



Прогностическая значимость лабораторных показателей в определении тяжести течения и исхода новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Н. В. ДРЯГИНА¹, Н. А. ЛЕСТЕВА¹, А. А. ДЕНИСОВА², Е. А. КОНДРАТЬЕВА¹, М. Ю. ШАБУНИНА¹, А. Н. КОНДРАТЬЕВ¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», Санкт-Петербург, РФ

² Государственный университет морского и речного флота им. адмирала С. О. Макарова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель – определить прогностическую ценность воспалительных маркеров и других лабораторных показателей в крови больных COVID-19 для оценки тяжести течения и летальности при этом заболевании.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы клинические и лабораторные данные 819 пациентов с COVID-19, проходивших лечение в условиях стационара. У 700 (85,5%) пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме, они все выздоровели. Пациенты с тяжелым течением коронавирусной инфекции ($n = 119$) были госпитализированы в отделение реанимации, среди них у 47 (39,5%) исход заболевания был благоприятным, а у 72 (60,5%) имел место летальный исход. Всем пациентам при поступлении и в динамике выполняли клинические, биохимические (включая ИЛ-6) и коагулологические исследования. Больным с тяжелым течением COVID-19 дополнительно измеряли концентрацию ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли TNF- α .

Результаты. Исходно у больных с тяжелым течением заболевания по сравнению со среднетяжелым были более высокие уровни С-реактивного белка ($p < 0,001$), ЛДГ ($p = 0,007$), D-димеров ($p = 0,028$), фибриногена ($p = 0,014$), количества лейкоцитов ($p = 0,018$), а также более низкие уровни альбумина ($p < 0,001$). У больных с летальным исходом выявлены более высокие, чем у выживших, уровни ЛДГ ($p = 0,008$), креатинина ($p = 0,009$), мочевины ($p < 0,001$), тропонина ($p = 0,024$), D-димеров ($p = 0,002$), фибриногена ($p = 0,009$), относительного содержания незрелых лейкоцитов ($p = 0,004$), соотношения нейтрофилов к лимфоцитам ($p = 0,022$). На 7-е сутки госпитализации отмечен резкий подъем ферритина, мочевины, D-димеров, ЛДГ, интерлейкинов в группе умерших больных. С помощью метода операционных кривых наблюдателя определили предикторы неблагоприятного исхода при COVID-19: ИЛ-10 выше 9,46 пг/мл (площадь под ROC-кривой AUC = 0,902), мочевина выше 6,6 ммоль/л (AUC = 0,815), TNF- α выше 12,6 пг/мл (AUC = 0,799), С-реактивного белка выше 59,6 мг/л (AUC = 0,714), ЛДГ выше 348 Ед/л (AUC = 0,702), отношение нейтрофилов к лимфоцитам выше 4,94 (AUC = 0,700), ИЛ-6 выше 62,2 пг/мл (AUC = 0,686), ферритин выше 772 мкг/л (AUC = 0,654).

Выводы. Исходные уровни ЛДГ, D-димеров, фибриногена обладают дискриминационной способностью для определения как степени тяжести, так и исхода COVID-19. Степень выраженности воспалительного ответа при поступлении коррелирует со степенью тяжести заболевания, но не имеет прогностического значения. У больных с неблагоприятным исходом на момент поступления уже имеются начальные проявления органной дисфункции (оцененные по уровню креатинина, мочевины, тропонина). На 7-е сутки госпитализации связь значений с исходом появляется у ферритина и интерлейкина-6.

Ключевые слова: COVID-19, цитокиновый шторм, интерлейкины, ферритин, СРБ, исход

Для цитирования: Дрягина Н. В., Лестева Н. А., Денисова А. А., Кондратьева Е. А., Шабунина М. Ю., Кондратьев А. Н. Прогностическая значимость лабораторных показателей в определении тяжести течения и исхода новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 54–65. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-54-65

Prognostic significance of laboratory parameters in assessment the severity of the course and outcome of coronavirus disease (COVID-19)

N. V. DRYAGINA¹, N. A. LESTEVA¹, A. A. DENISOVA², E. A. KONDRATYEVA¹, M. YU. SHABUNINA¹, A. N. KONDRATYEV¹

¹ Polenov Neurosurgical Institute, Branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² The Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective – to evaluate the dynamics and prognostic value of inflammatory markers and other laboratory parameters in the blood of patients with COVID-19 and to assess the severity of the course and mortality in this disease.

Materials and Methods. The clinical and laboratory data of 819 patients with COVID-19 treated in a hospital were retrospectively analyzed. In 700 (85.5%) patients, the disease occurred in a moderate form, these patients were recovered. Patients with severe course ($n = 119$) were treated in the intensive care unit, of which 47 (39.5%) patients had a favorable outcome and 72 (60.5%) patients died. All patients underwent clinical, biochemical (including IL-6) and coagulological studies at admission and in dynamics. The concentration of IL-1 β , IL-8, IL-10, tumor necrosis factor TNF- α were additionally measured in patients with severe COVID-19.

Results. Initially, patients with severe disease, compared with moderate, had higher levels of C-reactive protein ($p < 0.001$), LDH ($p = 0.007$), D-dimers ($p = 0.028$), fibrinogen ($p = 0.014$), the number of white blood cells ($p = 0.018$), as well as lower levels of albumin ($p < 0.001$). In the group of patients with fatal outcome, higher levels of LDH ($p = 0.008$), creatinine ($p = 0.009$), urea ($p < 0.001$), troponin ($p = 0.024$), D-dimers ($p = 0.002$), fibrinogen ($p = 0.009$), the relative content of immature leukocytes ($p = 0.004$), neutrophil to lymphocyte ratio ($p = 0.022$) were found than in survivors. On the 7th day of hospitalization, an acute increase in ferritin, urea, D-dimers, LDH, interleukins was noted in the group of deceased patients. Using the observer's operating curves method, predictors of an unfavorable outcome in COVID-19 were determined: IL-10 above 9.46 pg/ml (area under the ROC curve AUC = 0.902), urea above 6.6 mmol/L (AUC = 0.815), TNF- α above 12.6 pg/ml (AUC = 0.799), C-reactive protein above 59.6 mg/L (AUC = 0.714), LDH above 348 U/L (AUC = 0.702), neutrophil to lymphocyte ratio above 4.94 (AUC = 0.700), IL-6 above 62.2 pg/ml (AUC = 0.686), ferritin above 772 μ g/L (AUC = 0.654).

Conclusions. Baseline levels of LDH, D-dimers, and fibrinogen have a discriminatory ability to determine both the severity and the outcome of COVID-19. The severity of the inflammatory response upon admission correlates with the severity of the disease, but has no prognostic value. At the time of admission, patients with an unfavorable outcome already have initial manifestations of organ dysfunction (assessed by creatinine, urea, and troponin levels). On the 7th day of hospitalization, the relationship of values and the outcome appears in ferritin and interleukin 6. The presence of a strong correlation between the levels of interleukins IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α makes it possible to measure any of them.

Key words: COVID-19, cytokine storm, interleukins, ferritin, CRP, outcome

For citation: Dryagina N. V., Lesteva N. A., Denisova A. A., Kondratyeva E. A., Shabunina M. Yu., Kondratyev A. N. Prognostic significance of laboratory parameters in assessment the severity of the course and outcome of coronavirus disease (COVID-19). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 54-65. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-54-65

Для корреспонденции:

Наталья Александровна Лестева
E-mail: lestevan@mail.ru

Correspondence:

Nataliya A. Lesteva
E-mail: lestevan@mail.ru

Введение

Выявление факторов риска прогрессирования новой коронавирусной инфекции (НКИ) у больных с тяжелой формой течения имеет значение для определения тактики интенсивной терапии. В настоящее время очевидно, что патологический иммунно-воспалительный ответ и цитокиновый шторм могут быть причиной полиорганной недостаточности и фатального прогрессирования COVID-19 [7, 19, 24, 26]. Цитокиновый шторм приводит к следующим последствиям: разрушение тканей и клеток вызывает резкое и массивное увеличение цитопатических продуктов, что выражается в повышении сывороточной концентрации аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинкиназы; повреждение эндотелиальных клеток вызывает серьезные нарушения в системе свертывания – фибринолиз и выход плазмы из кровеносных сосудов. Эти изменения усугубляются митохондриальной дисфункцией, что еще больше усиливает воспалительные патофизиологические процессы [4].

Многие лабораторные тесты могут быть использованы в качестве прогностических маркеров тяжелого течения заболевания и повышенного риска летального исхода. Основным ограничением доступных исследований является то, что время отбора проб для оценки биомаркеров с момента появления симптомов заболевания четко не регламентировано [22, 23].

Большое количество исследований показало корреляцию уровня сывороточного ферритина и тяжести течения новой коронавирусной инфекции [8, 10]. Традиционно ферритин используется в качестве маркера для оценки запасов железа. Подобно С-реактивному белку (СРБ), он является белком острой фазы, уровень его повышается при многих инфекционных заболеваниях. В литературе также имеются многочисленные данные о корреляции уровней цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, TNF- α со степенью тяжести COVID-19 [10, 20, 21]. Широкий спектр биологических эффектов цитокинов, синтезируемых преимущественно лейкоцитами, включающий активацию и дифференцировку всех видов иммунокомпетентных клеток, стимулирование выработки антител, синтеза гепатоцитами белков острой фазы, объясняет ключевую роль этих молекул в патогенезе НКИ.

Необходимость оптимизации терапии на основании определения критических лабораторных показателей обсуждается и отечественными авторами [1, 3, 6]. По мере накопления информации и анализа

большого числа данных о лабораторных проявлениях новой коронавирусной инфекции возникла необходимость в установлении однозначных диагностических критериев «цитокинового шторма». Также существует потребность более широкого взгляда на патогенез COVID-19, не ограничивающегося только концепцией «цитокинового шторма» [2]. Применение кортикостероидов для пациентов в критическом состоянии с целью предотвращения чрезмерной воспалительной реакции является одним из определяющих факторов интенсивной терапии [18]. Несвоевременное назначение иммуносупрессивной терапии для купирования гиперцитокинемии в ряде случаев увеличивает риск вторичных гнойно-септических осложнений. Следует оценивать уровни лабораторных показателей, на значения которых не оказывает влияние терапия кортикостероидами, таких как прокальцитонин или соотношение количества нейтрофилов к лимфоцитам [21].

Цель исследования – определить прогностическую ценность воспалительных маркеров и других лабораторных показателей в крови больных COVID-19 для оценки тяжести течения и летальности при этом заболевании.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 819 пациентов с COVID-19, проходивших лечение в периоды перепрофилирования в инфекционный стационар с 18.05.2020. по 10.07.2020. г. и с 23.12.2020. по 10.02.2021. г. Среди пациентов было 414 (50,5%) женщин и 405 (49,5%) мужчин; средний возраст больных составил $59,9 \pm 13,3$ лет.

Интенсивную терапию проводили согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версии 6–9 в соответствии с Методическими рекомендациями Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» «Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», а также с внутренним протоколом клиники.

Критерии включения в исследование: наличие у пациента коронавирусной инфекции среднетяжелого, тяжелого или крайне тяжелого течения.

Критерии исключения: наличие сопутствующих заболеваний, приводящих к снижению иммунитета (аутоиммунные заболевания, гематологические злокачественные новообразования, недавно перенесенный курс химиотерапии).

Таблица 1. Возраст, показатели гемодинамики, температуры тела, степень поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) в исследуемых группах при поступлении (M±m)

Table 1. Age, hemodynamic parameters, body temperature, degree of lung damage according to computed tomography (CT) in the study groups at admission (M±m)

Параметр	1-я группа (n = 700)	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 72)	Значение Pa	Значение Pb
Возраст, лет	58,9±13,1 (24–93)	62,1±12,7 (31–82)	69,2±10,4 (41–89)	0,084	0,002
T, ° C max	37,4±0,8 (35,6–39,9)	37,3±0,8 (36,3–39,0)	37,1±0,8 (35,6–39,1)	0,098	0,439
ЧСС, уд./мин max	87,1±14,1 (48–140)	87,3±15,6 (55–119)	91,0±17,2 (50–164)	0,928	0,215
ЧД max	20,1±2,3 (14–30)	21,4±4,2 (10–34)	21,7±4,4 (12–36)	0,059	0,714
SO ₂ , % min	94,8±3,3 (61–100)	91,8±8,5 (60–99)	88,5±8,9 (60–99)	0,024	0,039
АД сист, мм рт. ст. min	128±14,4 (88–190)	131±17,9 (93–185)	123±19,5 (65–170)	0,218	0,016
АД диаст, мм рт. ст. min	79,8±9,9 (50–120)	79,5±14,8 (50–143)	73,7±14,0 (35–95)	0,877	0,033
АД ср, мм рт. ст. min	95,9±10,5 (40,0–146,6)	96,9±15,1 (53,3–128,0)	89,4±15,5 (40,0–146,7)	0,662	0,009
КТ, баллы	1,9±0,8 (0–4)	2,5±1,1 (0–4)	2,5±0,9 (1–4)	0,011	0,829

Примечание: Pa – различия между группами 1 и 2; Pb – различия между группами 2 и 3.

Ретроспективно пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – больные со среднетяжелым течением заболевания – 700 (85,5%) пациентов, 2-я группа – пациенты с тяжелым течением заболевания, находившиеся на лечении в отделении реанимации и переведенные из него с улучшением – 47 (5,7%) пациентов, 3-я группа – больные с тяжелым течением заболевания, закончившимся летальным исходом – 72 (8,8%) пациента.

Всем больным выполняли: клинический анализ с лейкоцитарной формулой и СОЭ, тропонин, прокальцитонин, тест (полуколичественно), биохимический анализ, включающий электролиты, глюкозу, общий белок, альбумин, общий билирубин, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, ЛДГ, лактат, СРБ, ферритин, интерлейкин-6 (ИЛ-6); коагулограмма (АЧТВ, протромбиновое время / протромбиновый индекс по Квику (ПИ) / МНО, фибриноген, D-димеры). Больным с тяжелым течением COVID-19 дополнительно определяли концентрацию ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-10, фактора некроза опухоли TNF-α. У пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), выполняли анализ кислотно-основного состояния крови.

Пациентам, нуждающимся в проведении ИВЛ, проводили нейровегетативную стабилизацию пропофолом, тиопенталом натрия, фентанилом, дексметомидином в различных комбинациях. Пациентам на неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) нейровегетативную стабилизацию обеспечивали дексметомидином или фентанилом с дексметомидином. Степень седации оценивали по шкале Ramsay, уровень сознания – по шкале комы Глазго (The Glasgow Coma Scale – GCS).

Анализ данных проводили ретроспективно с использованием сведений, содержащихся в единой медицинской информационной системе Центра. Статистическому анализу подвергали все клинико-лабораторные данные пациентов, но для облегчения восприятия на графиках отразили динамику лабораторных показателей на 1-е, 3-е, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е и 21-е сутки госпитализации.

Для проведения статистической обработки данных использовали пакет прикладных статистических программ SPSS STATISTICS, а также среду R, которая является средством разработки методов интерактивного анализа данных. Нормально распределенные непрерывные данные были представлены в виде среднего ± стандартное отклонение. Сравнительный анализ этих данных был проведен между группами пациентов с использованием непарного двустороннего t-критерия Стьюдента. Переменные, не имевшие нормального распределения, были выражены в виде медиан и межквартильных интервалов и сравнивались между группами с использованием критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Взаимосвязи между интерлейкинами и другими лабораторными показателями были проанализированы с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Анализ ROC-кривых (операционных кривых наблюдателя) был проведен для получения оптимальных значений отсечения для оценки прогностической эффективности лабораторных тестов, вычислялись чувствительность, специфичность и площадь под кривой (AUC). Результаты AUC интерпретировались как отсутствие прогностической эффективности параметра (0–0,5), низкая (0,5–0,7), умеренная (0,7–0,8), хорошая (0,8–0,9) и высокая прогностическая эффективность (0,9–1,0).

Результаты

Проведена сравнительная оценка пациентов 3-х групп по полу, возрасту, показателям гемодинамики, степени поражения легких. Распределение больных разной степени тяжести по полу было равномерным, доля мужчин в 1, 2 и 3 группах составила 49%, 53% и 51% соответственно. Больные 3-й группы были достоверно старше (69,2±10,4 лет), чем больные 1-й и 2-й групп (58,9±13,1 и 62,1±12,7 лет соответственно), $p = 0,0001$. Пациенты всех групп при поступлении не имели достоверных различий по показателям температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД).

Таблица 2. Оценка степени тяжести, уровня сознания и сопутствующей патологии в группах 2 и 3 (M±m)

Table 2. Assessment of severity, level of consciousness and concomitant pathology in groups 2 and 3 (M±m)

Показатель	2-я группа (n = 47)	3-я группа (n = 72)
ИБС	19 (40,4%)	44 (61,1%)
Гипертоническая болезнь	26 (55,3%)	50 (69,4%)
СД 2	13 (27,7%)	17 (23,6%)
Ожирение	6 (12,7%)	8 (11,1%)
Наличие ПОН	11 (23,4%)	65 (90,3%)
SOFA, баллы	6±2	14±4
ИВЛ	0	69 (95,8%)
НВЛ	11 (23,4%)	28 (38,8%)
Ramsay, баллы	1,7±0,7	4,8 ±1,9
GCS, баллы	13,3±3,4	9,1±4,1

Напряжение кислорода в крови (P_aO_2) снижалось при повышении тяжести заболевания. Пациенты 1-й и 2-й групп не различались по показателям артериального давления (АД), но у выживших пациентов значения АД были достоверно выше, чем у пациентов с летальным исходом. Степень тяжести поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ) при поступлении в 1-й группе составляла $1,9 \pm 0,8$ и была достоверно ниже, чем во 2-й и 3-й группах. Между группами 2-й и 3-й по этому показателю достоверных различий выявлено не было, степень тяжести поражения легких составляла $2,5 \pm 1,1$ и $2,5 \pm 0,9$ соответственно (табл. 1).

По данным табл. 1 обратило на себя внимание отсутствие лихорадки у пациентов во всех группах. Данный факт требует уточнения: действительно, к моменту перевода пациентов в ОРИТ у большинства из них гипертермии не было, несмотря на то, что, по данным анамнеза, заболевание манифестировало интоксикационным синдромом с повышением температуры тела. Но на фоне предшествующей (в том числе на амбулаторном этапе лечения) поступлению в ОРИТ терапии нестероидными противовоспалительными средствами и глюкокортикоидами гипертермия была купирована.

У больных с тяжелым течением дополнительно были проанализированы клинические особенности течения НКИ, сопутствующие заболевания, частота органной дисфункции и виды респираторной поддержки (табл. 2).

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями являлись ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа (СД 2) и ожирение. В группе с летальным исходом тяжесть состояния пациентов была достоверно выше, признаки полиорганной недостаточности (ПОН) отмечены у 90% пациентов против 23% во 2-й группе; средний балл по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment – динамическая оценка органной недостаточности) в 3-й группе составил 14 ± 4 против 6 ± 2 во второй группе (табл. 2). У больных 3-й группы инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) применена в 96% случаев, тогда как во 2-й группе ИВЛ не проводили нико-

му; летальность среди больных на ИВЛ составила 100%. НВЛ во 2-й группе применяли реже, чем в 3-й группе (23% и 39% соответственно); среди больных, которым проводили НВЛ, летальность составила 65%. У пациентов с летальным исходом уровень сознания, оцененный по шкале комы Глазго GCS, был ниже, а степень седации по шкале Ramsay выше, чем у выживших пациентов с тяжелым течением НКИ.

Следующим этапом работы явилась сравнительная оценка лабораторных показателей у пациентов в 3-х группах при поступлении (табл. 3).

Как следует из данных табл. 3, исходно у больных с тяжелым течением заболевания наблюдались более высокие уровни СРБ, ЛДГ, D-димеров, фибриногена, количества лейкоцитов, а также более низкие уровни альбумина ($p < 0,05$). В группе больных с летальным исходом при поступлении были выявлены более высокие уровни ЛДГ, креатинина, мочевины, тропонина, D-димеров, фибриногена, относительного содержания незрелых лейкоцитов, соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (neutrophil to lymphocyte ratio – NLR) и более низкий уровень альбумина, чем у выживших больных с тяжелым течением ($p < 0,05$). По нашему мнению, это свидетельствует о том, что степень выраженности воспалительного ответа (СРБ, лейкоциты) при поступлении коррелирует со степенью тяжести заболевания, но не имеет прогностического значения для определения исхода заболевания.

Концентрация альбумина как отрицательного белка острой фазы закономерно имеет обратную корреляцию с тяжестью заболевания. У больных с неблагоприятным исходом на момент поступления уже имеются начальные проявления органной дисфункции (по уровню креатинина, мочевины, тропонина). Значения ЛДГ, лабораторного показателя, косвенно характеризующего степень дыхательной дисфункции, и D-димеров, отражающих гиперкоагуляционное состояние, демонстрируют взаимосвязь как с тяжестью, так и с исходами заболевания. Содержание прокальцитонина (PCT) в нашей работе определялось полуколичественным методом, поэтому статистическая оценка проводилась в виде процента положительных результатов.

Таблица 3. Значения исследуемых лабораторных показателей при поступлении, Ме [25%; 75%]

Table 3. Values of the studied laboratory parameters at admission, Me [25%; 75%]

Показатель	Нормальные значения	1 группа (n = 700)	2 группа (n = 47)	3 группа (n = 72)	Pa	Pb
WBC, $\times 10^9$ л	4–9	6,1 [4,7; 8,0]	7,3 [5,5; 10,3]	7,5 [5,7; 10,9]	0,018	0,299
Нейтрофилы абс., $\times 10^9$ /л	1,4–6,5	4,8 [3,2; 6,3]	5,1 [3,8; 8,9]	5,4 [3,9; 8,7]	0,086	0,363
Лимфоциты абс., $\times 10^9$ /л	1,2–3	1,36 [0,92; 1,60]	1,24 [0,92; 1,68]	0,95 [0,65; 1,45]	0,513	0,219
Нейтр./лимф. NLR, абс.	0,78–3,53	4,67 [2,33; 5,32]	4,99 [2,90; 7,14]	6,42 [4,43; 10,8]	0,267	0,022
п/я, %	0–5	8 [4; 11]	7 [4; 12]	10 [7; 17]	0,764	0,004
СОЭ, мм/ч	2–15	18 [10; 30]	19 [6; 33]	23 [11; 39]	0,773	0,186
Hb, г/л	120–160	138 [128; 149]	138 [126; 151]	133 [115; 148]	0,666	0,105
PLT, $\times 10^9$ /л	150–400	227 [156; 272]	237 [143; 274]	227 [118; 277]	0,599	0,730
СРБ, мг/л	< 5	57,3 [18,9; 93,1]	104,2 [33,8; 156,0]	109,3 [44,2; 151,8]	< 0,001	0,791
Ферритин, мкг/л	10–300	641,0 [235,2; 745,2]	691,0 [331,1; 984,0]	857,4 [289,8; 1113,5]	0,111	0,103
Глюкоза, ммоль/л	4,1–6,1	7,2 [5,7; 7,3]	7,2 [6,2; 9,8]	7,2 [6,2; 9,3]	0,282	0,888
Альбумин, г/л	34–48	41,4 [37,2; 42,1]	36,3 [33,7; 39,1]	34,5 [30,7; 37,8]	< 0,001	0,008
ЛДГ, Ед/л	135–225	301 [233; 349]	354 [258; 435]	480 [309; 562]	0,007	0,008
Лактат, ммоль/л	0,5–2,2	2,62 [1,87; 3,18]	2,73 [2,10; 3,28]	2,80 [2,19; 4,09]	0,266	0,215
АСТ, Ед/л	< 38	31,9 [21,3; 43,4]	33,4 [21,0; 43,2]	39,2 [22,1; 59,4]	0,942	0,122
АЛТ, Ед/л	< 41	36,6 [21,7; 44,4]	34,1 [26,0; 54,3]	38,2 [20,8; 49,3]	0,198	0,464
Общий билирубин, мкмоль/л	< 17,1	6,6 [5,7; 10,7]	7,6 [5,8; 10,3]	9,4 [6,5; 14,3]	0,375	0,121
Креатинин, мкмоль/л	62–106	85,2 [67,2; 97,3]	87,8 [68,7; 101,2]	99,7 [75,8; 143,6]	0,552	0,009
Мочевина, ммоль/л	2,5–8,3	5,1 [3,8; 6,5]	6,6 [4,6; 8,4]	8,1 [5,6; 12,0]	0,019	< 0,001
Na ⁺ , ммоль/л	133–145	137 [136; 140]	135 [132; 139]	137 [134; 139]	0,360	0,342
K ⁺ , ммоль/л	3,3–5,1	3,8 [3,5; 4,2]	4,0 [3,6; 4,2]	4,1 [3,7; 4,5]	0,664	0,583
Тропонин, нг/мл	< 0,02	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,02]	0,25 [0,02; 2,57]	0,157	0,024
Фибриноген, г/л	2–4	4,4 [4,2; 6,3]	5,8 [5,0; 6,8]	5,1 [4,1; 6,7]	0,014	0,009
Протромбиновый индекс, %	> 70	78 [68; 88]	80 [69; 88]	73 [64; 82]	0,615	0,177
D-димер, нг/мл	< 500	539 [375; 690]	780 [494; 1476]	1160 [575; 2666]	0,028	0,002
ИЛ-6, пг/мл	< 3,3	89,1 [59,0; 103,3]	39,9 [19,1; 145,4]	73,5 [49,7; 120,8]	0,194	0,181
pH (арт)	7, 35–7,45	–	7,50 [7,47; 7,52]	7,32 [7,24; 7,37]	–	0,002
pO ₂ (арт), мм рт. ст.	80–95	–	72 [45; 142]	68 [50; 83]	–	0,755
pCO ₂ (арт), мм рт. ст.	35–45	–	33 [31; 36]	37,0 [36; 45]	–	0,070
sO ₂ (арт), %	93–99	–	89,5 [84,0; 95,5]	86,8 [81,8; 94,1]	–	0,541

Примечание: Pa – различия между группами 1 и 2; Pb – различия между группами 2 и 3.

При поступлении положительный прокальцитонин-овый тест ($> 0,5$ нг/мл) был отмечен у 5,7% пациентов 1-й группы, у 11,4% 2-й и у 25,5% пациентов 3-й группы.

Обратило на себя внимание, что исходные концентрации таких показателей системного воспалительного ответа, как ИЛ-6 и ферритин, у пациентов всех групп были значительно выше референсных значений, но не имели достоверных различий. Выраженное увеличение ферритина происходило в группе умерших пациентов к 7-м суткам пребывания в стационаре, постепенно увеличиваясь до 21-го дня наблюдения. В то же время у выживших пациентов ферритин не демонстрировал отчетливой динамики, оставаясь на протяжении всего периода наблюдения на исходном уровне (рис. 1).

Подобная тенденция с колебаниями около исходных значений у выживших пациентов и с подъемом на 7–10-е сутки у умерших была выявлена для

D-димеров и мочевины, что отражает нарастание ПОН (данные не показаны). Другой острофазовый белок, СРБ, демонстрировал непохожую на ферритин динамику. Его значения были максимальными у пациентов всех групп при поступлении и затем начинали снижаться; у выживших пациентов снижение было постоянным, и показатели достигали нормальных значений к 14 дню. У умерших пациентов на 7-е сутки снижение прекращалось, и до конца наблюдения или до дня смерти находилось в среднем на уровне 60 мг/л (рис. 2).

Отчетливая динамика наблюдалась у альбумина, пациенты всех групп поступали в стационар с максимальными значениями этого показателя, которые затем начинали снижаться (рис. 3). У выживших пациентов снижение замедлялось к концу первой недели наблюдения, тогда как у умерших пациентов снижение сохранялось до наступления смерти (рис. 4). Интересным наблюдением явилось то, что различия

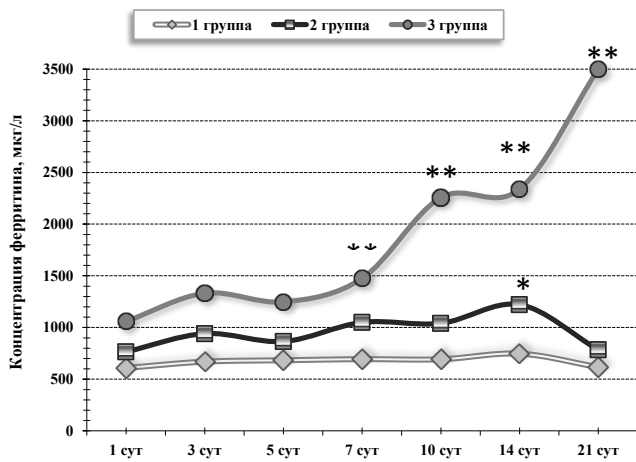


Рис. 1. Динамика концентрации ферритина (медианы) в исследуемых группах. Здесь и далее * – $p < 0,05$ при сравнении между группами 1 и 2; ** – $p < 0,05$ при сравнении между группами 2 и 3

Fig. 1. Dynamics of ferritin concentration (medians) in the studied groups. Hereafter * – $p < 0.05$ when comparing between groups 1 and 2; ** – $p < 0.05$ when comparing between groups 2 and 3

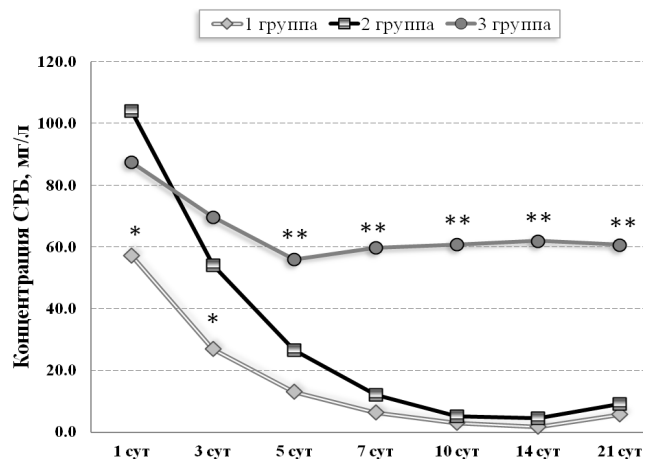


Рис. 2. Динамика концентрации СРБ (медианы) в исследуемых группах

Fig. 2. Dynamics of CRP concentration (medians) in the studied groups

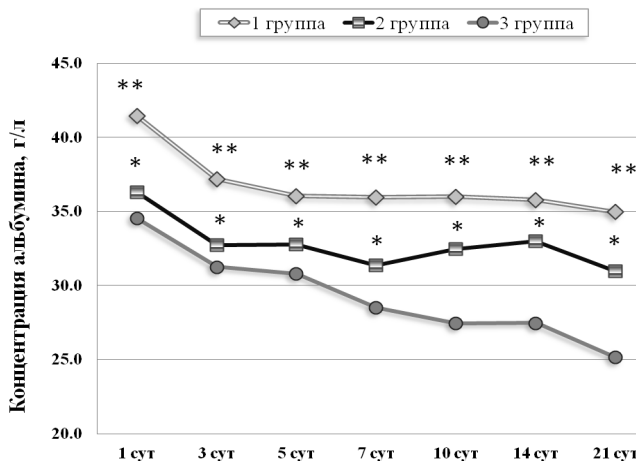


Рис. 3. Динамика концентрации альбумина (медианы) в исследуемых группах

Fig. 3. Dynamics of albumin concentration (medians) in the studied groups

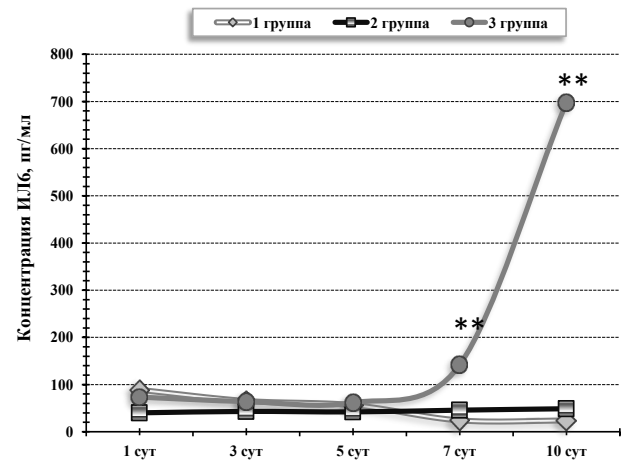


Рис. 4. Динамика концентрации ИЛ-6 (медианы) в исследуемых группах. ** – $p < 0,05$ при сравнении между группами 2 и 3

Fig. 4. Dynamics of IL-6 concentration (medians) in the studied groups. ** – $p < 0.05$ when comparing between groups 2 and 3

в уровнях альбумина у больных всех групп в каждой временной точке были достоверны ($p < 0,05$).

Показатели клинического анализа крови демонстрировали зачастую разнонаправленную динамику, для большинства параметров различия между группами были достоверными только в отдельные временные отрезки. Обобщая, можно сказать, что у умерших пациентов количество лейкоцитов, нейтрофилов и отношение нейтрофилов к лимфоцитам NLR было выше, чем у выживших, а количество лимфоцитов и тромбоцитов ниже за весь период наблюдения. Отчетливые различия были обнаружены для РСТ: у пациентов 1-й группы количество положительных результатов РСТ снижалось с 5,7% при поступлении до 0% к 10-м суткам госпитализации, у пациентов 2-й группы оно колебалось от 11,4% до 17,6% в течение первых 2 недель и снижалось до 0% к 21 дню, а у пациентов 3-й группы количество по-

ложительных результатов неуклонно повышалось с 25% при поступлении до 83% к 21-м суткам.

Для ИЛ-6, цитокина, обладающего провоспалительными эффектами, наблюдалась динамика, похожая на динамику ферритина. У пациентов 3-й группы уровни ИЛ-6 стали достоверно выше, чем у выживших пациентов, на 7-е сутки, а на 10-е сутки медианное значение превысило 700 пг/мл (рис. 4). Наблюдение за динамикой ИЛ-6 было ограничено 10-ми сутками в связи с тем, что на 14-е и 21-е сутки приходилось малое число измерений данного показателя. Также из статистики были исключены результаты пациентов, получавших блокатор рецептора ИЛ-6 (тоцилизумаб).

За исключением ИЛ-6, количество измерений цитокинов было недостаточным для построения графиков ($n = 22$ во 2-й группе и $n = 28$ в 3-й группе), поэтому результаты представлены в виде медиан и

Таблица 4. Значения исследуемых цитокинов в 2-й и 3-й группах, Ме [25%; 75%]

Table 4. Values of the studied cytokines in groups 2 and 3, Me [25%; 75%]

	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	TNF-α, пг/мл
2-я группа	5 (4,5–8)	37,2 (14,1–170,5)*	42,7 (20,4–80,4)*	2,6 (0–6,7) *	11,4 (9,6–12,7)
3-я группа	2 (1,5–3,4)	103,0 (30,2–387,3)	149,2 (37,4–209,5)	14,2 (6,8–18,1)	14,8 (12,7–17,9)
Референсные значения	0–5	0–3,3	0–62	0–9,1	0–8,1

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении между группами.

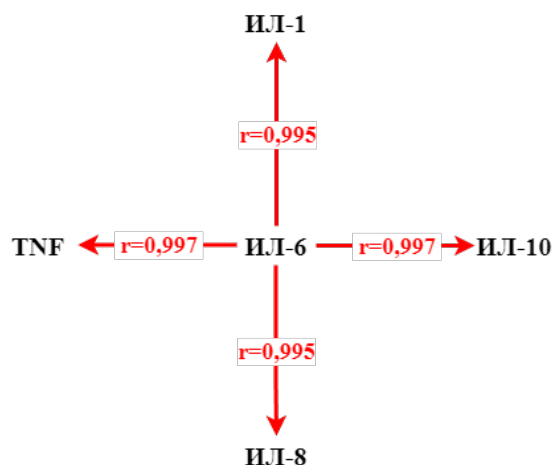


Рис. 5. Корреляционные зависимости между ИЛ-6 и остальными цитокинами

Fig. 5. Correlations between IL-6 and other cytokines

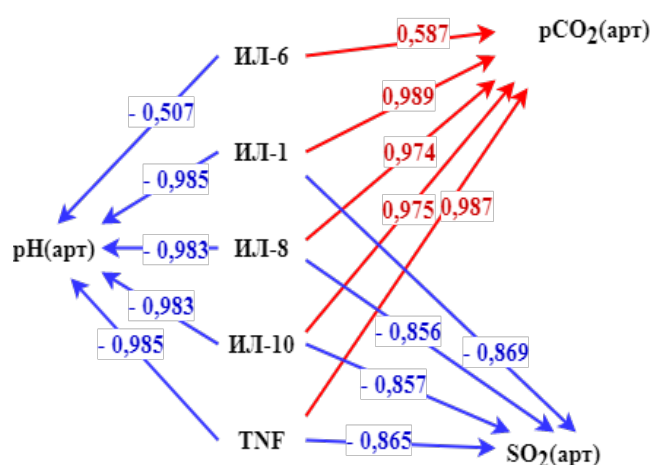


Рис. 6. Корреляционные зависимости между уровнем цитокинов и показателями газового обмена

Fig. 6. Correlations between the level of cytokines and parameters of blood gas analysis

Таблица 5. Площадь под ROC-кривой и оптимальные значения отсечения параметров в зависимости от исхода заболевания

Table 5. The area under the ROC-curve and the optimal values cut-off of parameters depending on the outcome of the disease

Параметр	AUC	Мах значение параметра для прогнозирования положительного исхода	Чувствительность (Se)	Специфичность (Sp)	Диагностическое отношение шансов
ИЛ-10, пг/мл	0,902	9,46	76,92%	88,89%	26,67
Мочевина, ммоль/л	0,815	6,6	50,32%	86,20%	6,33
TNF-α, пг/мл	0,799	12,6	76,92%	55,56%	4,17
СРБ, мг/л	0,714	59,6	50,83%	7,99%	3,66
РСТ, нг/мл	0,708	0	89,55%	50,30%	8,68
ЛДГ, Ед/л	0,702	348	50,00%	73,55%	2,78
Нейтр/Лимф.	0,700	4,94	70,23%	61,47%	3,76
ИЛ-6, пг/мл	0,686	62,2	62,50%	55,38%	4,01
Креатинин, мкмоль/л	0,683	63,5	50,00%	70,33%	2,37
рСО ₂ (арт), мм ртст	0,680	34,6	52,94%	71,69%	2,85
Ферритин, мкг/л	0,654	772	70,36%	50,33%	2,4
Билирубин, мкмоль/л	0,642	8,4	49,67%	70,66%	2,38
Лактат, ммоль/л	0,633	2,45	49,21%	66,83%	1,95
Д-димер, нг/мл	0,633	764,3	50,00%	73,63%	2,79
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	0,632	7,50	65,44%	51,34%	2,00
Нейтрофилы абс., $\times 10^9/л$	0,619	6,07	58,40%	56,83%	1,85

Примечание: диагностическое отношение шансов – это отношение шансов теста быть положительным, если у субъекта есть заболевание, к шансам теста быть положительным, если у субъекта нет заболевания.

межквартильных размахов, полученных за весь период наблюдения (табл. 4).

Как следует из данных табл. 4, в группе умерших пациентов достоверно выше были значения ИЛ-6,

ИЛ-8 и ИЛ-10, причем наиболее выраженным являлось увеличение ИЛ-6. Между уровнями цитокинов обнаружены положительные корреляционные зависимости, коэффициент корреляции Пирсона пока-

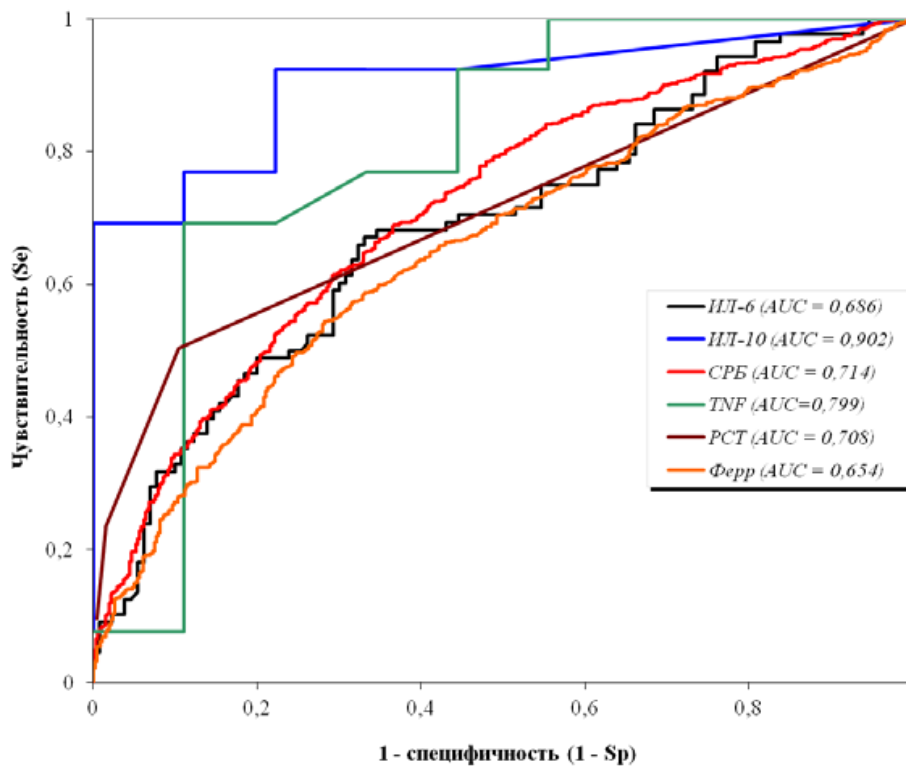


Рис. 7. ROC-кривые для ИЛ-6, ИЛ-10, TNF- α , СРБ, PCT и ферритина у пациентов с COVID-19 для определения летального исхода

Fig. 7. ROC curves for IL-6, IL-10, TNF- α , CRP, PCT and ferritin in patients with COVID-19 to determine the lethal outcome

зывал сильную корреляцию между ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-10 и TNF- α (рис. 5). В нашей работе мы имели возможность анализа целого ряда интерлейкинов, однако, исходя из вышеизложенного, нет необходимости в рутинном назначении дополнительных цитокинов, достаточно контроля ИЛ-6 как наиболее распространенного и часто упоминающегося в литературе.

Мы попытались выявить зависимость между уровнями цитокинов и другими лабораторными показателями. Наиболее сильные корреляционные связи были получены между интерлейкинами и параметрами газообмена. По данным корреляционного анализа установлено, что увеличение уровня любого из интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и TNF- α) прогнозирует снижение величин рН(арт), sO₂(арт) и увеличение показателя рСО₂(арт), т. е. нарастание проявлений дыхательной недостаточности в виде гиперкапнии и гипоксемии (рис. 6).

Для определения прогностической значимости лабораторных тестов в качестве дополнительного метода был использован анализ ROC-кривых – операционных кривых наблюдателя (Receiver Operation Characteristic Curves). Для общей оценки теста применялся показатель AUC (Area Under Curve, площадь под ROC-кривой) – совокупный показатель производительности теста по всем возможным диагностическим порогам. Данный анализ показал, что наибольшую площадь под ROC-кривой имеет параметр ИЛ-10 (AUC = 0,902), что говорит о высокой производительности теста для оценки ис-

хода НКИ. Для мочевины, TNF- α и СРБ значения AUC составили 0,815; 0,799 и 0,714 соответственно, что свидетельствует о хорошей прогностической эффективности этих параметров (табл. 5).

Как следует из данных табл. 5, применение пороговых значений для показателей, имеющих наибольшую чувствительность (Se), таких как PCT, ИЛ-10, TNF- α , ферритин, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, количество лейкоцитов и ИЛ-6 позволяет с большой долей вероятности прогнозировать летальный исход. Графическое изображение результатов одномерного логистического регрессионного анализа представлено на рис. 7.

Обсуждение

Ретроспективный анализ клинических, рентгенологических и лабораторных данных, полученных при обследовании пациентов с новой коронавирусной инфекцией среднетяжелого и тяжелого вариантов течения, позволил выделить ряд неблагоприятных факторов данного заболевания, исследование которых на этапе до поступления больных в ОРИТ, возможно, позволило бы назначать иммуносупрессивные препараты для прерывания «цитокинового шторма».

Для оценки степени тяжести коронавирусной инфекции при поступлении следует ориентироваться на содержание в крови СРБ, ЛДГ, D-димеров, фибриногена, количества лейкоцитов, а также степени тяжести поражения легких по данным компьютерной томографии. Тенденция к увеличению значений

клинико-лабораторных показателей, свидетельствующих о развитии полиорганной недостаточности, наблюдается у пациентов с летальным исходом уже при поступлении в стационар. Неблагоприятными факторами для определения исхода заболевания являются высокие значения при поступлении ЛДГ, креатинина, мочевины, тропонина, D-димеров, фибриногена, относительного содержания незрелых лейкоцитов, соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), низкое АД. Таким образом, согласно нашим наблюдениям, при поступлении на степень тяжести НКИ в большой степени указывают маркеры воспалительного ответа (СРБ, лейкоциты), в то время как изменения показателей, отражающих степень органной дисфункции (мочевина, креатинин, тропонин), имеют прогностическое значение.

Распространенность бактериальной ко-инфекции, по данным прокальцитонинового теста, зависела как от тяжести, так и от исхода заболевания. При поступлении положительный результат теста встречался у каждого 4-го пациента с неблагоприятным исходом; это в 2 раза чаще, чем у выживших пациентов с тяжелой формой COVID-19 и в 5 раз чаще, чем у пациентов со среднетяжелой формой. Проводимое лечение приводило к санации бактериальных очагов инфекции у всех выживших пациентов к концу госпитализации, но оказывалось неэффективным у больных с неблагоприятным исходом, о чем свидетельствовал неуклонный рост прокальцитонина: количество положительных результатов в 3-й группе достигало 83% к 21-м суткам.

Несмотря на многочисленные свидетельства о сильной взаимосвязи между уровнями ферритина и степенью тяжести и исходом COVID-19 [1, 10, 23], в нашем исследовании исходные уровни этого показателя не имели существенных различий между пациентами 3-х групп. Однако, начиная с 7-х суток, у пациентов с неблагоприятным исходом наблюдался выраженный рост концентрации ферритина. Для понимания значимости ферритинемии нужно помнить, что его уровень не только отражает реакцию острой фазы, но и играет критическую роль при воспалении. Сложные патогенетические пути этого белка связывают между собой метаболизм железа, инфекцию, воспаление, оксидативный стресс и свертывающую систему. Повышенный синтез ферритина при воспалении является защитным механизмом, заключающимся в связывании железа, необходимого для жизнедеятельности микроорганизмов, и стимулирующим продукцию противовоспалительных цитокинов. С другой стороны, ферритин, являясь продуктом макрофагов, параллельно активирует их для синтеза провоспалительных цитокинов. Ферритин повышается также за счет высвобождения из погибших в результате инфекции клеток, при этом теряя часть депонированного железа. Это железо переходит в окисленную форму, которая способствует образованию свободных радикалов и активных форм кислорода. Эти соединения, в свою очередь, вызывают тканевое и клеточное по-

вреждение, в том числе меняют морфологию эритроцитов и фибриногена, приводя к фиброзу тканей и внутрисосудистой коагуляции [9, 17]. Значимость ферритина для оценки степени тяжести и исхода НКИ отмечена почти всеми авторами, однако даже очень высокие цифры данного маркера необязательно являются приговором для больного [5]. В нашей работе у 192 пациентов 1-й группы (27,4%) уровень ферритина хотя бы однократно превышал отметку в 1000 мкг/л; у одного больного со среднетяжелым течением при поступлении уровень ферритина был выше 13000 мкг/л, а у другого на протяжении всего периода наблюдения не опускался ниже 8000 мкг/л. И наоборот, тяжелое течение НКИ не всегда сопровождалось выраженным повышением ферритина – у 24 пациентов 2-й группы (51%) и у 16 пациентов 3-й группы (22%) уровень ферритина ни разу не превысил отметку в 1000 мкг/л.

Схожую с ферритином динамику продемонстрировал ИЛ-6, провоспалительный цитокин, обладающий плейотропными эффектами, основными из которых являются выработка острофазовых белков, дифференцировка В-лимфоцитов и хемотаксис нейтрофилов к очагу воспаления. Значимые различия в уровнях ИЛ-6 между умершими и выжившими пациентами наблюдались, начиная с 7-х суток госпитализации. Кроме того, в группе умерших пациентов достоверно выше были значения ИЛ-8 и ИЛ-10, то есть наряду с повышением уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, инициирующих воспалительный ответ, одновременно увеличивался и уровень противовоспалительного ИЛ-10, ограничивающего развитие воспаления. Наши данные согласуются с данными литературы, согласно которым у больных COVID-19 выявляется резкое повышение уровня ИЛ-10, коррелирующего с тяжестью воспалительного процесса [12, 16]. Является это результатом нарушения противовоспалительных механизмов ИЛ-10, резистентностью организма к его действию или включением неклассических для данного ИЛ провоспалительных эффектов, остается предметом дискуссий [14].

Несмотря на достаточно скромные значения медиан, у некоторых пациентов концентрации цитокинов достигали очень высоких значений – например, у одного пациента 2-й группы при поступлении ИЛ-6 превышал 32000 пг/мл, к концу 1-й недели после госпитализации показатель снизился до 2530 пг/мл; у другого пациента 3-й группы уровень ИЛ-6 за день до смерти составлял 81600 пг/мл. Указанные изменения трактовались как «цитокиновый шторм» и служили показанием для назначения антицитокиновой терапии. Стоит отметить, что клинические проявления гиперцитокинемии были выражены не так ярко, как лабораторные. Таким образом, увеличение уровня ИЛ-6 на 7–10-е сутки госпитализации прогнозирует наступление летального исхода, т. е. наши наблюдения подтвердили данные многочисленных исследований о плохом прогностическом значении «цитокинового шторма».

Подтверждение неблагоприятных эффектов высоких уровней цитокинов следует также из выявленной взаимосвязи между ними и нарушениями газового обмена крови по типу гиперкапнии и гипоксемии. Избыточное высвобождение цитокинов сопровождается усилением воспалительной реакции, повреждением микроциркуляторного русла и многих органов, в том числе развитием острого респираторного дистресс-синдрома, который может приводить к дыхательной недостаточности. Наши результаты согласуются с данными других исследователей о том, что уровень цитокинов, в частности, ИЛ-6, является маркером, указывающим на риск дыхательной недостаточности [13, 15].

Еще одним параметром, заслуживающим внимания при обсуждении лабораторных характеристик пациентов COVID-19, является альбумин. В нашей работе альбумин обладал прогностическим значением для определения степени тяжести и исхода НКИ в любой момент измерения. Альбумин является наиболее известным отрицательным белком острой фазы. Его снижение при воспалении обусловлено усиленной деградацией, повышенной проницаемостью капилляров, увеличением потребления, перераспределением в организме и уменьшением синтеза в результате влияния провоспалительных интерлейкинов [25]. Гипоальбуминемия приводит к нарушению функций, выполняемых данным белком, таких как регулирование коллоидно-осмотического давления, транспорт свободных жирных кислот, влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов, поддержание рН крови, связывание активных форм кислорода и некоторых медиаторов воспаления [11]. Таким образом, связь гипоальбуминемии с тяжелым течением и неблагоприятным исходом COVID-19 имеет патогенетическое обоснование.

Наиболее выраженные различия в лабораторных показателях между умершими и выжившими пациентами наблюдались на 7-е сутки госпитализации,

когда отмечался резкий подъем ИЛ-6, ферритина, мочевины, D-димеров, ЛДГ в группе умерших больных. Эти данные укладывались в представление о тяжелой форме COVID-19 как об инфекции с гиперергическим воспалительным ответом, приводящей к необратимому поражению многих органов и систем организма в результате прямого повреждающего действия вируса SARS-CoV-2, фатального влияния «цитокинового шторма», тяжело-го протромботического состояния, присоединения бактериальных осложнений и развития сепсиса. На значения этих лабораторных показателей стоит обращать особенное внимание, так как не всегда их увеличение совпадает с ухудшением состояния больного, зачастую клинические признаки нарастания ПОН несколько отсрочены.

Выводы

1. Исходные уровни ЛДГ, D-димеров, фибриногена обладают прогностической значимостью для определения как степени тяжести, так и исхода COVID-19.

2. Степень выраженности воспалительного ответа (концентрация СРБ, количество лейкоцитов) при поступлении коррелирует со степенью тяжести заболевания, но не имеет прогностического значения. У больных с неблагоприятным исходом на момент поступления уже имеются начальные проявления органной дисфункции (по уровню креатинина, мочевины, тропонина). На 7-е сутки госпитализации связь значений с исходом появляется у ферритина и интерлейкина-6.

3. Неблагоприятным прогностическим фактором является увеличение цитокинов, в том числе противовоспалительного ИЛ-10. Наличие сильной корреляции между уровнями ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, TNF-α позволяет проводить измерение любого из этих цитокинов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахтиярова К. С., Папоян А. О., Алексеев А. В. и др. Ранние изменения клинико-лабораторных показателей у пациентов, умерших от COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 5. – С. 55–62. doi:10.21292/2078-5658-2022-19-5-55-62.
2. Бобкова С. С., Жуков А. А., Протсенко Д. Н., Самойленко В. В., Тюрин И. Н. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2021. – Т. 1. – С. 57–68. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68.
3. Волчков В. А., Пушкин А. С., Рукавишников С. А. и др. Критические значения лабораторных показателей в формировании исхода у пациентов с COVID-19 // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – Т. 5. – С. 23–28. doi: 10.17116/anaesthesiology202105123.
4. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 13–25. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.

REFERENCES

1. Bakhtiyarova K.S., Papoyan A.O., Alekseev A.V. et al. Early changes in clinical and laboratory parameters in patients died of COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 5, pp. 55-62. (In Russ.) doi:10.21292/2078-5658-2022-19-5-55-62.
2. Bobkova S.S., Zhukov A.A., Protsenko D.N., Samoylenko V.V., Tyurin I.N. Critical appraisal of the «cytokine storm» concept in new coronavirus disease COVID-19. Review. *Annals of Critical Care*, 2021, no. 1, pp. 57-68. doi: 10.21320/1818-474X-2021-1-57-68.
3. Volchikov V.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A. et al. Critical values of laboratory tests in outcomes of patients with COVID-19. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*, 2021, vol. 5, pp. 23-28. (In Russ.). doi:10.17116/anaesthesiology202105123.
4. Yokota S., Kuroiwa Y., Nishioka K. Novel coronavirus disease (COVID-19) and cytokine storms. For more effective treatments from the viewpoints of an inflammatory pathophysiology perspective. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*, 2020, vol. 9, no. 4, pp. 13-25. (In Russ.) doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.

5. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г., Паршин Е. В., Гинзбург А. М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 20–28. doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.
5. Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Parshin E.V., Ginzburg A.M. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 20-28. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.
6. Сокологорский С. В., Овечкин А. М., Хапов И. В., Политов М. Е., Буланова Е. Л. Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID-19 (обзор) // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 1. – С. 31–38. doi: 10.15360/1813-9779-2022-1-31-38.
6. Sokologorskiy S.V., Ovechkin A.M., Khapov I.V., Politov M.V., Bulanova E.L. Risk Factors of Severe Disease and Methods for Clinical Outcome Prediction in Patients with COVID-19 (Review). *Obshchaya Reanimatologiya [General Reanimatology]*, 2022, vol. 18, no. 1, pp. 31-38. (In Russ. and Eng.) doi: 10.15360/1813-9779-2022-1-31-38.
7. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J Clin Invest*. – 2020. – Vol. 130, № 5. – P. 2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244.
7. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*, 2020, vol. 130, no. 5, pp. 2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244.
8. Cihakova D., Streiff M. B., Menez S. P. et al. High-value laboratory testing for hospitalized COVID-19 patients: a review // *Future Virol*. – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. 691–705. doi: 10.2217/fvl-2020-0316.
8. Cihakova D., Streiff M.B., Menez S. P. et al. High-value laboratory testing for hospitalized COVID-19 patients: a review. *Future Virol*, 2021, vol. 16, no. 10, pp. 691-705. doi: 10.2217/fvl-2020-0316.
9. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F., Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? // *Autoimmun Rev*. – 2020. – Vol. 19, № 7. – P. 102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
9. Colafrancesco S., Alessandri C., Conti F., Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev*, 2020, vol. 19, no. 7, pp. 102573. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102573.
10. Deng F., Zhang L., Lyu L. et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19 // *Med Clin (Barc)*. – 2021. – Vol. 156, № 7. – P. 324–331. doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.030.
10. Deng F., Zhang L., Lyu L. et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. *Med Clin (Barc)*, 2021, vol. 156, no. 7, pp. 324-331. doi: 10.1016/j.medcli.2020.11.030.
11. Gatta A., Verardo A., Bolognesi M. Hypoalbuminemia // *Intern Emerg Med*. – 2012. – Vol. 7, Suppl 3. – P. 193–9. doi: 10.1007/s11739-012-0802-0.
11. Gatta A., Verardo A., Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med*, 2012, vol. 7, suppl. 3, pp. S193-9. doi: 10.1007/s11739-012-0802-0.
12. Han H., Ma Q., Li C. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors // *Emerg Microbes Infect*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 1123–1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
12. Han H., Ma Q., Li C. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 1123-1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
13. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 // *J Allergy Clin Immunol*. – 2020. – Vol. 146, № 1. – P. 128–136.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
13. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, vol. 146, no. 1, pp. 128-136.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.008.
14. Islam H., Chamberlain T. C., Mui A. L., Little J. P. Elevated interleukin-10 levels in COVID-19: Potentiation of pro-inflammatory responses or impaired anti-inflammatory action? // *Front Immunol*. – 2021. – № 12. – P. 677008. doi: 10.3389/fimmu.2021.677008.
14. Islam H., Chamberlain T.C., Mui A.L., Little J.P. Elevated interleukin-10 levels in COVID-19: Potentiation of pro-inflammatory responses or impaired anti-inflammatory action? *Front Immunol*, 2021, no. 12, pp. 677008. doi: 10.3389/fimmu.2021.677008.
15. Jain V., Kumar P., Panda P. K. et al. Utility of IL-6 in the diagnosis, treatment and prognosis of COVID-19 patients: a longitudinal study // *Vaccines (Basel)*. – 2022. – Vol. 10, № 11. – P. 1786. doi: 10.3390/vaccines10111786.
15. Jain V., Kumar P., Panda P.K. et al. Utility of IL-6 in the diagnosis, treatment and prognosis of COVID-19 patients: a longitudinal study. *Vaccines (Basel)*, 2022, vol. 10, no. 11, p. 1786. doi: 10.3390/vaccines10111786.
16. Lu L., Zhang H., Dauphars D. J., He Yo-W. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis // *Trends Immunol*. – 2021. – Vol. 42, № 1. – P. 3–5. doi: 10.1016/j.it.2020.10.012.
16. Lu L., Zhang H., Dauphars D.J., He Yo-W. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis. *Trends Immunol*, 2021, vol. 42, no. 1, pp. 3-5. doi: 10.1016/j.it.2020.10.012.
17. Mahroum N., Alghory A., Kiyak Z. et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19 // *J Autoimmun*. – 2022. – Vol. 126. – P. 102778. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778.
17. Mahroum N., Alghory A., Kiyak Z. et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun*, 2022, vol. 126, pp. 102778. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778.
18. Pan F., Yang L., Li Y. et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study // *Int J Med Sci*. – 2020. – Vol. 17, № 9. – P. 1281–1292. doi: 10.7150/ijms.46614.
18. Pan F., Yang L., Li Y. et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci*, 2020, vol. 17, no. 9, pp. 1281-1292. doi: 10.7150/ijms.46614.
19. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol. 46, № 5. – P. 846–848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
19. Ruan Q., Yang K., Wang W., Jiang L., Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 2020, vol. 46, no. 5, pp. 846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
20. Satış H., Özger H. S., Yıldız P. A. et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19 // *Cytokine*. – 2021. – Vol. 137. – P. 155302. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155302.
20. Satış H., Özger H.S., Yıldız P.A. et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine*, 2021, vol. 137, pp. 155302. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155302.
21. Sayah W., Berkane I., Guermache I. et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19 // *Cytokine*. – 2021. – № 141. – P. 155428. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155428.
21. Sayah W., Berkane I., Guermache I. et al. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine*, 2021, vol. 141, pp. 155428. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155428.
22. Shen Y., Cheng C., Zheng X. et al. Elevated procalcitonin is positively associated with the severity of COVID-19: a meta-analysis based on 10 cohort studies // *Medicina (Kaunas)*. – 2021. – Vol. 57, № 6. – P. 594. doi: 10.3390/medicina57060594.
22. Shen Y., Cheng C., Zheng X. et al. Elevated procalcitonin is positively associated with the severity of COVID-19: a meta-analysis based on 10 cohort studies. *Medicina (Kaunas)*, 2021, vol. 57, no. 6, p. 594. doi: 10.3390/medicina57060594.
23. Skevaki C., Fragkou P.C., Cheng C., Xie M., Renz H. Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus // *J Infect*. – 2020. – Vol. 81, № 2. – P. 205–212. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.039.
23. Skevaki C., Fragkou P.C., Cheng C., Xie M., Renz H. Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus. *J Infect*, 2020, vol. 81, no. 2, pp. 205-212. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.039.
24. Vezzani B., Neri M., D'Errico S., Papi A., Contoli M., Giorgi C. SARS-CoV-2 Infection prompts IL-1 β -mediated inflammation and reduces IFN- λ expression in human lung tissue // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11, № 11. – P. 1390. doi: 10.3390/pathogens11111390.
24. Vezzani B., Neri M., D'Errico S., Papi A., Contoli M., Giorgi C. SARS-CoV-2 Infection prompts IL-1 β -mediated inflammation and reduces IFN- λ expression in human lung tissue. *Pathogens*, 2022, vol. 11, no. 11, pp. 1390. doi: 10.3390/pathogens11111390.
25. Viana-Llamas M. C., Arroyo-Espliguero R., Silva-Obregón J.A. et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study // *Med Clin (Barc)*. – 2021. – Vol. 156, № 9. – P. 428–436. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.018.
25. Viana-Llamas M.C., Arroyo-Espliguero R., Silva-Obregón J.A. et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study. *Med Clin (Barc)*, 2021, vol. 156, no. 9, pp. 428-436. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.018.

26. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir Med.* –2020. – Vol. 8, № 4. – P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
26. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020, vol. 8, no. 4, pp. 420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова», 191014, Россия, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12

Дрягина Наталья Владимировна

*канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лаборатории с экспресс-группой, старший научный сотрудник группы изучения минимального сознания
E-mail: nvdryagina@mail.ru, Тел. 702-37-49, доб. 001704, ORCID: 0000-0001-8595-6666*

Лестева Наталия Александровна

*канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии-реанимации, ведущий научный сотрудник НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений
E-mail: lestevan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9341-7440, Тел.: 702-37-49, доб. 001632*

Кондратьева Екатерина Анатольевна

*д-р мед. наук., ведущий научный сотрудник группы изучения минимального сознания
E-mail: eak2003@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6362-6543, SPIN: 6966-3270*

Шабунина Мария Юрьевна

*врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории с экспресс-группой
E-mail: shabunina-m@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8257-2904*

Кондратьев Анатолий Николаевич

*д-р мед. наук, профессор, анестезиолог-реаниматолог, зав. НИЛ нейропротекции и нейрометаболических нарушений
Тел.: 702-37-49, доб. 001632, ORCID: 0000-0002-7648-2208*

Государственный университет морского и речного флота имени адмирала С. О. Макарова, 198035, Россия, Санкт-Петербург, ул. Двинская, д. 5/7

Денисова Анастасия Александровна

*канд. физ.-мат. наук, доцент, доцент кафедры «Прикладной математики»
E-mail: a.denisova75@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1758-9360*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Polenov Neurosurgical Institute, Branch of the Almazov National Medical Research Centre, 12, Mayakovsky str., Saint Petersburg, Russia, 191014

Dryagina Natalia V.

*Cand. of Sci. (Med.), Head of the Clinical Diagnostic Laboratory with Express Group, Senior Research Fellow of the Group for the Study of Minimal Consciousness
E-mail: nvdryagina@mail.ru, Tel.: 702-37-49, ext. 001704, ORCID: 0000-0001-8595-6666*

Lesteva Nataliya A.

*Cand. of Sci. (Med.), Intensivist, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department, Leading Research Fellow of the Research Laboratory of Neuroprotection and Neuro-metabolic Disorders
E-mail: lestevan@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9341-7440, Tel.: 702-37-49, ext. 001632*

Kondratyeva Ekaterina A.

*Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Group for the Study of Minimal Consciousness
E-mail: eak2003@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6362-6543, SPIN: 6966-3270*

Shabunina Mariya Yu.

*Clinical Laboratory Diagnostics Doctor of Clinical Diagnostic Laboratory with Express Group
E-mail: shabunina-m@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8257-2904*

Kondratyev Anatoli N.

*Dr. of Sci. (Med.), Professor, Intensivist, Head of the Research Laboratory of Neuroprotection and Neurometabolic Disorders neuroprotection and neurometabolic disorders
Tel.: 702-37-49, ext. 001632, ORCID: 0000-0002-7648-2208*

The Admiral Makarov State University of Maritime and Inland Shipping, 5/7, Dvinskaya str., Saint Petersburg, Russia, 198035

Denisova Anastasya A.

*Dr. of Sci. (Physics and Mathematics), Associate Professor, Associate Professor of the Department of «Applied Mathematics»
E-mail: a.denisova75@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-1758-9360*