

УДК 616.31-089.843

<https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-129-140><https://elibrary.ru/UYNIBV>

Факторы, ассоциированные с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции

Юлия Борисовна Хаманова^{1,2}, Татьяна Александровна Фрайфельд¹✉,
Ксения Рузальевна Муллагалиева¹, Юлия Николаевна Москалёва²,
Павел Леонидович Кузнецов^{1,2}

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия

✉ tania.frayfeld@mail.ru

Аннотация

Введение. Новая коронавирусная инфекция (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) — инфекционное заболевание, вызываемое новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (*англ.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2). Характеризуется гетерогенным течением заболевания от носительства и легких форм до тяжелых с летальным исходом. В большинстве случаев тяжелое течение коронавирусной инфекции связано с особенностями регуляции иммунного ответа у пациента, наличием фоновой патологии.

Цель исследования — систематизировать текущие данные о факторах риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы. Проведен поиск научных статей, посвященных коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в наукометрических базах данных PubMed, National Center for Biotechnological Information (NCBI), Cochrane, Web of Science, Scopus, MEDLINE (2019–2022) и Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) (2019–2022).

Результаты. Согласно литературным данным, к факторам риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции относят: пожилой возраст, наличие фоновой патологии, дислипидемию, нарушения в системе гемостаза и цитокинов, повышения ряда сывороточных маркеров.

Обсуждение. В большинстве исследований ученые отмечают, что неуправляемое течение заболевания COVID-19 связано с дисрегуляцией иммунного ответа. Одним из основных методов влияния на иммунитет является вакцинопрофилактика.

Заключение. Исследователями определен перечень маркеров, способствующих развитию тяжелых форм новой коронавирусной инфекции. Несмотря на то, что в настоящее время наблюдается снижение заболеваемости, следует знать, что благодаря всеобщей вакцинации против новой коронавирусной инфекции частота тяжелых форм заболевания и летальных исходов значительно снизилась.

Ключевые слова: прогностические факторы, тяжелое течение, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных конфликтов интересов.

Для цитирования: Факторы, ассоциированные с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции / Ю. Б. Хаманова, Т. А. Фрайфельд, К. Р. Муллагалиева [и др.] // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 1. С. 129–140. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-129-140>. EDN: <https://elibrary.ru/UYNIBV>.

Prognostic Factors Associated with the Severe Course of a New Coronavirus Infection

Yulia B. Khamanova^{1,2}, Tatiana A. Frayfeld¹✉, Ksenia R. Mullagalieva¹,
Yulia N. Moskaleva², Pavel L. Kuznetsov^{1,2}

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² Municipal Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia

✉ tania.frayfeld@mail.ru

Abstract

Introduction. Novel coronavirus infection (COVID-19) is a respiratory infectious disease caused by the novel severe acute respiratory syndrome 2 coronavirus (SARS-CoV-2). It is characterized by a heterogeneous course of the disease from asymptomatic and mild forms to more severe and fatal outcomes. There are many risk factors for a severe course of a new coronavirus infection, in most cases, a severe course of the disease is associated with the individual characteristics of the patient, especially with dysregulation of the immune response. In this article, we reviewed the main prognostic factors for the severity of the disease.

The aim of the study is to determine the unfavorable prognostic factors associated with the severe course of a new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus in foreign and domestic literature sources.

Materials and methods. To achieve this goal, scientific publications on the new coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus were analyzed in the scientometric databases PubMed, National Center for Biotechnological Information (NCBI), Cochrane, Web of Science, Scopus, MEDLINE (2019–2022), and Russian specialized journals on infectious diseases (2019–2022). Particular attention was paid to factors influencing the severe course of a new coronavirus infection.

Results. Risk factors for a severe course of a new coronavirus infection include: lipid spectrum, advanced age, hemostasis system, changes in the leukocyte count, serum markers. Mathematical models of the course of a new coronavirus infection have also been developed.

Discussion. In most studies, scientists note that the uncontrolled course of COVID-19 disease is associated with a dysregulated immune response. One of the main methods of influencing the immune system is vaccination.

Conclusion. There are many factors that contribute to the development of severe forms of the disease of a new coronavirus infection. However, thanks to universal vaccination against a new coronavirus infection, the frequency of severe forms of the disease and deaths has significantly decreased. Novel coronavirus infection (COVID-19) is a respiratory infectious disease caused by the novel severe acute respiratory syndrome 2 coronavirus (SARS-CoV-2).

Keywords: prognostic factors, severe course, new coronavirus infection, SARS-CoV-2

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest.

For citation: Khamanova YuB, Frayfeld TA, Mullagalieva KR, Moskaleva YuN, Kuznetsov PL. Prognostic factors associated with the severe course of a new coronavirus infection. *Ural Medical Journal*. 2024;23(1):129–140. DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2024-23-1-129-140>. EDN: <https://elibrary.ru/UYNIBV>.

© Хаманова Ю. Б., Фрайфельд Т. А., Муллагалиева К. Р., Москалёва Ю. Н., Кузнецов П. Л., 2024

© Khamanova Yu. B., Frayfeld T. A., Mullagalieva K. R., Moskaleva Yu. N., Kuznetsov P. L., 2024

Введение

Новая коронавирусная инфекция 2019 г. (*англ.* Coronavirus Disease 2019, COVID-19) может вызывать развитие тяжелого острого респираторного синдрома. За первыми случаями заболевания последовало его быстрое распространению и возникновению пандемии. На текущий момент количество зараженных в мире превысило 700 млн человек [1, 2]. Коронавирусы способны поражать респираторный и желудочно-кишечный тракты, печень и центральную нервную систему человека и многих других видов позвоночных животных, в т. ч. домашних животных и скота, птиц, летучих мышей и др. [1, 3]. У большинства пациентов с COVID-19 наблюдалось легкое течение заболевания. Однако, у части пациентов отмечалось быстрое ухудшение (особенно в течение 7–14 дней) с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что приводило к летальному исходу [3, 4]. Оценка риска развития тяжелых форм инфекции, также понимание патогенетических механизмов заболевания являются, несомненно, актуальными проблемами здравоохранения [5].

Цель исследования — систематизировать текущие данные о факторах риска тяжелого течения коронавирусной инфекции, вызванной новым коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (*англ.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2).

Материалы и методы

Для осуществления поставленной цели проведен анализ научных публикаций, посвященных новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в наукометрических базах данных PubMed, National Center for Biotechnological Information (NCBI), Cochrane, Web of Science, Scopus, MEDLINE (2019–2022) и российских профильных журналах по инфекционным болезням (2019–2022).

Критерии включения публикаций в настоящий обзор: полнотекстовые одномоментные, ретроспективные, проспективные, аналитические, описательные исследования, а также диссертационные работы, систематические обзоры и метаанализы, позволяющие оценить качество планирования и проведения исследований и релевантность материалов поставленным задачам. Также в обзор литературы были включены монографии и руководства, предоставляющие информацию о принципах ведения обсуждаемого контингента в реальной клинической практике без ограничений по языку.

Критерии исключения: работы, текст которых недоступен в полном объеме, отчеты о клинических случаях и письма в редакцию журналов.

Ключевыми словами для поиска служили: новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, факторы риска, тяжелое течение, острый респираторный дистресс-синдром, летальный исход. Найдено более 500 литературных источников, соответствующих выбранным ключевым словам, из которых для последующего анализа отобрано 80 публикаций. Выбранные литературные данные были систематизированы и в дальнейшем использованы для подготовки настоящего обзора.

Результаты

Новая коронавирусная инфекция — респираторное инфекционное заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2, впервые выявленным в Китае в середине декабря 2019 г. COVID-19 характеризуется гетерогенным течением заболевания, варьирующим от бессимптомных и легких форм до более тяжелых с летальными исходами. В большинстве случаев развитие тяжелых форм COVID-19 связывают не только с иммунным ответом хозяина, но и влиянием на него разных факторов, а также особенностями самого вируса [6–11].

SARS-CoV-2 принадлежит к подсемейству *Orthocoronavirinae*, семейству *Coronaviridae*, отряду *Nidovirales*. Он состоит из четырех подтипов: альфа- и бета-коронавирусов, которые могут поражать людей, а также гамма- и дельта-коронавирусов, которые обнаруживаются только у животных. Это зооантропонозный вирус, который может передаваться от животных к людям, а также между людьми воздушно-капельным и аэрозольным путем. Наиболее распространенными видами животных-переносчиков являются летучие мыши, хотя резервуаром может быть крупный рогатый скот, свиньи, индейки, верблюды, мыши, собаки, кошки, хорьки и норки. Первые случаи заражения коронавирусом, протекающие в виде обычной простуды, были зарегистрированы в 1960 г. С тех пор до 2002 г. сообщалось о заражении людей четырьмя подтипами коронавирусов, двумя α -коронавирусами (229E и NL63) и двумя β -коронавирусами (OC43 и HKU1), которые обычно вызывают неосложненные инфекции верхних и (или) нижних дыхательных путей. Затем 2002 г. ознаменовался появлением в Гуандуне (Китай) SARS-CoV, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС), в т. ч. с летальным исходом. В 2012 г. новый β -коронавирус, вызывающий ближневосточный респираторный синдром, в т. ч. с летальным исходом, был впервые обнаружен у пациента в Саудовской Аравии [12].

Инкубационный период COVID-19 обычно составляет от 2 до 14 дней (98 % пациентов), в среднем — 5 дней, в отдельных случаях инкубационный период может продолжаться до 24 дней. Как правило, время от начала инфекции до развития тяжелого заболевания (развитие гипоксии) составляет 1 неделю [2, 3]. В одном из первых обзоров дано описание клинической картины COVID-19: острое начало, лихорадка у 80–90 % пациентов, непродуктивный кашель (50 %) и слабость (20–40 %), проявления диареи встречаются реже (20–45 %) [3, 5, 9].

Замечено, что у ряда пациентов, особенно у пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями, симптомы могут прогрессировать до пневмонии и около 20 % пациентов нуждаются в стационарном лечении [1, 9]. Риск смерти повышается с возрастом. Смертность в китайском наблюдении составляла <0,5 % у пациентов моложе 50 лет, 2 % — в возрасте 50–59 лет, 4 % — 60–69 лет, 8 % — 70–79 лет, 16 % — >80 лет. Средняя международная смертность составила около 3 % [3, 5]. Женщины менее подвержены инфекции, чем мужчины. Мужчины более чем в 1,5 раза чаще умирают от COVID-19 (цит. по [5]). В связи с высокой летальностью при COVID-19 стал актуальным поиск предикторов прогрессирования заболевания, что позволит стратифицировать риски, выделять па-

циентов с повышенным риском развития тяжелого заболевания и оптимизировать распределение ограниченных человеческих и технических ресурсов в условиях пандемии.

В настоящее время имеется ряд исследований, основанных на применении математических моделей течения новой коронавирусной инфекции. А. Н. Кузовлев и др. разработал номограмму для прогнозирования летального исхода у реанимационных пациентов с COVID-19, основанную на оценке возраста пациентов, сопутствующих заболеваний (хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, стадия ЗБ и выше, заболевания периферических артерий), уровня С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови пациентов при поступлении в ОРИТ. При наличии суммы баллов свыше 22 высока вероятность летального исхода в течение 30 дней после госпитализации [13–15].

В ретроспективном исследовании, проведенном в больнице Тунцзи (город Ухань, провинция Хубэй, Китай) в период с февраля по март 2020 г., предложена модель оценки прогнозирования смертности для пациентов с COVID-19. Основными предикторами неблагоприятного исхода явились следующие факторы: пожилой возраст, высокий уровень лейкоцитов, высокий уровень С-реактивного белка, низкое количество лимфоцитов и тромбоцитов. Такая модель может предсказывать смертность пациентов примерно за 10 дней до исхода [16], что позволит врачу своевременно менять терапевтический потенциал.

Пожилой возраст

Одним из основных патофизиологических механизмов, обуславливающих тяжелое заболевание у пациентов с COVID-19, является так называемый «цитокиновый шторм» — фатальная системная воспалительная реакция с развитием полиорганной дисфункции или недостаточности. Цитокиновый шторм чаще встречается у здоровых пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями, имеющих провоспалительный статус, — это усугубляет цитокиновый каскад и приводит к развитию тяжелых форм COVID-19 [17].

Отмечается отсутствие гендерных различий в восприимчивости к инфекции COVID-19, однако из-за определенного уровня гормонов, различий в экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2, состояния врожденного иммунитета и частоты встречаемости сопутствующих заболеваний у пожилых мужчин заболевание протекает тяжелее и летальность выше, чем у пожилых женщин. Согласно литературным данным, эстроген «защищает» пожилых женщин, т. к. он может ингибировать высвобождение фактора некроза опухоли (ФНО), и этот эффект наблюдается у пациенток даже в постменопаузе. Кроме того, уровень ангиотензинпревращающего фермента 2 в легких у мужчин выше, чем у женщин. Пожилые мужчины имеют более высокие уровни ФНО-альфа, интерлейкина-8 (ИЛ-8), высокочувствительного СРБ и ферритина, а также более склонны к лимфопении. Таким образом, мужчины больше склонны к цитокиновому шторму, поэтому показатели тяжести и смертности пожилых пациентов мужского пола выше, чем пациентов женского пола [18–22]. Старение также характеризуется снижением барьерной функции кишечника и потенциала фагоцитоза макрофагов, что ослабляет иммунитет и приводит к нехватке противовоспалительных модуляторов. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что воспаление и ослабление иммунитета играют жизненно важную роль в снижении функций иммунной системы для борьбы с инфекцией SARS-CoV-2 и приводят к развитию тяжелых форм COVID-19 у пожилых людей [23]. Состояние систем воспаления и нарушение коагуляции тесно связаны, специфическое изменение параметров этого комплекса называется «коагуляционным старением». Следовательно, из-за воспаления и «коагуляционного старения» пожилые люди более склонны к цитокиновому шторму, дисфункции коагуляционной системы и органной дисфункции, что связано у них с более высоким риском смерти [24].

Система гемостаза

Установлено, что коагулопатия связана с неблагоприятным прогнозом у пациентов с COVID-19; это связано с воздействием вируса на эндотелий или, что более вероятно, с последствиями гипоксии и сепсиса [17, 24]. У госпитализированных пациентов с COVID-19 и впервые возникшей фибрилляцией предсердий риск тромбоэмболических осложнений и летального исхода значительно выше.

При оценке диагностической способности прогностических факторов в выявлении впервые возникшей фибрилляции наиболее точными оказались тропонин-I, С-реактивный белок и D-димер [25, 26].

Высокая частота тромбозов при COVID-19 убедительно подтверждает значительное нарушение системы гемостаза у этих пациентов, которое поддерживается не только увеличением D-димера, но и тромбина [10]. Рассмотрена взаимосвязь у пациентов с COVID-19 между скоростью образования тромбина и клиническими осложнениями, которые включали в себя шкалу CURB-65 (балльная система для оценки тяжести пневмонии), госпитализацию в отделение интенсивной терапии, ОРДС, смерть, тромбоз и совокупность нежелательных явлений, таких как ОРДС, тромбоз или кровотечение. Все вышеперечисленные клинические осложнения показали положительную связь со скоростью образованием тромбина [27].

Система свертывания крови находится в гиперактивном состоянии у большинства пациентов с тяжелой формой инфекции COVID-19. У ряда пациентов наблюдается состояние, демонстрирующее протромботический диатез, такое как повышенный уровень продуктов распада фибрина (D-димер), более высокий уровень фибриногена и снижение уровня антитромбина. Следовательно, механическое ингибирование пути свертывания у пациентов с COVID-19 может предоставить лучший терапевтический инструмент для контроля коагулопатии у пациентов с COVID-19 [28].

Изменения в лейкоцитарной формуле

Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам четко отражает активность заболевания. Недавнее исследование С. Джимено и др. (*англ.* S. Jimeno et al.) показало, что пиковое значение соотношения нейтрофилов к лимфоцитам и степень увеличения этого соотношения в значительной степени связаны со смертностью у пациентов с COVID-19. Однако для дальнейшего использования этого соотношения в качестве биомаркера требуется дальнейшая валидация с терапевтическим вмешательством [29, 30].

Сывороточные маркеры

Возникновение выраженного воспалительного процесса, развивающегося в ответ на инфекцию SARS-CoV-2, приводит к повреждению ткани, в результате чего у пациента может развиться полиорганная недостаточность, приводящая к летальному исходу. В ряде исследований проанализированы сывороточные биомаркеры (перечень ниже) в соотношении с клиническим течением COVID-19:

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • эпидермальный фактор роста, ЭФР (<i>англ.</i> Epidermal Growth Factor, EGF); • фактор роста гепатоцитов (<i>англ.</i> Hepatocyte growth factor, HGF); • гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста (<i>англ.</i> Heparin-Binding EGF-Like Growth Factor, HB-EGF); • васкулоэндотелиальный фактор роста тип С (<i>англ.</i> Vascular Endothelial Growth Factor C, VEGF-C); • васкулоэндотелиальный фактор роста тип А, VEGF-A; • D-димер; • фактор дифференцировки роста-15 (<i>англ.</i> Growth/Differentiation Factor 15, GDF-15); • миоглобин; • растворимая межклеточная молекула адгезии (<i>англ.</i> Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1, sICAM-1); • миелопероксидаза (<i>англ.</i> Myeloperoxidase, MPO); | <ul style="list-style-type: none"> • Р-селектин; • липокалин-2, или липокалин, связанный с нейтрофильной желатиназой (<i>англ.</i> Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin, NGAL); • ИЛ-6; • ИЛ-7; • ИЛ-8; • ИЛ-18; • индуцируемый интерфероном гамма-белок-10; • колониестимулирующий фактор гранулоцитов (<i>англ.</i> Macrophage Colony-Stimulating Factor, M-CSF); • дендритные клетки; • макрофагальный белок воспаления (<i>англ.</i> Macrophage Inflammatory Proteins-1β, MIP-1β); • тромбоцитарный фактор роста AA (<i>англ.</i> Platelet-Derived Growth Factor AA, PDGF-AA); • ФНО-альфа |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Выявлено, что их выраженные изменения наблюдаются при неблагоприятном исходе инфекции [31–34].

ИЛ-6 является важным маркером развития цитокинового шторма и участвует в мониторинге терапевтического ответа [29]. Провоспалительные цитокины ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-альфа могут одновременно повышаться с уровнем D-димера, который используется как простой в исполнении и недорогой лабораторный индикатор прогноза исхода заболевания и результатов антитромботического лечения. При тяжелом течении заболевания отмечается высокий уровень ФНО-альфа, который способствует процессам активации эндотелия и поражению сосудов при COVID-19, и уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), связанный с повышенной проницаемостью сосудов на легочном уровне, экстравазацией плазмы и развитием отеком легких [31–34].

У пациентов, умерших от новой коронавирусной инфекции, регистрируются повышенные уровни прокальцитонина, ИЛ-6, мочевины, креатинина, цистатина С, прямого билирубина и холинэстеразы в сыворотке крови, а также СРБ, повышение уровня которого уникально для пациентов с COVID-19. Повышенные уровни ИЛ-6, ИЛ-2R, ИЛ-8, ИЛ-10 и GM-CSF были обнаружены у госпитализированных пациентов, особенно в критическом состоянии, и связаны с дыхательной недостаточностью и плохим прогнозом [35–49].

Другие факторы

Ожирение и метаболический синдром общепризнанно являются источником хронического воспаления, поскольку сопровождаются продукцией провоспалительных цитокинов и увеличением белков острой фазы. Жировая ткань человека является основным источником ИЛ-6 и его рецептора ИЛ-6R и, следовательно, может обеспечивать резервуар для активации ИЛ-6 и каскадной передачи сигналов при вирусной инфекции [40, 48–50]. Одним из механизмов легочной эмболии является наличие повышенного объема эпикардальной жировой ткани — показано, что при COVID-19 у субъектов с увеличенным объемом и плотностью эпикардальной жировой ткани риск легочной эмболии повышен в 3,6 раза [50].

Некоторые липиды сыворотки уменьшаются в обратной пропорциональности с возрастом и имеют тенденцию к снижению с прогрессированием воспаления, гипоксии, коагуляции (эфирные холестерин, сфингомиелины, лизофосфатидилэтанолламин, диацилглицеролы, витамин Е, гликофинголипиды, фосфатидилхолины, в т. ч. связанные с эфирами). Также некоторые из них увеличиваются при снижении функции почек (гликофинголипиды, фосфатидилхолины, в т. ч. связанные с эфирами, ацилкарнитины, фосфатидилэтанолламин). Отмечается выраженная дислипидемия у пациентов с COVID-19, которая связана с полиорганной дисфункцией, вызванной усилением воспаления, нарушением оксигенации и гиперкоагуляцией. Корреляция между классами липидов, подвергающихся влиянию выбранных прогностических факторов, с определяющими летальный исход и зависящими от возраста пациентов представляет интерес в качестве перспективы создания липид-связанной технологии для прогнозирования формы тяжести и выявления новых потенциальных биомаркеров тяжелых форм [50, 51].

Маркеры повреждения легких — калликреин-6 (*англ.* Kallikrein 6, KL-6), трансформирующий фактор роста бета (*англ.* Transforming Growth Factor Beta, TGF- β 1), фактор роста фибробластов 2 (*англ.* Fibroblast Growth Factor 2, FGF-2) — фиброзные маркеры, участвующие в повреждении альвеолярной паренхимы при заболеваниях легких. Использование этих биомаркеров способствует прогнозированию тяжелых респираторных заболеваний [52–55]. FGF — фактор роста фибробластов, который образуется после повреждения альвеол. KL-6 представляет собой муцин MUC-1, обнаруженный в регенерирующих альвеолярных эпителиальных клетках II типа, и рассматривается как биологический маркер повреждения легочного эпителия. Пневмония COVID-19 может вызывать пролиферацию альвеолярных эпителиальных клеток II типа и выработку KL-6. TGF- β 1 является профибротическим и провоспалительным цитокином, который высвобождается у пациентов с ОРДС. Значительно повышаются уровни сывороточного TGF- β у пациентов с легочным фиброзом после COVID-19, по сравнению со здоровыми людьми [53–55].

Обсуждение

Пандемия COVID-19 заставила сконцентрировать ряд исследований, посвященных поиску прогностических факторов риска развития неблагоприятного исхода инфекции. Подавляющая часть исследователей отмечает, что неуправляемое течение заболевания COVID-19 связано с дисрегуляцией иммунного ответа. Одним из основных методов влияния на иммунитет является вакцинопрофилактика. В России сейчас зарегистрированы и активно применяются следующие вакцины отечественного производства:

- Гам-КОВИД-Вак (торговая марка «Спутник V») и «Спутник Лайт», разработанные Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии (НИЦЭМ) имени Н. Ф. Гамалеи;

- ЭпиВакКорона, созданная Государственным научным центром вирусологии и биотехнологии «Вектор»;
- КовиВак, которую разработал Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М. П. Чумакова Российской академии наук.

Также выделяется Гам-КОВИД-Вак-М — первая и единственная отечественная вакцина от коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) для подростков. Препарат создан на платформе вакцины «Спутник V» (Гам-КОВИД-Вак), имеет аналогичный состав, концентрация которого снижена в 5 раз.

Минздрав России 1 апреля 2022 г. зарегистрировал назальную форму вакцины Гам-КОВИД-Вак («Спутник V») для профилактики коронавирусной инфекции, разработанную НИЦЭМ имени Н. Ф. Гамалеи. Она стала первой в мире назальной вакциной от COVID-19 [56–63].

В ходе проведенного исследования отмечена высокая клиническая эффективность иммунизации среди привитых по стандартной схеме. Результаты наблюдения продемонстрировали, что среди немногочисленных случаев заболеваний COVID-19 у привитых люди молодого и зрелого возраста чаще всего болели в легкой форме, а люди старше 60 лет, в большинстве своем имеющие сопутствующую патологию, перенесли инфекцию в среднетяжелой и тяжелой формах. Более высокая иммунологическая эффективность продемонстрирована среди лиц женского пола, она характеризуется обратной пропорциональной зависимостью от возраста и индекса массы тела. Особенно заметные гендерные различия уровня специфических антител после вакцинации отмечались в группе людей преклонного возраста. У большинства вакцинированных взрослых наблюдалась хорошая переносимость иммунизации. Серьезных нежелательных явлений не зарегистрировано. Побочные проявления после вакцинации отличались непродолжительностью, нестойкостью и полным исчезновением в первые 1–2 суток после их развития и не оказали негативного влияния на течение хронического заболевания [53, 64–75].

Благодаря вакцинации против новой коронавирусной инфекции частота тяжелых форм заболевания и летальных исходов значительно снизилась [53, 56, 57, 72, 73, 75, 76–80].

Заключение

В настоящее время исследован ряд биомаркеров, определяющих прогноз и тяжесть новой коронавирусной инфекции: уровень лимфоцитов, соотношение лимфоцитов и нейтрофилов, С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа, D-димер, тромбин, иммунный спектр, сосудистый эндотелиальный фактор роста и т. д. Выделена коморбидная патология (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение), связанная с неблагоприятным течением новой коронавирусной инфекции. Однако, несмотря на снижение заболеваемости, продолжается изучение исходов COVID-19 — прогностические модели, включающие те или иные изученные маркеры, могут применяться не только в ближайшем, но и отдаленном периодах наблюдения. С 2021 г. введена всеобщая вакцинация населения против новой коронавирусной инфекции, которая способствовала снижению заболеваемости, частоты развития тяжелых форм этой инфекции и летальных случаев. Однако, несмотря на большое количество данных в источниках литературы, многие вопросы в них еще не освещены, поэтому необходимо продолжать дальнейшие исследования.

Список источников | References

1. Docea AO, Tsatsakis A, Albulescu D, Cristea O, Zlatian O, Vinceti M, et al. A new threat from an old enemy: Re-emergence of coronavirus (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. 2020;45(6):1631–1643. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4555>.
2. Moss P. The T cell immune response against SARS-CoV-2. *Nature Immunology*. 2022;23:186–193. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01122-w>.
3. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020;98(1):115094. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>.
4. Bai J, Chiba A, Murayama G, Kuga T, Yahagi Y, Tabe Y, et al. Early CD4⁺ T cell responses induced by the BNT162b2 SARS-CoV-2 mRNA vaccine predict immunological memory. *Scientific Reports*. 2022;12:203–

276. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24938-4>.
5. Malinnikova EY. New coronaviral infection. Today's look at the pandemic of the XXI century. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(2):18–32. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32>.
 6. Mioch D, Vanbrabant L, Reimerink J, Kuiper S, Lodder E, van den Bijllaardt W, et al. SARS-CoV-2 antibodies persist up to 12 months after natural infection in healthy employees working in non-medical contact-intensive professions. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023;126:155–163. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.025>.
 7. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718–724. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abc6027>.
 8. Smith N, Possémé C, Bondet V, Sugrue J, Townsend L, Charbit B, et al. Defective activation and regulation of type I interferon immunity is associated with increasing COVID-19 severity. *Nature Communications*. 2022;13(1):7254. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34895-1>.
 9. Gorenkov DV, Hantimirova LM, Shevcov VA, Rukavishnikov AV, Merkulov VA, Olefir YuV. An outbreak of a new infectious disease COVID-19: β -coronaviruses as a threat to global healthcare. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(1):6–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20>.
 10. de la Morena-Barrio ME, Bravo-Pérez C, Miñano A, de la Morena-Barrio B, Fernandez-Perez MP, Bernal E, et al. Prognostic value of thrombin generation parameters in hospitalized COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11:7792. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85906-y>.
 11. Irving SA, Buchan SA. Considerations of hybrid immunity and the future of adolescent COVID-19 vaccination. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;24. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00759-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00759-9).
 12. Diamond MS, Kanneganti TD. Innate immunity: The first line of defense against SARS-CoV-2. *Nature Immunology*. 2022;23:165–176. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01091-0>.
 13. Britton A, Embi PJ, Levy ME, Gaglani M, DeSilva MB, Dixon BE, et al. Effectiveness of COVID-19 mRNA vaccines against COVID-19 — associated hospitalizations among immunocompromised adults during SARS-CoV-2 omicron predominance — VISION Network, 10 States, December 2021— August 2022. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2022;71:1335–1342. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7142a4>.
 14. Liechti T, Iftikhar Y, Mangino M, Beddall M, Goss CW, O'Halloran JA, et al. Immune phenotypes that are associated with subsequent COVID-19 severity inferred from post-recovery samples. *Nature Communications*. 2022;13:7255. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34638-2>.
 15. Kuzovlev AN, Ermohina LV, Mel'nikova NS, Berikashvili LB, Yadgarov MYa, Kadantseva KK, et al. A nomogram for predicting hospital mortality in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2022;19(1):6–17. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17>.
 16. Li J, Wang L, Liu C, Wang Z, Lin Y, Dong X, et al. Exploration of prognostic factors for critical COVID-19 patients using a nomogram model. *Scientific Reports*. 2021;11:8192. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87373-x>.
 17. Yan L, Zhang HT, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nature Machine Intelligence*. 2020;2:283–288. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42256-020-0180-7>.
 18. Xu K, Wei Y, Giunta S, Zhou M, Xia S. Do inflammaging and coagul-aging play a role as conditions contributing to the co-occurrence of the severe hyper-inflammatory state and deadly coagulopathy during COVID-19 in older people? *Experimental Gerontology*. 2021;151:111423. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111423>.
 19. Gattinger P, Niespodziana K, Stiasny K, Sahanic S, Tulaeva I, Borochova K, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 requires antibodies against conformational receptor-binding domain epitopes. *Allergy*. 2022;77(1):230–242. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15066>.
 20. Sabbatinelli J, Matacchione G, Giuliani A, Ramini D, Rippo MR, Procopio AD, et al. Circulating biomarkers of inflammaging as potential predictors of COVID-19 severe outcomes. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2022;204:111667. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2022.111667>.
 21. Otsubo R, Minamitani T, Kobiyama K, Fujita J, Ito T, Ueno S, et al. Human antibody recognition and neutralization mode on the NTD and RBD domains of SARS-CoV-2 spike protein. *Scientific Reports*. 2022;12(1). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24730-4>.
 22. Cowger TL, Murray EJ, Clarke J, Bassett MT, Ojikutu BO, Sánchez SM, et al. Lifting universal masking in schools — Covid-19 incidence among students and staff. *The New England Journal of Medicine*. 2022;387(21):1935–1946. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211029>.
 23. Pace RM, Williams JE, Järvinen KM, Belfort MB, Pace CDW, Lackey KA, et al. Characterization of SARS-CoV-2 RNA, antibodies, and neutralizing capacity in milk produced by women with COVID-19. *mBio*. 2021;12(1):03192–20. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.03192-20>.

24. Domingues R, Lippi A, Setz C, Outeiro TF, Krisko A. SARS-CoV-2, immunosenescence and inflammaging: partners in the COVID-19 crime. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(18):18778–18789. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.103989>.
25. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020;50(10):13362. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13362>.
26. Rahimi FS, Afaghi S, Tarki FE, Omran HS, Nasirpour MH. Risk factors, thromboembolic events, and clinical course of New-Onset Atrial Fibrillation among COVID-19 hospitalized patients: A multicenter cross-sectional analysis in Iran. *Scientific Reports*. 2022;17(5):813. DOI: <https://doi.org/10.1002/hsr2.813>.
27. Abdullaev RYu, Komissarova OG. Changes in markers of hematological, biochemical and coagulological blood tests with coronavirus COVID-19 infections. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):51–55. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.11.200369>.
28. Kowalska D, Kuźniewska A, Senent Y, Tavira B, Inogés S, López-Díaz de Cerio A, et al. C5a elevation in convalescents from severe COVID-19 is not associated with early complement activation markers C3bBbP or C4d. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:946522. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.946522>.
29. Bagheri-Hosseinabadi Z, Abbasi M, Kahnooji M, Ghorbani Z, Abbasifard M. The prognostic value of S100A calcium binding protein family members in predicting severe forms of COVID-19. *Inflammation Research*. 2022;71(3):369–376. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01545-7>.
30. Tizazu AM, Mengist HM, Demeke G. Aging, inflammaging and immunosenescence as risk factors of severe COVID-19. *Immunity & Ageing*. 2022;19(1):53. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12979-022-00309-5>.
31. Quan C, Li C, Ma H, Li Y, Zhang H. Immunopathogenesis of coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS): Potential infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020;14(34):e00074–20. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00074-20>.
32. Higaki A, Okayama H, Homma Y, Sano T, Kitai T, Yonetsu T, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio for the fatality of COVID-19 patients complicated with cardiovascular diseases and/or risk factors. *Scientific Reports*. 2022;12:13606. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17567-4>.
33. de Moraes Batista F, Puga MAM, da Silva PV, Oliveira R, Dos Santos PCP, da Silva BO, et al. Serum biomarkers associated with SARS-COV-2 severity. *Scientific Reports*. 2022;12(1):15999. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20062-5>.
34. Raifman J, Green T. Universal Masking policies in schools and mitigating the inequitable costs of Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2022;387(21):1993–1994. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2213556>.
35. Kanokudom S, Chansaenroj J, Suntronwong N, Assawakosri S, Yorsaeng R, Nilyanimit P, et al. Safety and immunogenicity of a third dose of COVID-19 protein subunit vaccine (Covovax™) after homologous and heterologous two-dose regimens. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023;126:64–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.022>.
36. Marcinkiewicz J, Witkowski JM, Olszanecki R. The dual role of the immune system in the course of COVID-19. The fatal impact of the aging immune system. *Central European Journal of Immunology*. 2021;46(1):1–9. DOI: <https://doi.org/10.5114/ceji.2021.105240>.
37. Pizova NV, Pizov AV. Depression and post-traumatic stress disorder in the new coronavirus infection. *Lech-ebnoe delo = Medicine*. 2020;1:82–88. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12197>.
38. Tarsitani L, Vassalini P, Koukopoulos A, Borrazzo C, Alessi F, Di Nicolantonio C, et al. Post-traumatic stress disorder among COVID-19 survivors at 3-month follow-up after hospital discharge. *Journal of General Internal Medicine*. 2021;36(6):1702–1707. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06731-7>.
39. Parikh SA, Achenbach SJ, Rabe KG, Norman AD, Boddicker NJ, Olson JE, et al. The risk of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among individuals with monoclonal B cell lymphocytosis. *Blood Cancer Journal*. 2022;12(11):159. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00754-x>.
40. Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immunoinflammatory rheumatic diseases and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):384–393. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-384-393>.
41. Nasonov EL. Coronavirus disease-2019 (COVID-19): Value of IL-6 inhibitors. *PULMONOLOGIYA*. 2020;30(5):629–644. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644>.
42. Lemoine S, Penny J, Fraser DD, Salerno FR, Dorie J, Tamasi T, et al. Initial evaluation of extracorporeal immunomodulatory therapy for the treatment of critically ill COVID-19 infected patients. *Scientific Reports*. 2022;12:20236. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21944-4>.
43. Revishvili AS, Plotnikov GP, Rubcov MS, et al. Extracorporeal therapy in critically ill patients with COVID-19: a single center experience. *Complex Problems of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2):72–83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-72-83>.
44. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16:305–307. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0279-4>.

45. Zagidullin NS, Gareeva DF, Ishmetov VS, Pavlov AV, Plotnikova MR, Pushkareva AE, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in new coronavirus infection 2019. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2020;26(3):240–247. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247>.
46. Reindl-Schwaighofer R, Hödlmoser S, Domenig O, Krenn K, Eskandary F, Krenn S, et al. The systemic renin-angiotensin system in COVID-19. *Scientific Reports*. 2022;12(1):20117. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24628-1>.
47. Perera MR, Greenwood EJD, Crozier TW, Elder EG, Schmitt J, Crump CM, et al. Human cytomegalovirus infection of epithelial cells increases SARS-CoV-2 superinfection by upregulating the ACE2 receptor. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022;21:452. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac452>.
48. Blume C, Jackson CL, Spalluto CM, Legebeke J, Nazlamova L, Conforti F, et al. A novel ACE2 isoform is expressed in human respiratory epithelia and is upregulated in response to interferons and RNA respiratory virus infection. *Nature Genetics*. 2021;53:205–214. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00759-x>.
49. Karaseva AA, Khudyakova AD, Ragino YI. Metabolic disorders and the risk of COVID-19. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2022;42(1):4–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220101>.
50. Bilichenko TN. Risk factors, immunological mechanisms, and biological markers of severe COVID-19 (study review). *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(5):237–244. DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-5-237-244>.
51. Popovich YG, Rahimova RZ, Ahmetzhanova DO. COVID 19 — new infection of XXI century. *Science and healthcare*. 2020;(4):15–23. DOI: <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.4.002>.
52. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*. 2021;127:104370. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>.
53. Frisoni P, Neri M, D'Errico S, Alfieri L, Bonuccelli D, Cingolani M, et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: From viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α . *Forensic Science, Medicine and Pathology*. 2021;31:1–15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12024-021-00414-9>.
54. Gasecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic complications in patients with COVID-19: Pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2020;35(2):215–229. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9>.
55. Giavridis T, van der Stegen S, Eyquem J, Hamieh M, Piersigilli A, Sadelain M. CART cell-induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. *Nature Medicine*. 2018;24:731–738. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0041-7>.
56. Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Shakhtakhtinskaya FC, Kaliuzhnaia TA, Soloshenko MA, Tolstova SV, et al. Efficacy and safety of peptide vaccine in prevention of SARS-CoV-2 infection: Prospective study among healthcare professionals. *Current Pediatrics*. 2022;21(2):83–94. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i2.2386>.
57. Dei Cas M, Ottolenghi S, Morano C, Rinaldo R, Roda G, Chiumello D, et al. Link between serum lipid signature and prognostic factors in COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 2021;11:21633. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00755-z>.
58. Karadeniz H, Avanoğlu Güler A, Özger HS, Yıldız PA, Erbaş G, Bozdayı G, et al. The prognostic value of lung injury and fibrosis markers, KL-6, TGF- β 1, FGF-2 in COVID-19 patients. *Biomark Insights*. 2022;17:1–7. DOI: <https://doi.org/10.1177/11772719221135443>.
59. Rossi AP, Donadello K, Schweiger V, Zamboni GA, Dalla Valle Z, Zamboni M, et al. Epicardial adipose tissue volume and CT-attenuation as prognostic factors for pulmonary embolism and mortality in critically ill patients affected by COVID-19. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2023;77:105–111. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41430-022-01197-0>.
60. Akova M, Unal S. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccine (inactivated, Vero cell): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021;22(1):276. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05180-1>.
61. Lin DY, Zeng D, Mehrotra DV, Corey L, Gilbert PB. Evaluating the efficacy of coronavirus disease 2019 vaccines. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(8):1540–1544. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1863>.
62. Sergienko DF, Kuz'min EA, Emeeva ZY, Kosareva AR, Abdulaeva PM, Pogosyan KA, et al. Vaccination against COVID 19: Prejudice, preconception and truth. *Astrakhan Medical Journal*. 2022;17(2):14–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.48612/agmu/2022.17.2.14.20>.
63. Belikova YuA, Samsonov YuV, Abakushina EV. Modern vaccines and coronavirus infections. *Research and Practical Medicine Journal*. 2020;7(4):135–154. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-11>.
64. Babamahmoodi F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatzadeh-Omran A, Mousavi SA, Ovaise G, et al. Side effects and immunogenicity following administration of the Sputnik V COVID-19 vaccine in health care workers in Iran. *Scientific Reports*. 2021;11:21464. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00963-7>.

65. Pahomov DV. Vaccine prevention of COVID-19. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*. 2020;3:74–79. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/yigtis>.
66. LaJoie Z, Usherwood T, Sampath S, Srivastava V. A COVID-19 model incorporating variants, vaccination, waning immunity, and population behavior. *Scientific Reports*. 2022;12:20377. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24967-z>.
67. Durier C, Ninove L, Lefebvre M, Radenne A, Desaint C, Ropers J, et al. Neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 variants following mRNA booster vaccination in adults older than 65 years. *Scientific Reports*. 2022;12:20373. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24409-w>.
68. Wolfisberg S, Gregoriano C, Schuetz P. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: An update with a focus on COVID-19. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2022;59(1):54–65. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1975637>.
69. Monto AS. The future of SARS-CoV-2 vaccination — lessons from influenza. *The New England Journal of Medicine*. 2021;385:1825–1827. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2113403>.
70. Powell AA, Kirsebom F, Stowe J, Ramsay ME, Lopez-Bernal J, Andrews N, et al. Protection against symptomatic infection with delta (B.1.617.2) and omicron (B.1.1.529) BA.1 and BA.2 SARS-CoV-2 variants after previous infection and vaccination in adolescents in England, August, 2021–March, 2022: A national, observational, test-negative, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;24. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00729-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00729-0).
71. Chalkias S, Feng J, Chen X, Zhou H, Marshall JC, Girard B, et al. Neutralization of Omicron Subvariant BA.2.75 after Bivalent Vaccination. *The New England Journal of Medicine*. 2022;387(23):2194–2196. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2212772>.
72. DeSilva MB, Mitchell PK, Klein NP, Dixon BE, Tenforde MW, Thompson MG, et al. Protection of 2 and 3 mRNA vaccine doses against severe outcomes among adults hospitalized with COVID-19 — VISION Network, August 2021 — March 2022. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022;458. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac458>.
73. Mao T, Israelow B, Peña-Hernández MA, Suberi A, Zhou L, Luyten S, et al. Unadjuvanted intranasal spike vaccine elicits protective mucosal immunity against sarbecoviruses. *Science*. 2022;378(6622):2523. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abo2523>.
74. Peña S, Ilmarinen K, Kestilä L, Parikka S, Kärkkäinen S, Caspersen IH, et al. Tobacco use and risk of COVID-19 infection in the Finnish general population. *Scientific Reports*. 2022;12(1):20335. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24148-y>.
75. Stewart EL, Counoupas C, Johansen MD, Nguyen DH, Miemczyk S, Hansbro NG, et al. Mucosal immunization with a delta-inulin adjuvanted recombinant spike vaccine elicits lung-resident immune memory and protects mice against SARS-CoV-2. *Mucosal Immunology*. 2022;15 (6):1405–1415. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41385-022-00578-9>.
76. Azuma H, Kawano Y, Shitaoka K, Kawahara T, Ito A, Higashiura A, et al. Vaccination with the Omicron spike RBD boosts broadly neutralizing antibody levels and confers sustained protection even after acquiring immunity to the original antigen. *International Immunology*. 2022;055. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxac055>.
77. Slomski A. Intranasal COVID-19 vaccine disappointing in first-in-human trial. *JAMA*. 2022;328 (20):2003. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.18485>.
78. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(10):615–632. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>.
79. McIntyre PB, Aggarwal R, Jani I, Jawad J, Kochhar S, MacDonald N, et al. COVID-19 vaccine strategies must focus on severe disease and global equity. *The Lancet*. 2022;399:406–410. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02835-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02835-X).
80. Naveed Z, Li J, Spencer M, Wilton J, Naus M, García HAV, et al. Observed versus expected rates of myocarditis after SARS-CoV-2 vaccination: A population-based cohort study. *CMAJ*. 2022;194(45):E1529–E1536. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.220676>.

Информация об авторах

Юлия Борисовна Хаманова — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; врач-иммунолог, Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия.

E-mail: yngi@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9929-6531>

Татьяна Александровна Фрайфельд — ординатор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tania.frayfeld@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6558-6263>

Ксения Рузальевна Муллағалиева — ординатор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: xen2808@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0598-2942>

Юлия Николаевна Москалёва — заведующий приемным отделением инфекционной службы, Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия.

E-mail: juliya-m@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6281-4654>

Павел Леонидович Кузнецов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; заведующий инфекционным отделением № 2, Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия.

E-mail: kafdrdi@gmail.com

Information about the authors

Yulia B. Khamanova — Doctor of Sciences (Medicine), Assistant Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Immunologist, Municipal Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: yngi@inbox.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9929-6531>

Tatiana A. Frayfeld — Resident of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tania.frayfeld@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6558-6263>

Ksenia R. Mullagalieva — Resident of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: xen2808@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0598-2942>

Yulia N. Moskaleva — Head of the Reception Department of the Infectious Diseases Service, Municipal Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: juliya-m@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6281-4654>

Pavel L. Kuznetsov — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Phthisiology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Head of the Infectious Diseases Department No. 2, Municipal Clinical Hospital No. 40, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: kafdrdi@gmail.com

Рукопись получена: 20.01.2023. Одобрена после рецензирования: 26.06.2023. Принята к публикации: 22.12.2023.

Received: 20.01.2023. Revised: 26.06.2023. Accepted: 22.12.2023.