H., Zhang Y., Yang X., Wang X., He B., Li L., Li H., Tian J., Chen Y. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *MedRxiv.* 2020; Feb. 27. DOI: 10.1101/2020.02.24.20027052.
 43. Du R.-H., Liang L.-R., Yang C.-Q., Wang W., Cao T.Z., Li M., Guo G.Y., Du J., Zheng C.L., Zhu Q., Hu M., Li X.Y., Peng P., Shi H.Z. predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *European Respiratory.* 2020; 55 (5): 2000524. DOI: 10.1183/13993003.00524-2020.
 44. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020; 395 (10223): 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 45. Du Y., Tu L., Zhu P., Mu M., Wang R., Yang P., Wang X., Hu C., Ping R., Hu P., Li T., Cao F., Chang C.L., Hu Q., Jin Y., Xu G. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 201 (11): 1372–1379. DOI: 10.1164/rccm.202003-0543OC.
 46. Liu C., Jiang Z.C., Shao C.X., Zhang H.G., Yue H.M., Chen Z.H., Ma B.Y., Liu W.Y., Huang H.H., Yang J., Wang Y., Liu H.Y., Xu D., Wang J.T., Yang J.Y., Pan H.Q., Zou S.Q., Li F.J., Lei J.Q., Li X., He Q., Gu Y., Qi X.L. Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2020; 28 (2): 107–111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.003.
 47. Lu H., Ai J., Shen Y., Li Y., Li T., Zhou X., Zhang H., Zhang Q., Ling Y., Wang S., Qu H., Ga Y., Li Y., Yu K., Zhu D., Zhu H., Tian R., Zeng M., Li Q., Zhang W. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai, lessons learned for metropolis epidemics prevention. *MedRxiv.* 2020; Feb. 27. DOI: 10.1101/2020.02.19.20025031.
 48. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020; 180 (7): 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
 49. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in

- Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
50. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.
51. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F., Rovere-Querini P., Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.* 2020; 22 (2): 95–97.
52. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E., Poulakou G., Stergiou G.S., Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *Br. J. Haematol.* 2020; 189 (5): 846–847. DOI: 10.1111/bjh.16727.
53. Spyropoulos A.C., Ageno W., Barnathan E.S. Hospital-based use of thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): e75. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30926-0.
54. Lin M., Tseng H.K., Trejaut J.A., Lee H.L., Loo J.H., Chu C.C., Chen P.J., Su Y.W., Lim K.H., Tsai Z.U., Lin R.Y., Lin R.S., Huang C.H. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med. Genet.* 2003; 4: 9. DOI: 10.1186/1471-2350-4-9.
55. Nguyen A., David J.K., Maden S.K., Wood M.A., Weeder B.R., Nellore A., Thompson R.F. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *Journal of Virology*. 2020; 94 (13): e00510–00520. DOI: 10.1128/JVI.00510-20.
56. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2020; 10 (2): 102–108. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
57. Jiang X., Coffee M., Bari A., et al. Towards an artificial intelligence framework for data-driven prediction of coronavirus clinical severity. *CMC-Computers, Materials & Continua*. 2020; 63 (1): 537–551. DOI: 10.32604/cmc.2020.010691.
58. Gong J., Ou J., Qiu X., Jie Y., Chen Y., Yuan L., Cao J., Tan M., Xu W., Zheng F., Shi Y. & Hu B. A Tool to early predict severe 2019-novel coronavirus pneumonia (COVID-19): A Multicenter Study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *MedRxiv*. 2020 Apr. 22. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037515.
59. Mitra A., Dwyre D.M., Schivo M., Thompson G.R., Cohen S.H., Ku N., Graff J.P. Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection. *Am. J. Hematol.* 2020; 95 (8): 999–1000. DOI: 10.1002/ajh.25793.
60. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *British Journal of Haematology*. 2006; 135 (2): 281–292. DOI: 10.1111/j.1365.2141.2006.06289.x.
61. Abrahams L. Covid-19: acquired acute porphyria hypothesis. *OSF Preprints*. 2020; Apr. DOI: 10.31219/osf.io/4wkfy.
62. Wenzhong L., Hualan Li. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020 July 12. DOI: 10.26434/chemrxiv.11938173.v5.
63. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*. 2020; 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022
64. Varga Z., Flammer J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel S. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395 (10234): 1417–1418. DOI: 10.1016 / S0140-6736 (20)30937-5.
65. Zhang Y., Qin L., Zhao Y., Zhang P., Xu B., Li K., Liang L., Zhang C., Dai Y., Feng Y., Sun J., Hu Z., Xiang H., Knight J.C., Dong T., Jin R. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with disease severity in COVID-19. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020; 222 (1): 34–37. DOI: 10.1093/infdis/jiaa224.
66. Asselta R., Paraboschi E.M., Mantovani A. Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *MedRxiv*. 2020; 12 (11): 10087–10098. DOI: 10.18632/aging.103415.
67. Borie R., Le Guen P., Ghanem M., Taillé C., Dupin C., Dieudé P., Kannengiesser C., Crestani B. The genetics of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2019; 28 (153): 190053. DOI: 10.1183/16000617.0053-2019.
68. Darbani B. The expression and polymorphism of entry machinery for COVID-19 inhuman: juxtaposing population groups, gender, and different issues. *Preprints*. 2020; 17 (10): 3433. DOI: 10.3390/ijerph17103433.
69. Wu Z., Mc Googan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020 Feb. 24.
70. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. Zhao X., Huang B., Shi W., Lu R., Niu P., Zhan F., Ma X., Wang D., Xu W., Wu G., Gao G.F., Tan W. China novel coronavirus investigating and research team. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (8): 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
71. Berghofer B., Frommer T., Haley G., Fink L., Bein G., Hackstein H. TLR7 ligands induce higher IFN-alpha production in females. *J. Immunol.* 2006; 177 (4): 2088–2096. DOI: 10.4049/jimmunol.177.4.2088.
72. Karlberg J., Chong D.S., Lai W.Y. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159 (3): 229–231. DOI: 10.1093/aje/kwh056.
73. Meier A., Chang J.J., Chan E.S., Pollard R.B., Sidhu H.K., Kulkarni S., Wen T.F., Lindsay R.J., Orellana L., Mildvan D., Bazner S., Streeck H., Alter G., Lifson J.D., Carrington M., Bosch R.J., Robbins G.K., Altfeld M. Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat. Med.* 2009; 15 (8): 955–959. DOI: 10.1038/nm.2004.
74. Egli A., Santer D.M., O'Shea D., Tyrrell D.L., Houghton M. The impact of the interferon-lambda family on the innate and adaptive immune response to viral infections. *Emerg. Microbes. Infect.* 2014; 3 (7): e51. DOI: 10.1038/emi.2014.51.
75. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W., Pfeiffer R.M., Park H., Dickensheets H., Hergott D., Porter-Gill P., Mumy A., Kohaar I., Chen S., Brand N., Tarway M., Liu L.,

- Sheikh F., Astemborski J., Bonkovsky H.L., Edlin B.R., Howell C.D., Morgan T.R., Thomas D.L., Rehmann B., Donnelly R.P., O'Brien T.R. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene *IFNL4* is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat. Genet.* 2013; 45 (2): 164–171. DOI: 10.1038/ng.2521.
76. Mihm S. Activation of type I and type III interferons in chronic hepatitis C. *J. Innate Immun.* 2015; 7 (3): 251–259. DOI: 10.1159/000369973.
77. Li X., Wang L., Yan S., Yang F., Xiang L., Zhu J., Shen B., Gong Z. Clinical characteristics of 25 death cases infected with COVID-19 pneumonia: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 1284–132. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.053.
78. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5 (5): 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.

Вклад авторов

Каштанова Е.В., Кручинина М.В. – обзор публикаций по биохимическому разделу статьи. Шахтшнейдер Е.В. – обзор публикаций по молекулярно-генетическому разделу статьи. Логвиненко И.И. – обзор публикаций по клиническому аспекту. Стрюкова Е.В. – обзор публикаций, перевод статьи. Рагино Ю.И. – разработка концепции и дизайна, окончательное редактирование и утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Каштанова Елена Владимировна, д-р биол. наук, доцент, зав. лабораторией клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-2268-4186.

Шахтшнейдер Елена Владимировна, канд. мед. наук, зам. руководителя НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-6108-1025.

Кручинина Маргарита Витальевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория гастроэнтерологии, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-0077-3823.

Логвиненко Ирина Ивановна, д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, лаборатория профилактической медицины, зам. руководителя НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-1348-0253.

Стрюкова Евгения Витальевна, аспирант, мл. науч. сотрудник, лаборатория клинических, биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-5316-4664.

Рагино Юлия Игоревна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, руководитель НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-4936-8362.

(✉) **Каштанова Елена Владимировна**, e-mail: elekastanova@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.05.2020

Подписана в печать 29.09.2020