

Вірусне навантаження як маркер ризику тяжкого перебігу та прогресування COVID-19: огляд

Ю.І. Фещенко

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Клінічний перебіг коронавірусної хвороби (COVID-19) у осіб, інфікованих SARS-CoV-2, є дуже варіабельним: від відсутності будь-яких симптомів до вкрай тяжких вірусних пневмоній із розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому. У цьому контексті значний інтерес становить вивчення особливостей перебігу захворювання залежно від показника вірусного навантаження (ВН).

МЕТА. Розглянути результати новітніх клінічних досліджень, присвячених оцінці ВН у різних біологічних зразках і його кореляції з тяжкістю клінічного перебігу COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Протягом перших місяців 2020 року в науковій медичній літературі були представлені результати декількох досліджень, у ході яких вивчався зв'язок між ВН і тяжкістю перебігу COVID-19. Було встановлено, що показники ВН є високими на початку захворювання, при цьому в мокротинні вони вище, ніж у мазках із глотки та слизової оболонки носа. Порівняно з легким перебігом COVID-19 у разі тяжкого перебігу відзначаються вище ВН і триваліше виділення вірусу в навколишнє середовище. Крім того, високе ВН асоціюється зі значним підвищенням рівнів запальних цитокінів, ризиком прогресування захворювання й несприятливим прогнозом.

ВИСНОВКИ. ВН може розглядатись як фактор ризику та предиктор тяжкого перебігу COVID-19, а заходи, спрямовані на ефективне зниження ВН на кожній стадії хвороби, та вдосконалення протиінфекційного контролю мають допомогти оптимізувати лікування й запобігти поширенню інфекції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: коронавірусна хвороба, COVID-19, SARS-CoV-2, вірусне навантаження, тяжкість перебігу, прогресування.

Viral load as a marker of the risk of severe course and progression of COVID-19: a review

Y.I. Feshchenko

National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine, Kyiv

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Clinical course of coronavirus disease (COVID-19) in patients infected by SARS-CoV-2 varies from the absolute absence of symptoms to the extremely severe viral pneumonias with the development of acute respiratory distress syndrome. In this context, investigation of the peculiarities of disease course in dependence of viral load (VL) is very interesting.

OBJECTIVE. The aim of this paper is to analyze the results of novel clinical studies, dedicated to VL estimation in different biological specimens and its correlation with the severity of COVID-19 clinical course.

RESULTS AND DISCUSSION. During the first months of 2020 there were published some scientific studies, which analyzed the association between VL and the severity of COVID-19 clinical course. It was established that VL was high at the beginning of the disease; in the sputum its value was higher than in throat and nasal swabs. In comparison to the mild course of COVID-19, severe course is characterized by higher VL and longer release of the virus into the environment. Apart from that, high VL is associated with the significant increase of proinflammatory cytokines' levels, risk of disease progress and unfavorable prognosis.

CONCLUSIONS. VL can be considered a risk factor and the predictor of severe course of COVID-19. Measures, aimed at the effective decrease of VL on each stage of the disease, and the improvement of antiepidemic control must help to optimize the treatment and prevent the spread of infection.

KEY WORDS: coronavirus disease, COVID-19, SARS-CoV-2, viral load, course severity, progress.

Вирусная нагрузка как маркер риска тяжелого течения и прогрессирования COVID-19: обзор

Ю.И. Фещенко

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Клиническое течение коронавирусной болезни (COVID-19) у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, весьма вариабельно: от отсутствия каких-либо симптомов до крайне тяжелых вирусных пневмоний с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. В этом контексте значительный интерес представляет изучение особенностей течения заболевания в зависимости от показателя вирусной нагрузки (ВН).

ЦЕЛЬ. Рассмотреть результаты новейших клинических исследований, посвященных оценке ВН в различных биологических образцах и ее корреляции с тяжестью клинического течения COVID-19.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В течение первых месяцев 2020 года в научной медицинской литературе были представлены результаты нескольких исследований, в ходе которых изучалась связь между ВН и тяжестью течения COVID-19. Было установлено, что показатели ВН являются высокими в начале заболевания, при этом в мокроте они выше, чем в мазках из глотки и слизистой оболочки носа. В сравнении с легким течением COVID-19 при тяжелом течении отмечаются более высокая ВН и более длительное выделение вируса в окружающую среду. Кроме того, высокая ВН ассоциируется со значительным повышением уровней воспалительных цитокинов, риском прогрессирования заболевания и неблагоприятным прогнозом.

ВЫВОДЫ. ВН может рассматриваться как фактор риска и предиктор тяжелого течения COVID-19, а меры, направленные на эффективное снижение ВН на каждой стадии болезни, и усовершенствование противoinфекционного контроля должны помочь оптимизировать лечение и предупредить распространение инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная болезнь, COVID-19, SARS-CoV-2, вирусная нагрузка, тяжесть течения, прогрессирование.

Вступ. У грудні минулого року світ уперше стикнувся з новим надзвичайно серйозним викликом – коронавірусною хворобою (COVID-19), стрімке поширення котрої вже 11 березня 2020 року було визнано Всесвітньою організацією охорони здоров'я пандемією [1]. Протягом кількох перших місяців боротьби з COVID-19 стало зрозуміло, що її клінічний перебіг у інфікованих осіб є дуже варіабельним: від відсутності будь-яких симптомів до вкрай тяжких вірусних пневмоній із розвитком гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності. За даними звіту китайського Центру контролю захворюваності щодо підтверджених випадків COVID-19 (n=44 415) спектр варіантів клінічного перебігу має такий вигляд: легкий перебіг – 81 % (36 160 випадків), тяжкий перебіг (задишка, гіпоксія, ураження ≥ 50 % легені при візуалізації) – 14 % (6168 випадків), критичний перебіг (дихальна й поліорганна недостатність, шок) – 5 % (2087 випадків) [2].

Коронавірусна інфекція поширюється переважно повітряно-краплинним шляхом: віруси, що виділяє інфікована особа при чханні та кашлі, потрапляють у верхні дихальні шляхи здорової людини, де розпочинається їх реплікація [3, 4]. Вирішальну роль у забезпеченні тропності вірусу до клітин організму-хазяїна відіграє шипоподібний білок S, який має два домени (S1 і S2) та наразі розглядається як основна мішень для розробки вакцини проти коронавірусної інфекції [5, 7]. Процес реплікації вірусу у верхніх дихальних шляхах може супроводжуватися характерними симптомами

(біль у горлі, лихоманка, слабкість) або мати безсимптомний перебіг, однак у разі проведення на цьому етапі вірусологічного дослідження його результати вже будуть позитивними [3]. Далі, щоби проникнути в клітини альвеол, SARS-CoV-2 зв'язується з клітинними рецепторами ACE2, які крім легень у великій кількості наявні в шлунково-кишковому тракті, нирках, серці та кишечнику [3, 6].

Яким саме буде клінічний перебіг COVID-19 у конкретного пацієнта, ймовірно, залежатиме від факторів як із боку його організму (вік, наявність супутніх захворювань, особливості імунологічної реактивності тощо), так і пов'язаних із самим вірусом SARS-CoV-2 та шляхом його передачі. У цьому контексті значний інтерес становлять визначення інфікувальної дози SARS-CoV-2 (найменшої його кількості, здатної спричинити розвиток інфекції) та вивчення особливостей перебігу захворювання залежно від показника вірусного навантаження (ВН). Як відомо, ВН відображає кількість вірусних часток у певному об'ємі біологічної рідини зараженого організму (копій/мл) і є одним із критеріїв тяжкості перебігу вірусної інфекції: що воно вище, то тяжчою є форма захворювання та його контагіозність. Своєю чергою, зниження ВН на тлі противірусної терапії є надійним критерієм її успішності. Зокрема, регулярний моніторинг ВН широко застосовується лікарями у веденні пацієнтів із такими хронічними інфекціями, як вірусні гепатити В/С та тяжкі респіраторні інфекції. Показники ВН виступають як діагностичними та прогностичними маркерами,

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

так і предикторами прогресування цих інфекційних захворювань і ризику виникнення їх серйозних ускладнень. Було доведено, що в інфікованих вірусом гепатиту В (HBV) осіб рівень ДНК HBV у сироватці крові корелює з ризиком розвитку цирозу печінки. Кумулятивна частота виникнення цього ускладнення достовірно збільшувалася в міру підвищення ВН ДНК HBV та коливалася в діапазоні від 4,5 % у пацієнтів із ВН <300 копій/мл до 36,2 % у пацієнтів із ВН $\geq 10^6$ копій/мл ($p < 0,001$). Окрім того, ВН ДНК HBV виступало найпотужнішим предиктором прогресування захворювання до стадії цирозу [8]. В іншому проспективному когортному дослідженні за участі 3653 інфікованих HBV осіб було підтверджено, що підвищений рівень ДНК HBV у сироватці крові ($\geq 10\ 000$ копій/мл) є потужним предиктором ризику гепатоцелюлярної карциноми, причому незалежно від рівня HBeAg, сироваткового рівня аланінамінотрансферази та наявності цирозу печінки [9]. Що стосується хронічного вірусного гепатиту С, то кількісна оцінка ВН РНК вірусу гепатиту С (HCV) у сироватці крові має першочергове значення як у діагностиці HCV-інфекції, так і в оцінці ефективності етіотропної противірусної терапії. У нелікованих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С сироваткова концентрація РНК HCV зазвичай стабільна та становить від 4 до 8 \log_{10} МО/мл [10]. Наразі як глобальна мета лікування хронічного вірусного гепатиту С розглядається повна елімінація HCV з організму пацієнта: надійним її критерієм і фактичним вилікуванням пацієнта вважається досягнення стійкої вірусологічної відповіді, тобто повної відсутності РНК HCV у сироватці крові через 24 тижні після завершення противірусної терапії та надалі. Показано, що навіть серед інфікованих HCV пацієнтів із прогресивним фіброзом або цирозом печінки досягнення стійкої вірусологічної відповіді асоціюється з достовірним зниженням смертності як від усіх причин, так і від уражень печінки [11].

Останніми роками значна увага також приділялася вивченню значення ВН у пацієнтів із тяжким перебігом респіраторних вірусних інфекцій, зокрема грипу. При тяжких формах грипу з розвитком вірусної пневмонії виявляють високе ВН і тривалу наявність вірусу в бронхоальвеолярному вмісті. Нещодавно в ретроспективному обсерваційному дослідженні було підтверджено взаємозв'язок між ВН і наслідками інфікування в дорослих пацієнтів, госпіталізованих із лабораторно підтвердженим діагнозом грипу. Високе ВН було констатовано в 11,29 % пацієнтів, і саме в них частіше виявляли аномальні зміни на рентгенограмах органів грудної клітки ($p=0,015$) та лімфопенію ($p=0,097$) [12]. Зв'язок між показниками ВН і патологічними змінами при комп'ютерній томографії (КТ) грудної клітки було продемонстровано при грипі А (H1N1). Максимальні показники ВН спостерігалися в ранній фазі захворювання; середнє ініціальне ВН було достовірно вищим за наявності КТ-ознак вірусної пневмонії, ніж у разі нормальної рентгенологічної картини [13]. Оцінюючи ВН у мазках із носоглотки, взятих у амбулаторних і госпіталізованих пацієнтів із респіраторними інфекціями, канадські дослідники отримали цікаві дані: середнє ВН у хворих на грип А/H3N2 загалом було вищим,

аніж у осіб із грипом В. Проте при порівнянні показників ВН у амбулаторних і госпіталізованих пацієнтів було встановлено, що воно є вищим у госпіталізованих осіб з інфекцією, спричиненою вірусом грипу В [14].

Вочевидь, визначення ВН у динаміці є доцільним і у хворих на COVID-19. Наразі виконано вже декілька попередніх досліджень, у ході яких вивчався зв'язок між ВН і тяжкістю перебігу захворювання. Їх результати, безумовно, можуть мати важливе значення для оцінки ефективності противірусної терапії, здійснення протиінфекційного контролю в лікувальних закладах і вжиття протиепідемічних заходів на рівні держави.

Що показали попередні дослідження з оцінки ВН у пацієнтів із COVID-19?

Зразки для вірусологічного дослідження, що проводиться за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), можуть бути взяті як із верхніх дихальних шляхів (мазки з носоглотки/ротоглотки, слина), так і з нижніх (мокротиння, аспірат трахеї, отримана при проведенні бронхоальвеолярного лаважу рідиною). Крім того, для тестування можуть використовуватися зразки крові та фекалій [7]. Зміни ВН на різних етапах перебігу COVID-19 свідчать про динамічні зміни стадій захворювання, при цьому наразі є всі підстави вважати, що високий рівень реплікації вказує на його прогресивний характер [3]. Так, уже в лютому 2020 року китайськими вченими у впливовому науковому виданні *The New England Journal of Medicine* було наведено одні з перших даних моніторингу ВН у мазках зі слизової оболонки верхніх дихальних шляхів 18 пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 [15]. Загалом було відібрано 72 мазки з порожнини носа та 72 мазки з глотки. Вище ВН відзначалося незабаром після появи симптомів, при цьому його показники в мазках із порожнини носа виявилися вищими за такі в мазках із глотки. Проведений аналіз засвідчує, що патерн виділення РНК вірусу SARS-CoV-2 нагадує такий у пацієнтів із грипом. Того самого місяця повідомлення про ВН РНК SARS-CoV-2 у різних клінічних зразках (мазки з глотки, мокротиння, сеча, кал), серійно відібраних у 82 пацієнтів із COVID-19, з'явилися на сторінках *The Lancet Infectious Diseases* [16]. Показник ВН варіював від 641 копій/мл до $1,34 \times 10^{11}$ копій/мл; медіана ВН становила $7,99 \times 10^4$ у мазках із глотки та $7,52 \times 10^5$ – у зразках мокротиння. Загалом дослідниками також було констатовано високе ВН на початку захворювання ($>1 \times 10^6$ копій/мл).

Дослідження щодо кількісного визначення й аналізу ВН у 76 інфікованих SARS-CoV-2 пацієнтів також було виконано F. Yu та співавторами [17]. За допомогою двох методів (ПЛР у режимі реального часу та цифрова краплинна ПЛР) було протестовано 323 різні біологічні зразки (мазки зі слизової оболонки носа, глотки, мокротиння, кров і сеча). При порівнянні показників ВН у різних зразках, узятих із респіраторного тракту, було виявлено, що середнє ВН у мокротинні було достовірно вищим, аніж у мазках із глотки ($p < 0,001$) та слизової оболонки носа ($p < 0,001$). Отже, показник ВН у мокротинні є кращим індикатором реплікації вірусу в організмі, ніж у мазках зі слизової оболонки носа та глотки. Також було підтверджено, що ВН на ранній і прогресивній стадії захворювання було статистично

достовірно вищим, аніж на стадії реконвалесценції ($p < 0,001$). Автори дійшли висновку: хоча ПЛР у режимі реального часу є чутливим і надійним методом діагностики, цифрова краплинна ПЛР є оптимальним методом дослідження біологічних зразків із низьким ВН.

Нещодавно на сторінках авторитетного видання BMJ були представлені результати ретроспективного когортного дослідження з оцінки динаміки ВН на різних стадіях прогресування COVID-19 і тяжкості її клінічного перебігу в 96 пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2 у китайській провінції Чжецзян у січні-березні 2020 року та госпіталізованих до спеціалізованої лікарні з лабораторно підтвердженим діагнозом [18]. У 22 хворих було констатовано легкий перебіг COVID-19, у 74 – тяжкий. Із метою оцінки ВН (кількісна оцінка РНК SARS-CoV-2) у динаміці в цих пацієнтів було загалом відібрано й оцінено 3497 біологічних зразків різних типів (мазки зі слизової оболонки респіраторного тракту, сироватка крові, кал, сеча). Отримані результати зіставили з епідеміологічними та клініко-лабораторними характеристиками захворювання, а також із даними щодо проведеного лікування та його наслідків. Інфекція SARS-CoV-2 була підтверджена в усіх 96 пацієнтів у зразках, узятих із респіраторного тракту. З них РНК вірусу також була виявлена в зразках калу 59 % хворих і в сироватці крові 41 % хворих. Частота виявлення SARS-CoV-2 у взятих із респіраторного тракту зразках знижувалася з плином часу: з 95 % на 1-му тижні від появи симптомів до 54 % на 4-му тижні хвороби з подальшим отриманням негативних результатів. Водночас частота отримання позитивних результатів при дослідженні зразків калу та сироватки крові поступово збільшувалася починаючи з 1-го тижня, а знижувалася – з 3-го тижня хвороби. Позитивний результат тестування на наявність SARS-CoV-2 був виявлений у взятому на 10-й день хвороби зразку сечі лише 1 пацієнта, котрий перебував у критичному стані. Медіана тривалості виділення вірусу з калом (22 доби, міжквартильний діапазон – 17-31 доба) виявилася достовірно більшою, ніж у зразках із респіраторного тракту (18 діб, міжквартильний діапазон – 13-29 діб; $P = 0,02$) та в сироватці крові (16 діб, міжквартильний діапазон – 11-21 доба; $P < 0,001$). В осіб із тяжким перебігом захворювання РНК вірусу в зразках із респіраторного тракту виявлялася протягом достовірно тривалішого часу (медіана – 21 доба, міжквартильний діапазон – 14-30 діб), аніж у пацієнтів із легким перебігом (14 діб, міжквартильний діапазон – 10-21 доба; $P = 0,04$). ВН істотно відрізнялося в різних типах зразків: було найвищим у зразках із респіраторного тракту, найнижчим – у зразках сироватки крові та проміжним – у зразках калу. У зразках із респіраторного тракту достовірно вище ВН було відзначено в пацієнтів із тяжким перебігом хвороби порівняно з хворими з легким її перебігом. У групі пацієнтів із легким перебігом ВН у респіраторному тракті досягало максимуму на 2-му тижні від початку захворювання, тоді як у хворих із тяжким перебігом ВН залишалося високим навіть на 3-му тижні. Крім того, було встановлено, що виділення вірусу SARS-CoV-2 є тривалішим у пацієнтів віком понад 60 років і в осіб чоловічої статі. Отримані в ході цього дослідження результати надають

цінну інформацію для вдосконалення заходів протиінфекційного контролю, особливо при роботі з пацієнтами на пізніх стадіях хвороби та з тяжким її перебігом.

Кореляція між ВН, визначеним у мазках із носоглотки, та кількістю лімфоцитів у периферичній крові й тяжкістю перебігу COVID-19 була проаналізована в ході ретроспективного дослідження, проведеного на базі госпіталю Університету м. Наньчан (Китай) [19]. До нього було включено 76 пацієнтів із пневмонією, спричиненою SARS-CoV-2 (46 – із легким перебігом і 30 – із тяжким). У всіх пацієнтів брали мазки з носоглотки в різні моменти часу (≥ 3 разів) і виконували тестування на наявність РНК SARS-CoV-2 методом кількісної ПЛР у режимі реального часу. Також аналізували в динаміці показники загального та біохімічного аналізу крові. Було підтверджено, що ВН РНК SARS-CoV-2 у мазках із носоглотки, взятих у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання, було достовірно вище, ніж у пацієнтів із легким перебігом. У групі тяжкого перебігу COVID-19 відзначалося статистично значуще зменшення кількості лімфоцитів, $CD4^+$ Т-лімфоцитів і $CD8^+$ Т-лімфоцитів і негативна кореляція цих показників із ВН РНК SARS-CoV-2 ($p < 0,001$): що вищим було ВН, то вираженішими виявлялися лімфопенія й ураження органів-мішеней. Це свідчить про те, що лімфопенія та зменшення кількості субпопуляцій Т-лімфоцитів, на які безпосередньо впливає ВН, тісно пов'язані з прогресуванням захворювання. У пацієнтів із тяжким перебігом було також продемонстровано підвищення рівнів запальних цитокинів (таких як інтерлейкін-2, -6 та -8), достовірне збільшення протромбінового часу, рівнів D-димеру, фібриногену, маркерів ураження міокарда (лактатдегідрогенази та тропоніну Т). При цьому ВН РНК SARS-CoV-2 позитивно корелювала з протромбіновим часом, рівнями лактатдегідрогенази та високочутливого тропоніну Т у пацієнтів із COVID-19. На думку авторів дослідження, це може вказувати на прямий вплив ВН на ураження органів і порушення їх функціонування. Крім того, було встановлено, що пацієнтам із групи легкого перебігу захворювання знадобилося менше часу для досягнення негативного результату вірусологічного тестування порівняно з пацієнтами з тяжким перебігом ($Z = -6,713$; $p < 0,001$). На підставі отриманих результатів авторами дослідження було зроблено висновок, що ВН РНК SARS-CoV-2, визначене в назофарингеальних мазках, тісно пов'язане з тяжкістю перебігу COVID-19.

Про кореляцію ВН РНК SARS-CoV-2 у зразках мокротиння з ризиком прогресування COVID-19 у квітні цього року китайські дослідники повідомили в журналі Critical Care [20]. Вони виконали ретроспективний аналіз вірусологічних, демографічних, епідеміологічних і клінічних даних 92 пацієнтів із підтвердженим діагнозом COVID-19, госпіталізованих в один стаціонар у провінції Чжецзян. На момент госпіталізації 30 із них мали тяжкий перебіг захворювання, 62 – середньотяжкий або легкий (у 11 із них стан погіршився до тяжкого під час перебування в стаціонарі). Вихідні показники ВН у зразках мокротиння з нижніх дихальних шляхів порівнювали в пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 та у хворих із легким або середньотяжким перебігом на момент госпіталізації. Крім того, ВН порівнювали в пацієнтів,

■ АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

стан яких погіршився до важкого в період перебування в стаціонарі, та в осіб без погіршення стану під час лікування. Вибір на користь дослідження саме зразків мокротиння з нижніх дихальних шляхів був зумовлений тим, що в них зазвичай виявляють вищі показники ВН SARS-CoV-2, ніж у мазках із носоглотки чи ротоглотки [16, 17]. Результати аналізу показали, що пацієнти з тяжким перебігом COVID-19 мали вище ВН у зразках мокротиння, ніж пацієнти з легким або середньотяжким перебігом. Ба більше, в зразках мокротиння, взятих у пацієнтів, стан яких погіршився до важкого вже під час перебування в лікарні, також відзначалося достовірно вище ВН порівняно з хворими в стабільному стані ($p=0,008$). Отже, аналіз демонструє, що вихідні показники ВН у зразках мокротиння з нижніх відділів респіраторного тракту тісно пов'язані з тяжкістю перебігу COVID-19. Пацієнти з вищим вихідним ВН мають вищу ймовірність прогресування захворювання й погіршення стану. Цей висновок, вочевидь, виправдовує концепцію, котра свідчить, що ефективно раннє противірусне лікування здатне знижувати ризик прогресування COVID-19 і, відповідно, смерті [20].

Цікавими з наукової та практичної точки зору також є дані про взаємозв'язок між концентрацією РНК SARS-CoV-2 у сироватці крові та прогнозом при COVID-19 [21]. У дослідження, проведене в м. Ухань (Китай), лікарі включили 48 пацієнтів, госпіталізованих із підтвердженим методом ПЛР у режимі реального часу діагнозом COVID-19 і розподілили їх на 3 групи залежно від тяжкості

клінічного перебігу: 21 пацієнт мав середньотяжкий перебіг (43,7 %), 10 – тяжкий (20,8 %), а 17 хворих перебували в критичному стані (35,4 %). У всіх пацієнтів оцінювали клініко-лабораторні дані, а також рівні ВН і запального цитокіну інтерлейкіну-6 у сироватці крові. Аналіз отриманих результатів показав, що наявність РНК SARS-CoV-2 у сироватці крові було діагностовано лише в підгрупі пацієнтів, які перебували в критичному стані, а отже, цей показник, імовірно, відображає тяжкість захворювання. Крім того, в пацієнтів у критичному стані рівень інтерлейкіну-6 майже в 10 разів перевищував такий у інших пацієнтів (що є ознакою «цитокінового шторму»), й укрив високий його рівень у крові тісно корелював із виявленням РНК SARS-CoV-2 ($R=0,902$). Автори дослідження дійшли висновку, що наявність у сироватці крові хворих на COVID-19 РНК SARS-CoV-2 у кількості, котру можна виявити сучасними лабораторними методами, асоціюється з надмірною запальною відповіддю (підвищений рівень інтерлейкіну-6) і незадовільним прогнозом.

Висновки

Накопичені на сьогодні дані досліджень свідчать про те, що ВН РНК SARS-CoV-2 може розглядатись як фактор ризику та предиктор важкого перебігу COVID-19, а заходи, спрямовані на ефективно зниження ВН на кожній стадії хвороби, та вдосконалення протиінфекційного контролю мають допомогти оптимізувати лікування й запобігти поширенню інфекції.

Література

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. World Health Organization, 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
3. Mawaddah A., Gendeh H.S., Lum S.G., Marina M.B. Upper respiratory tract sampling in COVID-19. *Malays J. Pathol.* 2020 Apr; 42 (1): 23-35.
4. Peeri N.C., Shrestha N., Rahman M.S., Zaki R., Tan Z., Bibi S., Baghbanzadeh M., Aghamohammadi N., Zhang W., Haque U. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int. J. Epidemiol.* 2020.
5. Yu F., Du L., Ojcius D.M., Pan C., Jiang S. Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect.* 2020; 22: 74-79.
6. Patel A.B., Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA*. March 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4812.
7. Mungroo M.R., Khan N.A., Siddiqui R. Novel coronavirus: current understanding of clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment options. *Pathogens*. 2020 Apr 17; 9 (4). pii: E297. doi: 10.3390/pathogens9040297.
8. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Chen C.J. Risk evaluation of viral load elevation and associated liver disease/cancer-in HBV (the REVEAL-HBV) study group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. 2006 Mar; 130 (3): 678-86.
9. Chen C.J., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Lu S.N., Huang G.T., Iloeje U.H., REVEAL-HBV study group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006 Jan 4; 295 (1): 65-73.
10. Ticehurst J.R., Hamzeh F.M., Thomas D.L. Factors affecting serum concentrations of hepatitis C virus (HCV) RNA in HCV genotype 1-infected patients with chronic hepatitis. *J. Clin. Microbiol.* 2007 Aug; 45 (8): 2426-33.
11. van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J., Wedemeyer H., Dufour J.F., Lammertert F., Duarte-Rojo A., Heathcote E.J., Manns M.P., Kuske L., Zeuzem S., Hofmann W.P., de Knegt R.J., Hansen B.E., Janssen H.L. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012 Dec 26; 308 (24): 2584-93.
12. Lalueza A., Folgueira D., Muñoz-Gallego I., Trujillo H., Laureiro J., Hernández-Jiménez P., Moral-Jiménez N., Castillo C., Ayuso B., Díaz-Pedroche C., Torres M., Arrieta E., Arévalo-Cañas C., Madrid O., Lumbreras C. Influence of viral load in the outcome of hospitalized patients with influenza virus infection. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019 Apr; 38 (4): 667-673.
13. Lu P.X., Deng Y.Y., Yang G.L., Liu Y.X., Gan Y.G., Li G.B., Liu W.L., Liu Y., Zhang J., Ye R.X., Shan W.S., Zhou B.P. The relationship between chest CT findings and viral load in patients with novel influenza A (H1N1). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2010 Oct; 33 (10): 746-9.
14. Granados A., Peci A., McGeer A., Gubbay J. Influenza and rhinovirus viral load and disease severity in upper respiratory tract infections. *J. Clin. Virol.* 2017 Jan; 86: 14-19.
15. Zou L., Ruan F., Huang M., Liang L., Huang H., Hong Z., Yu J., Kang M., Song Y., Xia J., Guo Q., Song T., He J., Yen H., Peiris M., Wu J. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N. Engl. J. Med.* 2020 Mar 19; 382 (12): 1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737. Epub 2020 Feb 19.
16. Pan Y., Zhang D., Yang P., Poon L., Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect. Dis.* 2020 Apr; 20 (4): 411-412. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4. Epub 2020 Feb 24.
17. Yu F., Yan L., Wang N., Yang S., Wang L., Tang Y., Gao G., Wang S., Ma C., Xie R., Wang F., Tan C., Zhu L., Guo Y., Zhang F. Quantitative detection and viral load analysis of SARS-CoV-2 in infected patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Mar 28. pii: ciaa345. doi: 10.1093/cid/ciaa345.
18. Zheng S., Fan J., Yu F., Feng B., Lou B., Zou Q., Xie G., Lin S., Wang R., Yang X., Chen W., Wang Q., Zhang D., Liu Y., Gong R., Ma Z., Lu S., Xiao Y., Gu Y., Zhang J., Yao H., Xu K., Lu X., Wei G., Zhou J., Fang Q., Cai H., Qiu Y., Sheng J., Chen Y., Liang T. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, Jan-Mar 2020: retrospective cohort study. *BMI*. 2020 Apr 21; 369: m1443. doi: 10.1136/bmj.m1443.
19. Liu Y., Liao W., Wan L., Xiang T., Zhang W. Correlation between relative nasopharyngeal virus RNA load and lymphocyte count disease severity in patients with COVID-19. *Viral Immunol.* 2020 Apr 10. doi: 10.1089/vim.2020.0062.
20. Yu X., Sun S., Shi Y., Wang H., Zhao R., Sheng J. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit. Care*. 2020 Apr 23; 24 (1): 170. doi: 10.1186/s13054-020-02893-8.
21. Chen X., Zhao B., Qu Y., Chen Y., Xiong J., Feng Y., Men D., Huang Q., Liu Y., Yang B., Ding J., Li F. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *Clin. Infect. Dis.* 2020 Apr 17. pii: ciaa449. doi: 10.1093/cid/ciaa449.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Фещенко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Академік НАМН України, д-р мед. наук, професор.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8650-0289

Feschenko Yuri Ivanovych

Director of National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine.

Academician of NAMS of Ukraine, MD, professor.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8650-0289

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Фещенко Юрій Іванович

10, вул. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

E-mail: admin@ifp.kiev.ua

Факс: +38 (044) 275 2118

DOI: 10.32902/2663-0338-2020-2-5-10