

Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода внебольничной пневмонии

Е.В.Волчкова¹, О.Н.Титова², Н.А.Кузубова², Е.С.Лебедева² ✉

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Резюме

Тяжелая пневмония (ТП) — состояние, при котором отмечается высокий риск летального исхода, а госпитализация в отделение интенсивной терапии является обязательной. Заболеваемость ТП резко возросла в период пандемии новой коронавирусной инфекции. Своевременная диагностика и раннее начало адекватного лечения ТП имеют решающее значение для повышения выживаемости тяжелобольных пациентов. **Целью** обзора явился анализ научных публикаций, посвященных изучению молекулярных маркеров, позволяющих уже при поступлении в стационар объективно оценить степень тяжести пневмонии и определить тактику лечения, основываясь на прогнозе возможного исхода заболевания. Систематический поиск проведен в электронных базах данных *PubMed*, *Medline*, *Web of Science* за 2019–2022 гг. **Заключение.** В обзоре внимание уделено прогностической роли ряда маркеров иммунного ответа организма, сосудистой трансформации, а также ангиотензина II и ангиотензинпревращающего фермента-2. Дальнейшие проспективные исследования потенциальных предикторов течения ТП позволят включить определение молекул-маркеров в комплексную клинико-лабораторную диагностику с целью раннего прогнозирования состояния госпитализируемого пациента и предполагаемого исхода.

Ключевые слова: тяжелая пневмония, SARS-CoV-2, биомаркеры, интерлейкин-6, интерлейкин-10, пресепсин, матриксная металлопротеиназа-9, ангиотензин II, ангиотензинпревращающий фермент-2.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Работа поддержана компанией «Акционерное общество “Ланцет”».

© Волчкова Е.В. и соавт., 2023

Для цитирования: Волчкова Е.В., Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Потенциальные предикторы тяжелого течения и исхода внебольничной пневмонии. *Пульмонология*. 2023; 33 (2): 225–232. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-225-232

Potential predictors of severe course and outcome of community-acquired pneumonia

Elizaveta V. Volchkova¹, Olga N. Titova², Natalia A. Kuzubova², Elena S. Lebedeva² ✉

¹ Pediatrics and Child Health Research Institute of the “Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences”, Ministry of Education and Science of Russia: Litovskiy bulv. 1A, Moscow, 117593, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation: ul. L'va Tolstogo 6 – 8, Saint-Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Severe pneumonia is a condition with a high risk of death and mandatory hospitalization in the intensive care unit. The incidence of severe pneumonia has increased dramatically during the pandemic of new coronavirus infection. Timely diagnosis and early initiation of adequate treatment of severe pneumonia are crucial for improving survival of critically ill patients. **The aim** of this review was to analyze published scientific research on molecular markers that allow to objectively assess the severity of pneumonia and to determine treatment tactics based on the predicted outcome upon admission to the hospital. A systematic search was conducted in the electronic databases PubMed, Medline, Web of Science for the period 2019 – 2022. **Conclusion.** The review focuses on the prognostic role of a number of markers of immune response, vascular transformation, as well as angiotensin II and angiotensin converting enzyme-2. Further prospective studies of potential predictors of severe pneumonia will enable using marker molecules in a comprehensive clinical and laboratory diagnosis for early prediction of the hospitalized patient's condition and expected outcome.

Key words: severe pneumonia, SARS-CoV-2, biomarkers, interleukin 6, interleukin 10, presepsin, matrix metalloproteinase 9, angiotensin II, angiotensin-converting enzyme 2.

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

Funding. The work has been supported by JSC Lancet.

© Volchkova E.V. et al., 2023

For citation: Volchkova E.V., Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. Potential predictors of severe course and outcome of community-acquired pneumonia. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (2): 225–232 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-2-225-232

Пневмонии относятся к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения, пневмония и грипп занимают 3-е место среди ведущих причин смерти, унося > 3 млн жизней ежегодно [1]. Значительный рост заболеваемости внебольничной пневмонией тяжелого течения, при которой требуется госпитализация пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и высокий риск летального исхода отмечен в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (*COronaVirus Disease 2019*) [1, 2]. Примерно у 20 % пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2*), развиваются опасные для жизни осложнения, включая тяжелую пневмонию (ТП) и дыхательную недостаточность. По данным многоцентровых когортных исследований, госпитальная смертность от ТП может достигать 50–60 % [3]. Решающее значение для улучшения выживаемости тяжелобольных пациентов имеют надлежащая диагностика и раннее начало целенаправленного лечения, основанного на объективном прогнозе [4].

При раннем выявлении пациентов группы риска, стратификации тяжести патологического процесса, определении критериев госпитализации в ОРИТ, оценки прогноза и исхода заболевания, выбора терапии и мониторинга эффективности лечения важную информацию могут предоставить объективно измеряемые лабораторные параметры, или биомаркеры [2, 5, 6]. По мнению большинства исследователей, наиболее перспективными в плане клинического использования являются биомаркеры, связанные с иммунновоспалительными процессами и эндотелиальной дисфункцией, сопровождающими развитие пневмонии. Рост заболеваемости ТП, связанной с инфекцией SARS-CoV-2, вызвал интерес к исследованию возможной прогностической роли ангиотензинпревращающего фермента-2 (*Angiotensin-Converting Enzyme 2* – ACE-2) и ангиотензина (AT) II.

Целью работы явился анализ научных публикаций последних лет, посвященных изучению молекулярных маркеров, позволяющих уже при поступлении в стационар объективно оценить степень тяжести пневмонии и определить тактику лечения, основываясь на прогнозе возможного исхода заболевания. Систематический поиск за 2019–2022 гг. проведен в электронных базах данных *PubMed*, *Medline*, *Web of Science*.

Маркеры иммунного ответа организма

В ряде исследований на достаточно большом клиническом материале подтверждена гипотеза о том, что в развитии SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии важную роль играет сверхэкспрессия провоспалительных цитокинов [7]. Ключевая роль отводится провоспалительному цитокину с плейотропным действием – интерлейкину (IL)-6, секретируемому активированными моноцитами и макрофагами. IL-6 запускает множественные иммунные реакции, а по-

вышенный уровень IL-6 в сыворотке крови может указывать на тяжесть заболевания и неблагоприятный прогноз [8–10]. Доказана связь между содержанием IL-6 в сыворотке крови, тяжестью заболевания и смертностью пациентов с COVID-19 тяжелой формы [11–13]. Уровень IL-6 в крови, измеренный при поступлении в стационар, оказался существенно выше среди умерших пациентов с COVID-19 по сравнению с таковым у выздоровевших [14]. В сыворотке крови пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, отмечены повышенные уровни IL-6 и растворимого рецептора IL-6 (IL-6R), а эндотелиальные клетки альвеолярных капилляров проявляли выраженную иммунореактивность к IL-6 [7]. Спайковый белок вируса активирует сигнальный каскад, опосредованный рецептором AT II типа 1 (AT1) и регуляторными молекулами транскрипции NF-κB и AP-1/c-Fos, что увеличивает высвобождение клетками IL-6 [15]. Повышенная сигнализация рецептора AT1 также оказывала влияние на высвобождение внеклеточного растворимого IL-6R путем индукции протеазы ADAM-17 [15]. Высокие исходные уровни IL-6 у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной ТП были тесно связаны с повреждением легких, выявляемым по данным компьютерной томографии, необходимостью искусственной вентиляции легких (ИВЛ), низким насыщением крови кислородом и увеличением содержания других маркеров воспаления, включая С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназу и D-димер [11, 13].

По мнению *M.Kumar* и *S.Al Khodor*, выявление на 2-й неделе заболевания COVID-19 высокого уровня IL-6 следует расценивать как предиктор прогрессирования патологического процесса и интерстициальной пневмонии [16]. На основании анализа ROC-кривых *W.Sayah et al.* показано, что IL-6 был наиболее точным биомаркером воспаления, при этом рассчитаны пороговые значения IL-6 для выявления тяжелых и фатальных форм COVID-19 [13]. Пороговое значение IL-6 42 пг / мл позволило классифицировать состояние > 90 % пациентов ($n = 153$) как тяжелое, а при значении 83 пг / мл с высокой вероятностью предсказывалось наступление фатального исхода в среднем через 3 дня [13]. Исходные значения IL-6 > 30 пг / мл свидетельствовали о необходимости ИВЛ [17]. По данным метаанализа средних концентраций IL-6 показано, что уровень цитокина был почти в 3 раза выше у пациентов с ТП, обусловленной COVID-19, по сравнению с таковым при неосложненном течении болезни. Однако в этих исследованиях не удалось сопоставить конкретные уровни IL-6 с определенным вариантом течения и исхода заболевания (острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), госпитализация в ОРИТ, смерть) [18]. *S.P.Smieszek et al.* пытались определить влияние исходных концентраций IL-6 на смертность у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19, а также изучить генетические варианты, влияющие на исходные уровни IL-6 [19]. Содержание IL-6 в плазме крови определяется экспрессией полиморфных локусов гена *IL-6*, ассоциированных с пневмонией, rs1800795 и rs2228145. Среди тяжелобольных

пациентов с COVID-19 ($n = 100$) отмечена значительно более высокая экспрессия гена *IL-6* по сравнению с таковой у лиц контрольной популяции ($n = 324$), что коррелировало с ТП и высоким уровнем смертности [19, 20]. Повышение исходного уровня *IL-6* в плазме крови > 150 пг / мл служило предиктором наихудшего исхода заболевания. При сочетании повышенного уровня *IL-6* и высокого уровня глюкозы в сыворотке крови выявлялись пациенты с наибольшим риском летального исхода [19]. Исходная оценка уровня *IL-6* может использоваться для стратификации популяции пациентов, участвующих в клинических исследованиях.

По данным метаанализа результатов исследований случаев COVID-19 ($n = 6\ 212$) выявлено значительное повышение концентраций *IL-6* и *IL-10* в крови у пациентов при тяжелом течении заболевания [21]. По данным исследования мексиканских врачей показано, что среди широкого спектра изученных цитокинов у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией именно высокие уровни *IL-6* и *IL-10* служили показанием для ИВЛ, при этом прогнозировалась высокая летальность [22]. По результатам исследования *H. Han et al.* с использованием ряда маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 ($n = 102$) также подтвердилось значение *IL-6* и *IL-10* как прогностических показателей для быстрой диагностики высокого риска ухудшения течения заболевания [23]. При применении искусственного интеллекта (моделей машинного обучения) для дифференциации пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, находящихся в критическом и некритическом состоянии, выявлено, что *IL-10* и *IL-6* являются наиболее важными показателями для прогнозирования тяжести заболевания [24]. Отмечено также последовательное увеличение уровней *IL-6*, *IL-10* и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 по мере утяжеления состояния пациентов от легкого до тяжелого и критического [25]. Среди пациентов в критическом состоянии при определении уровня моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) наиболее точно прогнозировались продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ [25]. По наблюдениям *M. Ackermann et al.*, повышенная экспрессия MCP-1 в легочной ткани была специфична для осложняющего течение COVID-19 ОРДС, в отличие от ОРДС, вызванного гриппом [26].

Пока не доказано, могут ли исходные уровни *IL-6* предсказывать ответ организма на лечение [11]. Уровень *IL-6* снижался после лечения SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии антибактериальными, противовирусными препаратами и глюкокортикостероидами (ГКС) [11], но значительно возрастал на фоне таргетной терапии антагонистами рецептора *IL-6* [27]. Блокада мембранных и растворимых рецепторов *IL-6* позволяет предотвратить развитие *IL-6*-ассоциированного провоспалительного каскада в клетке, но приводит к росту его сывороточной концентрации [27, 28]. При применении моноклонального антитела к рецепторам *IL-6* тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 средней тяжести, осложненным двусто-

ронной полисегментарной пневмонией, улучшалась клиническая картина, снижалось потребление кислорода и концентрация белков острой фазы [27, 29]. При этом содержание самого *IL-6* значительно возрастало, отмечалось снижение уровней противовоспалительного *IL-10*, сывороточных иммуноглобулинов А и G, что являлось отражением дизрегуляторных процессов, развивающихся в иммунной системе после ингибирования *IL-6* [27, 30]. При применении блокаторов рецепторов *IL-6* у пациентов ОРИТ ($n = 120$) с поражением легочной ткани $> 25\%$ не снижался риск необходимости в ИВЛ и наступления летального исхода, но среди выживших срок госпитализации уменьшался в среднем на 3 дня [31].

В качестве раннего прогностического маркера SARS-CoV-2-ассоциированной ТП большим потенциалом обладает белок пресепсин [32–38]. Однако область применения пресепсина как прогностического фактора в респираторной медицине ограничена именно ТП [39]. Пресепсин (или растворимый подтип CD14) представляет собой фрагмент гликопротеина, в основном синтезируемого и высвобождаемого клетками моноцитарно-макрофагальной линии в ответ на многочисленные инфекции [34]. Пресепсин является регуляторным фактором, который модулирует иммунные ответы, взаимодействуя с Т- и В-лимфоцитами. Выявлена значительная корреляция между уровнем пресепсина в сыворотке крови и уровнями прокальцитонина, СРБ и лактата, индексом тяжести пневмонии и оценкой риска системной дисфункции (шкала быстрой оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (*quick Sequential Organ Failure Assessment – qSOFA*)) [37, 40]. Уже при поступлении в стационар на основании показателя пресепсина в крови можно прогнозировать обострение ОРДС и клинический исход пневмонии, что позволяет врачам не только выявлять пациентов с высоким риском, нуждающихся в кислородной поддержке и интенсивной терапии, но и определять стратегию лечения [33, 36, 41, 42]. У пациентов, госпитализированных по поводу пневмонии, исходная концентрация пресепсина с пороговым значением 470 [41] или 717 [43] пг / мл в плазме крови, независимо от этиологии пневмонии, с высокой вероятностью являлась предиктором 30-дневной смертности. По результатам многоцентрового ретроспективного исследования показано, что у пациентов ($n = 202$) с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией концентрация пресепсина > 775 пг / мл была связана с госпитальной летальностью (специфичность – 80 %, чувствительность – 73 %) [37]. Пациенты, у которых показатели пресепсина превышали 250 пг / мл (пороговое значение для стратификации риска), оставались в ОРИТ значительно дольше (медиана – 17 дней; $p < 0,001$) по сравнению с лицами, у которых отмечались более низкие значения (медиана – 10 дней) [44]. Содержание пресепсина в крови увеличивалось параллельно с клиническим ухудшением с 737 пг / мл – у пациентов с легкой формой COVID-19 до 1 234 пг / мл – при тяжелом заболевании и до 3 029 пг / мл – у пациентов в крити-

ческом состоянии [34]. В исследовании *H. Domi et al.* показатели пресепсина, IL-6 и СРБ были снижены в острой фазе течения COVID-19 после поступления в стационар, но возрастали на 5–7-й день у пациентов с последующим летальным исходом (уровень пресепсина > 500 пг / мл) по сравнению с таковыми показателями при благоприятном течении [42].

При поступлении в отделение неотложной помощи измерение содержания пресепсина в крови может помочь при диагностике пневмонии у пациентов с обострением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [45]. Высокий уровень пресепсина является признаком активного инфекционного процесса, ТП и недостаточной эффективности предшествующей антибактериальной терапии [46]. По данным исследования *Е.А. Титовой и соавт.* показано, что содержание пресепсина в крови у пациентов с ТП ($362,6 \pm 76,29$ пг / мл) в 2 раза превышало таковой показатель при нетяжелом течении заболевания ($157,3 \pm 33,02$ пг / мл; $p < 0,05$) [46]. По информативности показатель уровня пресепсина превышает индекс тяжести пневмонии и позволяет дифференцировать пациентов с высоким риском развития ТП, при которой требуется стационарное лечение, и лиц, которые могут находиться под амбулаторным наблюдением [47].

Пневмония, осложняющая течение COVID-19, помимо выраженной воспалительной реакции, сопровождается ремоделированием внеклеточного матрикса и массивным повреждением легочной ткани, определенную роль в котором играют матриксные металлопротеиназы (ММП), секретируемые активированными иммунными и неиммунными клетками в участках воспаления [48, 49]. Одним из наиболее изученных ферментов в семействе ММП является ММП-9, основными субстратами деградации которой служат компоненты базальных мембран – коллаген IV типа и эластин. В физиологических условиях ММП-9 экспрессируется на низком уровне, но при воспалительных заболеваниях легких экспрессия и содержание фермента в крови значительно возрастают. По данным исследования с использованием геномного анализа выявлено изменение в гене *MMP-9* и его повышенная экспрессия при COVID-19 [50, 51]. Показано, что увеличение экспрессии гена *MMP-9* у пациентов с ХОБЛ, являющихся носителями определенных генотипов, повышен риск развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии [52]. По результатам опытов на культуре бронхиальных эпителиальных клеток человека показано, что при инфицировании *Mycoplasma pneumoniae* увеличивалась экспрессия гена *MMP-9* посредством активации Toll-подобного рецептора-2 (TLR2) и TLR6-зависимого MAPK/NF- κ B/AP-1-сигнального пути, усиливая воспалительную реакцию [53].

По данным ряда исследований предпринята попытка установления связи между уровнями различных ММП в плазме крови, клиническими исходами и смертностью пациентов с ТП после COVID-19 [54–56]. При скрининге 66 растворимых биомаркеров у пациентов с COVID-19 ($n = 175$) от легкой / умеренной

до критической степени тяжести показана связь между повышением уровня ММП-9 и смертностью [57]. В 1-е сутки пребывания пациентов в ОРИТ содержание ММП-9 в плазме крови на 195,4 % превышало аналогичный показатель в контрольной группе [54]. При этом уровни ММП-9 не зависели от сопутствующих заболеваний, таких как гипертония или ожирение, и приема ГКС или ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. По мнению *C.D. Avila-Mesquita et al.*, показатель ММП-9 служил лучшим предиктором смертности пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной ТП, чем оценка состояния с помощью диагностических шкал SAPS3 и SOFA [54]. У пациентов ($n = 108$) с COVID-19 различной тяжести при поступлении в стационар содержание ММП-9 в сыворотке крови было повышено, но не коррелировало с тяжестью заболевания и продолжало нарастать в 1-ю неделю госпитализации, особенно у пациентов с последующим летальным исходом [55, 58]. Выявлена сильная корреляция сывороточных уровней ММП-9 и IL-6 [55]. Высокие уровни ММП-9, регистрируемые у пациентов с COVID-19 при госпитализации, наряду с низким индексом оксигенации (соотношение показателей парциального давления кислорода и фракции вдыхаемого кислорода), высокой вирусной нагрузкой и низким уровнем антител, были связаны с худшим исходом [59]. Повышенный уровень ММП-9 в плазме крови у пациентов с COVID-19 тяжелой формы прямо коррелировал с показателем индекса оксигенации и рекомендован в качестве раннего маркера дыхательной недостаточности [54, 60]. В сочетании с другими параметрами (высокая вирусная нагрузка и слабый ответ антител) уровень ММП-9 был связан с персистирующей легочной патологией после перенесенной коронавирусной инфекции [59].

Активность ММП-9 определяется соотношением экспрессии ММП-9 и специфического тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ММП-9 / TIMP-1). *I. Duda et al.* определено содержание ММП-9 и TIMP-1 в плазме крови тяжелобольных пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией на 1–3-й и 7-й дни госпитализации [58]. В течение первых 3 дней никаких изменений в значениях ММП-9 и TIMP-1 не наблюдалось, и только на 7-й день отмечено значительное повышение уровня ММП-9 у умерших в дальнейшем пациентов. ММП-9 и TIMP-1 могут служить маркерами тяжести воспаления и повреждения легочной ткани, а соотношение ММП-9 / TIMP-1 может быть использовано для оценки дисбаланса между синтезом и ингибированием ММП-9 в динамике заболевания [57, 61]. Кроме того, соотношение ММП-9 / TIMP-1 было более сильным предиктором 28-дневной летальности по сравнению с прогнозом, основанным на показателях шкалы APACHE для оценки тяжести заболевания [58].

Маркеры сосудистой трансформации

Важными предикторами развития тяжелых осложнений и неблагоприятного исхода SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии могут быть маркеры эн-

дотелиальной дисфункции и нарушения целостности легочного эндотелия [26, 62]. Легочный эндотелий играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса, коагуляции, сосудистой проницаемости и воспалительных реакциях. При нарушении этих строго регулируемых процессов может увеличиваться риск заболеваемости и смертности. В образцах легочной ткани, взятых посмертно у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной ТП ($n = 19$), были определены повышенные уровни экспрессии молекулы клеточной адгезии ICAM-1, фактора Виллебранда и рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста 2-го типа (VEGFR-2 или KDR), участвующего в механизме контроля ангиогенеза [62]. Повышение экспрессии VEGFR-2 может свидетельствовать о компенсаторном ангиогенезе, отмеченном у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести [26]. В плазме крови у больных COVID-19 тяжелой формы сосудистые маркеры активации и повреждения эндотелия коррелировали с высокими уровнями циркулирующих маркеров воспаления — IL-6, IL-8, MCP-1 и фактора некроза опухоли- α [62]. При использовании биоинформационных инструментов выявлен однонуклеотидный полиморфизм в гене VEGFR-2, предсказанном как вредоносный [63]. Высказано предположение, что снижение функции VEGFR-2 из-за полиморфизма rs1870377 может быть связано с прогрессированием SARS-CoV-2-ассоциированного инфекционного процесса.

Предикторная роль ангиотензипревращающего фермента-2 и ангиотензина II

Информация об уровнях ACE-2 и AT-II в крови пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией и их статусе как потенциальных прогностических биомаркерах довольно скудна. Растворимый ACE-2 возникает в результате опосредованного ферментом ADAM17 отщепления мембраносвязанного эктодомена ACE-2, являющегося рецептором для спайкового белка SARS-CoV-2. Важной функцией мембраносвязанного и растворимого ACE-2 является деградация вазоконстрикторного AT-II до AT-(1-7), оказывающего сосудорасширяющее и противовоспалительное действие.

При обследовании пациентов с COVID-19 тяжелой формы с сопутствующей артериальной гипертензией и без таковой не выявлено значимой взаимосвязи между уровнями AT-II и ACE-2 в плазме крови, длительностью госпитализации и показателем смертности [64]. Напротив, *Z. Wu et al.* обнаружена прямая зависимость между концентрацией AT-II в плазме крови и тяжестью пневмонии у нормотензивных пациентов с COVID-19 [65]. В работе *K. Wang et al.* исходный уровень растворимого в плазме ACE-2, измеренный у пациентов ($n = 242$) при госпитализации по поводу COVID-19, был повышен, но не был связан с тяжестью заболевания или 90-дневной летальностью [66]. При повторной пробе крови, взятой через 7 дней, возросшая концентрация растворимого ACE-2 оказалась связана с риском летальности, острого повре-

ждения миокарда и циркуляторного шока. У умерших пациентов с COVID-19 тяжелой формы концентрация AT-II была выше, а концентрация AT-(1-7) — ниже по сравнению с таковой у лиц контрольной группы, несмотря на значительно более высокую активность ACE-2 [67]. По результатам многофакторного анализа показано, что соотношение AT-II / AT-(1-7), превышающее 3,45, было независимым предиктором летальности от COVID-19. Сделано заключение, что у пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2-инфекции дисбаланс в оси AT-II / ACE-2 / AT-(1-7) может отражать негативные эффекты AT-II, способствовать прогрессированию воспалительных и тромботических процессов, вызванных локальной гиперактивностью AT-II, и указывать на худший исход заболевания [67]. Измеренные у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией ($n = 114$) уровни растворимого ACE-2 были выше таковых у здоровых лиц контрольной группы (5,0 нг / мл vs 1,4 нг / мл; $p < 0,0001$), вероятно, из-за увеличения выделения ACE-2 из инфицированных вирусом клеток [68]. При последующем (через 4 мес.) измерении у пациентов ($n = 58$) уровень ACE-2 снизился до 2,3 нг / мл, но оставался выше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,0001$). *N. Díaz-Troyano et al.* при оценке прогностической ценности растворимого ACE-2 в сравнении с известными маркерами воспаления и повреждения тканей (в т. ч. СРБ и IL-6) у пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией ($n = 850$) сделано заключение об ограниченной клинической полезности растворимого ACE-2 в качестве нового биомаркера тяжести заболевания и риска госпитализации [69].

Заключение

Необходимость поиска надежных биологических маркеров для оценки тяжести пневмонии, прогнозирования характера течения и исхода заболевания, мониторинга реакции организма на лечение является общепризнанной. Предпринимаются попытки использования молекулярных факторов воспаления, иммунного ответа организма, эндотелиальной дисфункции в качестве предикторов неблагоприятных исходов и смертности при тяжелом и критическом течении пневмонии, обусловленной COVID-19. Однако их применение в клинической практике пока весьма ограничено из-за противоречивости и недостаточности данных, которые убедительно доказывали бы клиническую полезность определенного молекулярного маркера для выбора правильной тактики ведения пациента с ТП. Большинство исследований носят ретроспективный характер с более низким уровнем доказательности по сравнению с таковым при проспективных исследованиях.

Необходимы дальнейшие проспективные исследования потенциальных предикторов ТП, результаты которых позволят включить определение этих молекул-маркеров в комплексную клинико-лабораторную диагностику с целью раннего прогнозирования состояния госпитализируемого пациента и предполагаемого исхода.

Литература / References

1. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Тяжелая внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России. *Анестезиология и реаниматология*. 2022; (1): 6–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116. / Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovsky B.Z. et al. [Severe community-acquired pneumonia in adults. Clinical recommendations of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia]. *Anestezjologiya i reanimatologiya*. 2022; (1): 6–35. DOI: 10.17116/anaesthesiology20220116 (in Russian).
2. Chen C.H., Lin S.W., Shen C.F. et al. Biomarkers during COVID-19: Mechanisms of change and implications for patient outcomes. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (2): 509. DOI: 10.3390/diagnostics12020509.
3. Espinoza R., Silva J.R.L.E., Bergmann A. et al. Factors associated with mortality in severe community-acquired pneumonia: a multicenter cohort study. *J. Crit. Care*. 2019; 50: 82–86. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.11.024.
4. Cillóniz C., Torres A., Niederman M.S. Management of pneumonia in critically ill patients. *BMJ*. 2021; 375: e065871. DOI: 10.1136/bmj-2021-065871.
5. Robb M.A., McInnes P.M., Califf R.M. Biomarkers and surrogate endpoints: developing common terminology and definitions. *JAMA*. 2016; 315 (11): 1107–1108. DOI: 10.1001/jama.2016.2240.
6. Samprathi M., Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: an up-to-date review. *Front. Pediatr*. 2021; 8: 607647. DOI: 10.3389/fped.2020.607647.
7. Frisoni P., Neri M., D'Errico S. 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 Sci. Med. Pathol*. 2022; 18 (1): 4–19. DOI: 10.1007/s12024-021-00414-9.
8. Du P., Geng J., Wang F. et al. Role of IL-6 inhibitor in treatment of COVID-19-related cytokine release syndrome. *Int. J. Med. Sci*. 2021; 18 (6): 1356–1362. DOI: 10.7150/ijms.53564.
9. Mojtavavi H., Saghazadeh A., Rezaei N. Interleukin-6 and severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Cytokine New*. 2020; 31 (2): 44–49. DOI: 10.1684/ecn.2020.0448.
10. Giannakodimos I., Gkoutana G.V., Lykouras D. et al. The role of interleukin-6 in the pathogenesis, prognosis and treatment of severe COVID-19. *Curr. Med. Chem*. 2021; 28 (26): 5328–5338. DOI: 10.2174/0929867328666201209100259.
11. Liu T., Zhang J., Yang Y. et al. The role of interleukin-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. *EMBO Mol. Med*. 2020; 12 (7): e12421. DOI: 10.15252/emmm.202012421.
12. Avila-Nava A., Cortes-Telles A., Torres-Erazo D. et al. Serum IL-6: a potential biomarker of mortality among SARS-CoV-2 infected patients in Mexico. *Cytokine*. 2021; 143: 155543. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155543.
13. 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: 155428. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155428.
14. Chen R., Sang L., Jiang M. et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 146 (1): 89–100. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.003.
15. Patra T., Meyer K., Geerling L. et al. SARS-Cov-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathog*. 2020; 16 (12): e1009128. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009128.
16. Kumar M., Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J. Transl. Med*. 2020; 18 (1): 353. DOI: 10.1186/s12967-020-02520-8.
17. Galván-Román J.M., Rodríguez-García S.C., Roy-Vallejo E. et al. IL-6 serum levels predict severity and response to tocilizumab in COVID-19: an observational study. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 147 (1): 72–80.e.8. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.09.018.
18. Coomes E.A., Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Med. Virol*. 2020; 30 (6): 1–9. DOI: 10.1002/rmv.2141.
19. Smieszek S.P., Przychodzen B.P., Polymeropoulos V.M. et al. Assessing the potential correlation of polymorphisms in the IL6R with relative IL6 elevation in severely ill COVID-19 patients. *Cytokine*. 2021; 148: 155662. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155662.
20. Vakil M.K., Mansoori Y., Al-Awsi G.R.L. et al. Individual genetic variability mainly of proinflammatory cytokines, cytokine receptors, and toll-like receptors dictates pathophysiology of COVID-19 disease. *J. Med. Virol*. 2022; 94 (9): 4088–4096. DOI: 10.1002/jmv.27849.
21. Udomsinprasert W., Jittikoon J., Sangroongruangsri S., Chaikledkaew U. Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor- α , as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: systematic review with meta-analysis. *J. Clin. Immunol*. 2021; 41 (1): 11–22. DOI: 10.1007/s10875-020-00899-z.
22. Jiménez-Gastélum G.R., Espinoza-Ortega A.M., Ramos-Payán R. et al. More evidence of the link of interleukin-6 and interleukin-10 with critical COVID-19: a report in Mexican patients. *Iran J. Immunol*. 2021; 18 (4): 331–337. DOI: 10.22034/IJI.2021.89905.1978.
23. 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; 9 (1): 1123–1130. DOI: 10.1080/22221751.2020.1770129.
24. Hong W., Zhou X., Jin S. et al. A comparison of XGBoost, random forest, and nomograph for the prediction of disease severity in patients with COVID-19 pneumonia: implications of cytokine and immune cell profile. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2022; 12: 819267. DOI: 10.3389/fcimb.2022.819267.
25. Ling L., Chen Z., Lui G. et al. Longitudinal cytokine profile in patients with mild to critical COVID-19. *Front. Immunol*. 2021; 12: 763292. DOI: 10.3389/fimmu.2021.763292.
26. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N. Engl. J. Med*. 2020; 383 (2): 120–128. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
27. Сизякина Л.П., Скрипкина Н.А., Антонова Е.А. и др. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с COVID-19, получающих терапию с включением антагониста рецептора ИЛ-6. *Иммунология*. 2022; 43 (2): 188–196. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-188-196. / Siziakina L.P., Skripkina N.A., Antonova E.A. et al. [Dynamics of immune status indicators in patients with COVID-19 receiving therapy with the inclusion of an IL-6 receptor antagonist]. *Immunologiya*. 2022; 43 (2): 188–196. DOI: 10.33029/0206-4952-2022-43-2-188-196 (in Russian).
28. Tharmarajah E., Buazon A., Patel V. et al. IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: a meta-analysis and meta-regression. *J. Infect*. 2021; 82 (5): 178–185. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.03.008.
29. Xu X., Han M., Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117 (20): 10970–10975. DOI: 10.1073/pnas.2005615117.
30. Azmy V., Kaman K., Tang D. et al. Cytokine profiles before and after immune modulation in hospitalized patients with COVID-19. *J. Clin. Immunol*. 2021; 41 (4): 738–747. DOI: 10.1007/s10875-020-00949-6.
31. Бобкова С.С., Тюрин И.Н., Трошанский Д.В. и др. Применение блокаторов рецепторов к ИЛ-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. *Пульмонология*. 2021; 31 (3): 263–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-263-271. / Bobkova S.S., Tyurin I.N., Troshchansky D.V. et al. [Use of monoclonal antibodies to IL-6 in patients with severe COVID-19]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (3): 263–271. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-3-263-271 (in Russian).
32. Ahmed S., Mansoor M., Shaikh M.S., Siddiqui I. Presepsin as a predictive biomarker of severity in COVID-19: a systematic review. *Indian J. Crit. Care Med*. 2021; 25 (9): 1051–1054. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23967.
33. Fukada A., Kitagawa Y., Matsuoka M. et al. Presepsin as a predictive biomarker of severity in COVID-19: a case series. *J. Med. Virol*. 2021; 93 (1): 99–101. DOI: 10.1002/jmv.26164.
34. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Henry B.M. Presepsin value predicts the risk of developing severe/critical COVID-19 illness: results of a pooled analysis. *Clin. Chem. Lab. Med*. 2021; 60 (1): e1–3. DOI: 10.1515/cclm-2021-0848.
35. Mabrey F.L., Morrell E.D., Bhatraju P.K. et al. Plasma soluble CD14 subtype levels are associated with clinical outcomes in critically ill subjects with coronavirus disease 2019. *Crit. Care Explor*. 2021; 3 (12): e0591. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000591.
36. Arakawa N., Matsuyama S., Matsuoka M. et al. Serum stratifin and presepsin as candidate biomarkers for early detection of COVID-19

- disease progression. *J. Pharmacol. Sci.* 2022; 150 (1): 21–30. DOI: 10.1016/j.jpshs.2022.06.002.
37. Assal H.H., Abdelrahman S.M., Abdelbasset M.A. et al. Presepsin as a novel biomarker in predicting in-hospital mortality in patients with COVID-19 pneumonia. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 118: 155–163. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.02.054.
 38. Kim S.W., Lee H., Lee S.H. et al. Usefulness of monocyte distribution width and presepsin for early assessment of disease severity in COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 101 (27): e29592. DOI: 10.1097/MD.00000000000029592.
 39. Зайцев А.А., Кондратьева Т.В. Биомаркеры воспаления при заболеваниях органов дыхания: клиническая практика и перспективы. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (3): 34–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200065. / Zaitsev A.A., Kondratyeva T.V. [Serum biomarkers of inflammation in acute and chronic inflammatory respiratory diseases: practice and prospects]. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (3): 34–39. DOI: 10.26442/20751753.2020.3.200065 (in Russian).
 40. Ozkan S., Kahveci U., Hur I., Halici A. Prognostic importance of serum presepsin level in pneumonia focal sepsis and its relationship with other biomarkers and clinical severity scores. *Saudi Med. J.* 2021; 42 (9): 994–1001. DOI: 10.15537/smj.2021.42.9.20210163.
 41. Ugajin M., Matsuura Y., Matsuura K., Matsuura H. Impact of initial presepsin level for clinical outcome in hospitalized patients with pneumonia. *J. Thorac. Dis.* 2019; 11 (4): 1387–1396. DOI: 10.21037/jtd.2019.03.74.
 42. Domi H., Matsuura H., Kuroda M. et al. Simple prognostic factors and change of inflammatory markers in patients with severe coronavirus disease 2019: a single-center observation study. *Acute Med. Surg.* 2021; 8 (1): e683. DOI: 10.1002/ams2.683.
 43. Park M., Hur M., Kim H. et al. Prognostic utility of procalcitonin, presepsin, and the VACO index for predicting 30-day mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Ann. Lab. Med.* 2022; 42 (4): 406–414. DOI: 10.3343/alm.2022.42.4.406.
 44. Zaninotto M., Mion M.M., Cosma C. et al. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 507: 161–163. DOI: 10.1016/j.cca.2020.04.020.
 45. Halici A., Hür İ., Abatay K. et al. The role of presepsin in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease acute exacerbation with pneumonia. *Biomark. Med.* 2020; 14 (1): 31–41. DOI: 10.2217/bmm-2019-0183.
 46. Титова Е.А., Эйрих А.Р., Титова З.А. Роль пресепсина в диагностике и оценке тяжести течения сепсиса и тяжелой пневмонии. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (11): 44–47. DOI: 10.26442/terarkh2018901144-47. / Titova E.A., Eirikh A.R., Titova Z.A. [The role of presepsin in the diagnosis and assessment of the severity of sepsis and severe pneumonia]. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (11): 44–47. DOI: 10.26442/terarkh2018901144-47 (in Russian).
 47. Ham J.Y., Song K.E. A prospective study of presepsin as an indicator of the severity of community-acquired pneumonia in emergency departments: Comparison with pneumonia severity index and CURB-65 scores. *Lab. Med.* 2019; 50 (4): 364–369. DOI: 10.1093/labmed/lmz005.
 48. George P.M., Wells A.U., Jenkins R.G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (8): 807–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3.
 49. Fernandez-Patron C., Hardy E. Matrix metalloproteinases in health and disease in the times of COVID-19. *Biomolecules*. 2022; 12 (5): 692. DOI: 10.3390/biom12050692.
 50. Hazra S., Chaudhuri A.G., Tiwary B.K., Chakrabarti N. Matrix metalloproteinase 9 as a host protein target of chloroquine and melatonin for immunoregulation in COVID-19: a network-based meta-analysis. *Life Sci.* 2020; 257: 118096. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118096.
 51. Karakurt H.U., Pír P. Integration of transcriptomic profile of SARS-CoV-2 infected normal human bronchial epithelial cells with metabolic and protein-protein interaction networks. *Turk. J. Biol.* 2020; 44 (3): 168–177. DOI: 10.3906/biy-2005-115.
 52. Meng W., Cao X., Sun W. et al. A functional polymorphism at the miR-491-5p binding site in the 3'-untranslated region of the MMP-9 gene increase the risk of developing ventilator-associated pneumonia. *Int. J. Mol. Med.* 2021; 48 (6): 217. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5050.
 53. Qin L., Liu L., Wu Y. et al. *Mycoplasmas pneumoniae* downregulates RECK to promote matrix metalloproteinase-9 secretion by bronchial epithelial cells. *Virulence*. 2022; 13 (1): 1270–1284. DOI: 10.1080/21505594.2022.2101746.
 54. D Avila-Mesquita C., Couto A.E.S., Campos L.C.B. et al. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 142: 112067. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112067.
 55. Gelzo M., Cacciapuoti S., Pinchera B. et al. Matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as biomarkers of severity in COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 1212. DOI: 10.1038/s41598-021-04677-8.
 56. Kassianidis G., Siampanos A., Poulakou G. et al. Calprotectin and imbalances between acute-phase mediators are associated with critical illness in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (9): 4894. DOI: 10.3390/ijms23094894.
 57. Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E. et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight*. 2021; 6 (1): e144455. DOI: 10.1172/jci.insight.144455.
 58. Duda I., Krzych Ł., Jędrzejowska-Szypułka H., Lewin-Kowalik J. Plasma matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 as prognostic biomarkers in critically ill patients. *Open Med. (Wars.)*. 2020; 15: 50–56. DOI: 10.1515/med-2020-0008.
 59. Lerum T.V., Maltzahn N.N., Aukrust P. et al. Persistent pulmonary pathology after COVID-19 is associated with high viral load, weak antibody response, and high levels of matrix metalloproteinase-9. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 23205. DOI: 10.1038/s41598-021-02547-x.
 60. Ueland T., Holter J., Holten A. et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure. *J. Infect.* 2020; 81 (3): e41–43. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.061.
 61. Chiang T.Y., Yu Y.L., Lin C.W. et al. The circulating level of MMP-9 and its ratio to TIMP-1 as a predictor of severity in patients with community-acquired pneumonia. *Clin. Chim. Acta.* 2013; 424: 261–266. DOI: 10.1016/j.cca.2013.06.013.
 62. Birnhuber A., Fließner E., Gorkiewicz G. et al. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (3): 2100377. DOI: 10.1183/13993003.00377-2021.
 63. Karakas Celik S., Cakmak Genc G., Dursun A. A bioinformatic approach to investigating cytokine genes and their receptor variants in relation to COVID-19 progression. *Int. J. Immunogenet.* 2021; 48 (2): 211–218. DOI: 10.1111/iji.12522.
 64. Biberoglu S., İpekci A., İkiçeli İ. et al. Role of plasma angiotensin II and angiotensin-converting enzyme 2 levels on prognosis and mortality in hypertensive patients with COVID-19. *Biomark. Med.* 2021; 15 (17): 1581–1588. DOI: 10.2217/bmm-2021-0121.
 65. Wu Z., Hu R., Zhang C. et al. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit. Care*. 2020; 24 (1): 290. DOI: 10.1186/s13054-020-03015-0.
 66. Wang K., Gheblawi M., Nikhanj A. et al. Dysregulation of ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 and renin-angiotensin peptides in SARS-CoV-2 mediated mortality and end-organ injuries. *Hypertension*. 2022; 79 (2): 365–378. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18295.
 67. Amezcua-Guerra L.M., Del Valle L., González-Pacheco H. et al. The prognostic importance of the angiotensin II/angiotensin-(1-7) ratio in patients with SARS-CoV-2 infection. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022; 16: 17534666221122544. DOI: 10.1177/17534666221122544.
 68. Lundström A., Ziegler L., Havervall S. et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 is transiently elevated in COVID-19 and correlates with specific inflammatory and endothelial markers. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (10): 5908–5916. DOI: 10.1002/jmv.27144.
 69. Díaz-Troyano N., Gabriel-Medina P., Weber S. et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 as a prognostic biomarker for disease progression in patients infected with SARS-CoV-2. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12 (4): 886. DOI: 10.3390/diagnostics12040886.

Поступила: 26.12.22

Принята к печати: 13.02.23

Received: December 26, 2022

Accepted for publication: February 13, 2023

Информация об авторах / Authors Information

Волчкова Елизавета Владимировна — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 591-79-11; e-mail: elizavetavolch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6712-5121>)

Elizaveta V. Volchkova, Postgraduate Student, Department of Anesthesiology and Intensive Care, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “St. Petersburg State Pediatric Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (812) 591-79-11; e-mail: elizavetavolch@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6712-5121>)

Титова Ольга Николаевна — д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN: 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Olga N. Titova, Doctor of Medicine, Professor, Director of Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-68-40; e-mail: titova-on@mail.ru (SPIN 4801-4985; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>)

Кузубова Наталья Анатольевна — д. м. н., заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Nataliya A. Kuzubova, Doctor of Medicine, Deputy Director for Research, Research Institute of Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-66-06; e-mail: kuzubova@mail.ru (SPIN: 4461-0180; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1166-9717>)

Лебедева Елена Сергеевна — к. б. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelen@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-0166>)

Elena S. Lebedeva, Candidate of Biology, Leading Researcher, Pulmonology Research Institute, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University”, Ministry of Healthcare of Russian Federation; tel.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelen@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6887-0166>)

Участие авторов

Волчкова Е.В. — научная идея, обзор публикаций по теме статьи, написание текста (25 %)

Титова О.Н. — научное руководство, концепция и дизайн статьи (25 %)

Кузубова Н.А. — научное руководство, дизайн статьи, редактирование (25 %)

Лебедева Е.С. — обзор публикаций по теме статьи, написание текста, редактирование (25 %)

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors Contribution

Volchkova E.V. — scientific idea, review of the relevant publications, writing the text (25%)

Titova O.N. — scientific guidance, concept and design of the article (25%)

Kuzubova N.A. — scientific guidance, article design, editing (25%)

Lebedeva E.S. — review of the relevant publications, writing the text, editing (25%)

All authors equally participated in the preparation of the publication: developing the article concept, writing and editing the text, checking and approving the text of the article.