

<https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-2-0>

Clinical Studies

Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19

М.Б. Хаджиева^{1,2,3*}, А.С. Грачева^{1,3}, А.В. Ершов¹, Ю.В. Чурсинова⁴,
В.А. Степанов⁴, Л.С. Авдейкина⁵, О.А. Гребенчиков¹, А.С. Бабкина¹,
А.К. Шабанов^{1,6}, А.В. Тутельян⁷, С.С. Петриков⁶, А.Н. Кузовлев¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,

онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России,

Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

³ Институт общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН,

Россия, 119991, г. Москва, ул. Губкина, д. 3

⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского,

Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

⁵ Вороновская больница ДЗМ,

Россия, 142160, г. Москва, поселение Вороновское, поселок ЛМС

⁶ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ,

Россия, 129010, г. Москва, Большая Сухареvская площадь, д. 3

⁷ Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,

Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиревская, д. 3а

Biomarkers of Air-Blood Barrier Damage In COVID-19

Maryam B. Khadzhieva^{1,2,3*}, Alesya S. Gracheva^{1,3}, Anton V. Ershov¹, Yulia V. Chursinova⁴,
Vadim A. Stepanov⁴, Lyudmila S. Avdeikina⁵, Oleg A. Grebenchikov¹, Anastasia S. Babkina¹,
Aslan K. Shabanov^{1,6}, Alexey V. Tutelyan⁷, Sergey S. Petrikov⁶, Artem N. Kuzovlev¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² D. Rogachev Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia,

1 Samora Mashela Str., GSP-7, 117997 Moscow, Russia

³ N. I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences,

3 Gubkin Str., 119991 Moscow, Russia

⁴ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

⁵ Voronovskaya Hospital, Moscow City Health Department

LMS village, Voronovskoe settlement, 142160 Moscow, Russia

⁶ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine,

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, 129090 Moscow, Russia

⁷ Central Research Institute of Epidemiology, Rospotrebnadzor,

3a Novogireevskaya Str., 111123 Moscow, Russia

Для цитирования: М.Б. Хаджиева, А.С. Грачева, А.В. Ершов, Ю.В. Чурсинова, В.А. Степанов, Л.С. Авдейкина, О.А. Гребенчиков, А.С. Бабкина, А.К. Шабанов, А.В. Тутельян, С.С. Петриков, А.Н. Кузовлев. Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 16–31. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-2-0> [На русск. и англ.]

For citation: Maryam B. Khadzhieva, Alesya S. Gracheva, Anton V. Ershov, Yulia V. Chursinova, Vadim A. Stepanov, Lyudmila S. Avdeikina, Oleg A. Grebenchikov, Anastasia S. Babkina, Aslan K. Shabanov, Alexey V. Tutelyan, Sergey S. Petrikov, Artem N. Kuzovlev. Biomarkers of Air-Blood Barrier Damage In COVID-19. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 16–31. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-2-0> [In Russ. and Engl.]

Резюме

Поиск чувствительных и специфичных маркеров, позволяющих своевременно выявить пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с высоким риском смерти, является обязательным условием для обеспечения их своевременного лечения.

Цель исследования — оценка ассоциации молекулярных биомаркеров повреждения структур аэрогематического барьера (сурфактантные белки SP-A и SP-D и белок клеток Клара CC16) с исходом заболевания пациентов с COVID-19.

Адрес для корреспонденции:

*Марьям Борисовна Хаджиева
E-mail: mkhadzhieva@fncrr.ru

Correspondence to:

*Maryam B. Khadzhieva
E-mail: mkhadzhieva@fncrr.ru

Материалы и методы. Выборку из 109 человек ретроспективно разделили на две группы; 1-ю группу составили пациенты, выписанные из ОРИТ в удовлетворительном состоянии ($n=90$), 2-ю группу сформировали из пациентов с летальным исходом ($n=19$). Ассоциацию исхода заболевания и содержания SP-A, SP-D и CC16 в сыворотке крови, клинических и лабораторных данных выявляли с учетом дня забора биоматериала с момента появления первых симптомов COVID-19.

Результаты. У пациентов с летальным исходом по сравнению с пациентами, выписанными из ОРИТ в удовлетворительном состоянии, установили повышенную концентрацию SP-A с 1-х по 10-е сутки и сниженную — CC16 с 11-х по 20-е сутки появления первых симптомов, для SP-D — статистически значимых различий не обнаружили.

Заключение. По результатам настоящего исследования сурфактантный белок SP-A и белок клеток Клара CC16 ассоциированы с летальным исходом от COVID-19.

Ключевые слова: сурфактантный белок SP-A; сурфактантный белок SP-D; белок клеток Клара CC16; COVID-19

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-04-60352.

Summary

The search for sensitive and specific markers enabling timely identification of patients with a life-threatening novel coronavirus infection (COVID-19) is important for a successful treatment.

The aim of the study was to examine the association of molecular biomarkers of air-blood barrier damage, surfactant proteins SP-A and SP-D and Club cell protein CC16, with the outcome of patients with COVID-19.

Materials and methods. A cohort of 109 patients diagnosed with COVID-19 was retrospectively divided into two groups. Group 1 comprised survivor patients discharged from the ICU ($n=90$). Group 2 included the patients who did not survive ($n=19$). Association of disease outcome and SP-A, SP-D, and CC16 levels in blood serum, clinical, and laboratory data were examined taking into account the day of illness at the time of bi-material collection.

Results. The non-survivors had higher SP-A (from days 1 to 10 of symptoms onset) and lower CC16 (from days 11 to 20 of symptoms onset) levels vs survivors discharged from ICU. No significant differences in SP-D levels between the groups were found.

Conclusion. According to the study results, the surfactant protein SP-A and Club cell protein CC16 are associated with increased COVID-19 mortality.

Keywords: surfactant protein SP-A; surfactant protein SP-D; Club cell protein CC16; COVID-19

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements. The reported study was funded by RFBR, project number 20-04-60352.

DOI:10/15360/1813-9779-2021-3-2-0

Введение

В 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй), возбудителю которой было присвоено официальное название SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). В настоящее время пандемия новой коронавирусной инфекции охватила все страны мира. На начало апреля 2021 года число случаев заражения составило более 138 миллионов, из которых 2,9 миллиона с летальным исходом.

Порядка 10% случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19 протекает крайне тяжело с развитием острой дыхательной и полиорганной недостаточности, когда пациен-

Introduction

In 2019, the People's Republic of China (PRC) faced an outbreak of a novel coronavirus infection with an epicenter in Wuhan City, Hubei Province, whose causative agent has been officially named SARS-CoV-2. On February 11, 2020, the World Health Organization (WHO) officially labeled the infection caused by the new coronavirus as COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). The novel coronavirus infection pandemic is now spreading around the world. As of early April 2021, the number of cases of infection was more than 138 million, of which 2.9 million were fatal.

About 10% of cases of the novel coronavirus infection COVID-19 is extremely severe with the development of acute respiratory and multiple organ failure, when a patient requires vital function support, including prolonged respiratory support and an extended stay in the intensive care unit (ICU). The pathogenesis of critical illness in COVID-19 is

ту требуется протезирование жизненно-важных функций, в т. ч. длительная респираторная поддержка и продленное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Патогенез критических состояний при инфекции, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2, заключается в массивном повреждении альвеолоцитов (преимущественно 2-го типа) и эндотелиоцитов, развитии гипериммунной реакции («цитокиновый шторм»), распространенном тромбозе сосудов микроциркуляторного русла, полиорганной недостаточности [1–4]. Вначале происходит проникновение вируса в эпителиальные реснитчатые клетки носовой полости с последующей репликацией в них. Далее вирус проникает в эпителиальные клетки дыхательных путей. Наиболее тяжелое течение коронавирусной инфекции связано с активной репликацией вируса и формированием высокой вирусемии, что приводит к повреждению преимущественно альвеолоцитов 2-го типа (стволовых клеток легких) и активации компонентов врожденного иммунитета, вызывая выделение значительного количества медиаторов воспаления с развитием «цитокинового шторма» [1, 5]. Аналогично повреждаются эпителиальные клетки желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2. Кроме того, диссеминация SARS-CoV-2 из системного кровотока или через пластинку решетчатой кости может привести к повреждению головного мозга. В результате массивного повреждения альвеолоцитов и эндотелиоцитов при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 происходит нарушение функционирования аэрогематического барьера и сурфактантного альвеолярного комплекса [6].

Многие механизмы патогенеза COVID-19 остаются недостаточно изученными, но, как и при других респираторных вирусных инфекциях, характер течения и исход болезни в целом определяются непосредственным воздействием вируса на организм человека, особенностями иммунного ответа и влиянием присоединяющейся бактериальной инфекции [7]. У инфицированных пациентов может наблюдаться лихорадка, высокая температура, кашель, миалгия, выделение мокроты, головная боль, кровохарканье, диарея, одышка, и в некоторых случаях — острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острая сердечная недостаточность или вторичная инфекция [8, 9]. Примерно у трети критически больных пациентов с COVID-19 развиваются тромботические осложнения — от тромбоза глубоких вен до ишемического инсульта и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) [10].

Сурфактант легких человека представляет собой многомолекулярный комплекс,

associated with massive damage of alveolar (mainly type 2) and endothelial cells, the development of hyperimmune reaction («cytokine storm»), widespread microvascular thrombosis, and multiple organ failure [1–4]. Initially, the virus penetrates the epithelial ciliated cells of the nasal cavity and replicates thereafter. Then the virus enters the epithelial cells of the respiratory tract. The most severe course of coronavirus infection is associated with active viral replication and heavy viremia, which leads to damage of mainly type 2 alveolar cells (lung stem cells) and activation of innate immunity components, causing the release of a large amount of inflammatory mediators with the development of «cytokine storm» [1, 5]. The epithelial cells of the stomach, small and large intestine having the ACE2 receptors are similarly damaged. In addition, dissemination of SARS-CoV-2 from the systemic circulation or via cribriform plate can produce brain damage. Massive damage to alveolar and endothelial cells during SARS-CoV-2 infection results in disruption of the air-blood barrier and the surfactant alveolar complex [6].

Many mechanisms of COVID-19 pathogenesis remain poorly understood, but as with other respiratory viral infections, the course and the outcome of the disease are generally determined by the direct effect of the virus on the body, individual immune response and the associated bacterial infection [7]. Infected patients may present with fever, cough, myalgia, sputum production, headache, hemoptysis, diarrhea, shortness of breath, and in some cases, acute respiratory distress syndrome (ARDS), acute heart failure, or secondary infections [8, 9]. Approximately one-third of critically ill patients with COVID-19 develop thrombotic complications, ranging from deep vein thrombosis to ischemic stroke and pulmonary embolism (PE) [10].

Human lung surfactant is a multimolecular complex, which is synthesized in the endoplasmic reticulum of type 2 alveolar cells; it consists of 90% lipids and 10% of surfactant proteins (hydrophilic SP-A, SP-D, and hydrophobic SP-B, SP-C) [11, 12]. SP-A and SP-D proteins play an important role in immune protection against bacteria, viruses and fungi, whereas SP-B and SP-C are primarily involved in regulation of surfactant biophysical properties. Club (also Clara) cell protein (CC16) is one of the immunosuppressive and anti-inflammatory proteins secreted by non-ciliary cells of bronchioles [13]. SP-A, SP-D, and CC16 are considered in the current literature as peripheral biomarkers of lung diseases such as ARDS, nosocomial pneumonia (NP), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, lung cancer, and idiopathic pulmonary fibrosis [14–17]. In our earlier studies, SP-D, SP-A, and Club cell protein were proven to be prognostic and diagnostic markers of damage to the air-blood barrier in surgical intensive care pa-

который синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме альвеолоцитов 2-го типа; на 90% состоит из липидов и на 10% из сурфактантных протеинов (гидрофильных SP-A, SP-D и гидрофобных SP-B, SP-C) [11, 12]. SP-A и SP-D белки играют важную роль в иммунной защите против бактерий, вирусов и грибов, тогда как SP-B и SP-C в первую очередь участвуют в модулировании биофизических свойств сурфактанта. Белок клеток Клара (Club Cell Protein, CC16) является одним из иммуносупрессивных и противовоспалительных белков, секретируемых нереснитчатыми клетками бронхиол [13]. SP-A, SP-D и CC16 в современной литературе рассматриваются как периферические биомаркеры таких заболеваний легких, как ОРДС, нозокомиальная пневмония (НП), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма, рак легкого, идиопатический легочный фиброз [14–17]. В наших ранних исследованиях была доказана информативность SP-D, SP-A и белка клеток Клара как прогностических и диагностических маркеров повреждения структур аэрогематического барьера у хирургических реанимационных пациентов с ОРДС и НП [18]. Получение новых знаний о кандидатных молекулярных маркерах повреждения структур аэрогематического барьера при новой коронавирусной инфекции позволит разработать алгоритмы ранней диагностики и прогнозирования исходов острой дыхательной недостаточности у реанимационных пациентов с COVID-19.

Цель исследования — оценка ассоциации молекулярных биомаркеров повреждения структур аэрогематического барьера (сурфактантные белки SP-A и SP-D и белок клеток Клара CC16) с исходом заболевания пациентов с COVID-19.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 109 человек, госпитализированных в ОРИТ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, МКЦИБ «Вороновское» и НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ с диагнозом COVID-19 в период с 27 апреля по 31 октября 2020 года. Диагноз был подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России. Для последующего анализа использовали данные об общих характеристиках стационарных пациентов, клинико-лабораторные и инструментальные данные.

Критерии включения в исследование: пациенты обоих полов в возрасте 18 лет и старше; согласие на участие в исследовании и заполнение соответствующей формы информированного согласия; отсутствие на момент включения, а также на протя-

жении с ARDS and NP [18]. The new knowledge on candidate molecular markers of air-blood barrier damage in the novel coronavirus infection would enable the development of algorithms for early diagnosis and prognostication of acute respiratory failure in intensive care patients with COVID-19.

The aim of this study is to evaluate the association of molecular biomarkers of air-blood barrier (surfactant proteins SP-A and SP-D and Club cell protein CC16) with the outcome in patients with COVID-19.

Materials and Methods

The study involved 109 patients diagnosed with COVID-19 and hospitalized in the ICU of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical Hospital, Voronovskoe Clinical Hospital, and N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine from April 27 to October 31, 2020. The diagnosis was confirmed by laboratory testing according to the provisional guidelines on prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19) of the Russian Ministry of Health. For further analysis we used general characteristics, clinical, laboratory and instrumental data of the hospitalized patients. The patients of both sexes aged 18 years and older were eligible for inclusion. The informed consent for study participation was obtained from all the patients. Other inclusion criteria were the absence of severe associated medical, immunological and surgical comorbidities and/or their complications, pregnancy throughout the study. Exclusion criteria included terminal illness, severe neurological deficits (Glasgow coma scale ≤ 8), primary and/or secondary immunodeficiency (in HIV infection — not on antiretroviral therapy), long-term use of corticosteroids, severe chronic lung disease (baseline forced expiratory volume in the first second (FEV1) less than 20 ml/kg of ideal body weight, chronic interstitial lung disease with persistent interstitial infiltration on chest radiography, documented chronic CO₂ retention > 50 mm Hg and/or chronic hypoxemia (PaO₂<55 mmHg on FiO₂=0.21), chronic restrictive, obstructive, or neuromuscular disease, chest wall disease, or pulmonary vasculitis, lung ventilation within the previous 6 months, influenza vaccination within the previous 6 months; patient's refusal.

More than half of the study participants were men (58.8%). Retrospectively, the sample was divided into two groups depending on the outcome of the ICU treatment: Group 1 consisted of survivors discharged from the ICU in a stable condition ($n=90$), Group 2 included the non-survivors ($n=19$).

The main patient characteristics are presented in Table 1.

Hypertension (HP) was more frequently observed in the non-survivors group compared to the survivors ($P=0.020$); no significant differences regarding the concomitant diabetes mellitus were found in these groups ($P=0.280$). Most study participants reported the following symptoms: fever (79.3%), cough (75.3%), weakness (88.9%), and shortness of breath (44.4%).

There were no significant differences in body mass index, symptom manifestations, oxygen saturation and

жении всего исследования тяжелых сопутствующих терапевтических, иммунологических и хирургических заболеваний и/или осложнений, беременности.

Критерии исключения: пациенты в терминальной стадии неизлечимых заболеваний; тяжелый неврологический дефицит (по шкале комы Глазго ≤ 8); первичный и/или вторичный иммунодефицит (в случае ВИЧ-инфекции — без антиретровирусной терапии); длительный прием кортикостероидов; беременность; тяжелое хроническое заболевание легких (исходный объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) менее 20 мл/кг должной массы тела; хроническое интерстициальное заболевание легких с постоянной интерстициальной инфильтрацией на рентгенограмме; документированная хроническая задержка $\text{CO}_2 > 50$ mm Hg и/или хроническая гипоксемия ($\text{PaO}_2 < 55$ mmHg при $\text{FiO}_2=0,21$); хронические рестриктивные, обструктивные, нервно-мышечные заболевания, заболевания грудной стенки или легочные васкулиты); проведение искусственной вентиляции легких на протяжении последних 6 месяцев; вакцинация от гриппа в последние 6 месяцев; отказ от участия в исследовании.

Более половины участников исследования были мужчинами (58,8%). Ретроспективно выборку разделили на две группы в зависимости от исхода лечения в ОРИТ: первую группу составили пациенты, выписанные из ОРИТ в удовлетворительном состоянии ($n=90$), вторая группа была сформирована из пациентов с летальным исходом ($n=19$).

Основные характеристики участников исследования представили в табл. 1.

В группе с летальным исходом чаще отмечали гипертоническую болезнь (ГБ) по сравнению с группой с благоприятным исходом (P -value=0,020); статистически значимые различия по наличию сахарного диабета в данных группах не выявили (P -value=0,280). Большинство участников исследования отмечали следующие симптомы: повышение температуры (79,3%), кашель (75,3%), слабость (88,9%) и одышку (44,4%).

Статистически значимых различий по индексу массы тела, проявлению симптомов, сатурации кислорода и срокам госпитализации между пациентами с благоприятным и неблагоприятным исходом не установили.

Для оценки корреляции биомаркеров повреждения структур аэрогематического барьера (SP-A, SP-D, CC16) в сыворотке крови и лабораторных данных с исходом заболевания анализ выполняли с учетом дня забора биоматериала с момента появления первых симптомов COVID-19. Таким образом, сформировали три подвыборки: с 1-е по 10-е сутки, с 11-е по 20-е сутки и после 20-и суток появления первых симптомов. Для подвыборки после 20-и суток сравнительный анализ по лабораторным показателям не проводили в связи с неполнотой данных.

Для получения сыворотки венозную кровь в пробирках с активатором свертывания и разделительным гелем (Improvacuter, Китай) центрифугировали в течение 10 минут со скоростью 2000 об/мин; сыворотку для дальнейшего анализа хранили при 20°C. Содержание молекулярных биомаркеров повреждения структур аэрогематического барьера (SP-A, SP-D, CC16) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе Alisei

hospitalization time between patients with favorable and unfavorable outcomes.

To assess the correlation of biomarkers of air-blood barrier damage (SP-A, SP-D, CC16) in serum and laboratory data with the outcome of the disease, the analysis was performed taking into account the day of biomaterial collection in relation to the time of the onset of COVID-19 symptoms. Thus, three sub-samples were created: Days 1–10, Days 11–20, and Days 20 and later after the onset. For the sub-sample Days 20 and later, comparative analysis of laboratory parameters was not performed due to incomplete data.

To obtain serum, venous blood was centrifuged for 10 minutes at 2000 rpm in tubes with a clotting activator and separating gel (Improvacuter, China); the sera were stored at -20°C for further analysis. The serum level of molecular biomarkers of air-blood barrier damage (SP-A, SP-D, CC16) was determined by the enzyme-linked immunoassay on an Alisei analyzer (Radim, Italy) using appropriate ELISA test kits (Cloud-Clone Corp., China).

Statistical analysis of the data was performed using the IBM SPSS Statistics 25.0 software package. The distribution of variables was assessed using the Shapiro–Wilk test and the Kolmogorov–Smirnov test with Lilliefors correction. The data were presented as medians and 25th and 75th percentiles. The comparative intergroup analysis was performed using the nonparametric Mann–Whitney U test and Kruskal–Wallis test to compare three or more samples; the correlation analysis was performed by calculating the Spearman correlation coefficient. The dichotomous data were analyzed using Fisher's exact F -criterion. The significance level at which the null hypothesis of no difference between the study groups was rejected was set at 0.05. Correction for multiple comparisons was performed by the Benjamini–Hochberg method (FDR, False Discovery Rate). The data were visualized using IBM SPSS Statistics 25.0 and R (<https://www.rstudio.com>) software.

Results and Discussion

The serum level of SP-A was higher in non-survivors in the Days 1–10 subsample ($P=0.009$) and CC16 was lower during Days 11–20 after the onset ($P=0.031$). No differences in serum biomarkers of air-blood barrier damage were detected at later stages of the disease. When adjusting for multiple comparisons, no significant differences were found for SP-A, SP-D, CC16 levels. The age of non-survivors was higher in Days 1–10 ($P=0.002$) and Days 11–20 ($P=0.042$) subgroups. The serum SP-A, SP-D, and CC16 levels and laboratory data differing significantly between survivors and non-survivors are presented in Table 2. Significant differences during Days 1–10 between the groups with different outcomes were found for red cell distribution width (RDW), mean corpuscular hemoglobin (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), mean platelet volume (MPV), D-dimer, blood urea nitrogen, and creatinine.

In the Days 11–20 subgroup, significant differences were obtained for lymphocyte count, neutrophil count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), RDW and lactate dehydrogenase (LDH) level.

Таблица 1. Исходные показатели госпитализированных пациентов с COVID-19.
Table 1. Baseline characteristics of hospitalized patients with COVID-19.

Parameter	Value in groups			P value
	Total patients (n=109)	Survivors (n=90)	Non-Survivors (n=19)	
Age, years (Me [25;75])	48.00 (41.00–60.00)	45.50 (40.00–55.25)	61.00 (57.00–72.00)	9E-05
Male	60/102 (58.8%)	49/84 (58.3%)	11/18 (61.1%)	1.000
Hypertension	56/108 (51.9%)	42/90 (46.6%)	14/18 (77.8%)	0.020
Diabetes mellitus	23/109 (21.1%)	17/90 (18.8%)	6/19 (33.3%)	0.208
Body mass index, kg/m ²	30.40 (26.80–34.50)	30.50 (26.75–35.25)	29.00 (26.50–32.00)	0.409
Missing, n (%)	34/109 (31.2%)	28/90 (31.1%)	6/19 (31.6%)	
Time from onset of illness to hospitalization, days	7 (5–10)	7 (5–10)	7 (5–9)	0.892
Missing, n (%)	27/109 (24.8%)	24/90 (26.7%)	3/19 (15.8%)	
Length of stay in hospital/ICU, days	15 (11–20)	15 (11–20)	16 (10–34)	0.848
SpO ₂ , ≤93%	35/79 (44.3%)	29/64 (45.3%)	6/15 (40.0%)	0.779
Missing, n (%)	30/109 (27.5%)	26/90 (28.9%)	4/19 (21.1%)	
Symptoms				
Fever	65/82 (79.3%)	52/66 (78.8%)	13/16 (81.3%)	1.000
Cough	61/81 (75.3%)	49/66 (74.2%)	12/15 (80.0%)	0.751
Sore throat	5/81 (6.2%)	4/66 (6.1%)	1/15 (6.7%)	1.000
Chest tightness or chest pain	8/81 (9.9%)	8/66 (12.1%)	0/15 (0%)	0.340
Fatigue	72/81 (88.9%)	58/66 (87.9%)	14/15 (93.3%)	1.000
Chills	12/81 (14.8%)	11/66 (16.7%)	1/15 (6.7%)	0.449
Dyspnea	36/81 (44.4%)	27/66 (40.9%)	9/15 (6.0%)	0.251
Myalgia	12/81 (14.8%)	11/66 (16.7%)	1/15 (6.7%)	0.449
Vomiting or nausea	3/81 (3.7%)	3/66 (4.5%)	0/15 (0%)	1.000
Diarrhea	9/81 (11.1%)	7/66 (10.6%)	2/15 (13.3%)	0.670
Headache	12/81 (14.8%)	10/66 (15.2%)	2/15 (13.3%)	1.000
Loss of smell or taste	21/81 (25.9%)	18/66 (27.3%)	3/15 (20.0%)	0.748
CT stage				
0–1	43/109 (39.4%)	38/90 (42.2%)	5/19 (26.3%)	0.048
2	38/109 (34.9%)	33/90 (36.7%)	5/19 (26.3%)	
3	14/109 (12.8%)	11/90 (12.2%)	3/19 (15.8%)	
4	14/109 (12.8%)	8/90 (8.9%)	6/19 (31.6%)	
ILV	17/95 (17.9%)	0/76 (0%)	17/17 (100.0%)	
Missing, n (%)	14/109 (12.8%)	14/90 (15.6%)	2/19 (10.5%)	
Antibacterial therapy				
Macrolide	20/79 (25.3%)	19/64 (29.7%)	1/15 (6.7%)	0.098
Fluoroquinolone	35/79 (44.3%)	29/64 (45.3%)	6/15 (40.0%)	0.779
Penicillin with beta-lactamase inhibitor	6/79 (7.6%)	3/64 (4.7%)	3/15 (20.0%)	0.079
Third generation cephalosporin	16/79 (20.2%)	10/64 (15.6%)	6/15 (40.0%)	0.067
Fourth generation cephalosporin	8/79 (10.1%)	4/64 (6.3%)	4/15 (26.7%)	0.038
Glycopeptide	8/79 (10.1%)	6/64 (9.4%)	2/15 (13.3%)	0.643
Carbapenem	3/79 (3.8%)	2/64 (3.1%)	1/15 (6.7%)	0.473
Lincosamide	4/79 (5.1%)	1/64 (1.6%)	3/15 (20.0%)	0.020
Aminoglycoside	1/79 (1.3%)	0/64 (0%)	1/15 (6.7%)	0.190
Glycylcycline	2/79 (2.5%)	0/64 (0%)	2/15 (13.3%)	0.034
Missing, n (%)	30/109 (27.5%)	26/90 (28.9%)	4/19 (21.1%)	

Note. The data are presented as the median and interquartile range (25–75th percentiles) or as a percentage (n of N, %), where N is the total number of patients with available data. P-values comparing survivors and non-survivors were obtained from two-sided Fisher exact test, or Mann–Whitney U test. Significant differences between survivors and non-survivors are in bold. CT — chest computed tomography; ILV — invasive lung ventilation.

Примечание. Для табл. 1–3: parameter — показатель; total patients — все пациенты; survivors — выписанные; non-survivors — умершие; value — значение; age, years — возраст, лет; male — мужской пол; missing — нет данных; time from onset of illness to hospitalization, days — время от начала заболевания до госпитализации, дни; length of stay in hospital/ICU — количество дней в стационаре/ОРИТ; fever — лихорадка; cough — кашель; sore throat — боль в горле; chest tightness or chest pain — стеснение или боль в грудной клетке; fatigue — повышенная утомляемость; chills — озноб; dyspnea — одышка; myalgia — боль в мышцах; vomiting or nausea — тошнота или рвота; headache — головная боль; loss of smell or taste — потеря чувства запаха или вкуса; CT stage — стадия заболевания по данным компьютерной томографии грудной клетки; ILV — искусственная вентиляция легких; macrolide — макролид; fluoroquinolone — фторхинолон; penicillin with beta-lactamase inhibitor — «защищенный» пенициллин; third/ fourth generation cephalosporin — цефалоспорины 3-го/ 4-го поколения; glycopeptide — гликопептид; carbapenem — карбапенем; lincosamide — линкозамид; aminoglycoside — аминогликозид; glycylcycline — глицилциклин. Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала (25–75-е процентиля) или в виде процентной доли (n от N в %), где N — общее число пациентов, для которых были получены данные. Показатели значимости (p) различий между выписанными и умершими пациентами были получены с помощью двустороннего точного теста Фишера или теста Манна–Уитни. Значимые результаты выделены жирным шрифтом.

(Radim, Италия) с использованием соответствующих тест-систем ELISA (Cloud-Clone Corp., Китай).

Статистический анализ данных осуществляли с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 25.0. Оценку характера распределения количественных признаков проводили при помощи критерия Шапиро–Уилка и критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лилиефорса. Данные представили в виде медианы и 25- и 75-й процентилей. Сравнительный межгрупповой анализ проводили с помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни и критерия Краскела–Уоллиса для сравнения трех или более выборок, корреляционный анализ выполняли путем вычисления коэффициента корреляции Спирмана. Анализ дихотомических данных производили с помощью точного *F*-критерия Фишера. Уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между изучаемыми группами, принимали равным 0,05. Поправку на множественность сравнений выполняли методом Бенджамини–Хохберга (FDR, False Discovery Rate). Визуализацию данных осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 25.0 и R (<https://www.rstudio.com>).

Результаты и обсуждение

Содержание SP-A в сыворотке крови было выше среди пациентов с неблагоприятным исходом в подвыборке с 1-е по 10-е сутки (P -value=0,009) и CC16 — ниже с 11-е по 20-е сутки появления первых симптомов (P -value=0,031). Различий по биомаркерам повреждения структур аэрогематического барьера в сыворотке крови на более поздних сроках заболевания не обнаружили. При поправке на множественность сравнений статистически значимых различий для SP-A, SP-D, CC16 не выявили. Возраст пациентов с неблагоприятным исходом был выше в подгруппах с 1-е по 10-е сутки (P -value=0,002) и с 11-е по 20-е сутки (P -value=0,042). В табл. 2 представили значения SP-A, SP-D, CC16 в сыворотке крови и лабораторные данные, для которых выявили статистически значимые различия при сравнении пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом. Значимые различия с 1-е по 10-е сутки в зависимости от исхода обнаружили для распределения эритроцитов по величине (RDW), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC), среднего объема тромбоцитов (MPV), D-димера, мочевины и креатинина.

В подвыборке с 11-е по 20-е сутки статистически значимые результаты получили для лимфоцитов, нейтрофилов, соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), RDW и лактатдегидрогеназы (LDH).

Концентрация SP-A и CC16 в сыворотке крови увеличивалась в течение заболевания у пациентов с благоприятным исходом (критерий

The serum levels of SP-A and CC16 increased during the course of the disease in patients with a favorable outcome (Kruskal–Wallis test) (fig. 1), no differences were found among non-survivors (data not shown). The linear regression analysis revealed no correlation between the studied biomarkers and patient age (SP-A: $R^2=0.026$, $P=0.046$; SP-D: $R^2=0.009$, $P=0.976$; CC16: $R^2=0.004$, $P=0.231$).

Correlation analysis was performed for SP-A, SP-D, and CC16, clinical and laboratory data in the groups with favorable and unfavorable outcomes (table 3, fig. 2). For the biomarkers studied, a positive correlation was found; the highest one was observed between SP-A and CC16 (Spearman's $\rho=0.721$, $P=1.060E-15$) in the survivors group. We also observed a high correlation between SP-D and alpha-amylase levels (Spearman's $\rho=0.815$, $\rho=3.838E-04$) in survivors and a negative correlation between SP-D and RDW (Spearman's $\rho=-0.712$, $P=0.002$) in non-survivors (Table 3).

For survivors, well expected correlations were found: The highest positive correlations in laboratory data were found between hemoglobin and hematocrit (Spearman's $\rho=0.961$, $P=1.314E-37$), basophil and eosinophil counts (Spearman's $\rho=0.954$, $P=2.725E-35$), white blood cell count and neutrophil count (Spearman's $\rho=0.946$, $P=2.089E-43$), neutrophil count and neutrophil to lymphocyte ratio (Spearman's $\rho=0.862$, $P=7.740E-27$) and a negative correlation between D-dimer and eosinophils (Spearman's $\rho=-0.789$, $P=1.296E-05$), D-dimer and basophils (Spearman's $\rho=-0.760$, $P=4.017E-05$), creatine kinase and mean red blood cell volume (Spearman's $\rho=-0.766$, $P=0.010$). ARDS correlated consistently with platelet count (Spearman's $\rho=0.304$, $P=0.048$), CT severity on admission (Spearman's $\rho=0.381$, $P=0.011$), and creatine kinase (Spearman's $\rho=0.791$, $P=0.034$). A total of 140 positive correlations with a mean correlation coefficient of 0.455 (0.235 to 0.961) and 67 negative correlations with a mean correlation coefficient of -0.443 (-0.223 to -0.789) were found for the survivors.

Several clinically irrelevant correlations were found in the non-survivors group. The highest positive correlations were found for white blood cell and neutrophil counts (Spearman's $\rho=0.994$, $P=6.540E-15$), basophil and eosinophil counts (Spearman's $\rho=0.975$, $P=1.672E-10$) and hemoglobin and glucose (Spearman's $\rho=0.941$, $P=0.005$), as well as the negative correlation between D-dimer and mean erythrocyte hemoglobin concentration (Spearman's $\rho=-0.900$, $P=0.037$), creatinine level and platelets (Spearman's $\rho=-0.790$, $P=0.002$), albumin and aspartate aminotransferase (Spearman's $\rho=-0.786$, $P=0.036$). A total of 36 positive correlations with a mean correlation coefficient of 0.712 (0.502 to 0.994) and 34 negative correlations with a mean correlation coefficient of -0.667 (-0.500 to

Таблица 2. Сравнение содержания SP-A, SP-D и CC16 в сыворотке и значимых лабораторных данных в группах выписанных и умерших пациентов с COVID-19.**Table 2. Comparison of serum SP-A, SP-D and CC16 levels and significant laboratory findings between survivor and non-survivor COVID-19 patients.**

Days 1–10 from the onset			
Parameter	Survivors (n=23)	Non-Survivors (n=7)	P value
SP-A, pg/ml	125.36 (78.42–140.52)	244.63 (175.15–321.52)	0.009
SP-D, ng/ml	5.10 (2.30–13.40)	5.30 (2.10–16.80)	0.404
CC16, ng/ml	2.50 (1.90–4.30)	5.20 (2.80–11.70)	0.066
Age, years	48.00 (41.00–52.00)	71.00 (57.00–84.00)	0.002
Red blood cell distribution width (RDW), %	12.22 (11.83–13.00)	13.00 (12.80–16.00)	0.020
Mean corpuscular hemoglobin (MCH), pg	30.40 (29.00–31.30)	29.00 (28.00–30.00)	0.028
Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), g/l	337.00 (329.00–343.00)	318.00 (314.00–329.00)	0.002
Mean platelet volume (MPV), fL	10.00 (8.83–10.70)	11.00 (10.00–12.00)	0.048
D-dimer, mg/l	442.00 (0.46–946.00)	3150.00 (870.75–16992.25)	0.049
Blood urea nitrogen, mmol/l	5.85 (4.99–7.35)	15.05 (12.25–20.78)	0.013
Creatinine, mmol/l	92.00 (78.27–118.33)	118.00 (110.00–173.00)	0.035
Days 11–20 from the onset			
Parameter	Survivors (n=59)	Non-Survivors (n=7)	P value
SP-A (pg/ml)	141.25 (102.11–223.05)	78.12 (62.51–177.52)	0.265
SP-D (ng/ml)	5.70 (2.20–16.70)	2.30 (1.10–20.10)	0.539
CC16 (ng/ml)	4.30 (2.70–6.30)	2.40 (1.40–4.10)	0.031
Age, years	45.00 (40.00–55.00)	60.00 (46.00–67.00)	0.042
Lymphocyte count, $\times 10^9/l$	1.28 (1.00–2.03)	1.00 (0.88–1.00)	0.034
Lymphocytes, %	25.95 (12.98–37.70)	8.20 (4.65–15.55)	0.005
Neutrophils, %	67.00 (46.50–79.95)	85.25 (75.95–90.25)	0.01
Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)	2.36 (1.19–5.59)	10.88 (5.67–20.31)	0.004
Red blood cell distribution width (RDW), %	12.30 (11.32–13.00)	13.45 (12.63–15.33)	0.041
Lactate dehydrogenase (LDH), U/l	553.50 (231.00–791.00)	1096.00 (862.75–1299.00)	0.009
Day 21 from the onset and later			
Parameter	Survivors (n=8)	Non-Survivors (n=5)	P value
SP-A (pg/ml)	184.51 (134.18–255.13)	324.15 (138.65–479.55)	0.223
SP-D (ng/ml)	17.70 (2.15–31.5)	23.10 (9.95–28.55)	0.808
CC16 (ng/ml)	5.10 (4.10–8.10)	4.30 (3.15–14.35)	0.935
Age, years	44.00 (39.00–71.00)	61.00 (43.50–69.00)	0.808

Note. For Table 2, 3: the data are presented as median and interquartile range (25–75th percentiles). *P* values comparing survivors and non-survivors were obtained from Mann–Whitney *U* test.

Примечание. Для табл. 2, рис. 1: days — дни; from the onset — от начала клинических проявлений; and later — и позднее; red blood cell distribution width (RDW) — распределение эритроцитов по величине; mean corpuscular hemoglobin (MCH)/(MCHC) — среднее содержание/концентрация гемоглобина в эритроците; mean platelet volume (MPV), fL — средний объем тромбоцита, фл; Blood urea nitrogen — мочевины крови; ratio — соотношение. В табл. 2, 3 данные представили в виде медианы и межквартильного интервала (25–75-е процентиля). Показатели значимости (*p*) различий между выписанными и умершими пациентами были получены с помощью теста Манна–Уитни.

рий Краскала–Уоллиса) (рис. 1), среди умерших пациентов различия не обнаружили (данные не представлены). Линейный регрессионный анализ не выявил зависимости значений исследуемых биомаркеров от возраста пациентов (SP-A: $R^2=0,026$, $P=0,046$; SP-D: $R^2=0,009$, $P=0,976$; CC16: $R^2=0,004$, $P=0,231$).

Для SP-A, SP-D и CC16, клинических и лабораторных данных выполнили корреляционный анализ в группах с благоприятным и неблагоприятным исходом (табл. 3, рис. 2). Для изучаемых биомаркеров обнаружили положительную корреляцию между собой, самая высокая связь наблюдалась между SP-A и CC16 (Spearman's $\rho=0,721$, $P=1,060E-15$) в группе выживших пациентов. Также зарегистрировали высокую корреляцию между SP-D и альфа-амилазой (Spearman's $\rho=0,815$, $P=3,838E-04$) среди выживших и отрицательную корреляцию между SP-D и RDW (Spearman's $\rho=-0,712$, $P=0,002$) среди умерших пациентов (табл. 3).

-0.900) were found in non-survivors. The detailed data of the correlation analysis are presented in fig. 2.

The search for sensitive and specific markers to predict the severity and outcome of the disease is important to improve the quality of patient care and reduce mortality in critically ill COVID-19 patients. Age, comorbidities, immune response, radiological and laboratory data individually or combined can predict adverse outcomes [19]. Currently, D-dimer, interleukin 6 (IL-6), albumin, lactate dehydrogenase, fibrinogen, ferritin, C-reactive protein levels, white blood cell, lymphocyte, platelet counts, and prothrombin time are considered as biomarkers of COVID-19 course and outcome [20–23]. Age and sex are generally recognized risk factors for unfavorable COVID-19 outcomes. In a study of more than 17 million people with COVID-19 in the United Kingdom, increasing age was strongly associated with mortality: people aged 80 years or older had more than a twenty-fold increase in risk compared to those aged 50–59 years.

Для пациентов с благоприятным исходом установили вполне ожидаемые корреляции: самую высокую положительную корреляцию по лабораторным данным выявили между гемоглобином и гематокритом (Spearman's $\rho=0,961$, $P=1,314E-37$), числом базофилов и эозинофилов (Spearman's $\rho=0,954$, $P=2,725E-35$), числом лейкоцитов и нейтрофилов (Spearman's $\rho=0,946$, $P=2,089E-43$), числом нейтрофилов и соотношением нейтрофилов к лимфоцитам (Spearman's $\rho=0,862$, $P=7,740E-27$) и отрицательную связь между D-димером и эозинофилами (Spearman's $\rho=-0,789$, $P=1,296E-05$), D-димером и базофилами (Spearman's $\rho=-0,760$, $P=4,017E-05$), креатинкиназой и средним объемом эритроцитов (Spearman's $\rho=-0,766$, $P=0,010$). Наличие у пациентов ОРДС закономерно коррелировало с количеством тромбоцитов (Spearman's $\rho=0,304$, $P=0,048$), КТ при поступлении (Spearman's $\rho=0,381$, $P=0,011$) и креатинкиназой (Spearman's $\rho=0,791$, $P=0,034$). Всего для выживших пациентов выявили 140 положительных корреляций со средним коэффициентом 0,455 (0,235–0,961) и 67 отрицательных со средним коэффициентом -0,443 (-0,223–-0,789).

В группе с летальным исходом обнаружили ряд клинически не значимых корреляций: самая высокая положительная корреляция отмечалась для лейкоцитов и нейтрофилов (Spearman's $\rho=0,994$, $P=6,540E-15$), базофилов и эозинофилов (Spearman's $\rho=0,975$, $P=1,672E-10$) и гемоглобина и глюкозы (Spearman's

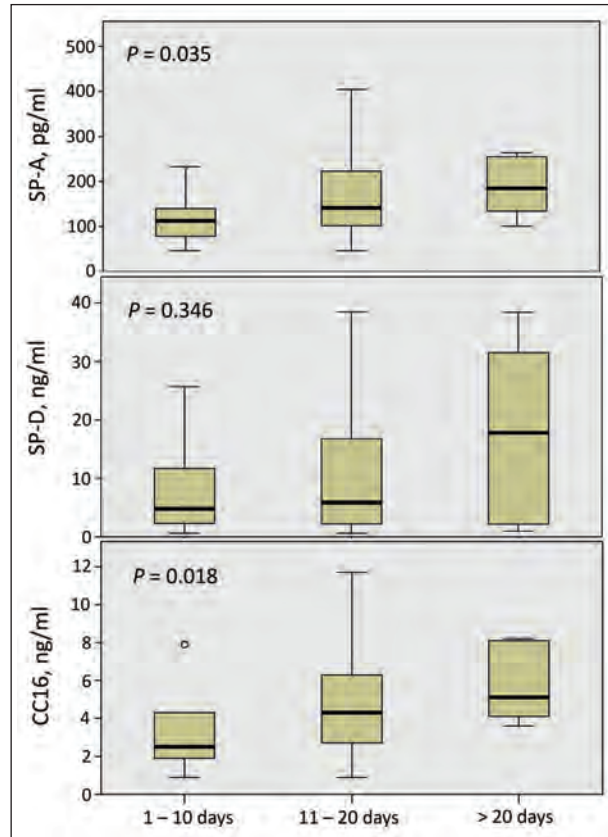


Рис. 1. Содержание SP-A, SP-D and CC16 в сыворотке пациентов с COVID-19, выписанных в удовлетворительном состоянии (тест Краскела–Уоллиса, $n=90$).

Fig. 1. Serum SP-A, SP-D and CC16 levels in survivor COVID-19 patients (Kruskal–Wallis test, $n=90$).

Таблица 3. Корреляция содержания SP-A, SP-D и CC16 в сыворотке и значимых лабораторных данных у выписанных из ОРИТ и умерших пациентов с COVID-19.

Table 3. Correlation of serum SP-A, SP-D and CC16 levels and significant laboratory findings in survivor and non-survivor COVID-19 patients.

SP-A, SP-D or CC16	Parameter	Survivors		Non-Survivors	
		Spearman's ρ	P-value	Spearman's ρ	P-value
SP-A	SP-D	0.417	4.401E-05	0.651	0.003
	CC16	0.721	1.060E-15	0.514	0.024
	MCH	0.344	0.006	—	—
	MCV	0.361	0.003	—	—
	Monocytes	0.236	0.027	—	—
SP-D	SP-A	0.417	4.401E-05	0.651	0.003
	CC16	0.347	8.184E-04	—	—
	Alpha-amylase	0.815	3.838E-04	—	—
	Monocytes	0.284	0.007	—	—
	MCV	—	—	0.62	0.010
	RDW	—	—	-0.712	0.002
	LDH	—	—	—	—
CC16	SP-A	0.721	1.060E-15	0.514	0.024
	SP-D	0.347	8.184E-04	—	—
	ALT	0.235	0.045	—	—
	Bilirubin	0.236	0.048	—	—
	D-dimer	-0.387	0.018	—	—
	LDH	-0.276	0.031	—	—
	MCH	0.316	0.012	—	—
	MCV	0.301	0.016	—	—

Note. MCV — mean corpuscular volume.

Примечание. Для табл.3, рис. 2: MCV — средний объем эритроцита. Расшифровку остальных сокращений см. в примечании к табл. 2.

$\rho=0,941$, $P=0,005$) и отрицательная связь между D-димером и средней концентрацией гемоглобина в эритроцитах (Spearman's $\rho=-0,900$, $P=0,037$), креатинином и тромбоцитами (Spearman's $\rho=-0,790$, $P=0,002$), альбумином и аспаратаминотрансферазой (Spearman's $\rho=-0,786$, $P=0,036$). Всего для пациентов с неблагоприятным исходом установили 36 положительных корреляций со средним коэффициентом 0,712 (0,502–0,994) и 34 отрицательных со средним коэффициентом -0,667 (-0,500–-0,900). Подробные результаты корреляционного анализа представили на рис. 2.

Для повышения качества лечения пациентов и снижения смертности пациентов в с COVID-19 в критическом состоянии важен поиск чувствительных и специфичных маркеров прогнозирования тяжести течения и исхода заболевания. Возраст, сопутствующие заболевания, иммунный ответ, рентгенологические и лабораторные данные индивидуально или в комплексе могут предсказывать неблагоприятные исходы [19]. В настоящее время в качестве биомаркеров тяжести течения и исхода COVID-19 рассматривают D-димер, интерлейкин 6 (IL-6), альбумин, лактатдегидрогеназу, фибриноген, ферритин, С-реактивный белок, количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, протромбиновое время [20–23]. Возраст и пол являются общепризнанными факторами риска тяжелых исходов COVID-19. При обследовании более 17 миллионов человек с COVID-19 в Великобритании отмечалось, что увеличение возраста было тесно связано с риском летального исхода: люди в возрасте 80 лет и старше имели более чем двадцатикратное увеличение риска по сравнению с людьми в возрасте 50–59 лет. Мужчины имели в 1,59 раза более высокий риск летального исхода, чем женщины [24].

В нашем исследовании выявили различия по возрасту между пациентами с благоприятным и неблагоприятным исходами (45,50 лет против 61,00 лет, соответственно), но не по половой принадлежности. Среди пациентов с летальным исходом с 1-е по 10-е сутки установили более высокие значения для RDW, MPV, D-димера, мочевины и креатинина и более низкие — для MCH, MCHC, в то время как с 11-е по 20-е сутки — более высокие значения для нейтрофилов (%), NLR, RDW, LDH и более низкие для лимфоцитов.

В многоцентровом исследовании было показано, что повышенные значения RDW к моменту госпитализации и увеличение RDW в период лечения повышали риск летального исхода пациентов с COVID-19 [25]. Также была выявлена корреляция отношения среднего объема тромбоцитов к количеству тромбоцитов

Men had a 1.59-fold higher risk of mortality than women [24]. Our study found differences in age between patients with favorable and unfavorable outcomes (45.50 years versus 61.00 years, respectively), but not in sex. Among non-survivors, we found higher RDW, MPV, D-dimer, urea, and creatinine values and lower MCH, MCHC values from days 1 to 10. In contrast, from days 11 to 20, we found higher values for neutrophils (%), NLR, RDW, LDH and lower values for lymphocytes. A multicenter study showed that elevated RDW values at the time of admission and during the treatment period associated with a higher risk of death in patients with COVID-19 [25]. A correlation between the ratio of mean platelet volume to platelet count and the severity of COVID-19 has also been found [26]. Elevated D-dimer level correlates with both disease severity and outcome in COVID-19 [27, 28]. A multivariate analysis of data from 245 patients with COVID-19 with an inpatient mortality rate of 13.47% showed that the risk of death was 8% higher with each unit of NLR increased [29]. Several studies have suggested the correlation of increased NLR with the disease severity and outcome of COVID-19 [30–32]. According to a Russian study, the mid-regional pro-adrenomedullin has a better prognostic value in pneumonia in COVID-19 compared to procalcitonin, oxygen saturation, and NEWS score [33]. Bertsimas D. et al. developed an application to predict COVID-19 mortality risk based on clinical and laboratory data; the system was validated on three independent samples. A total of 19 indicators were included, the key ones being age, decreased oxygen saturation ($\leq 93\%$), elevated C-reactive protein (≥ 130 mg/L), blood urea nitrogen (≥ 18 mg/dL), and blood creatinine (≥ 1.2 mg/dL). Currently, this application exists in an online format and is used in clinical practice [34]. In the paper by Ghayda R.A. and colleagues, a correlation analysis of clinical and laboratory parameters in COVID-19 was performed. According to the study results, the strongest positive correlation was for chills with chest tightness, neutrophil, lymphocyte, and platelet count, D-dimer and CRP; lung lesions correlated with increased CRP level, and white blood cell count with platelet count, shortness of breath, and neutrophil count [35].

We studied the serum levels of candidate molecular biomarkers of blood-brain barrier damage SP-A, SP-D and CC16 as potential biomarkers of treatment outcome prognostication in COVID-19. These candidate biomarkers have advantages over the above-described ones since they associate with pathophysiological processes in the lungs during COVID-19. Elevated SP-A level from day 1 to day 10 and decreased CC16 level from day 11 to day 20 of the disease onset were noted in intensive care patients who did not survive compared to those discharged from ICU in a stable condition, while no

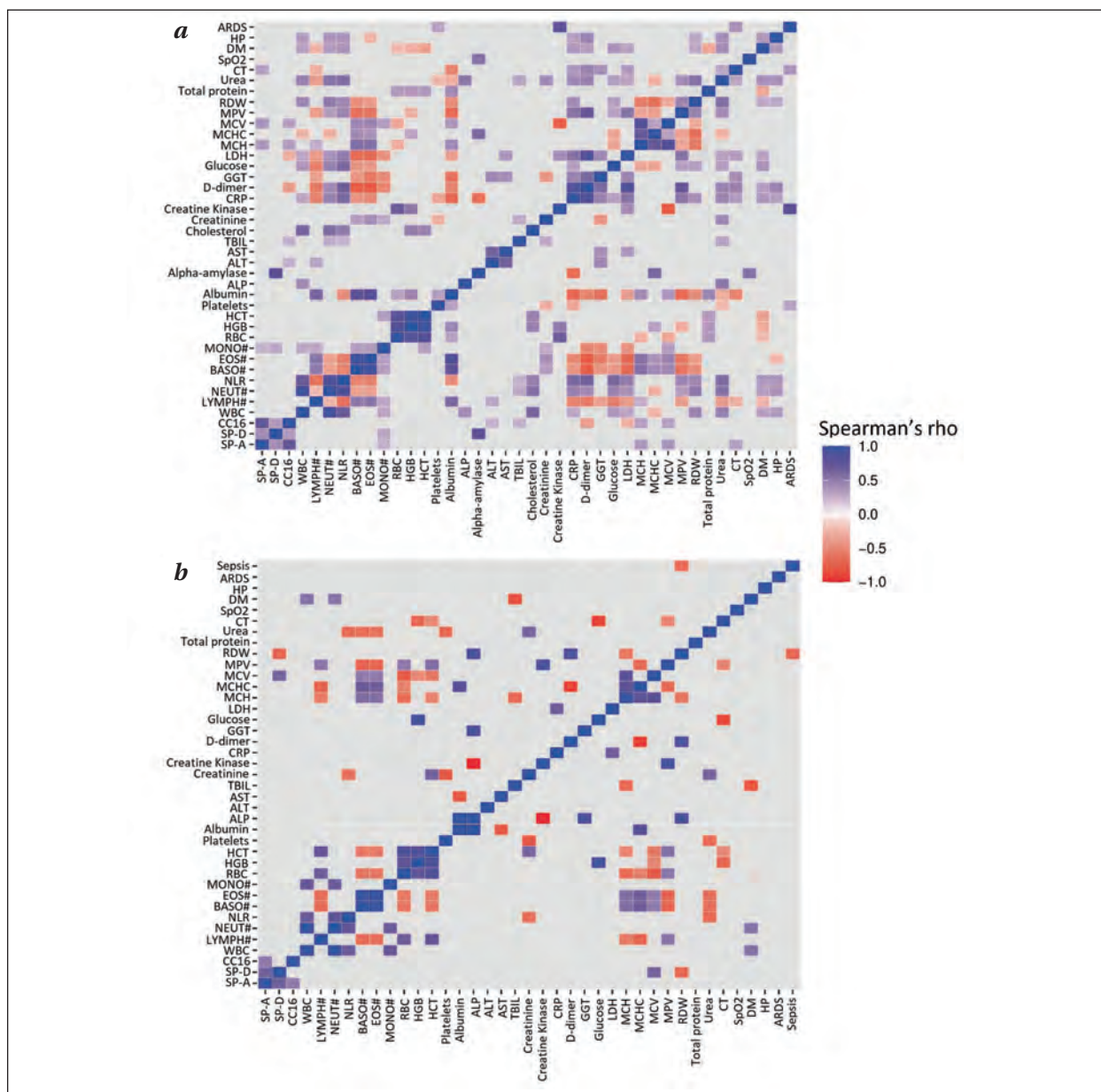


Рис. 2. Значимые корреляции между содержанием SP-A, SP-D и CC16, клиническими и лабораторными данными выписанных и умерших пациентов с COVID-19.

Fig. 2. Significant correlations among SP-A, SP-D and CC16 levels, clinical characteristics and laboratory findings in survivor and non-survivor COVID-19 patients.

Note. *a* — correlation plot for survivor patients; *b* — correlation plot for non-survivor patients. Abbreviations: ALP — alkaline phosphatase; ALT — alanine aminotransferase; ARDS — acute respiratory distress syndrome; AST — aspartate aminotransferase; BASO# — basophils; CC16 — Club cell protein 16; CRP — C-reactive protein; CT — chest computed tomography; DM — diabetes mellitus; EOS# — eosinophils; GGT — gamma-glutamyl transferase; HGB — hemoglobin; HCT — hematocrit; HP — hypertension; LDH — lactate dehydrogenase; LYMPH# — lymphocytes; MCH — mean corpuscular hemoglobin; MCHC — mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV — mean corpuscular volume; MONO# — monocytes; MPV — mean platelet volume; NEUT# — neutrophils; NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio; RBC — red blood cells; RDW — red cell distribution width; SP-A — surfactant protein A; SP-D — surfactant protein D; SpO₂ — peripheral oxygen saturation; TBIL — total bilirubin; WBC — white blood cells.

Примечание. *a* — график корреляций у выписанных пациентов; *b* — график корреляций у умерших пациентов. Сокращения: ALP — щелочная фосфатаза; ALT — аланинаминотрансфераза; ARDS — острый респираторный дистресс-синдром; AST — аспаратаминотрансфераза; BASO# — базофилы; CC16 — белок клеток Клара 16; CRP — C-реактивный белок; CT — компьютерная томография грудной клетки; DM — сахарный диабет; EOS# — эозинофилы; GGT — гамма-глутамилтрансфераза; HGB — гемоглобин; HCT — гематокрит; HP — артериальная гипертензия; LDH — лактатдегидрогеназа; ЛИМФ# — лимфоциты; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; MCV — средний объем эритроцита; MONO# — моноциты; MPV — средний объем тромбоцита; NEUT# — нейтрофилы; NLR — соотношение нейтрофилов с лейкоцитами; RBC — эритроциты; RDW — распределение эритроцитов по величине; SP-A — сурфактантный белок А; SP-D — сурфактантный белок D; SpO₂ — сатурация кислородом периферической крови; TBIL — общий билирубин; WBC — лейкоциты; platelets — тромбоциты; urea — мочевина; total protein — общий белок; Spearman's rho — коэффициент корреляции Спирмена.

с тяжестью течения COVID-19 [26]. Повышенный уровень D-димера коррелирует как с тяжестью течения, так и с исходом при COVID-19 [27, 28]. Многофакторный анализ данных 245 пациентов с COVID-19 с показателем госпитальной летальности 13,47% показал, что риск внутрибольничной смерти на 8% выше при увеличении NLR на каждую единицу [29]. Корреляция повышенного значения NLR с тяжестью течения и исходом COVID-19 отражена в ряде исследований [30–32]. По результатам исследования отечественных коллег среднерегионарный проадреномедуллин как предиктор летального исхода по сравнению с прокальцитонином, показателем насыщения гемоглобина кислородом и оценкой по шкале NEWS обладает наибольшей прогностической ценностью при пневмонии на фоне COVID-19 [33]. D. Bertsimas с коллегами разработали приложение для прогнозирования риска летального исхода при COVID-19 по клиническим и лабораторным данным, тест-система была валидирована на трех независимых выборках. Всего было включено 19 показателей, ключевыми из которых явились возраст, снижение сатурации кислородом ($\leq 93\%$), повышенный уровень С-реактивного белка (≥ 130 мг/л), азота мочевины крови (≥ 18 мг/дл) и креатинина крови ($\geq 1,2$ мг/дл). В настоящее время данное приложение существует в онлайн формате и используется в клинической практике [34]. В работе R.A. Ghayda с коллегами был выполнен корреляционный анализ клинических и лабораторных характеристик при COVID-19. По результатам данного исследования самая сильная положительная корреляция была характерна для озноба с ощущением тесноты в грудной клетке, количеством нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, D-димером и СРБ; поражение легких коррелировало с повышением уровня СРБ, а количество лейкоцитов — с количеством тромбоцитов, одышкой и количеством нейтрофилов [35].

Мы изучили кандидатные молекулярные биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера SP-A, SP-D и CC16 в сыворотке крови как потенциальные биомаркеры оценки исхода лечения при COVID-19. Преимуществами данных кандидатных биомаркеров по сравнению с вышеописанными является их связь с патофизиологическими процессами в легких при COVID-19. У реанимационных пациентов с летальным исходом по сравнению с пациентами, выписанными из ОРИТ в удовлетворительном состоянии, отметили повышенную концентрацию SP-A с 1 по 10 сутки и сниженную CC16 с 11 по 20 сутки появления первых симптомов, для SP-D статистически значимых корреляций с исходом COVID-19 не

significant correlations with COVID-19 outcome were found for SP-D. Increased SP-A level in non-survivors probably reflects greater damage to the air-blood barrier, while decreased CC16 level could theoretically be associated with inhibition of the synthetic activity of Club cells in COVID-19. Patients with a favorable outcome were found to have increased serum SP-A and CC16 levels during the course of the disease. No age-related differences were found for SP-A, SP-D and CC16.

SP-A and SP-D are members of the collectin family (collagen-containing C-type lectins) related to soluble pattern-recognizing receptors. These surfactant proteins have a collagen-like terminal N-domain and a lectin terminal C-domain capable of Ca^{2+} -dependent attachment to the surface of microbial membranes [11]. SP-A and SP-D are produced mainly in the lungs and participate in the cascade of innate and acquired immunity reactions in the early defense against bacteria, viruses and fungi. SP-A and SP-D take part in the activation of the complement pathway, opsonization and aggregation of pathogens, increased expression of surface receptors responsible for pathogen recognition and phagocytosis, and act as inducers of systemic inflammation triggering the cytokine reaction cascade [36]. Increased serum SP-A and SP-D levels are observed in severe community-acquired pneumonia than non-severe disease patients without bronchopulmonary diseases [37]. Elevated SP-A and SP-D levels are also a sensitive and specific prognostic biomarker of ARDS development and death in ARDS [38–41]. Direct interaction of SP-A and SP-D with some viruses leads to virus neutralization and enhancement of phagocytosis. SP-A and SP-D bind to hemagglutinin of the influenza A virus, suppressing its activity, while SP-D also reduces neuraminidase activity [12, 42, 43]. SP-A can increase viral clearance, suppress inflammation after adenovirus infection, and promote SP-A-mediated phagocytosis of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) by alveolar macrophages [44, 45]. These collectins also bind to glycoproteins of such viruses as human immunodeficiency virus (HIV), respiratory syncytial virus (RSV) and SARS coronavirus [12]. CC16 has antioxidant and anti-inflammatory properties. In vitro, this protein has been shown to modulate the production and activity of various mediators of the inflammatory response, including phospholipase A2, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha. CC16 deficiency is associated with increased lung susceptibility to viral infections and oxidative stress. CC16 is also of great interest as a peripheral biomarker to detect Club cell damage and increased epithelial permeability in various acute and chronic lung conditions [46]. An increase of CC16 in serum has been observed in ARDS developed in patients with ventilator-associated pneumonia [47]. In ICU patients, CC16 level corre-

выявили. Повышенное содержание SP-A у умерших пациентов с COVID-19 отражает, вероятно, большую степень повреждения структур аэрогематического барьера, а снижение содержания CC16 может быть теоретически связан с угнетением синтетической активности клеток Клара при COVID-19. У пациентов с благоприятным исходом установили увеличение концентрации SP-A и CC16 в сыворотке крови в течение заболевания. Различий в зависимости от возраста для SP-A, SP-D и CC16 не обнаружили.

SP-A и SP-D являются членами семейства коллектинов (коллагенсодержащие лектины С-типа), относящихся к растворимым паттерн-распознающим рецепторам. Данные сурфактантные белки имеют коллагеноподобный терминальный N-домен и лектиновый терминальный С-домен, способный Ca^{2+} -зависимым образом прикрепляться к поверхности мембран микроорганизмов [11]. SP-A и SP-D продуцируются главным образом в легких и участвуют в каскаде реакций врожденного и приобретенного иммунитета в ранней защите против бактерий, вирусов и грибов. SP-A и SP-D принимают участие в активации пути комплемента, опсонизации и агрегации патогенных микроорганизмов, повышении экспрессии поверхностных рецепторов, отвечающих за распознавание патогенов и фагоцитоз, и выступают в качестве индукторов системного воспаления, приводя к каскаду цитокиновых реакций [36]. Увеличение уровня SP-A и SP-D в сыворотке крови отмечается при тяжелой внебольничной пневмонии по сравнению с не тяжелой формой и отсутствием бронхолегочных заболеваний [37]. Повышенный уровень SP-A и SP-D также является чувствительным и специфичным прогностическим биомаркером развития ОРДС и летального исхода при ОРДС [38–41]. Прямое взаимодействие SP-A и SP-D с рядом вирусов приводит к нейтрализации вируса и усилению фагоцитоза. SP-A и SP-D связываются с гемагглютинином вируса гриппа А, подавляя его активность, в то время как SP-D также снижает активность нейраминидазы [12, 42, 43]. SP-A способен увеличивать клиренс вируса и подавлять воспаление после аденовирусной инфекции и приводить к SP-A-опосредованному фагоцитозу вируса простого герпеса первого типа (HSV-1) альвеолярными макрофагами [44, 45]. Данные коллектины также связываются с гликопротеинами вирусов, включая вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и коронавирус SARS [12]. CC16 обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. *In vitro* было показано, что данный белок модулирует

lated with ARDS severity and disease outcome [14, 48]. Elevated CC16 levels were also observed in children with RSV or influenza [49]. There is evidence that SP-D recognizes the spike glycoprotein of SARS coronavirus and can activate macrophages [50]. B.Kerget and colleagues studied the relationship of serum IL-6 and SP-D levels with the course and prognosis of COVID-19. According to the study, patients with ARDS had significantly higher levels of IL-6 and SP-D compared to those without ARDS. Both biomarkers were also higher in non-survivors at the time of admission compared with survivors [51]. SP-A and CC16, according to our knowledge, have not been previously studied in the context of COVID-19.

Conclusion

Our results show that surfactant protein SP-A and Club cell protein CC16 are associated with mortality from COVID-19. To validate the results with a view of using SP-A and CC16 as diagnostic biomarkers, a study on a larger sample size with assessment of the diagnostic significance of these markers, as well as their comparison with known biomarkers of COVID-19 severity and outcome, such as interleukin-6, procalcitonin, a C-reactive protein, has been scheduled. The data obtained and further search for effective laboratory biomarkers will improve our understanding of the mechanisms of COVID-19 and enable the creation of effective outcome prediction models.

продукцию и активность различных медиаторов воспалительного ответа, включая фосфолипазы A2, интерферон-гамма и фактор некроза опухоли-альфа. Дефицит CC16 связан с повышенной восприимчивостью легких к вирусным инфекциям и окислительному стрессу. CC16 также представляет большой интерес как периферический биомаркер для обнаружения повреждения клеток Клара и повышенной проницаемости эпителия при различных острых и хронических заболеваниях легких [46]. Увеличение CC16 в сыворотке крови отмечалось при развитии ОРДС у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией [47]. Среди пациентов ОРИТ значение CC16 коррелировало с тяжестью ОРДС и исходом заболевания [14, 48]. Повышенный уровень CC16 наблюдался также у детей с РСВ или гриппом [49]. Имеются данные, что SP-D распознает гликопротеин шипов коронавируса SARS и может активировать макрофаги [50]. В.Kerget с коллегами была изучена взаимосвязь уровня IL-6 и SP-D в сыворотке крови с характером течения и прогнозом COVID-19. По результатам исследования, пациенты, у которых развился

ОРДС, имели значительно более высокие концентрации IL-6 и SP-D по сравнению с пациентами без ОРДС. Оба биомаркера на момент госпитализации также были выше среди умерших пациентов по сравнению с выжившими [51]. SP-A и CC16, по данным доступных нам источников, в контексте развития COVID-19 ранее не изучались.

Заключение

По результатам настоящего исследования сурфактантный белок SP-A и белок клеток Клара CC16 ассоциированы с летальным исходом от COVID-19. Для валидации полученных

результатов с перспективой применения SP-A и CC16 в качестве диагностических биомаркеров запланировано исследование на выборке большего объема с оценкой диагностической значимости данных маркеров, а также сопоставление с уже известными биомаркерами тяжести течения и исхода COVID-19, такими как интерлейкин-6, прокальцитонин, С-реактивный белок. Полученные данные и дальнейший поиск эффективных лабораторных биомаркеров позволят улучшить понимание механизмов развития COVID-19 и предоставить условия для создания эффективных моделей прогнозирования исхода.

Литература

- Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020; 55 (4): 2000607. DOI: 10.1183/13993003.00607-2020. PMID: 32269085
- Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104364. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104364. PMID: 32311650
- Ciceri F., Castagna A., Rovere-Querini P., De Cobelli F., Ruggeri A., Galli L., Conte C., De Lorenzo R., Poli A., Ambrosio A., Signorelli C., Bossi E., Fazio M., Tresoldi C., Colombo S., Monti G., Fominskiy E., Franchini S., Spessot M., Martinenghi C., Carlucci M., Beretta L., Scandroglio A.M., Clementi M., Locatelli M., Tresoldi M., Scarpellini P., Martino G., Bosi E., Dagna L., Lazzarin A., Landoni G., Zangrillo A. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol.* 2020; 217: 108509. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108509. PMID: 32535188
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G., Latronico N., Lorini L., Merler S., Natalini G., Piatti A., Ranieri M.V., Scandroglio A.M., Storti E., Cecconi M., Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1574-1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394. PMID: 32250385
- Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109: 102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433. PMID: 32113704
- Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика.* 2020; 11 (2): 21-37. DOI: 10.17816/clinpract34849.
- Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы. *Общая реаниматология.* 2020; 16 (6): 65-90. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-0-1.
- Struyf T., Deeks J.J., Dinnes J., Takwoingi Y., Davenport C., Leeftang M.M., Spijker R., Hoof L., Emperador D., Dittich S., Domen J., Horn S.R.A., Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7 (7): CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021; 2: CD013665. PMID: 32633856
- Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C., Yue J., Zhang Z., Renz H., Liu X., Xie J., Xie M., Zhao J. 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. PMID: 32294485
- Нардelli П., Ландони Д. COVID-19-ассоциированный тромбо-воспалительный статус: гипотеза MicroCLOTS и ее перспективы. *Общая реаниматология.* 2020; 16 (3): 14-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2
- Han S., Mallampalli R.K. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 (5): 765-774. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR. PMID: 25742123
- Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110020. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110020. PMID: 32590326
- Naha N., Muhamed J.C.J., Pagdhune A., Sarkar B., Sarkar K. Club cell protein 16 as a biomarker for early detection of silicosis. *Indian J Med Res.* 2020; 151 (4): 319-325. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1799_18. PMID: 32461395
- Almuntashiri S., Zhu Y., Han Y., Wang X., Somanath P.R., Zhang D. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J Clin Med.* 2020; 9 (12): 4039. DOI: 10.3390/jcm9124039. PMID: 33327505

References

- Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J.* 2020; 55 (4): 2000607. DOI: 10.1183/13993003.00607-2020. PMID: 32269085
- Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., Peng Z., Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020; 127: 104364. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104364. PMID: 32311650
- Ciceri F., Castagna A., Rovere-Querini P., De Cobelli F., Ruggeri A., Galli L., Conte C., De Lorenzo R., Poli A., Ambrosio A., Signorelli C., Bossi E., Fazio M., Tresoldi C., Colombo S., Monti G., Fominskiy E., Franchini S., Spessot M., Martinenghi C., Carlucci M., Beretta L., Scandroglio A.M., Clementi M., Locatelli M., Tresoldi M., Scarpellini P., Martino G., Bosi E., Dagna L., Lazzarin A., Landoni G., Zangrillo A. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol.* 2020; 217: 108509. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108509. PMID: 32535188
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G., Latronico N., Lorini L., Merler S., Natalini G., Piatti A., Ranieri M.V., Scandroglio A.M., Storti E., Cecconi M., Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1574-1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394. PMID: 32250385
- Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020; 109: 102433. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433. PMID: 32113704
- Zabozlaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovskiy N.N. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Journal of Clinical Practice.* 2020; 11 (2): 21-37 [In Russ.]. DOI: 10.17816/clinpract34849
- Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N., Gusarov V.G. Causal Therapy of COVID-19: Critical Review and Prospects. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology.* 2020; 16 (6): 65-90 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-4-0-1
- Struyf T., Deeks J.J., Dinnes J., Takwoingi Y., Davenport C., Leeftang M.M., Spijker R., Hoof L., Emperador D., Dittich S., Domen J., Horn S.R.A., Van den Bruel A; Cochrane COVID-19 Diagnostic Test Accuracy Group. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 7 (7): CD013665. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021; 2: CD013665. PMID: 32633856
- Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C., Yue J., Zhang Z., Renz H., Liu X., Xie J., Xie M., Zhao J. 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. PMID: 32294485
- Nardelli P., Landoni G. COVID-19-Related Thromboinflammatory Status: MicroCLOTS and Beyond. *Obshchaya Reanimatologiya= Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology.* 2020; 16 (3): 14-15. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-0-2 [In Russ.]
- Han S., Mallampalli R.K. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 (5): 765-774. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201411-507FR. PMID: 25742123
- Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110020. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110020. PMID: 32590326
- Naha N., Muhamed J.C.J., Pagdhune A., Sarkar B., Sarkar K. Club cell protein 16 as a biomarker for early detection of silicosis. *Indian J Med Res.* 2020; 151 (4): 319-325. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1799_18. PMID: 32461395
- Almuntashiri S., Zhu Y., Han Y., Wang X., Somanath P.R., Zhang D. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J Clin Med.* 2020; 9 (12): 4039. DOI: 10.3390/jcm9124039. PMID: 33327505

15. Кузовлев А.Н., Мороз В.В. Нозокомиальная пневмония — принципы ранней диагностики и профилактики. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 2: 40–7. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-40-47.

16. Hasegawa Y, Takahashi M, Arika S, Asakawa D, Tajiri M, Wada Y, Yamaguchi Y, Nishitani C, Takamiya R, Saito A, Uehara Y, Hashimoto J, Kurimura Y, Takahashi H, Kuroki Y. Surfactant protein D suppresses lung cancer progression by downregulation of epidermal growth factor signaling. *Oncogene*. 2015; 34 (7): 838-45. DOI: 10.1038/onc.2014.20. PMID: 24608429

17. Yoshikawa T, Otsuka M, Chiba H, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, Nishikiori H, Kuronuma K, Takahashi H. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020 Jan 31; 20 (1): 27. DOI: 10.1186/s12890-020-1060-y. Erratum in: *BMC Pulm Med*. 2020 May 7; 20 (1): 131. PMID: 32005219

18. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г., Смелая Т.В. Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 5. DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-5.

19. Gallo Marin B., Aghagholi G., Lavine K., Yang L., Siff E.J., Chiang S.S., Salazar-Mather T.P., Dumenco L., Savaria M.C., Aung S.N., Flanigan T., Michelow I.C. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021; 31 (1): 1-10. DOI: 10.1002/rmv.2146. PMID: 32845042

20. Chen X, Peng F, Zhou X, Zhu J, Chen X, Gong Y, Shupeng W, Niu W. Predicting severe or critical symptoms in hospitalized patients with COVID-19 from Yichang, China. *Aging (Albany NY)*. 2020; 13 (2): 1608-1619. DOI: 10.18632/aging.202261. PMID: 33318316

21. Kermali M., Khalsa R.K., Pillai K., Ismail Z., Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 — A systematic review. *Life Sci*. 2020; 254: 117788. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117788. PMID: 32475810

22. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58 (7): 1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245

23. Zheng Z., Peng F., Xu B., Zhao J., Liu H., Peng J., Li Q., Jiang C., Zhou Y., Liu S., Ye C., Zhang P., Xing Y., Guo H., Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81 (2): e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. PMID: 32335169

24. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., MacKenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S., Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schultze A., Croker R., Parry J., Hester F., Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430-436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4. PMID: 32640463

25. Foy B.H., Carlson J.C.T., Reinertsen E., Padros I Valls R., Pallares Lopez R., Palanques-Tost E., Mow C., Westover M.B., Aguirre A.D., Higgins J.M. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (9): e2022058. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058. PMID: 32965501

26. Zhong Q., Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35 (1): e23607. DOI: 10.1002/jcla.23607. PMID: 33128497

27. Ozen M., Yilmaz A., Cakmak V., Beyoglu R., Oskay A., Seyit M., Senol H. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021; 40: 55-59. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.12.023. PMID: 33348224

28. Lin J., Yan H., Chen H., He C., Lin C., He H., Zhang S., Shi S., Lin K. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93 (2): 934-944. DOI: 10.1002/jmv.26346. PMID: 32706426

29. Liu Y., Du X., Chen J., Jin Y., Peng L., Wang H.H.X., Luo M., Chen L., Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81 (1): e6-e12. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002. PMID: 32283162

30. Kalemci S., Saryhan A., Zeybek A. Association between NLR and COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106917. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106917. PMID: 32889243

31. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248. PMID: 32161940

32. Yang A.P., Liu J.P., Tao W.Q., Li H.M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020; 84: 106504. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504. PMID: 32304994

33. Попов Д.А., Боровкова У.Л., Рыбка М.М., Рамненко Т.В., Голухова Е.З. Прогностическая ценность проадренomedулина при COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2020; (6-2): 6-12. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200626

34. Bertsimas D., Lukin G., Mingardi L., Nohadani O., Orfanoudaki A., Stelato B., Wiberg H., Gonzalez-Garcia S., Parra-Calderon C.L., Robinson K., Schneider M., Stein B., Estirado A., Beccara L., Canino R., Dal Bello

15. Kuzovlev A.N., Moroz V.V. Nosocomial pneumonia — principles of early diagnosis and prevention. *Alexander Saltanov Bulletin of Intensive Care*. 2019; 2: 40–7 [In Russ.]. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-40-47

16. Hasegawa Y, Takahashi M, Arika S, Asakawa D, Tajiri M, Wada Y, Yamaguchi Y, Nishitani C, Takamiya R, Saito A, Uehara Y, Hashimoto J, Kurimura Y, Takahashi H, Kuroki Y. Surfactant protein D suppresses lung cancer progression by downregulation of epidermal growth factor signaling. *Oncogene*. 2015; 34 (7): 838-45. DOI: 10.1038/onc.2014.20. PMID: 24608429

17. Yoshikawa T, Otsuka M, Chiba H, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, Nishikiori H, Kuronuma K, Takahashi H. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020 Jan 31; 20 (1): 27. DOI: 10.1186/s12890-020-1060-y. Erratum in: *BMC Pulm Med*. 2020 May 7; 20 (1): 131. PMID: 32005219

18. Kuzovlev A.N., Moroz V.V., Golubev A.M., Polovnikov S.G., Smelaya T.V. Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome in Nosocomial Pneumonia. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatology*. 2009; 5 (6): 5. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-5

19. Gallo Marin B., Aghagholi G., Lavine K., Yang L., Siff E.J., Chiang S.S., Salazar-Mather T.P., Dumenco L., Savaria M.C., Aung S.N., Flanigan T., Michelow I.C. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021; 31 (1): 1-10. DOI: 10.1002/rmv.2146. PMID: 32845042

20. Chen X, Peng F, Zhou X, Zhu J, Chen X, Gong Y, Shupeng W, Niu W. Predicting severe or critical symptoms in hospitalized patients with COVID-19 from Yichang, China. *Aging (Albany NY)*. 2020; 13 (2): 1608-1619. DOI: 10.18632/aging.202261. PMID: 33318316

21. Kermali M., Khalsa R.K., Pillai K., Ismail Z., Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 — A systematic review. *Life Sci*. 2020; 254: 117788. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117788. PMID: 32475810

22. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58 (7): 1021-1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369. PMID: 32286245

23. Zheng Z., Peng F., Xu B., Zhao J., Liu H., Peng J., Li Q., Jiang C., Zhou Y., Liu S., Ye C., Zhang P., Xing Y., Guo H., Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81 (2): e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021. PMID: 32335169

24. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., Morton C.E., Curtis H.J., Mehrkar A., Evans D., Inglesby P., Cockburn J., McDonald H.I., MacKenna B., Tomlinson L., Douglas I.J., Rentsch C.T., Mathur R., Wong A.Y.S., Grieve R., Harrison D., Forbes H., Schultze A., Croker R., Parry J., Hester F., Harper S., Perera R., Evans S.J.W., Smeeth L., Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584 (7821): 430-436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4. PMID: 32640463

25. Foy B.H., Carlson J.C.T., Reinertsen E., Padros I Valls R., Pallares Lopez R., Palanques-Tost E., Mow C., Westover M.B., Aguirre A.D., Higgins J.M. Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (9): e2022058. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22058. PMID: 32965501

26. Zhong Q., Peng J. Mean platelet volume/platelet count ratio predicts severe pneumonia of COVID-19. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35 (1): e23607. DOI: 10.1002/jcla.23607. PMID: 33128497

27. Ozen M., Yilmaz A., Cakmak V., Beyoglu R., Oskay A., Seyit M., Senol H. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2021; 40: 55-59. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.12.023. PMID: 33348224

28. Lin J., Yan H., Chen H., He C., Lin C., He H., Zhang S., Shi S., Lin K. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021; 93 (2): 934-944. DOI: 10.1002/jmv.26346. PMID: 32706426

29. Liu Y., Du X., Chen J., Jin Y., Peng L., Wang H.H.X., Luo M., Chen L., Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81 (1): e6-e12. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.002. PMID: 32283162

30. Kalemci S., Saryhan A., Zeybek A. Association between NLR and COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106917. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106917. PMID: 32889243

31. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.S. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (15): 762-768. DOI: 10.1093/cid/ciaa248. PMID: 32161940

32. Yang A.P., Liu J.P., Tao W.Q., Li H.M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020; 84: 106504. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106504. PMID: 32304994

33. Попов Д.А., Боровкова У.Л., Рыбка М.М., Рамненко Т.В., Голухова Е.З. Predictive value of proadrenomedullin in patients with COVID-19. *Anesteziol. i Reanimatol*. 2020; (6-2): 6–12 [In Russ.]. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200626

34. Bertsimas D., Lukin G., Mingardi L., Nohadani O., Orfanoudaki A., Stelato B., Wiberg H., Gonzalez-Garcia S., Parra-Calderon C.L., Robinson K., Schneider M., Stein B., Estirado A., Beccara L., Canino R., Dal Bello

- M., Pezzetti E, Pan A.; Hellenic COVID-19 Study Group. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243262. DOI: 10.1371/journal.pone.0243262. PMID: 33296405
35. Ghayda R.A., Lee J., Lee J.Y., Kim D.K., Lee K.H., Hong S.H., Han Y.J., Kim J.S., Yang J.W., Kronbichler A., Smith L., Koyanagi A., Jacob L., Shin J.I. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (14): 5026. DOI: 10.3390/ijerph17145026. PMID: 32668763
 36. Vieira F, Kung J.W., Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins. *Ann Anat*. 2017; 211: 184-201. DOI: 10.1016/j.aanat.2017.03.002
 37. Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Ассоциация белков сурфактанта SP-A и SP-D с тяжестью внебольничной пневмонии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2020; 9 (3): 348-355. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-348-355.
 38. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактанный протеин D — биомаркер острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (4): 11. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-4-11
 39. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Писарев В.М., Половников С.Г., Шабанов А.К., Голубев М.А. Сурфактанный протеин А (SP-A) — прогностический молекулярный биомаркер при остром респираторном дистресс-синдроме. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (3): 5. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-5
 40. Dahmer M.K., Flori H., Sapru A., Kohne J., Weeks H.M., Curley M.A.Q., Matthay M.A., Quasney M.W.; BALI and RESTORE Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Surfactant Protein D Is Associated With Severe Pediatric ARDS, Prolonged Ventilation, and Death in Children With Acute Respiratory Failure. *Chest*. 2020; 158 (3): 1027-1035. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.041. PMID: 32275979
 41. Jensen J.S., Itenov T.S., Thormar K.M., Hein L., Mohr T.T., Andersen M.H., Løken J., Tousi H., Lundgren B., Boesen H.C., Johansen M.E., Ostrowski S.R., Johansson P.I., Grarup J., Vestbo J., Lundgren J.D.; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group. Prediction of non-recovery from ventilator-demanding acute respiratory failure, ARDS and death using lung damage biomarkers: data from a 1200-patient critical care randomized trial. *Ann Intensive Care*. 2016; 6 (1): 114. DOI: 10.1186/s13613-016-0212-y. PMID: 27873291
 42. Nayak A., Dodagatta-Marri E., Tzolaki A.G., Kishore U. An Insight into the Diverse Roles of Surfactant Proteins, SP-A and SP-D in Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol*. 2012; 3: 131. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00131. PMID: 22701116
 43. Al-Qahtani A.A., Murugaiah V., Bashir H.A., Pathan A.A., Abozaid S.M., Makarov E., Nal-Rogier B., Kishore U., Al-Ahdal M.N. Full-length human surfactant protein A inhibits influenza A virus infection of A549 lung epithelial cells: A recombinant form containing neck and lectin domains promotes infectivity. *Immunobiology*. 2019; 224 (3): 408-418. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.02.006. PMID: 30954271
 44. Harrod K.S., Trapnell B.C., Otake K., Korfhagen T.R., Whitsett J.A. SP-A enhances viral clearance and inhibits inflammation after pulmonary adenoviral infection. *Am J Physiol*. 1999; 277 (3): L580-8. DOI: 10.1152/ajplung.1999.277.3.L580. PMID: 10484466
 45. van Iwaarden J.F., van Strijp J.A., Visser H., Haagsman H.P., Verhoef J., van Golde L.M. Binding of surfactant protein A (SP-A) to herpes simplex virus type 1-infected cells is mediated by the carbohydrate moiety of SP-A. *J Biol Chem*. 1992; 267 (35): 25039-43. PMID: 1334078
 46. Broeckaert E, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30 (4): 469-75. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00760.x. PMID: 107188430
 47. Determann R.M., Millo J.L., Waddy S., Lutter R., Garrard C.S., Schultz M.J. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med*. 2009; 9: 49. DOI: 10.1186/1471-2466-9-49
 48. Lin J., Zhang W., Wang L., Tian F. Diagnostic and prognostic values of Club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32 (2): e22262. DOI: 10.1002/jcla.22262. PMID: 28548310
 49. Johansson S., Kristjánsson S., Bjarnarson S.P., Wennergren G., Rudin A. Clara cell protein 16 (CC16) serum levels in infants during respiratory syncytial virus infection. *Acta Paediatr*. 2009; 98 (3): 579-81. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.01083.x. PMID: 18976364
 50. Leth-Larsen R., Zhong F., Chow V.T., Holmskov U., Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology*. 2007; 212 (3): 201-11. DOI: 10.1016/j.imbio.2006.12.001. PMID: 17412287
 51. Kerget B., Kerget F., Koçak A.O., Kızıltunç A., Araz Ö., Uçar E.Y., Akgün M. Are Serum Interleukin 6 and Surfactant Protein D Levels Associated with the Clinical Course of COVID-19? *Lung*. 2020; 198 (5): 777-784. DOI: 10.1007/s00408-020-00393-8. PMID: 32918573
 - M., Pezzetti E, Pan A.; Hellenic COVID-19 Study Group. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243262. DOI: 10.1371/journal.pone.0243262. PMID: 33296405
 35. Ghayda R.A., Lee J., Lee J.Y., Kim D.K., Lee K.H., Hong S.H., Han Y.J., Kim J.S., Yang J.W., Kronbichler A., Smith L., Koyanagi A., Jacob L., Shin J.I. Correlations of Clinical and Laboratory Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (14): 5026. DOI: 10.3390/ijerph17145026. PMID: 32668763
 36. Vieira F, Kung J.W., Bhatti F. Structure, genetics and function of the pulmonary associated surfactant proteins A and D: The extra-pulmonary role of these C type lectins. *Ann Anat*. 2017; 211: 184-201. DOI: 10.1016/j.aanat.2017.03.002
 37. Kharlamova O.S., Nikolayev K.Y., Ragino Y.I., Voyevoda M.I. Association of SP-A and SP-D Surfactant Proteins with the Severity of Community-Acquired Pneumonia. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care»*. 2020; 9 (3): 348-355 [In Russ.]. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-348-355
 38. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfactant Protein D Is a Biomarker of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatologiya*. 2013; 9 (4): 11 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-4-11
 39. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Pisarev V.M., Polovnikov S.G., Shabanov A.K., Golubev M.A. Surfactant Protein A (SP-A) is a Prognostic Molecular Biomarker in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Obshchaya Reanimatologiya= General Reanimatologiya*. 2013; 9 (3): 5 [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-3-5779-2013-3-5
 40. Dahmer M.K., Flori H., Sapru A., Kohne J., Weeks H.M., Curley M.A.Q., Matthay M.A., Quasney M.W.; BALI and RESTORE Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Surfactant Protein D Is Associated With Severe Pediatric ARDS, Prolonged Ventilation, and Death in Children With Acute Respiratory Failure. *Chest*. 2020; 158 (3): 1027-1035. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.041. PMID: 32275979
 41. Jensen J.S., Itenov T.S., Thormar K.M., Hein L., Mohr T.T., Andersen M.H., Løken J., Tousi H., Lundgren B., Boesen H.C., Johansen M.E., Ostrowski S.R., Johansson P.I., Grarup J., Vestbo J., Lundgren J.D.; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group. Prediction of non-recovery from ventilator-demanding acute respiratory failure, ARDS and death using lung damage biomarkers: data from a 1200-patient critical care randomized trial. *Ann Intensive Care*. 2016; 6 (1): 114. DOI: 10.1186/s13613-016-0212-y. PMID: 27873291
 42. Nayak A., Dodagatta-Marri E., Tzolaki A.G., Kishore U. An Insight into the Diverse Roles of Surfactant Proteins, SP-A and SP-D in Innate and Adaptive Immunity. *Front Immunol*. 2012; 3: 131. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00131. PMID: 22701116
 43. Al-Qahtani A.A., Murugaiah V., Bashir H.A., Pathan A.A., Abozaid S.M., Makarov E., Nal-Rogier B., Kishore U., Al-Ahdal M.N. Full-length human surfactant protein A inhibits influenza A virus infection of A549 lung epithelial cells: A recombinant form containing neck and lectin domains promotes infectivity. *Immunobiology*. 2019; 224 (3): 408-418. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.02.006. PMID: 30954271
 44. Harrod K.S., Trapnell B.C., Otake K., Korfhagen T.R., Whitsett J.A. SP-A enhances viral clearance and inhibits inflammation after pulmonary adenoviral infection. *Am J Physiol*. 1999; 277 (3): L580-8. DOI: 10.1152/ajplung.1999.277.3.L580. PMID: 10484466
 45. van Iwaarden J.F., van Strijp J.A., Visser H., Haagsman H.P., Verhoef J., van Golde L.M. Binding of surfactant protein A (SP-A) to herpes simplex virus type 1-infected cells is mediated by the carbohydrate moiety of SP-A. *J Biol Chem*. 1992; 267 (35): 25039-43. PMID: 1334078
 46. Broeckaert E, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin Exp Allergy*. 2000; 30 (4): 469-75. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00760.x. PMID: 107188430
 47. Determann R.M., Millo J.L., Waddy S., Lutter R., Garrard C.S., Schultz M.J. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med*. 2009; 9: 49. DOI: 10.1186/1471-2466-9-49
 48. Lin J., Zhang W., Wang L., Tian F. Diagnostic and prognostic values of Club cell protein 16 (CC16) in critical care patients with acute respiratory distress syndrome. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32 (2): e22262. DOI: 10.1002/jcla.22262. PMID: 28548310
 49. Johansson S., Kristjánsson S., Bjarnarson S.P., Wennergren G., Rudin A. Clara cell protein 16 (CC16) serum levels in infants during respiratory syncytial virus infection. *Acta Paediatr*. 2009; 98 (3): 579-81. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.01083.x. PMID: 18976364
 50. Leth-Larsen R., Zhong F., Chow V.T., Holmskov U., Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology*. 2007; 212 (3): 201-11. DOI: 10.1016/j.imbio.2006.12.001. PMID: 17412287
 51. Kerget B., Kerget F., Koçak A.O., Kızıltunç A., Araz Ö., Uçar E.Y., Akgün M. Are Serum Interleukin 6 and Surfactant Protein D Levels Associated with the Clinical Course of COVID-19? *Lung*. 2020; 198 (5): 777-784. DOI: 10.1007/s00408-020-00393-8. PMID: 32918573

Поступила 21.04.21

Received 21.04.21