

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

НАГУМАНОВ Сергей Владимирович

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С  
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Специальность 3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Абдрашитова Аделя Тафкильевна

АСТРАХАНЬ – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Патофизиологические особенности формирования пневмонии при новой коронавирусной инфекции	14
1.2. Роль цитокинов при новой коронавирусной инфекции	19
1.3. Особенности патогенетической терапии при новой коронавирусной инфекции	22
1.4. Подходы к прогнозированию течения новой коронавирусной инфекции	25
1.5. Прогностическая ценность неоптерина	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Общая характеристика исследования	36
2.2. Дизайн исследования и характеристика групп наблюдения	37
2.3. Объем и методы исследования групп наблюдения	46
2.3.1. Общеклинические методы исследования	46
2.3.2. Специальные методы исследования	48
2.4. Статистическая обработка данных	53
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	55
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ И УРОВНЯ НЕОПТЕРИНА У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР	55
ГЛАВА 4. УРОВНИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР	60

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ) У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ ИНГИБИТОРОВ/БЛОКАТОРОВ IL-6	67
ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	74
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	96
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	108

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Человечество живет в мире с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) уже более 5 лет. За это время более 250 млн человек заразилось, а свыше шести миллионов — умерли от данной болезни [10; 11; 200]. На текущее время особенности течения и лечения COVID-19 являются наиболее приоритетными направлениями исследований в современной клинике внутренних болезней по всему миру [2; 54; 55; 66; 69; 89; 166]. В условиях дефицита ресурсов здравоохранения очень важно научиться верно оценивать состояние пациента с целью своевременной коррекции терапии во избежание возможного неблагоприятного исхода у больных с COVID-19 [57; 64; 65; 83; 84; 93; 101; 105].

Согласно современным данным, тяжелое течение инфекции COVID-19 часто сопровождается высвобождением цитокинов (т.н. «цитокиновый шторм»), что может приводить к различным видам нарушения свертывания крови [37; 131; 181]. Ранее синдром выделения цитокинов, или «цитокиновый шторм», был описан при первичном и вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и синдроме активации макрофагов, а также при CAR-T-клеточной терапии онкологических заболеваний [45; 71; 142; 162]. Хотя «цитокиновый шторм» упоминается практически во всех статьях, посвященных COVID-19, общепринятые критерии его диагностики до сих пор отсутствуют [58; 163; 184; 185].

В процессе взаимодействия клеток иммунной системы посредством цитокинов запускаются метаболические процессы, которые в той или иной степени могут косвенно отражать динамику и состояние иммунного ответа [63; 77; 148]. Было изучено, что интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) индуцирует активацию гуанозинтрифосфата, в результате чего синтезируются различные формы биоптерина [126; 180].

В настоящее время основной интерес исследователей представляет неопте-рин - стабильный метаболит, образующийся в результате биосинтеза биоптерина.

Установлено, что гиперпродукция неоптерина напрямую сопряжена с активаторным влиянием концентрации IFN- $\gamma$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) на метаболизм иммунных клеток [82; 86; 87; 180].

Предполагаемая роль синдрома выброса цитокинов в патогенезе тяжелого поражения легких и других органов при COVID-19 послужила основанием для изучения эффективности различных антицитокиновых средств, в том числе ингибиторов интерлейкина-6 (IL-6) (тоцилизумаба, сарилумаба, олокизумаба), интерлейкина-1 (IL-1) (канакинумаба, анакинры), янус-киназ (тофацитиниба, барицитиниба) [1; 24; 66; 76; 112]. Хотя ни один из перечисленных препаратов официально не был зарегистрирован для лечения COVID-19, во многих странах ингибиторы IL-6 применяют в клинической практике (off-label) у больных с наиболее тяжелым течением данного заболевания [76; 118].

Нужно отметить, что несмотря на всесторонний интерес к новой коронавирусной инфекции, остаются неизученными многие вопросы, посвященные оценке взаимосвязи между различными факторами, такими как: пол, возраст больных, стадия патологического процесса, наличие сопутствующей патологии, эффективности и безопасности применения ингибиторов IL-6. Необходима разработка прогностических моделей, созданных под конкретные условия с возможностью постоянного мониторинга ситуации. Обнаружение новых, более чувствительных на ранних этапах заболевания маркеров и разработка на их основе инструментов оценки прогноза могли бы значительно улучшить прогнозирование исхода пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, что подчеркивает актуальность данного исследования.

#### Степень разработанности темы исследования

Преимущественное поражение легочной ткани при новой коронавирусной инфекции оказывает значительное влияние на течение и исход заболевания, а также вносит существенный вклад в увеличение расходов системы здравоохранения на лечение пациентов с данной нозологией [44; 51; 52; 140; 164].

Использование валидных прогностических инструментов у пациентов с пневмонией, связанной с новой коронавирусной инфекцией, позволит уже в первые дни после госпитализации в стационар усовершенствовать маршрутизацию и дальнейшую тактику ведения, а также повысить вероятность благоприятного исхода у пациентов с данной нозологией [55; 83; 93].

Несмотря на большое количество разработанных прогностических инструментов для пациентов с новой коронавирусной инфекцией за время пандемии, многие из них не получили широкого распространения, поскольку не во всех клинических случаях они демонстрировали хорошую прогностическую точность в своих оценках. Чаще всего снижение прогностической точности разработанных инструментов связано с тем, что они применялись в условиях и в популяциях, отличных от тех, в которых они были разработаны и валидированы [57; 65; 126]. Кроме этого, не стоит забывать тот факт, что со временем предсказательная способность шкалы может меняться, что побуждает проводить усовершенствование прогностических шкал, чтобы использовать в работе более действенные инструменты [70; 84; 107; 152].

Таким образом, представляется целесообразным изучение особенностей течения пневмонии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией с целью обнаружения новых предикторов неблагоприятного исхода для совершенствования текущих прогностических инструментов. Решение данной задачи позволило бы значительно улучшить качество оказания помощи и вероятность благоприятного исхода пневмонии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что подчеркивает актуальность данного исследования.

### Цель исследования

Усовершенствовать подходы к прогнозированию неблагоприятного исхода пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в условиях стационара.

## Задачи исследования

1. Определить клинические и лабораторно-инструментальные особенности у пациентов с неблагоприятным исходом пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией.
2. Изучить уровни провоспалительных (IL-6, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в сыворотке крови у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар.
3. Определить в динамике уровни провоспалительных (IL-6, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных (IL-10) цитокинов в сыворотке крови у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от использованного антицитокинового препарата.
4. Определить уровень неоптерина и изучить взаимосвязь с клинико-лабораторными данными пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар.
5. Выявить независимые предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, и изучить их прогностический потенциал.
6. Усовершенствовать существующую модель прогнозирования неблагоприятного исхода пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией.

## Научная новизна

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, проведено комплексное изучение уровней цитокинов IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  и неоптерина в сыворотке крови и проанализирована их взаимосвязь с клинико-лабораторными данными пациентов при поступлении в стационар. У пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, проведено изучение

динамики уровней цитокинов IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  в сыворотке крови на фоне применения трех антицитокиновых препаратов.

Проведена сравнительная оценка прогностических шкал 4C Mortality Score, COVID-GRAM и ШОКС-КОВИД у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, с определением шкалы с наилучшей предсказательной способностью.

Определены независимые факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (IL-6 со значением  $\geq 45,5$  пг/мл, неоптерин со значением  $\geq 27,5$  нмоль/л, объем поражения легочной ткани  $\geq 50\%$ ). Данные факторы были использованы для модификации прогностической шкалы 4C Mortality Score.

Проведен комплексный статистический анализ модифицированной шкалы 4C Mortality Score с определением точки оптимального порогового отсечения для разделения пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, с благоприятным и неблагоприятным исходами.

#### Теоретическая и практическая значимость работы

Изучена клиническая характеристика пациентов с пневмонией тяжелого течения, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, с определением усредненного общеклинического профиля для пациентов с неблагоприятным исходом заболевания.

Изучена динамика уровней цитокинов IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на фоне применения трех различных антицитокиновых препаратов.

Показано, что повышение уровня неоптерина в сыворотке крови  $\geq 27,5$  нмоль/л, уровня IL-6  $\geq 45,5$  пг/мл и объем поражения легочной ткани  $\geq 50\%$  следует расценивать как важные прогностические признаки вероятности развития неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции.

Обосновано включение показателей: IL-6 со значением  $\geq 45,5$  пг/мл, неопте-рин со значением  $\geq 27,5$  нмоль/л, объем поражения легочной ткани  $\geq 50\%$  для модификации шкалы 4C Mortality Score с целью улучшения её прогностической точности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Определена оптимальная точка порогового отсечения модифицированной шкалы 4C Mortality Score для разделения пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, с благоприятным и неблагоприятным исходами.

### Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования выступали методы научного познания с использованием системного подхода, основанного на принципах доказательной медицины. Теоретической основой исследования явились работы отечественных и зарубежных авторов, посвященные изучению особенностей течения новой коронавирусной инфекции. Также были изучены теоретические и прикладные особенности патогенетической терапии, возможности применения прогностических инструментов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Основываясь на результатах анализа и обобщения этих трудов, были определены цели и задачи исследования. Для достижения поставленной цели и реализации задач исследования был разработан дизайн исследования, основанный на принципах доказательной медицины. В ходе проведения исследования и обработки данных применялись как общие научные методы (анализ, синтез, дедукция, наблюдение, сравнение, формализация), так и специальные (физические, инструментальные, лабораторные методы, а также статистические методы в медицине).

### Основные положения, выносимые на защиту

Провоспалительные цитокины (IL-6, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительный цитокин (IL-10) имеют схожие профили изменения уровней при применении различных

ингибиторов IL-6: повышение IL-6, снижение IL-10 и TNF- $\alpha$  в первые сутки после введения, с последующим снижением концентрации всех трех цитокинов на 10-е сутки.

Повышение уровня неоптерина в сыворотке крови  $\geq 27,5$  нмоль/л, уровня IL-6  $\geq 45,5$  пг/мл и объем поражения легочной ткани  $\geq 50\%$  у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, можно расценивать как независимые прогностические предикторы неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции.

Модифицированная шкала 4C Mortality Score, дополненная показателями: IL-6 со значением  $\geq 45,5$  пг/мл, неоптерин со значением  $\geq 27,5$  нмоль/л, объем поражения легочной ткани  $\geq 50\%$ , имеет лучшую предсказательную способность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией по сравнению с оригинальной шкалой 4C Mortality Score.

#### Апробация результатов работы

Основные результаты и положения диссертационной работы были вынесены для обсуждения на LXXI Всероссийской образовательной интернет сессии для врачей (online, 6 сентября 2022 г., г. Москва, Россия), на IV межрегиональном научно-практическом форуме «Клиническая фармакология в практической медицине» (21 октября 2022 г., г. Астрахань, Россия), на IV Международной научно-практической конференции «Молодой исследователь 2024» (30 января 2024 г., г. Пенза, Россия), на VII Международной научно-практической конференции «Молодые исследователи современной России» (3 февраля 2025 г., г. Петрозаводск, Россия), на XIX Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы общества, науки и образования» (5 февраля 2025 г., г. Пенза, Россия) и обсуждены на межкафедральном заседании ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России с участием кафедр терапевтического профиля.

## Внедрение результатов исследований в практику

Результаты исследования были интегрированы в учебные материалы, которые применяются для обучения учащихся на кафедре внутренних болезней педиатрического факультета и кафедре клинической иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Результаты исследования также нашли практическое применение в практике работы инфекционного отделения Многофункционального медицинского центра ГБУЗ АО «ГКБ №3 имени С. М. Кирова», что подтверждается соответствующим актом внедрения.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, госпитальной терапии, клинической иммунологии с курсом последипломного образования, кардиологии факультета последипломного образования, клинической фармакологии, профилактической медицины и здорового образа жизни, пропедевтики внутренних болезней, медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астрахань, 2024).

### Личный вклад автора

В процессе работы над исследованием автор принимал участие на всех его этапах: разрабатывал план исследования, создавал дизайн исследования, изучал литературу по теме исследования, формировал базу данных пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, вёл базу данных на протяжении всего исследования, обрабатывал статистические данные и оформлял результаты исследования в виде диссертации.

На основе полученных данных автор сформулировал основные научные результаты, выводы и практические рекомендации, которые выносятся на защиту. Результаты исследования были опубликованы в научных журналах, доложены на межрегиональных, всероссийских и международных научно-практических конференциях.

## Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ, из них 4 - в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 публикации в трудах международных научно-практических конференций.

## Заключение этической комиссии

Диссертационное исследование было рассмотрено и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 6 от 28 декабря 2022 г.).

## Объем и структура работы

В работе, представленной в виде машинописного текста на 130 страницах, содержится введение, обзор литературы, описание исследуемых групп, методы исследования, четыре главы с результатами собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации.

В диссертации представлены 44 таблицы, 21 рисунок и два клинических примера. Библиографический указатель включает 200 источников, из которых 38 – на русском языке и 162 – на английском языке.

## Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России «Пневмония, ассоциированная с коронавирусной инфекцией у взрослых и детей: прогнозирование течения и исход заболевания».

### Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, пунктам 1-3.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Патологические особенности формирования пневмонии при новой коронавирусной инфекции

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 распространяется преимущественно воздушно-капельным путем при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 метров) расстоянии с больным человеком и бессимптомными носителями инфекции. Наибольшую опасность для окружающих представляет больной человек в конце инкубационного периода перед появлением первых симптомов заболевания и в первые 5-7 дней болезни. Инкубационный период COVID-19 до начала распространения варианта Омикрон составлял от 2 до 14 суток, в среднем 5-7 суток. Нужно отметить, что новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вариантом Омикрон, характеризуется более коротким инкубационным периодом (2-7 суток, в среднем 3-4 суток). Кроме воздушно-капельного пути, также возможен контактно-бытовой путь передачи (во время рукопожатий, при других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком) и вероятность передачи через поверхности и предметы, контаминированные вирусом [3; 10; 11; 14; 23; 34; 99].

Основными входными воротами для вируса SARS-CoV-2 в организме человека являются верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт, поскольку для проникновения в клетку ему необходимо связаться с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ 2) своими S-белками по принципу «ключ-замок», с последующим слиянием с жировым компонентом мембраны клетки [17; 35]. Данные специфические рецепторы АПФ 2 локализируются в небольшой популяции хорошо дифференцированных альвеолярных клеток (пнеumoцитов) II типа и энтероцитах – клетках эпителия тонкого кишечника (что может объяснить частое наличие симптомов расстройства желудочно-кишечного тракта при новой коронавирусной инфекции). После высвобождения вирусной хромосомной рибонуклеиновой кислоты (РНК) все ресурсы клетки перенаправляются на синтез и сборку новых

вирусов, которые в итоге начинают отпочковываться от мембраны клетки, разрушая ее и заражая соседние клетки [36; 90].

Нужно отметить, что если указанного рецептора АПФ 2 на клетке не имеется, то в такой ситуации, по мнению некоторых авторов, не исключен альтернативный путь внедрения коронавируса в клетку, а именно: путем взаимодействия S-протеина вируса с рецептором иммуноглобулина CD147 на поверхности клеток [96; 182; 183].

Существуют работы, в которых было продемонстрировано наличие других альтернативных путей проникновения коронавируса, а именно: путем взаимодействия S-протеина с дипептидилпептидазой 4 (DPP-4) (он же антиген CD26), а также с рецепторами DC-SIGN (CD209) [41; 90; 169].

После проникновения и репликации вируса, приводящей к непосредственному повреждению инфицированных клеток, наступает следующий этап, когда инфицированные клетки-хозяева запускают иммунный ответ с привлечением Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов. В результате данного процесса происходит высвобождение цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), IL-1, IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12 и IFN- $\gamma$ . При тяжелом течении COVID-19 неконтролируемая гиперактивация иммунной системы может приводить к развитию «цитокинового шторма», характеризующегося выбросом в кровотоки цитокинов, особенно IL-6 и TNF- $\alpha$ , вызывающих местные и системные воспалительные реакции [25; 26; 37; 69; 122; 131; 181]. Повышенная проницаемость сосудов и последующее развитие отека легких с нарушением газообмена у пациентов с тяжелой формой COVID-19 могут объясняться несколькими механизмами:

а) Развитие эндотелиита с периваскулярным воспалением, как результат прямого воздействия вируса на эндотелиальные клетки, приводящего к нарушению функционирования микроциркуляторного русла и формированию микротромбов, что подтверждается рядом исследований, посвященных исследованию посмертных биопсийных материалов легких пациентов с COVID-19. По результатам данных ра-

бот было обнаружено повреждение и отслоение эндотелия в легочных артериях различного диаметра, а также развитие лимфоцитарного эндотелиита с преимущественным поражением легких, сердца, почек и печени [6; 13; 68; 170; 179]. Таким образом, можно предположить, что у пациентов с инфекцией, вызываемой вирусом *SARS-CoV-2*, наблюдается нарушение функционирования эндотелиальных клеток, что способствует переходу микроциркуляторного русла к прокоагулянтному состоянию с формированием микротромбов.

б) Нарушение функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). РААС можно рассматривать как гормональную систему с двумя осями: патологическая ось – АПФ/АТII/AT1R и противоположная ей, защитная ось – АПФ 2/AT1-7/MasR. Под действием ренина плазмы, являющегося важным регуляторным компонентом системы РААС, происходит отщепление N-концевого сегмента ангиотензиногена с образованием декапептида ангиотензин I (Ang I), не обладающего какой-либо биологической активностью. Далее на поверхности эндотелия лёгочных капилляров под воздействием экзопептидазы АПФ происходит гидролиз декапептида ангиотензина I (Ang I) (отщепление C-концевого дипептида) с образованием октапептида ангиотензина II (Ang II), который при взаимодействии с ангиотензиновым рецептором первого типа (AT1R) проявляет себя как биологически активный медиатор, обладающий свойствами мощного провоспалительного цитокина, вносящего большой вклад в повреждение легких и сердца через развитие воспалительных и профибротических процессов [81; 145; 176; 186].

У здорового человека ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ 2) выступает в роли «защитника» от пути следования РААС по патологической оси. Защита от АПФ 2 проявляется в расщеплении Ang I и Ang II на два пептида: ангиотензин (1-9) от Ang I и гептапептид ангиотензина (AT1-7) (Ang-(1-7)) от Ang I и Ang II. Образующийся гептапептид AT1-7 обладает противовоспалительной, сосудорасширяющей, антипролиферативной и антитромботической активностью, способствует ослаблению эффектов от активации AT1R, снижению экспрессии некоторых провоспалительных факторов, таких как IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$  [158; 192]. При изучении взаимодействия вируса *SARS-CoV-2* с АПФ 2 было обнаружено отклонение

РААС в сторону патологической оси, поскольку в результате связывания вируса с АПФ 2, происходит снижение способности АПФ 2 к расщеплению Ang II и, как следствие, уменьшение количества AT1-7, обладающего противовоспалительными свойствами, а также усиление воздействия Ang II на AT1R с последующим развитием вазоконстрикции и повреждением легочной ткани [8; 49; 53; 113].

в) Активация калликреин-брадикининового пути, с последующим повышением проницаемости легочных сосудов. Калликреин-кининовая система (ККС) представляет собой группу белков крови, играющих важную роль в регуляции гомеостаза и реализации различных адаптивно-защитных реакций организма, в том числе воспалительных процессов и болевых ощущений. Основными компонентами данной системы являются брадикинин и каллидин. Подобно пептидному механизму образования ангиотензина, брадикинин и каллидин образуются под воздействием фермента калликреина из высокомолекулярных (брадикинин) и низкомолекулярных (каллидин) кининогенов-предшественников во многих органах и тканях, включая сердце и артерии [96; 129].

Оба пептида (брадикинин и каллидин) обладают высоким сродством к рецепторам брадикинина 2 типа (B2), расположенным в различных тканях, с результирующим эффектом в виде расширения просвета периферических и коронарных сосудов, снижения артериального давления (АД), повышения проницаемости капилляров, сокращения гладкой мускулатуры бронхов и других органов, стимулирования диапедеза лейкоцитов и формирования болевого ощущения, т. е. в активном развитии боли и воспаления, особенно в дыхательных путях и при кардиоваскулярной патологии [38; 106]. При различных патологических состояниях может происходить дальнейшая трансформация в виде отщепления ферментом кининаза I от брадикинина и каллидина аргинина с образованием Des-Arg9-каллидина и Des-Arg9-брадикинина. Образуемый метаболит Des-Arg9-брадикинин является основным активатором рецептора брадикинина 1 типа (B1) с результирующим эффектом в виде развития гиперальгезии при хроническом воспалении [38; 96; 106; 129].

АПФ играет важную роль при взаимодействии между ренин-ангиотензиновой системой и кинин–калликреиновой системой, поскольку, являясь мембраносвязанным ферментом, преимущественно локализованным в эндотелии легочных и почечных сосудов, производит не только трансформацию ангиотензина I в ангиотензин II, но и разрушение брадикинина [38]. При исследовании образцов бронхоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 было выявлено наличие кининогенов-предшественников и их отсутствие в группе контроля. Также при сравнении с группой контроля было обнаружено, что у пациентов с COVID-19 уровень ферментов, расщепляющих брадикинин (включая АПФ), снижен в 8 раз, при значительном увеличении количества рецепторов брадикинина 1 и 2 типа (B1 и B2) (в 2945 и 207 раз соответственно) [85].

По мнению некоторых исследователей, выявленное увеличение концентрации брадикинина и его метаболитов у пациентов с COVID-19-может быть ответственно за развитие большинства симптомов, наблюдаемых при заболевании, а именно: головные и мышечные боли, усталость, сухой кашель, когнитивные и диспепсические расстройства, а также может выступать в роли потенциального триггера для развития «цитокинового шторма» [25; 39; 85; 124; 151].

г) Инфицирование пневмоцитов с нарушением их функции и межклеточных соединений. Ранее исследователями при изучении механизмов развития острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) у пациентов, инфицированных коронавирусами SARS-CoV и MERS-CoV, было выявлено, что коронавирусы могут инфицировать пневмоциты I и II типов [89; 90; 174]. Данные пневмоциты играют важную роль в формировании альвеол легочной ткани и выработке легочного сурфактанта для обеспечения качественного газообмена с окружающей средой [44; 155].

В частности, вырабатываемый пневмоцитами II типа из смеси белков и липидов легочный сурфактант поддерживает достаточную эластичность легочной ткани путем снижения поверхностного натяжения пленки тканевой жидкости, покрывающей альвеолярный эпителий, что предотвращает слипание стенок альвеол во время дыхательных движений [89; 91].

Вирус *SARS-CoV-2* при инфицировании пневмоцитов I и II типов может вызывать их десквамацию, отек и кровоочивость легочной ткани, приводящие к развитию дыхательной недостаточности у пациента. Дополнительным фактором, способствующим усилению проявлений дыхательной недостаточности, является потеря эластичности легочной ткани вследствие повышения поверхностного натяжения пленки тканевой жидкости внутри альвеол из-за недостаточного количества вырабатываемого сурфактанта, что, в свою очередь, может приводить к развитию коллапса легких во время выдоха [89; 90; 91].

Существует мнение, что проявления экссудативной стадии диффузного альвеолярного повреждения в виде формирования инфильтратов, кровоизлияний, развития отека альвеол с образованием гиалиновых мембран могут возникать уже на 4–7 сутки после инфицирования организма коронавирусом, когда вирусная нагрузка в паренхиме легких уже значительно снижена и вирус становится труднодоступным для обнаружения [91]. Многоцентровое исследование, посвященное изучению состояния легочной ткани у пациентов с положительным результатом теста на COVID-19, показало, что в 92% случаев масса легких за счет своей отечности и диффузного уплотнения превышала 1300 гр., что было значительно больше по сравнению с обычным весом легких (порядка 840 гр). Также при микроскопическом исследовании в 87% случаев были обнаружены признаки диффузного повреждения альвеол и гиперплазия пневмоцитов II типа, а в 84% случаев было отмечено локальное или диффузное образование микротромбов [50].

## 1.2. Роль цитокинов при новой коронавирусной инфекции

Цитокины (от греч. *cyto*- клетка; и *-kinos* - движение) - это категория особых сигнальных молекул, которые широко используются при межклеточном взаимодействии. Данные молекулы представлены полипептидами с молекулярной массой, не превышающей 30 кДа. Продуцентами цитокинов могут выступать как иммунные клетки, такие как макрофаги, тучные клетки, Т- и В-лимфоциты, так и клетки, не

связанные напрямую с иммунитетом: эндотелиальные клетки, фибробласты и различные стромальные клетки. При освобождении цитокинов из клеток они могут оказывать влияние на функционирование других клеток как дистантно, так и непосредственно при межклеточном взаимодействии, принимая тем самым важное участие в регулировке созревания, роста и реактивности определенных клеточных популяций, а также в поддержании баланса между гуморальными и клеточными иммунными реакциями [18; 43; 75; 114; 147; 159].

В настоящее время открыто более 200 веществ, относящихся к цитокинам и состоящих из различных суперсемейств и семейств, получивших свое название либо в зависимости от своего происхождения, такие как лимфокины (лимфоциты), монокины (моноциты), или от своего действия: хемокины, интерлейкины, трансформирующие ростовые факторы, интерфероны, колониестимулирующие факторы (CSF), факторы некроза опухолей и т.д. Нужно отметить, что интерлейкины (IL), имеющие порядковые номера, начиная с 1, не относятся к одной подгруппе цитокинов, а делятся на провоспалительные, отдельные регуляторные цитокины, ростовые и дифференцировочные факторы лимфоцитов [18; 75; 104; 147; 195].

К пулу ключевых цитокинов в организме относится ряд медиаторов, участвующих в адаптивном иммунитете (например, IL-2 и IL-4), провоспалительных (например, интерферон (IFN)-I, -II и -III; IL-1, IL-6, IL-17, TNF- $\alpha$ ) и противовоспалительных процессах (например, IL-10), направленных на создание эффективной защиты организма от внешних и внутренних угроз [69; 75; 104; 114; 147; 177; 195].

С самого начала пандемии COVID-19 было выявлено, что у определенной части больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции наблюдаются повышенные уровни провоспалительных цитокинов, которые могут приводить к развитию жизнеугрожающих состояний для организма, таких как септический шок и полиорганная недостаточность. Данная гиперпродукция цитокинов как результат неконтролируемой воспалительной реакции при COVID-19 получила условное название «цитокинового шторма» [17; 39; 58; 59; 125; 149; 163; 184].

Нужно отметить, что, несмотря на значительный интерес к данной теме, пока еще не достигнуто единое понимание критериев диагностики «цитокинового

шторма». Ряд исследователей считают появление постоянной, труднокупируемой лихорадки ( $>38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), гепатоспленомегалии, гемодинамической нестабильности, цитопении, коагулопатии, гиперферритинемии клиническими и лабораторными признаками развития «цитокинового шторма» [58; 163; 184; 185].

Стоит отметить, что на текущее время отсутствует четкое понимание глубинных механизмов развития неконтролируемой гиперпродукции провоспалительных цитокинов при COVID-19, ведущих к развитию «цитокинового шторма», однако существует несколько гипотез, предлагающих свое объяснение данным процессам [26].

В ходе изучения новой коронавирусной инфекции было выявлено, что у пациентов с COVID-19 часто встречаются такие провоспалительные цитокины, как IL-1, IL-6, IL-8, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  [69; 98; 104; 195].

В одной из первых работ, посвящённых анализу уровня цитокинов у людей с COVID-19, было обнаружено, что у пациентов с этим заболеванием содержание 38 из 48 изученных в работе цитокинов превышает показатели здоровых людей. Также была отмечена сильная линейная связь между тяжелым повреждением легких и уровнем 15 цитокинов, включая IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ 2, IL-1ra, IL-2, 4, 7, 10, 12, 17 и т.д. [120].

По мнению ряда исследователей, интерлейкины IL-1 и IL-6, а также TNF- $\alpha$  являются тремя основными цитокинами, участвующими в реализации «цитокинового шторма», поскольку они не только активируют высвобождение других цитокинов, но и обладают собственными разрушительными свойствами, такими как развитие воспаления, лихорадки и фиброза ткани [135; 157; 191].

Цитокин IL-6 представляет собой гликопротеин, который может вырабатываться стромальными, почти всеми иммунными клетками, а также другими клетками, такими как эндотелиальные клетки, фибробласты, кератиноциты и опухолевые клетки. IL-6 играет важную роль в функционировании иммунной системы, поскольку участвует в дифференцировке В-клеток, выработке антител, а также выполняет другие иммуномодулирующие функции, связанные с регуляцией баланса Т-

клеток, стимуляцией цитотоксической активности Т-лимфоцитов, развитием провоспалительного процесса через активацию CD4+ Т-хелперов и т. д. [104; 108; 109].

Ранее уже было отмечено, что у пациентов с тяжелым ОРДС уровень IL-6 в сыворотке крови может повышаться до  $517 \pm 796$  пг/мл, с постепенным снижением у выздоровевших пациентов до  $68,8 \pm 25,9$  пг/мл [196].

Согласно проведенному систематическому обзору и мета-анализу 10 когортных исследований (n=1798), у пациентов с COVID-19 наблюдаются повышенные уровни IL-6 [67].

Исследование, проведенное в Иране, показало, что уровень IL-6 был заметно выше у 85,6% госпитализированных пациентов с COVID-19 с тяжелыми осложнениями, а у 22,9% пациентов уровень IL-6 увеличился более чем в 10 раз по сравнению со здоровой группой контроля. Также было отмечено, что при уровне IL-6 = 200 пг/мл, 62,5% пациентам требуется проведение искусственной вентиляции легких [154]. Результаты проведенных аналогичных исследований также подтвердили, что высокая экспрессия IL-6 у пациентов с COVID-19 может ускорять воспалительный процесс, способствуя развитию «цитокинового шторма» и ухудшению прогноза выживаемости для пациентов, что также способствовало включению ингибиторов IL-6 в руководства по лечению новой коронавирусной инфекции [61; 62; 125; 187].

### 1.3. Особенности патогенетической терапии при новой коронавирусной инфекции

Выдвинутое предположение о значении избыточной, неконтролируемой продукции цитокинов в патогенезе тяжелого повреждения легких, других органов и систем организма выступило основой для начала всестороннего изучения целесообразности применения антицитокиновых препаратов при новой коронавирусной инфекции. Во время пандемии наибольшее распространение в лечебной практике получили антицитокиновые препараты из числа ингибиторов IL-6 [54; 66; 130; 131; 144].

Тоцилизумаб был первым препаратом, получившим широкое распространение при терапии COVID-19 [190]. Его первоначальное включение в терапию новой коронавирусной инфекции частично основывалось на том факте, что, уже начиная с 2017 года, Тоцилизумаб был разрешен к применению в медицинской практике, поскольку продемонстрировал свою эффективность при купировании синдрома высвобождения цитокинов у пациентов с гемобластомами [115]. Ингибирование действия IL-6 можно достичь двумя путями: первый путь – это применение моноклональных антител непосредственно к IL-6 (МкАт к IL-6) и второй путь – это использование моноклональных антител, нацеленных на рецептор к IL-6 (МкАт к IL-6R). В терапии «цитокинового шторма» при новой коронавирусной инфекции распространение получили следующие препараты: Тоцилизумаб, Сарилумаб, Левилимаб (МкАт к IL-6R) и Олокизумаб (МкАт к IL-6) [26; 115; 190].

В одном из первых (февраль 2020 г.) ретроспективных исследований, проведенных в Китае и посвященных изучению эффективности Тоцилизумаба при новой коронавирусной инфекции (n=21), было продемонстрировано, что введение Тоцилизумаба на фоне стандартной терапии привело к снижению потребности в респираторной поддержке у 75 % пациентов (n=15) в течение 5 дней и выписке у 61,9% пациентов (n=13) в течение 2-х недель после введения препарата, что, по мнению авторов, может свидетельствовать об эффективности данного препарата при тяжелых формах COVID-19 [189].

В проспективном исследовании, проведенном в Италии с включением 100 пациентов с тяжелой формой COVID-19, был сделан вывод, что введение двух доз Тоцилизумаба с интервалом в 12 часов позволило значительно улучшить состояние у 77 пациентов в течение 10 дней, причем у 61 пациента наблюдалось значительное улучшение рентгенологической картины состояния легких, у остальных 23 пациентов после введения препарата отмечалось дальнейшее ухудшение состояния, с последующим наступлением летального исхода у 20 пациентов [175].

Другое итальянское ретроспективное исследование выживаемости у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, показало, что при сравнении 30-дневного

уровня смертности у пациентов с тяжелой формой COVID-19 достоверного различия между группой, получившей Тоцилизумаб, и контрольной группой со стандартным лечением обнаружено не было [56].

Большинство первоначальных исследований по изучению эффективности применения Сарилумаба при новой коронавирусной инфекции были проведены в Италии ввиду быстрого истощения запасов Тоцилизумаба в итальянской системе здравоохранения [46; 72].

В одной из первых итальянских работ по изучению эффективности Сарилумаба (n=28) не было выявлено достоверных различий в улучшении состояния и уровне смертности пациентов на 28-й день после применения данного препарата, при этом в другой итальянской работе (n=8, средний возраст 62 года), напротив, было отмечено, что применение Сарилумаба способствовало выписке 7 из 8 пациентов после 14 дней госпитализации, что, по мнению авторов, может указывать на эффективность препарата [46; 72].

Наиболее крупное исследование, посвященное эффективности Сарилумаба, было проведено в марте-июле 2020 года в 45 госпиталях Аргентины, Бразилии, Канады, Чили, Франции, Германии, Израиля, Италии, Японии, России и Испании. Под руководством профессора Франсуа-Ксавье Лескюр (François-Xavier Lescure) в данное исследование было включено 420 пациентов с COVID-19, распределенных на три группы: получивших Сарилумаб в дозе 200 мг (n=159, 38%), Сарилумаб в дозе 400 мг (n=173, 42%) и группа плацебо (n=84, 20%). По результатам данного рандомизированного, двойного - слепого, плацебо - контролируемого исследования, на 29-й день наблюдения не было выявлено существенных различий в показателях выживаемости между пациентами, получавшими Сарилумаб, и пациентами, получавшими стандартное лечение, что, по мнению авторов, может указывать на возможную неэффективность Сарилумаба при тяжелых формах COVID-19 [117].

Олоклизумаб представляет собой моноклональное антитело, направленное непосредственно против IL-6 вместо его рецептора и способное избирательно заблокировать окончательную сборку сигнального комплекса у данного цитокина. Ре-

троспективный анализ данных 610 пациентов из 19 клинических центров Российской Федерации, получивших Олокизумаб (МкАт к IL-6) («Артлегиа» 160 мг/мл – 0,4 мл), продемонстрировал положительное влияние на клинические и лабораторные показатели у пациентов, получивших данный препарат, по сравнению с группой контроля (n=511). В частности, у пациентов, получивших Олокизумаб, наблюдалась нормализация температуры тела к 7-м суткам наблюдения в 96,7% случаях по сравнению с контрольной группой (61,8%) и снижение уровня С-реактивного белка (СРБ) в 89,8% случаев (контрольная группа – 21,9%) [1].

В другом российском многоцентровом ретроспективном исследовании (n=1738), посвященном изучению эффективности применения Олокизумаба, было продемонстрировано, что включение препарата в состав терапии статистически значительно снижает частоту развития летальных исходов [33].

Нужно отметить, что на текущее время ни один из вышеперечисленных препаратов не зарегистрирован официально для лечения новой коронавирусной инфекции и их текущее использование происходит из позиции off-label [76].

#### 1.4. Подходы к прогнозированию течения новой коронавирусной инфекции

Потребность в быстрой и точной оценке состояния пациента при поступлении и прогнозировании потенциального исхода заболевания с целью своевременной коррекции лечения появилась с самого начала пандемии. Для решения данной задачи предпринимались попытки применять шкалы CURB-65, SCAP, PSI, SMART-COP, MulBSTA и прочие аналогичные шкалы, уже существующие на то время [84; 92; 100; 136; 192].

Некоторые шкалы, такие как PSI и CURB-65, могли выступать в роли относительно достоверных инструментов, но при этом имели определенные слабые стороны. К примеру, система CURB-65 не учитывала сопутствующие болезни пациента, которые могут оказывать значительное влияние на течение заболевания при новой коронавирусной инфекции и, соответственно, не могла в полной мере решать

такие задачи, как прогнозирование риска госпитализации в стационар или отделение реанимации [84; 168].

Для решения вышеупомянутых задач предпринимались попытки использования шкал qSOFA, NEWS, NEWS2, SIRS и прочих аналогичных шкал [16; 97; 134; 188]. Например, в проведенном южнокорейском исследовании (n=110) было продемонстрировано, что шкала NEWS может превосходить шкалы SIRS и qSOFA в прогнозировании ухудшения состояния пациента (например, развитие ОРДС или септического шока), вероятности госпитализации в отделение интенсивной терапии, а также 28-дневной летальности [102]. В другом исследовании, проведенном в Великобритании, авторы также поддерживают применение шкалы NEWS и ее модификации NEWS2 для оценки риска летального исхода или госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) по жизненным показаниям у пациентов с COVID-19 [111].

В дальнейшем, по мере накопления и систематизации всё большего объема данных, связанных с COVID-19, начались попытки создания специфических прогностических инструментов, связанных непосредственно с новой коронавирусной инфекцией. Одним из первых таких инструментов можно считать шкалу CSS (scoring system of COVID-19), созданную китайскими исследователями на основании ретроспективного анализа данных пациентов (n=2529) из трех госпиталей г. Ухань (КНР) за период январь - март 2020 года. В данной работе исследователи, рассмотрев 52 различных показателя, пришли к выводу, что такие критерии, как возраст, наличие ишемической болезни сердца, а также процент лимфоцитов, уровень прокальцитонина и D-димера являются независимыми факторами (AUC 0,919; p=0,264), помогающими определить пациентов в группу низкого (CSS < 2 баллов) или высокого риска летальности (CSS > 2 баллов) при новой коронавирусной инфекции [161].

Также исследователями проводились работы по прогнозированию смертности или наступления критических событий при новой коронавирусной инфекции с помощью методов машинного обучения [95; 101; 105; 160]. В качестве примера использования методов машинного обучения при прогнозировании неблагоприятных

исходов при COVID-19 можно привести крупное американское исследование (n=4098, март - май 2020 г.), в котором была предпринята попытка на основании изучения демографических данных пациента, его истории болезни, показателей жизнедеятельности организма и результатов лабораторных анализов при текущем поступлении выявить предикторы наступления критических событий (госпитализация в ОРИТ, интубация трахеи, смерть или перевод в хоспис) на 3-й, 5-й, 7-й и 10-й день с момента поступления в стационар. Было установлено, что возраст, наличие анионного разрыва, уровни СРБ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) были самыми сильными факторами, влияющими на прогноз смертности в течение первой недели после поступления. К другим важным параметрам, повышающим вероятность неблагоприятного исхода, исследователи отнесли показатели сатурации крови при поступлении, уровень мочевины, ферритина, лактата, а также показатели ширины распределения эритроцитов (RDW) и диастолического артериального давления [178].

В другом ретроспективном исследовании, посвященном сравнению уже семи методов машинного обучения между собой в прогнозировании летальности от COVID-19 (n=1500, благоприятный исход - 1386 чел., летальный исход - 144 чел.), исследователи пришли к выводу, что такие критерии, как наличие одышки, госпитализация в ОРИТ, интубация трахеи, возраст, лихорадка и кашель имеют наибольшее значение для прогнозирования смертей, связанных с COVID-19, а такие факторы, как алкогольная зависимость, курение, количество тромбоцитов и уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) имеют наименьшее значение [132].

Также исследователи предпринимали попытки создания удобных инструментов с целью прогнозирования развития дыхательной декомпенсации уже в первые часы после госпитализации пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Adrian D. Naimovich с коллегами на основании ретроспективного изучения данных 1792 пациентов (март-апрель 2020 г.) создали один из таких инструментов, включающий всего 3 переменных: потребность в кислороде (л/мин) через назальные канюли, минимальные показатели регистрируемой пульсоксиметрии и частота дыхания.

Шкала, получившая название «quick COVID-19 Severity Index» (qCSI), продемонстрировала, что малые значения шкалы qCSI ( $\leq 3$  балла) ассоциируются с меньшим риском развития дыхательной недостаточности в течении последующих суток наблюдения [94].

В другом исследовании китайские авторы на основании изучения 43 показателей ( $n=80$ : средней тяжести - 56 чел., тяжелое течение - 24 чел.) выделили пять факторов для включения в шкалу прогнозирования тяжелого течения новой коронавирусной инфекции: возраст, количество лейкоцитов и нейтрофилов, содержание миоглобина и скорость клубочковой фильтрации. В проведенном исследовании данная шкала (AUC 0,906, чувствительность - 70,8%, специфичность - 89,3%) продемонстрировала, что у пациентов из группы высокого риска (5-7 баллов) более чем в 20 раз повышен риск тяжелого течения заболевания, по сравнению с пациентами из группы низкого риска (0-4 балла) [194].

Аналогичные исследования проводились в России и в странах постсоветского пространства. Группой московских исследователей была разработана прогностическая модель (номограмма) оценки риска развития летального исхода в течение 30 дней после госпитализации у пациентов ОРИТ с COVID-19. На основании ретроспективного изучения историй болезней 403 пациентов авторы пришли к выводу, что пациенты ОРИТ в возрасте 60 лет и старше, имеющие в анамнезе хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), заболевания периферических артерий и хроническую болезнь почек (ХБП) 3b стадии и выше, а также высокие значения ЛДГ и СРБ, имеют более высокую вероятность развития летального исхода [19].

Прищепенко В.А. с соавт. (Витебск, Беларусь) была предложена шкала оценки тяжести течения пневмонии с целью своевременного выявления пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии и респираторной поддержке в течение первых 6 суток после поступления в стационар. По результатам динамического наблюдения за 81 пациентом с легким и среднетяжелым течением, 43 пациентами с тяжелым течением, авторы включили в свой прогностический инструмент следующие индикаторы: возраст, одно- или двухстороннее поражение легких, уровень сегмен-

тоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, глюкозы, мочевины, креатинина, аспаратаминотрансферазы (АСТ), АЛТ, ЛДГ. Суммарное значение данной шкалы в виде 4 и более баллов указывает на вероятное тяжелое течение заболевания и необходимость интенсивной терапии в будущем [27].

Также заслуживает внимания разработанная Мареевым В. Ю. с группой исследователей Шкала Оценки Клинического Состояния больных с КОВИД-19 (ШОКС–КОВИД). В свою шкалу авторы включили семь параметров: частоту дыхательных движений (ЧДД), температуру тела, сатурацию, характер респираторной поддержки, уровни СРБ и D-димера, а также площадь поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Рассчитанный итоговый балльный результат коррелирует с одной из 5 интервальных групп: 1-2 балла (легкая степень тяжести), 3-5 баллов (умеренная степень тяжести), 6-9 баллов (средняя степень тяжести), 10-14 баллов (тяжелая степень тяжести),  $\geq 14$  баллов (крайне тяжелая степень тяжести). Данная шкала была использована в исследованиях ПУТНИК и БИСКВИТ (суммарно 137 пациентов) [20; 21; 22].

Также практический интерес представляют прогностические шкалы 4C Mortality Score (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium Mortality Score) (прогнозирование летального исхода) и COVID-GRAM (прогнозирование тяжелого течения), разработанные на крупных выборках пациентов с COVID-19. Шкала 4C Mortality Score была разработана в 2020 г. в Великобритании с участием свыше 55 тыс. пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Данная шкала включает восемь переменных: возраст, пол, количество сопутствующих заболеваний, частоту дыхания, насыщение периферической крови кислородом, уровень сознания, уровень мочевины и СРБ (диапазон оценок 0-21 балл). По результатам проведенной работы у пациентов с оценкой по данной шкале не менее 15 баллов ( $n=4158$ , 19%) смертность составила 62% (положительное прогностическое значение 62%) по сравнению с 1% смертностью у пациентов с оценкой 3 балла и менее ( $n=1650$ , отрицательное прогностическое значение 99%) [110].

Шкала COVID-GRAM, была разработана на анализе историй болезни 1590 пациентов, проходивших лечение в 575 госпиталях в феврале-марте 2020 года в Китае [119]. Из 72 потенциальных предикторов исследователями были отобраны 10 переменных, которые авторы посчитали независимыми прогностическими факторами для включения в свою шкалу: возраст, наличие рентгенологических признаков, кровохарканье, одышка, потеря сознания, количество сопутствующих заболеваний, онкологический анамнез, соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, уровень ЛДГ и прямого билирубина. Результаты показали, что AUC шкалы в группе разработки составило 0,88 (95% ДИ 0,85-0,91), а значение AUC в группе апробации составило 0,88 (95% ДИ 0,84-0,93).

Шкалы COVID-GRAM и 4C Mortality размещены в сети Интернет в формате онлайн-калькуляторов со свободным доступом [198, 199].

По мнению Вечорко В. И. и соавт., проводивших исследование, по сравнительной оценке прогностических способностей шкал NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM и qSOFA в предсказании клинических исходов у пациентов с тяжелой формой COVID-19 на базе ГКБ №15 (г. Москва) (n=90, январь - март 2021 г.), шкалы 4C Mortality Score и COVID-GRAM продемонстрировали наилучшую предсказательную точность [7].

### 1.5. Прогностическая ценность неоптерина

В 2023 году исполнилось 60 лет, как научное сообщество открыло для себя неоптерин. За это время интерес к данному веществу не только не угас, но и наоборот, привлекает со временем все больше и больше внимания. Несмотря на многочисленные проведенные исследования по изучению неоптерина при различных патологиях, многие современные исследователи считают, что он обладает потенциалом быть перспективным, надежным маркером степени выраженности воспаления и вовлечения клеточного звена иммунного ответа при различных, в том числе жизнеугрожающих, патологических состояниях [12; 74; 128; 139; 171; 173].

Неоптерин был впервые получен при изучении пчёл (личинок, рабочих пчёл, пчеломатки) в 1963 году. По своей химической структуре неоптерин – это 2-амино-4-гидрокси-6-(D-эритро-1',2',3'-тригидроксипропил) - птеридин. В 1967 году, через 4 года после его открытия у пчёл, неоптерин был обнаружен в моче у человека [180].

Спустя 20 лет после открытия и изучения неоптерина, исследователи пришли к выводу, что выработка неоптерина тесно связана с активацией клеточного звена иммунной системы у человека. Неоптерин – это стабильный метаболит, образующийся в процессе трансформации гуанозинтрифосфата в различные формы био-птерина под воздействием интерферона- $\gamma$ . Основным местом выработки неоптерина выступают активированные интерфероном- $\gamma$  макрофаги. В процессе изучения было обнаружено, что неоптерин могут также продуцировать дендритные клетки, образованные из моноцитов, а также эндотелиальные, эпителиально-почечные, гладкомышечные клетки кровеносных сосудов и фибробласты. Также было установлено, что концентрация выработанного неоптерина прямо пропорциональна количеству интерферона- $\gamma$  и косвенно выражает степень повышения интерферона- $\alpha$ . Также имеется ряд исследований, где была выявлена корреляция между уровнем неоптерина и TNF, а также изучена роль неоптерина в выработке активных субстанций кислорода в иммунных клетках человека [12; 48; 87; 180].

В процессе изучения неоптерина исследователи пришли к выводу, что верхняя граница концентрации неоптерина в сыворотке крови у человека в норме не превышает 10 нмоль/л [48].

Несмотря на то, что естественная биохимическая функция неоптерина до настоящего времени остается невыясненной до конца, исследователи продолжают активно изучать концентрации неоптерина в биологических жидкостях организма как дополнительный критерий оценки степени выраженности системного воспалительного ответа [48; 79; 87; 123; 146].

За 60 лет было проведено много научных исследований, посвященных изучению неоптерина при различных нозологиях. В частности, неоптерин широко изучался в трансплантологии, онкологии, при аутоиммунных заболеваниях (ревмато-

идном артрите, болезни Крона, аутоиммунном диабете и т.д.), бактериальных, вирусных, протозойных инфекциях (туберкулезе легких, гриппе, вирусных гепатитах и кишечных инфекциях, малярии и т. д.) [12; 48; 74; 128; 139; 146; 171; 173; 180].

Выявленные повышенные значения неоптерина на самых ранних стадиях различных вирусных инфекций позволили ему стать одним из параметров дифференциальной диагностики между вирусными и бактериальными инфекциями [74; 121; 143; 146]. Более того, высокие значения неоптерина стали выступать прогностическим маркером тяжелого течения и негативного прогноза при вирусных заболеваниях [42; 86; 197].

Особенное внимание было уделено изучению роли неоптерина при ВИЧ-инфекции. Например, было выявлено, что при ВИЧ-инфекции уровень неоптерина повышается еще до снижения уровня CD4+ Т-клеток и появления первых признаков заболевания, была установлена корреляционная связь между концентрацией неоптерина в плазме крови и уровнем вирусной нагрузки [82; 127; 167].

С началом пандемии COVID-19, по мере накопления информации о значении роли воспалительного ответа в прогрессировании заболевания и принимая во внимание уже накопленный опыт по изучению неоптерина при различных вирусных инфекциях, некоторые зарубежные исследователи начали изучение неоптерина как потенциального прогностического маркера тяжести течения нового заболевания. М. Chauvin с соавторами [60] провели исследование по изучению концентрации неоптерина у здоровых людей (n=256) и у пациентов с новой коронавирусной инфекцией при поступлении в стационар (n=374). Было обнаружено, что концентрация неоптерина у здоровых лиц статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с COVID-19 (9,5 nM против 56 nM). Выполненный ROC-анализ (чувствительность - 87%, специфичность - 100%) показал, что уровень неоптерина у пациентов при поступлении в стационар является сильным прогностическим фактором наличия инфекции, с пороговым значением, равным 19 nM. Внутри группы пациентов с новой коронавирусной инфекцией также была обнаружена статистически значимая разница по уровню неоптерина между пациентами с последующим летальным исходом и пациентами с выздоровлением (101 nM vs 44 nM). Последующий анализ

показал, что вероятность благоприятного исхода значительно снижается при превышении порогового значения неоптерина в 53 нМ (чувствительность -64%, специфичность - 100%).

Аналізу прогностической ценности уровня неоптерина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией также посвящено ретроспективное исследование, проведенное R. Bellmann-Weiler и соавт. [47]. Данными исследователями проведена оценка содержания неоптерина в сыворотке крови у 115 пациентов при поступлении в стационар. Исследователи установили, что при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции медиана неоптерина равна 56,6 nmol/L с межквартильным интервалом 45,4–67,0 nmol/L, в то время как при менее тяжелом течении заболевания медиана неоптерина равна 34,7 nmol/L (15,7–50,7 nmol/L;  $p < 0,001$ ). Также были получены данные, что при превышении уровня неоптерина 45 nmol/L в 4 раза возрастает риск летального исхода по сравнению с пациентами, у которых уровень неоптерина менее 45 nmol/L ( $p = 0,027$ ). У пациентов с возрастом до 70 лет и уровнем неоптерина свыше 45 nmol/L в 14 раз увеличивается риск продолжения лечения в реанимационном отделении ( $p < 0,001$ ) и в 16 раз – риск перевода на искусственную вентиляцию легких ( $p < 0,001$ ) по сравнению с пациентами, у которых уровень неоптерина менее 45 nmol/L. Исследователями были выявлены значительные положительные корреляционные связи уровня неоптерина с уровнем тромбокрита, АСТ, IL-6, СРБ ( $p < 0,001$ ), и отрицательные корреляционные связи с количеством тромбоцитов, лимфоцитов, рецепторов эпидермального фактора роста ( $p < 0,001$ ) и уровнем гемоглобина ( $p = 0,003$ ).

Одноцентровое проспективное исследование, проведенное в Турции Н. S. Ozger и соавт., также дало положительную оценку потенциальной прогностической роли неоптерина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Авторами было обнаружено, что медианное значение неоптерина у пациентов с COVID-19 ( $n = 103$ ) в 4 раза превышает медианное значение неоптерина у здоровых людей ( $n = 31$ ) - 46 [30–110] nmol/L и 12 [9–16] nmol/L соответственно ( $p < 0,001$ ). Также были выявлены статистически значимые различия между пациентами с тяжелыми ( $n = 10$ ) и умеренными проявлениями ( $n = 93$ ) новой коронавирусной инфекции - 135 [113–160]

pmol/L и 40 [28–78] pmol/L соответственно ( $p < 0,001$ ). Исследователи пришли к выводу, что пороговым значением неоптерина в сыворотке крови для диагностики новой коронавирусной инфекции является концентрация неоптерина, равная 18,5 pmol/L (чувствительность - 91,2%, специфичность - 83,9%) [138].

Изучению концентрации неоптерина при новой коронавирусной инфекции также посвящено исследование, проведенное в университетской клинике Сальгрэнска (Гетеборг, Швеция) [153]. J. Robertson и соавт. не только выявили более чем двукратное превышение уровня неоптерина у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ( $n=19$ ) по сравнению с пациентами с менее тяжелым течением ( $n=15$ ) (42,0 pmol/L и 16,9 pmol/L соответственно), но и изучили изменение уровня неоптерина в динамике (20 дней). Было выявлено, что у пациентов с тяжелым течением заболевания высокие значения неоптерина сохранялись во время всего периода наблюдения, в то время как у большинства пациентов с менее выраженной клиникой показатели неоптерина возвращались к нормальным значениям к концу наблюдения.

Помимо исследования неоптерина в сыворотке крови, исследователи предпринимали попытки изучения концентрации неоптерина и в других биологических средах у пациентов с COVID-19. В частности, в работе A. Edén и соавтр. [80] была изучена концентрация неоптерина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у 6 пациентов с коронавирусной инфекцией, имеющих различную неврологическую симптоматику (энцефалопатии ( $n=4$ ), нарушение вкуса ( $n=1$ ) и подозрение на менингит ( $n=1$ )). Было выявлено, что у данных пациентов при отсутствии обнаружения вируса SARS-CoV-2 и типичных лабораторных признаков вирусных менингитов в ЦСЖ имеется значительное превышение содержания неоптерина (43,0 [26,7–50,0] pmol/L) по сравнению с верхней границей нормы (5,8 pmol/L для ЦСЖ). Авторы предполагают, что обнаруженное несоответствие между отсутствием признаков вирусной инвазии в цереброспинальной жидкости и наличием неврологических расстройств может быть следствием существования альтернативного патогенетического механизма воздействия системного воспалительного ответа на нервную систему.

В австрийском исследовании была предпринята попытка сравнительного изучения уровня фекального неоптерина у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми людьми. F. Grabherr и соавт. [88] изучили уровень фекального неоптерина у 37 пациентов с COVID-19, при этом у 17 пациентов имелись симптомы расстройства работы пищеварительной системы, которые не были связаны с острыми или хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Исследователи определили, что у пациентов с COVID-19 уровень фекального неоптерина значительно выше по сравнению со здоровыми лицами (314,6 ng/g и 195,9 ng/g соответственно,  $p=0,038$ ). Также в работе было установлено пороговое значение уровня фекального неоптерина, характеризующее наличие системного воспаления при новой коронавирусной инфекции (более 614,7 ng/g, чувствительность - 19%, специфичность - 100%).

Таким образом, несмотря на большое количество опубликованных работ, посвященных различным аспектам изучения новой коронавирусной инфекции, представляются оправданными дальнейшие исследования по систематизации данных, характеризующих клиническую картину данного заболевания, с выявлением ранних и надежных предикторов тяжелого течения заболевания с целью дальнейшего совершенствования механизмов прогнозирования неблагоприятного исхода пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 2.1 Общая характеристика исследования

Диссертационное исследование проведено в период с 2020 по 2023 годы в ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Наблюдение за пациентами осуществлялось в отделении реанимации и интенсивной терапии инфекционного госпиталя, который был развёрнут на базе Александрo-Мариинской областной клинической больницы Министерства здравоохранения Астраханской области (ГБУЗ АО АМОКБ). Для сбора данных и проведения исследований использовались инструментальные и лабораторные методы. Верификация диагноза и лечение пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, проводились в соответствии с временными методическими рекомендациями МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 9 (26.10.2020); Версия 10 (08.02.2021); Версия 11 (от 07.05.2021 г.)» [9; 10; 11].

Исследование проведено в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики и принципами, изложенными в Хельсинкской декларации. Протокол исследования получил одобрение Этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (заседание ЛЭК от 28 декабря 2022 г., протокол №6).

В соответствии с целью и задачами исследования, всего было обследовано 177 человек. Все участники подтвердили своё согласие на участие в данном исследовании, подписав информированное согласие. В рамках проведения исследования была сформирована контрольная группа из 30 человек, проходивших профилактические осмотры в медицинских учреждениях г. Астрахани в 2021-2022 гг. в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от

03.02.2015 №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Все участники исследования были сопоставимы по возрасту и полу.

## 2.2. Дизайн исследования и характеристика групп наблюдения

Научное исследование по своей характеристике было смешанным – одномоментным поперечным и когортным проспективным. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

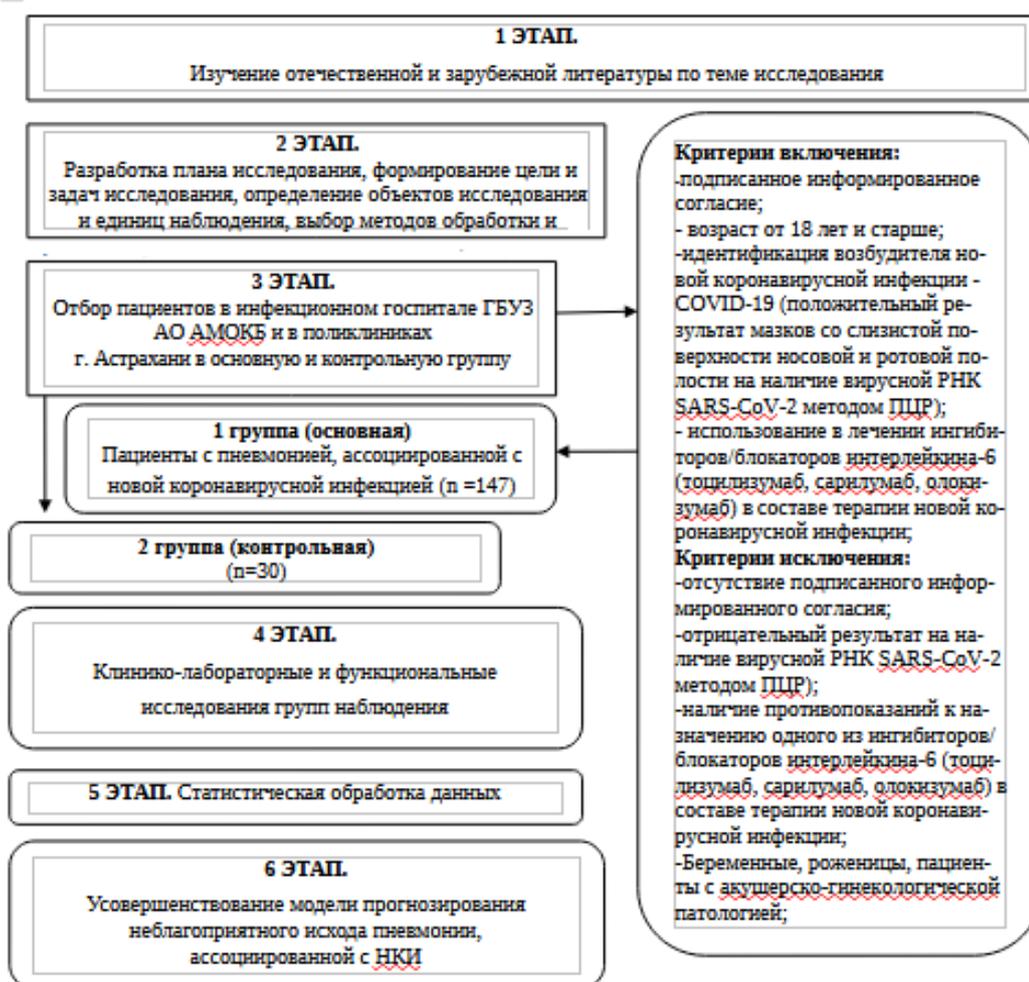


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Исследование основывается на анализе данных полученных при обследовании 177 пациентов. Участники исследования были разделены на две группы: основная группа – 147 человек (пациенты с пневмонией, ассоциированной с COVID-19) и

группа контроля – 30 человек (условно здоровые лица). За пациентами основной группы проводилось динамическое наблюдение до регистрации исхода заболевания. В зависимости от исхода заболевания пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: пациенты с благоприятным исходом (выписаны из стационара) и пациенты с неблагоприятным исходом (летальный исход в стационаре).

Критериями включения в основную группу являлись: подписанное информированное согласие на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; положительный результат мазков со слизистой поверхности носовой и ротовой полости на наличие вирусной РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); использование одного из иммунодепрессантов (Тоцилизумаб, Сарилумаб, Олокизумаб) в составе терапии. С упреждающей целью (купирование «цитокинового шторма») пациенты из основной группы получали один из иммунодепрессантов: Тоцилизумаб (Актемра®, F.Hoffmann-La Roche, Ltd., Швейцария), Сарилумаб (Кевзара®, Sanofi, Франция), Олокизумаб (Артлегия®, Р-Фарм АО, Россия). Данные лекарственные средства были назначены и введены пациентам на 2–4-е сутки от момента госпитализации. Дозировка и способ введения были определены в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, актуальными на момент проведения исследования.

Критерии исключения: отсутствие подписанного информированного согласия; отрицательный результат на наличие вирусной РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР; наличие противопоказаний к назначению одного из иммунодепрессантов (Тоцилизумаб, Сарилумаб, Олокизумаб) в составе терапии новой коронавирусной инфекции; беременные, роженицы, пациентки с акушерско-гинекологической патологией.

Диагноз пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, устанавливался по рекомендациям на основании жалоб, клинической картины: повышение температуры тела, кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты), одышка, утомляемость, ощущение заложенности в грудной клетке, данных эпидемиологического анамнеза, подтверждения диагноза результатами компьютерной томографии органов грудной клетки, результатами респираторных мазков на SARS-CoV-2 методом ПЦР.

Характеристика групп наблюдения по возрасту и полу представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика групп наблюдения по возрасту и полу

Критерий	Пациенты с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (n=147)	Контроль (n=30)	p
Возраст, лет	61 [51;70]	65 [53;71,2]	0,064
Возрастные группы, n (%)			0,253
18-30	4 (2,7)	2 (6,7)	
31-45	21 (14,3)	6 (20)	
46-60	45 (30,6)	7 (23,3)	
61-80	72 (48,9)	11 (36,6)	
старше 80 лет	5 (3,4)	4 (13,3)	
Пол, n (%)	Муж.	60 (46,7)	0,812
	Жен.	87 (53,3)	

Медиана возраста в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, составила 61,0 [51;70] год, в контрольной группе - 65 [53;71,2] лет, что было сопоставимо между собой ( $p=0,064$ ). В группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, преобладали пациенты в возрасте от 60 до 80 лет, с удельным весом, равным 48,9%. В группе контроля также доминировали пациенты возрастной группы 60-80 лет, с удельным весом, равным 36,6%. Статистически значимых различий в количестве пациентов по возрастным параметрам между основной и контрольной группами не наблюдалось ( $p=0,253$ ).

В группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, было 60 мужчин и 87 женщин, в контрольной группе – 13 мужчин и 17 женщин. По половому признаку группы были сопоставимы между собой ( $p=0,812$ ).

Были проанализированы наиболее распространенные клинические проявления, регистрируемые у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар (таблица 2).

Таблица 2 – Клинические проявления пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией

Симптом	Количество пациентов, n (%)
Повышение температуры	132 (89,7)
Кашель	113 (76,8)
Одышка	108 (73,4)
Утомляемость	73 (49,6)
Боль, першение, дискомфорт в горле	46 (31,2)
Ощущение заложенности в грудной клетке	34 (23,1)
Боли в мышцах и суставах	22 (14,9)
Нарушение обоняния	15 (10,2)
Расстройства ЖКТ	7 (4,7)

Как видно из таблицы 2, наиболее распространенными жалобами при поступлении в стационар были повышение температуры тела (89,7%), кашель (76,8%) и наличие одышки (73,7%). Жалобы на утомляемость отмечали 49,6%, на боль, першение и дискомфорт в горле - 31,2%, на заложенность в груди - 23,1%, на мышечно-суставные боли - 14,9%, тогда как нарушение обоняния и различные расстройства со стороны ЖКТ отмечали 10,2% и 4,7% обследуемых. При изучении жалоб на кашель было отмечено, что большинство пациентов (70%) беспокоил сухой кашель, у 30% обследуемых наблюдалось небольшое отхождение мокроты при кашле.

По результатам оценки продолжительности догоспитального периода в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, было установлено, что 71 пациент (48,2%) был госпитализирован на второй неделе после возникновения первых симптомов заболевания, 63 пациента (42,8%) были госпитализированы на 3–7-й день после появления первых симптомов, 8 пациентов (5,4%) были госпитализированы в первые трое суток после начала заболевания и 5 пациентов (3,4%) были госпитализированы с амбулаторным периодом заболевания, превышающим 14 дней (таблица 3).

Таблица 3 – Продолжительность догоспитального периода у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией

Количество дней	Количество пациентов, n (%)
менее 3 дней	8 (5,4)
от 3 до 7 дней	63 (42,8)
от 7 до 14 дней	71 (48,2)
более 14 дней	5 (3,8)

При физикальном обследовании пациентов были выявлены следующие изменения в соматическом статусе: со стороны дыхательной системы – ослабленное дыхание в 85% случаев, со стороны сердечно-сосудистой системы – учащенное сердцебиение в 60% случаев, умеренное повышение артериального давления в 57% случаев, со стороны нервной системы – повышенная возбудимость, двигательное беспокойство и агрессивность в 22% случаев, со стороны кожных покровов — цианоз видимых слизистых различной степени выраженности в 18% случаев.

У большинства пациентов температура тела при поступлении в стационар находилась в диапазоне от 37 до 38,5 градусов по Цельсию (97 человек — 65,9%), у 35 пациентов (23,8%) температура тела была выше 38,5 градусов по Цельсию и только у 15 пациентов (10,2%) она не превышала 37 градусов по Цельсию (таблица 4).

Таблица 4 – Температура тела при поступлении в стационар

Температура тела, °С	Количество пациентов, n (%)
>38,5	35 (23,8)
37-38,5	97 (65,9)
<37	15 (10,2)

У большинства пациентов при поступлении в стационар ЧДД в покое находилась в интервале от 20 до 30 экскурсий в минуту (94 человека – 63,9%), у 30 пациентов (20,4%) ЧДД превышала 30 экскурсий в минуту и у 23 пациентов (15,6%) ЧДД находилась в интервале от 14 до 20 экскурсий в минуту (таблица 5).

Таблица 5 – Частота дыхательных движений при поступлении в стационар

ЧДД	Количество пациентов, n (%)
>30	30 (20,4)
20-30	94 (63,9)
14-20	23 (15,6)

При проведении у пациентов пульсоксиметрии с измерением SpO<sub>2</sub>, у 70 человек (47,6%) показатели пульсоксиметрии были выше 90%, у 36 пациентов (24,5%) данный показатель был больше 92%. Среди пациентов с показателями пульсоксиметрии до 90% доминировали пациенты, с показателями пульсоксиметрии в интервале от 85 до 90% (62 чел. - 42,2%) и только у 15 пациентов (10,2%) показатели пульсоксиметрии были менее 85% (рисунок 2).

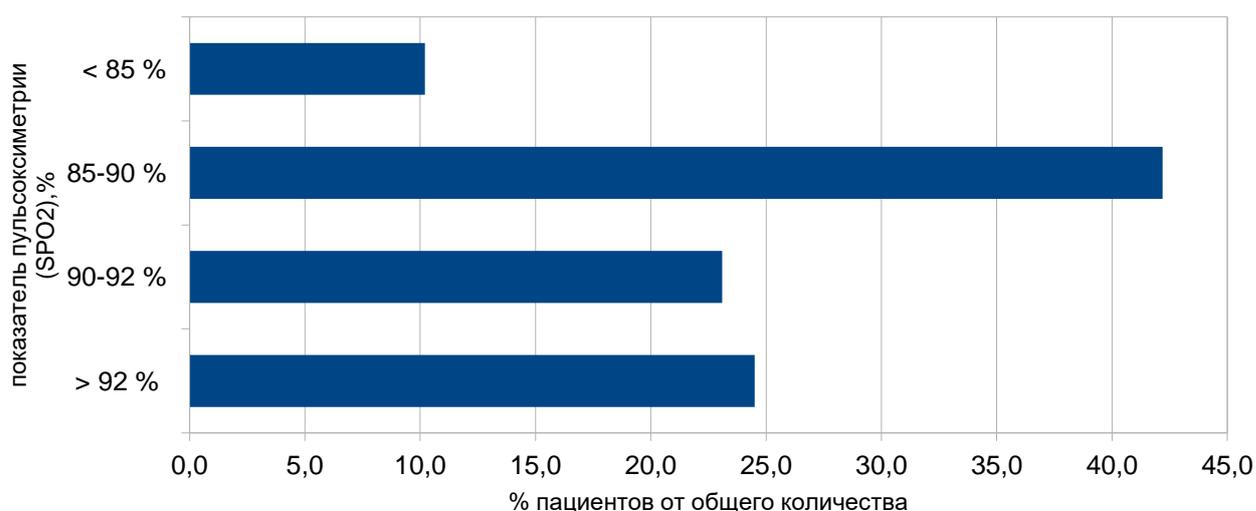


Рисунок 2 – Показатели пульсоксиметрии при поступлении в стационар

По результатам проведенной оценки индекса массы тела (ИМТ) для большинства пациентов основной группы характерно наличие ожирения той или иной степени (рисунок 3).

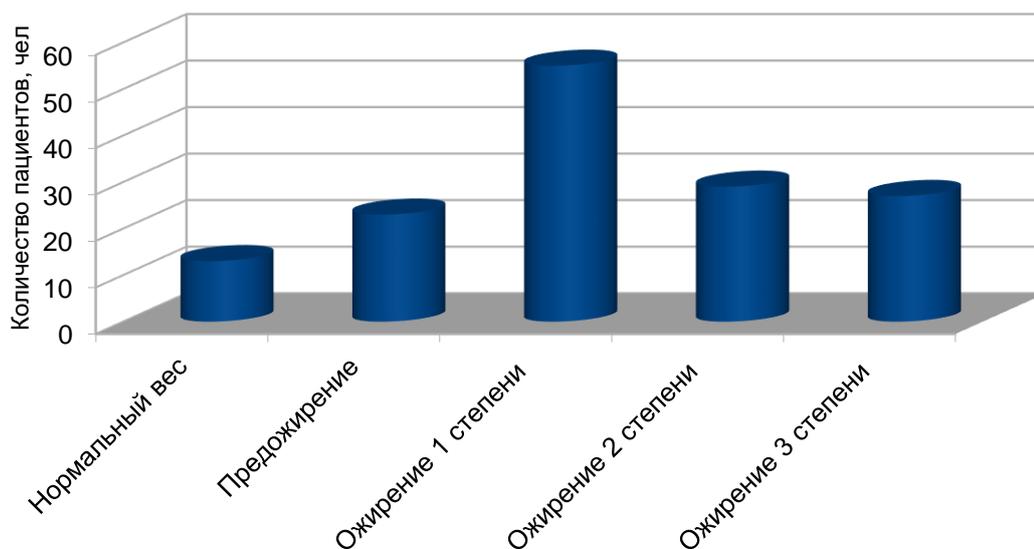


Рисунок 3 – Распределение пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, по результатам оценки индекса массы тела

Среди обследуемых доминировали лица с ожирением 1 степени (37,4% – 55 человек), количество лиц с ожирением 2 и 3 степени было практически одинаково (29 и 27 человек, 19,7% и 18,4% соответственно), у 23 (15,6%) пациентов фиксировалось состояние предожирения и только 13 пациентов имели массу тела в пределах нормальных значений (8,8%).

При изучении коморбидности у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, было установлено, что сопутствующая патология имела у 140 пациентов (95,2%): 1-2 сопутствующих заболевания – у 89 (60,5%) пациентов, 3 и более сопутствующих заболевания – у 51 (34,6%) пациентов (таблица 6).

Таблица 6 – Коморбидность у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией

Количество сопутствующих заболеваний	Количество пациентов, n (%)
1-2 сопутствующих заболевания	89 (60,5)
3 и более сопутствующих заболеваний	51 (34,6)

Среди пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, наиболее часто регистрировались следующие нозологические формы: артериальная гипертензия – у 68,7% пациентов, ишемическая болезнь сердца – у 36% пациентов, сахарный диабет 2 типа у 20,4% пациентов. Патология сосудов головного мозга (цереброваскулярная болезнь) была в анамнезе у 2,9% пациентов, хроническая болезнь почек и хроническая обструктивная болезнь легких у 9,5% и 6,8% пациентов соответственно. Онкопатология в анамнезе имела у 4,8% пациентов, у 2% пациентов - хронические заболевания печени и желчевыводящих путей. Сводная структура сопутствующих нозологий у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Структура сопутствующих нозологий у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией

Нозология	Количество пациентов, n (%)
Артериальная гипертензия	101 (68,7)
Ишемическая болезнь сердца	53 (36)
Сахарный диабет 2 типа	30 (20,4)
Цереброваскулярная болезнь	19 (12,9)
Хроническая болезнь почек	14 (9,5)
Хроническая обструктивная болезнь легких	10 (6,8)
Онкопатология	7 (4,8)
Хронические заболевания печени	3 (2)

По результатам анализа данных МСКТ было установлено, что при госпитализации в стационар у 44 (29,9%) пациентов имелся объем поражения легочной ткани, соответствующий КТ-2 (от 25 до 50%), у 71 (48,2%) пациента имелся объем поражения легких, равный 50-75% (КТ-3) и у 32 (21,8%) пациентов объем поражения легочной ткани был более 75% (КТ-4). Распределение пациентов с пневмонией,

ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, по данным МСКТ при поступлении в стационар представлено на рисунке 4.

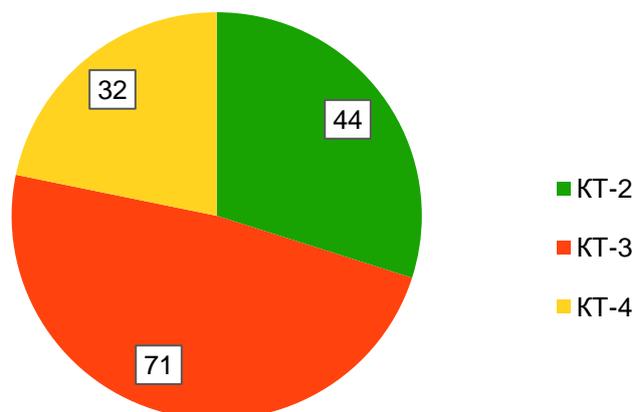


Рисунок 4 - Распределение пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, по данным МСКТ

При поступлении в стационар без респираторной поддержки могли обходиться менее 10% пациентов (12 человек — 8,2%). Подавляющему большинству пациентов требовалось проведение респираторной поддержки. 132 (89,7%) пациента получали низкопоточную оксигенацию (НПО) через лицевые маски или носовые канюли, 1 пациенту требовалось проведение высокопоточной оксигенации (ВПО) и 2 пациентам – проведение неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) (0,7 и 1,4 % от общего количества пациентов соответственно). Распределение пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, по виду респираторной поддержки при поступлении в стационар представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, по виду респираторной поддержки при поступлении в стационар

Потребность в респираторной поддержке	Количество пациентов, n (%)
Без респираторной поддержки	12 (8,2)
НПО	132 (89,7)
ВПО	1 (0,7)
НИВЛ	2 (1,7)

## 2.3. Объем и методы исследования групп наблюдения

### 2.3.1. Общеклинические методы исследования

Проведенная работа с участниками исследования складывалась из опроса, осмотра, проведения лабораторно-инструментальных исследований и изучения медицинской документации. При проведении опроса пациентов определялись клинические проявления заболевания, время от появления первых симптомов, наличие в анамнезе хронических заболеваний и их нозологические формы. При осмотре проводилась оценка общего состояния пациента и уровня сознания по шкале комы Глазго. Также в ходе осмотра проводили оценку состояния видимых слизистых по общепринятым методикам, определение ЧДД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и измерение АД, с проведением перкуссии и аускультации лёгких и сердца. Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия с определением SpO<sub>2</sub> и измерение температуры тела.

Таблица 9 — Классификация индекса массы тела

Критерий массы тела	Показатель ИМТ
Недостаток веса	<18,50 кг/м <sup>2</sup>
Тяжелая кахексия	<16,00 кг/м <sup>2</sup>
Кахексия средней степени	16,00-16,99 кг/м <sup>2</sup>
Снижение веса	17,00-18,49 кг/м <sup>2</sup>
Нормальные значения	18,50-24,99 кг/м <sup>2</sup>
Избыточный вес (предожирение)	25,00-29,99 кг/м <sup>2</sup>
ожирение 1 степени	30-35 кг/м <sup>2</sup>
ожирение 2 степени	35-40 кг/м <sup>2</sup>
ожирение 3 степени	более 40 кг/м <sup>2</sup>

Работа с медицинской документацией включала в себя изучение медицинских карт стационарного больного ф. N 003/у, амбулаторного больного ф. N 025/у-04, работу с региональной информационно-аналитической медицинской системой

«ПроМед» (РИАМС «ПроМед»), медицинской информационной системой «МедОс».

Исследование антропометрических параметров проводилось для определения ИМТ по формуле: вес (кг)/рост ( $m^2$ ). Степень ожирения пациентов оценивалась, исходя из классификации ИМТ (ВОЗ, 2004) (таблица 9) [29].

В ходе комплексного обследования было проведено 100% необходимых процедур, включая лабораторные и инструментальные методы исследования в соответствии с Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которые были актуальны на момент проведения исследования [9; 10; 11], такие как:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимический анализ крови с определением: D-димера, СРБ, ЛДГ, прокальцитонина, креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, альбумина, общего билирубина, прямого билирубина, АСТ, АЛТ.

Лабораторные исследования проводились с использованием следующего оборудования:

1) Автоматический гематологический анализатор Mindray BC-5300 («Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.» КНР).

2) Анализатор-коагулометр Amelung AMAX Denstiny Plus, анализатор-коагулометр Amelung KC 4 Delta («Ткоаг», Ирландия).

3) Автоматические биохимические анализаторы Mindray BS-300 и Mindray BS-400 («Шэньчжэнь Майндрэй Био-Медикал Электроникс Ко., Лтд.» КНР).

Методы — иммунотурбодиметрия, фотометрия. Используемый материал — сыворотка.

- пульсоксиметрия с помощью пульсоксиметра модели MD 300C21C («Бейджинг Чойс Электроник Технолоджи Ко, Лтд.» КНР).
- МСКТ с помощью компьютерного томографа «Philips Ingenuity CT» (Филипс Медикал Системс Нидерланд Б.В., Нидерланды).

Объем поражения легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК) оценивался по «Эмпирической визуальной шкале» [10; 11]:

- Отсутствие характерных проявлений (КТ-0);
- Минимальный объем - распространенность <25% объема легких (КТ-1);
- Средний объем - распространенность 25 – 50% объема легких (КТ-2);
- Значительный объем - распространенность 50 – 75% объема легких (КТ-3);
- Субтотальный объем - распространенность >75% объема легких (КТ-4).

### 2.3.2. Специальные методы исследования

Для определения содержания уровня неоптерина и цитокинов (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови использовались следующие наборы реагентов:

- Наборы реагентов для количественного определения IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  методом иммуноферментного анализа («Клауд клоун Корп.», Китай).
- Набор реагентов для количественного определения неоптерина методом иммуноферментного анализа («Айбиэл интернейшенел ГмбХ», Германия).

Исследования проводились методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием анализатора иммуноферментных реакций Humareader HS («Хуман Гезельшафт фюр Биокемика унд Диагностика мбХ», Германия) согласно инструкциям производителей наборов и оборудования. Мутные, гемолизированные и содержащие осадок образцы сывороток крови в исследовании не использовались.

При поступлении каждому пациенту оценивалась тяжесть состояния и вероятность летального исхода с использованием прогностических шкал 4С Mortality Score, COVID-GRAM и ШОКС-КОВИД.

В формуле шкалы 4С Mortality Score используются 8 параметров, которые учитывают пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, частоту дыхания, уровень насыщения крови кислородом, оценку по шкале комы Глазго, а также стандартные лабораторные показатели, такие как уровень мочевины и СРБ (таблица 10).

Таблица 10 - Шкала 4С Mortality Score [110; 198]

Переменная	Значение	Баллы
Возраст	<50 лет	0
	50-59 лет	2
	60-69 лет	4
	70-79 лет	6
	≥80 лет	7
Пол	женский	0
	мужской	1
Количество сопутствующих заболеваний	0	0
	1	1
	≥2	2
Частота дыхательных движений	<20	0
	20-29	1
	≥30	2
Показатели периферической сатурации при комнатной температуре	≥92%	0
	<92%	2
Количество баллов по Шкале ком Глазго	15	0
	<15	2
Мочевина или азот мочевины (BUN) (в зависимости от лабораторной доступности)	Мочевина <7 ммол/л (<42 мг/дл) или BUN <19,6 мг/дл	0
	Мочевина от ≥7 до ≤14 ммол/л (≥42 мг/дл до ≤84 мг/дл) или BUN от ≥19,6 до ≤39,2 мг/дл	1
	Мочевина >14 ммол/л (>84 мг/дл) или BUN >39,2 мг/дл	3
С-реактивный белок	<50 мг/л (<5 мг/дл)	0
	50-99 мг/л (5-9,9 мг/дл)	1
	≥100 мг/л (≥10 мг/дл)	2

Сопутствующие заболевания включают хронические заболевания сердца, хронические респираторные заболевания (исключая бронхиальную астму), хронические заболевания почек (предполагаемая скорость клубочковой фильтрации  $\leq 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), заболевания печени легкой и тяжелой степени, деменцию, хронические неврологические состояния, заболевания соединительной ткани, сахарный диабет (диета, таблетки или контролируемый инсулин), ВИЧ или СПИД, а также злокачественные новообразования.

Подсчет по шкале 4C Mortality Score производился с помощью онлайн-калькулятора, расположенного по адресу: <https://www.mdcalc.com/calc/10338/4c-mortality-score-covid-19>. Интерпретация результатов по шкале 4C Mortality Score представлена в таблице 11.

Таблица 11 - Интерпретация по шкале 4C Mortality Score [110; 198]

Количество баллов по шкале 4C Mortality Score	Группа риска	Вероятность внутрибольничной летальности
0-3	Низкая	1,2-1,7%
4-8	Средняя	9,1-9,9%
9-14	Высокая	31,4-34,9%
$\geq 15$	Очень высокая	61,5-66,2%

Формула расчета по шкале COVID-GRAM представлена следующим образом: (Наличие рентгенологических изменений  $\times 27,1464$ ) + (Возраст  $\times 0,6139$ ) + (Кровохарканье  $\times 33,6210$ ) + (Одышка  $\times 14,0569$ ) + (Потеря сознания  $\times 34,4617$ ) + (Количество сопутствующих заболеваний  $\times 10,3826$ ) + (История рака  $\times 31,2211$ ) + (Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов  $\times 1,25$ ) + (лактатдегидрогеназа  $\times 0,0534$ ) + (прямой билирубин  $\times 3,0605$ ).

Возможные значения переменных, используемые в шкале COVID-GRAM, представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Шкала COVID-GRAM [119; 199]

Переменная	Баллы
Наличие рентгенологических изменений	Да — 1, нет - 0
Возраст, в годах	Непрерывное значение
Кровохарканье	Да — 1, нет - 0
Одышка	Да — 1, нет - 0
Потеря сознания	Да — 1, нет - 0
Количество сопутствующих заболеваний*	Непрерывное значение
Наличие онкоанамнеза	Да — 1, нет - 0
Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам	Непрерывное значение
Уровень лактатдегидрогеназы	Непрерывное значение
Уровень прямого билирубина	Непрерывное значение

Сопутствующие заболевания включают ХОБЛ, гипертонию, сахарный диабет, ишемическую болезнь сердца, хронические болезни сердца, хронические заболевания почек, рак, заболевания сосудов головного мозга, гепатит В и иммунодефицит.

Риск критического течения заболевания (поступление в отделение интенсивной терапии, перевод на инвазивную вентиляцию легких или летальный исход), выраженный в процентах, рассчитывается по формуле:  $\% = e^x / (1 + e^x)$ , где  $x = (\text{Наличие рентгенологических изменений} \times 1,2205) + (\text{Возраст} \times 0,0276) + (\text{Кровохарканье} \times 1,5116) + (\text{Одышка} \times 0,632) + (\text{Потеря сознания} \times 1,5494) + (\text{Количество сопутствующих заболеваний} \times 0,4668) + (\text{Наличие онкоанамнеза} \times 1,4037) + (\text{Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам} \times 0,0562) + (\text{Уровень лактатдегидрогеназы} \times 0,0024) + (\text{Уровень прямого билирубина} \times 0,1376) - 6,6127$ .

Подсчет по шкале COVID-GRAM производился с помощью онлайн-калькулятора, расположенного по адресу в сети «Интернет»: <https://www.mdcalc.com/calc/10303/covid-gram-critical-illness-risk-score>.

Интерпретация результатов по шкале COVID-GRAM представлена в таблице 13.

Таблица 13 - Интерпретация по шкале COVID-GRAM [119; 199]

Риск критического течения заболевания	Группа риска
<1,7%	низкая
от 1,7% до <40,4%	средняя
≥40,4%	высокая

Таблица 14 - Шкала ШОКС-КОВИД [22]

Параметр	Величина	Баллы
Частота дыхательных движений в покое	<18	0
	18-22	1
	23-26	2
	>26 (или ИВЛ)	3
Температура тела, °C	35,5-37	0
	37,1-38,5	1
	>38,5	2
SpO <sub>2</sub> , %	>93	0
	90-92,9	1
	<90	2
Вентиляция	Низко поточная вентиляция в палате	1
	Неинвазивная ИВЛ в ОРИТ	2
	Инвазивная ИВЛ в ОРИТ	3
СРБ, мг/дл	<10	0
	10-60	1
	60-120	2
	>120	3
D-димер, мкг/мл	<0,5	0
	0,51-2,00	1
	2,01-5,00	2
	>5,00	3
МСКТ поражение легких, %	Нет пневмонии	0
	0-24	1
	25-49	2
	50-74	3
	75-100	4

Расчет показателя ШОКС-КОВИД проводился путем подсчета баллов по 7 параметрам: частота дыхательных движений в покое, температура тела, сатурация, респираторная поддержка, процент поражения легочной ткани при проведении МСКТ, концентрация СРБ и D-димера (таблица 14).

Интерпретация результатов по шкале ШОКС-КОВИД представлена в таблице 15.

Таблица 15 - Интерпретация по шкале ШОКС-КОВИД [22]

Количество баллов по шкале ШОКС-КОВИД	Степень тяжести
1-2	легкая
3-5	умеренная
6-9	средняя
10-14	тяжелая
>14	крайне тяжелая

#### 2.4. Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных с построением графиков, таблиц и рисунков проводилась с использованием программ IBM SPSS Statistics 22 (SPSS: An IBM Company, USA), “Microsoft Excel 2007” (Microsoft Corp., USA), “MedCalc” v.23.0.1 (MedCalc Software Ltd., Belgium).

При проведении статистической обработки полученных данных проверка нормальности распределения количественных переменных проводилась с применением частотных гистограмм, критериев Шапиро—Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении переменной её значение представлено в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения, при распределении, отличном от нормального, переменная представлена в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q25-Q75). Категориальные признаки представлены с указанием абсолютных значений.

Сравнение групп по количественному признаку проводилось с помощью критерия Манна–Уитни и Краскела-Уоллиса.

С целью изучения силы и направления взаимосвязи между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ в виде расчета коэффициента корреляции Спирмена.

Для определения прогностического потенциала шкал и предикторов осуществлялся ROC-анализ, с расчетом площади под ROC - кривой (AUC) и последующим определением порога отсечения. Согласно С-статистике, прогностический инструмент с  $AUC < 0,7$  неадекватно разграничивает диагностические группы, AUC от 0,7 до 0,8 — расценивается как приемлемое разграничение, а AUC от 0,8 до 0,9 — как отличное разграничение диагностических групп в прогностическом инструменте.

С целью выявления независимых факторов риска (предикторов) летального исхода, применялась регрессионная модель Кокса пропорционального риска.

Оценка валидности модифицированной шкалы проводилась путем определения её дискриминационной и калибрационной способностей. Дискриминационная способность модифицированной шкалы оценивалась путем сопоставления площадей под ROC-кривыми (AUC) оригинальной и модифицированной шкалы с помощью z-критерия (метод Делонга). Калибрационная способность модифицированной шкалы оценивалась по результатам теста Хосмера-Лемешоу.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ  
И УРОВНЯ НЕОПТЕРИНА У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ,  
ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

На начальном этапе мы определили и сравнили уровень неоптерина в группах наблюдения (таблица 16).

Таблица 16 – Уровень неоптерина (нмоль/л) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар.

Показатель	Пациенты с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (n=147)	Контроль (n=30)	p
Неоптерин, нмоль/л	53,4 [25,7; 81,9]	6,4 [4,6;10,4]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни).

У пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при госпитализации в стационар медианное значение неоптерина было равно 53,4 [25,7; 81,9] нмоль/л, что было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой – 6,4 [4,6; 10,4] нмоль/л ( $p < 0,001$ ).

Как видно из таблицы 17, при изучении уровня неоптерина в зависимости от пола, было обнаружено, что у мужчин и женщин из основной группы данный показатель был статистически значимо выше, чем у здоровых людей из группы контроля ( $p < 0,001$ ). При этом внутри каждой группы не было выявлено различий в уровне неоптерина между мужчинами и женщинами ( $p = 0,994$  в основной группе,  $p = 0,667$  в группе контроля).

Таблица 17 – Уровень неоптерина (нмоль/л) у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар в зависимости от пола

Показатель	Больные с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (n=147)	Контроль (n=30)	p <sub>1</sub>
Мужчины	55,1 [33,2; 79,3]	6,3 [3,9; 9]	<0,001
Женщины	58,5 [30,4; 80,5]	6,8 [5; 8,9]	<0,001
p <sub>2</sub>	0,994	0,667	

Примечание: p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля, p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости по сравнению с противоположным полом в данной группе (критерий Манна-Уитни).

В ходе исследования уровня неоптерина у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, при госпитализации в стационар было обнаружено, что у людей с сопутствующими заболеваниями уровень неоптерина составил 55,6 [36,9; 79] нмоль/л. Это значение было статистически значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов без сопутствующих заболеваний, у которых медиана неоптерина составила 35,3 нмоль/л с интерквартильным размахом от 16 до 49,2 нмоль/л (таблица 18).

Таблица 18 – Уровень неоптерина (нмоль/л) у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Показатель	Наличие сопутствующих заболеваний		p
	Имеются (n=140)	Отсутствуют (n=7)	
Неоптерин, нмоль/л	55,6 [36,9; 79]	35,3 [16; 49,2]	0,012

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни).

Согласно данным, представленным в таблице 19, у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией и имеющих до двух сопут-

ствующих заболеваний, уровень неоптерина составил 46,5 нмоль/л, с интерквартильным размахом от 26,6 до 76,1 нмоль/л, в группе с тремя и более сопутствующими заболеваниями уровень неоптерина был несколько выше - 59,1 [31,8; 81,3] нмоль/л, однако различия статистически не значимы ( $p=0,574$ ).

Таблица 19 – Уровень неоптерина (нмоль/л) у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при госпитализации в стационар в зависимости от количества сопутствующих нозологий

Кол-во сопутствующих нозологий	Больные с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении (n=140)	p
1-2 сопутствующих заболевания	46,5 [26,6; 76,1]	0,574
3 и более сопутствующих заболевания	59,1 [31,8; 81,3]	

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении групп (критерий Краскела — Уоллиса).

В соответствии с показателями, представленными в таблице 20, уровень неоптерина у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар в группе пациентов с КТ-2 составил 33,1 нмоль/л, с интерквартильным размахом от 19,5 до 54,7 нмоль/л, с постепенным нарастанием по мере увеличения площади пораженной легочной ткани. В группе пациентов, имеющих объем поражения легочной ткани, равный КТ-3, уровень неоптерина составил 47,3 [28,8; 69,7] нмоль/л, а в группе пациентов с КТ-4 медиана уровня неоптерина достигла уже 59,5 нмоль/л, с интерквартильным размахом от 43,4 до 81,2 нмоль/л ( $p<0,05$ ).

В дальнейшем мы предприняли попытку выявить наличие корреляционных связей между уровнем неоптерина и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов (возраст, масса тела, продолжительность догоспитального периода,

объем поражения легочной ткани по данным МСКТ, уровень сатурации крови без кислородной поддержки, температура тела) (таблица 21).

Таблица 20 – Уровень неоптерина (нмоль/л) у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при госпитализации в стационар в зависимости от объема поражения легочной ткани по данным МСКТ

Объем поражения	Больные с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении (n=147)	p
КТ-2	33,1 [19,5; 54,7]	<0,05
КТ-3	47,3 [28,8; 69,7]	
КТ-4	59,5 [43,4; 81,2]	

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении групп (критерий Краскела — Уоллиса).

Таблица 21 – Корреляционные связи между уровнем неоптерина у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении и рядом клиничко-инструментальных характеристик

Характеристика	Коэффициент корреляции Спирмена (rs)	Уровень статистической значимости (p)
возраст	0,422	0,067
продолжительность догоспитального периода	-0,147	0,078
объем поражения легочной ткани	0,354	0,024
масса тела	0,034	0,701
уровень сатурации крови без кислородной поддержки	-0,284	0,013
температура тела	0,156	0,148

Как следует из данных, представленных в таблице 21, можно наблюдать прямую корреляционную связь между уровнем неоптерина у пациентов с пневмонией,

ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, и объёмом поражения лёгких по данным МСКТ ( $r_s=0,354$ ,  $p<0,05$ ), корреляционную связь обратной силы с уровнем сатурации крови без кислородной поддержки ( $r_s=-0,284$ ,  $p<0,05$ ).

Также нами был выполнен корреляционный анализ между уровнем неоптерина у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при госпитализации в стационар и рядом лабораторных показателей крови (таблица 22).

Таблица 22 – Корреляционные связи между уровнем неоптерина у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении и рядом лабораторных показателей крови

Показатель, единица измерения	Коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ )	Уровень статистиче- ской значимости ( $p$ )
Д-димер, нг/мл	-0,025	0,763
СРБ, мг/л	0,438	0,023
ЛДГ, ед/л	0,176	0,361
Креатинин, мкмоль/л	0,253	0,347
Мочевина, ммоль/л	0,089	0,286
Глюкоза, ммоль/л	0,009	0,919
Общий белок, г/л	0,054	0,080
Альбумин, г/л	0,034	0,09
Общий билирубин, мкмоль/л	0,075	0,364
Лейкоциты	0,040	0,627
Лимфоциты	-0,321	0,057
Гемоглобин г/л	-0,011	0,891

Из таблицы 22 следует, что между уровнем неоптерина у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, и показателем СРБ при поступлении в стационар наблюдается прямая корреляционная связь ( $r_s=0,438$ ,  $p<0,05$ ). С другими изученными лабораторными показателями статистически значимых корреляционных связей не было обнаружено.

ГЛАВА 4. УРОВНИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ,  
ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР

На начальном этапе мы определили и сравнили уровни цитокинов в группах наблюдения (таблица 23).

Таблица 23 – Уровни IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  (пг/мл) в группах наблюдения

Показатель, единица измерения	Пациенты с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфек- цией (n=147)	Контроль (n=30)	p
IL-6, пг/мл	68,3 [42,5; 85,2]	3,4 [1,7; 5,5]	<0,001
IL-10, пг/мл	53,3 [37,2; 74,7]	4,5 [2,3; 7,4]	<0,001
TNF- $\alpha$ , пг/мл	21,3 [18,7; 24,5]	5,3 [3,7; 8,2]	<0,001

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой контроля (критерий Манна-Уитни).

Согласно данным, представленным в таблице 23, у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар медианный показатель IL-6 был равен 68,3 [42,5; 85,2] пг/мл. Данное значение было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой – 3,4 [1,7; 5,5] пг/мл ( $p < 0,001$ ). Медианное значение IL-10 было равно 53,3 [37,2; 74,7] пг/мл и было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой – 4,5 [2,3; 7,4] пг/мл ( $p < 0,001$ ). Уровень цитокина TNF- $\alpha$  в группе пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, также продемонстрировал статистически значимое ( $p < 0,001$ ) превышение медианного показателя по сравнению с контрольной группой - 21,3 [18,7; 24,5] и 5,3 [3,7; 8,2] пг/мл соответственно.

При анализе уровня IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  в зависимости от пола, не было обнаружено статистически значимого влияния гендерной принадлежности на продукцию IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  в основной и контрольной группе (таблица 24).

Таблица 24 – Уровни IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  (пг/мл) в зависимости от пола

Показатель, единица измерения	Больные с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией		P
	Мужчины (n=60)	Женщины (n=87)	
IL-6 (пг/мл)	67,3 [40,2; 90,7]	62,1 [36,5; 79,2]	0,490
IL-10 (пг/мл)	56,2 [35,1; 75,2]	53,6 [33,8; 73,6]	0,569
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	22,5 [18,1; 25,7]	20,7 [17,8; 23,6]	0,634
	Пациенты из группы контроля		
	Мужчины (n=13)	Женщины (n=17)	
IL-6 (пг/мл)	3,4 [1,5; 6,1]	2,9 [1,6; 5,4]	0,558
IL-10 (пг/мл)	4,5 [2,2; 7,6]	4,2 [1,8; 7,2]	0,862
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	5,2 [3,5; 8,1]	5,5 [3,9; 8,6]	0,805

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении групп (критерий Манна-Уитни).

Таблица 25 – Уровни IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  (пг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний

Показатель, единица измерения	Наличие сопутствующих заболеваний		p
	Имеются (n=140)	Отсутствуют (n=7)	
IL-6 (пг/мл)	69,2 [55,3; 79,7]	59,5 [44,2; 75,5]	0,197
IL-10 (пг/мл)	55,3 [35,7; 73,7]	53,2 [36,1; 77,4]	0,967
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	23,2 [20,7; 26,4]	23 [19,5; 24,7]	0,447

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении групп (критерий Манна-Уитни).

У больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар не было обнаружено статистически значимого

влияния наличия сопутствующих заболеваний на продукцию IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  (таблица 25).

Согласно данным, представленным в таблице 26, у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, имеющих до 2 сопутствующих заболеваний, уровень IL-6 был равен 58,3 пг/мл, с интерквартильным размахом от 40,2 до 76,7 пг/мл, в группе с тремя и более сопутствующими заболеваниями уровень IL-6 был равен 66,7 пг/мл [48,7; 76,3] ( $p=0,256$ ). Уровень IL-10 у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, имеющих до 2 сопутствующих заболеваний, был равен 51,2 пг/мл, с интерквартильным размахом от 35,3 до 75,4 пг/мл, в группе с тремя и более сопутствующими заболеваниями медиана уровня IL-10 была равна 59,4 пг/мл [38,5; 78,5] ( $p=0,584$ ). Уровень TNF- $\alpha$  у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, имеющих до 2 сопутствующих заболеваний, был равен 22,3 пг/мл, с интерквартильным размахом от 20,1 до 24,2 пг/мл, в группе с тремя и более сопутствующими заболеваниями медиана уровня TNF- $\alpha$  была равна 23,1 пг/мл [20,4; 24,8] ( $p=0,889$ ).

Таблица 26 – Уровни IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  (пг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при госпитализации в стационар в зависимости от количества сопутствующих нозологий

Кол-во сопутствующих нозологий	Больные с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении (n=140)		
	IL-6 (пг/мл)	IL-10 (пг/мл)	TNF- $\alpha$ (пг/мл)
1-2 сопутствующих заболевания	58,3 [40,2; 76,7]	51,2 [35,3;75,4]	22,3 [20,1; 24,2]
3 и более сопутствующих заболевания	66,7 [48,7; 76,3]	59,4 [38,5; 78,5]	23,1 [20,4; 24,8]
p	0,256	0,584	0,889

Примечание: p – уровень статистической значимости при сравнении групп (критерий Манна-Уитни).

Нам представлялось интересным изучить уровни IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  (пг/мл) у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар в зависимости от объема поражения легочной ткани по данным МСКТ.

Как следует из данных, представленных на рисунке 5, медиана IL-6 у пациентов, имеющих средний объем поражения легких (КТ-2) по данным МСКТ, была равна 55,3 пг/мл, с интерквартильным размахом от 42,2 до 64,5 пг/мл. По мере увеличения объема поражения легочной ткани было отмечено нарастание уровня IL-6. Так, медиана IL-6 у пациентов со значительным объемом поражения легких (КТ-3) была равна 64,7 [44,7; 75,5] пг/мл, а у пациентов, имеющих субтотальный объем поражения легочной ткани легких (КТ-4), составляла 85,5 [73,2; 108,5] пг/мл ( $p < 0,01$ ).

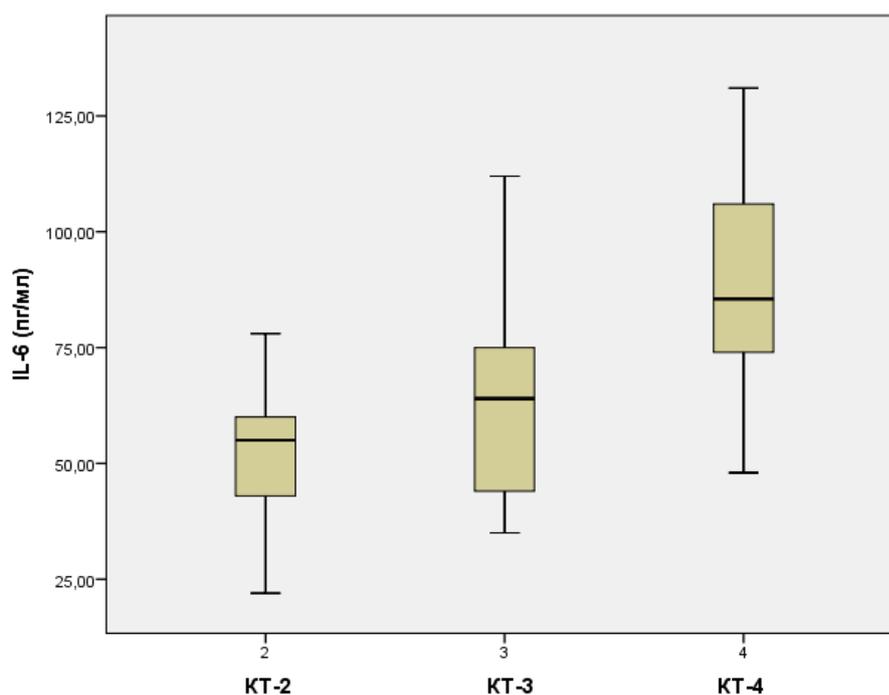


Рисунок 5 - Диаграмма размаха (box plot) уровня IL-6 в зависимости от объема поражения легочной ткани по данным МСКТ

Аналогичная картина наблюдалась при изучении IL-10. Медиана IL-10 у пациентов, имеющих средний объем поражения легких (КТ-2) при поступлении в стационар, была равна 35,4 пг/мл, с интерквартильным размахом от 22,5 до 52,5 пг/мл. У пациентов со значительным объемом поражения легких (КТ-3) медиана IL-10

была равна 53,7 [38,4; 75,5] пг/мл, а у пациентов с субтотальным объемом поражения легочной ткани (КТ-4) была равна 85,7 [67,5; 97,7] пг/мл ( $p < 0,01$ ) (рисунок 6).

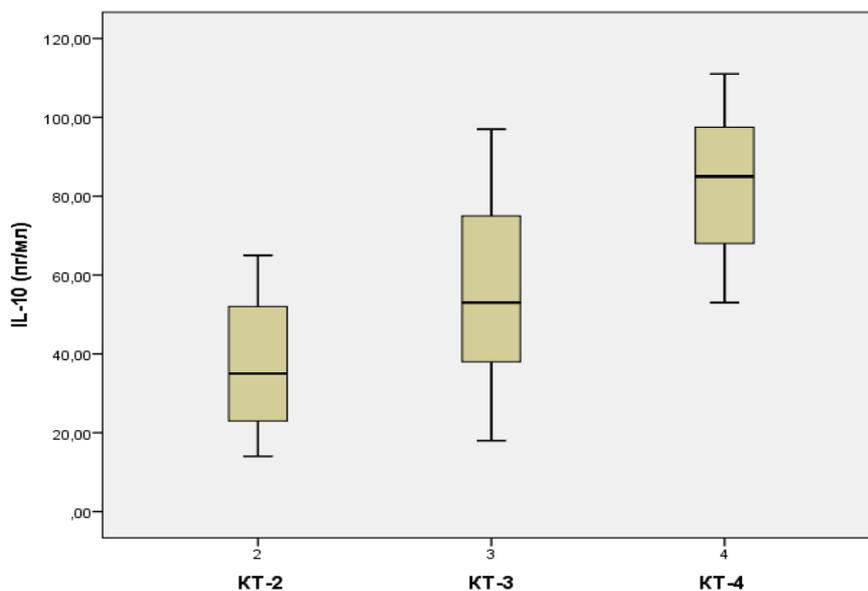


Рисунок 6 - Диаграмма размаха (box plot) уровня IL-10 в зависимости от объема поражения легочной ткани по данным МСКТ

Схожую динамику продемонстрировали результаты изучения уровня TNF- $\alpha$ . Медиана уровня TNF- $\alpha$  у пациентов с КТ-2 была равна 21,2 [18,4; 23,5] пг/мл, у пациентов с КТ-3 23,3 [20,1; 25,4] пг/мл и 24,6 [22,3; 28,7] пг/мл у пациентов с КТ-4 ( $p < 0,01$ ) (рисунок 7).

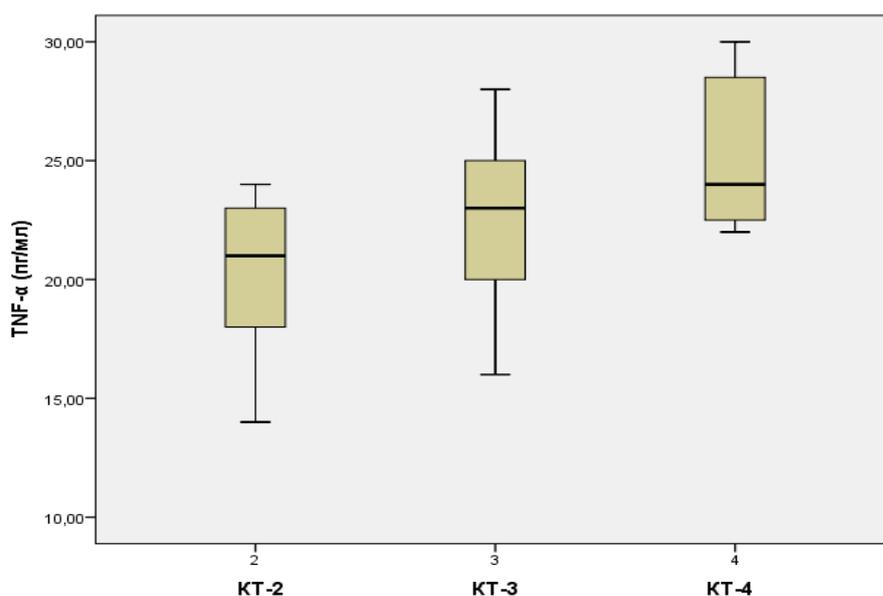


Рисунок 7 - Диаграмма размаха (box plot) уровня TNF- $\alpha$  в зависимости от объема поражения легочной ткани по данным МСКТ

В дальнейшем мы предприняли попытку выявить наличие корреляционных связей между уровнями IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  и рядом клинико-инструментальных характеристик пациентов (возраст, масса тела, продолжительность догоспитального периода, объем поражения легочной ткани по данным МСКТ, уровень сатурации крови без кислородной поддержки, температура тела) (таблица 27).

Таблица 27 – Корреляционные связи между уровнями IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении и рядом клинико-инструментальных характеристик

Характеристика	IL-6		IL-10		TNF- $\alpha$	
	rs	p	rs	p	rs	p
возраст	0,031	0,748	0,083	0,974	0,01	0,362
продолжительность догоспитального периода	0,067	0,925	0,114	0,544	0,209	0,102
объем поражения легочной ткани по данным МСКТ	0,532	0,025	0,330	0,047	0,450	0,039
масса тела	0,184	0,477	0,094	0,745	0,087	0,688
уровень сатурации крови без кислородной поддержки	-0,475	0,015	-0,213	0,037	-0,220	0,028
температура тела	0,063	0,854	0,195	0,925	0,09	0,654

Примечание: rs - коэффициент корреляции Спирмена, p- уровень статистической значимости

Из информации, представленной в таблице 27, можно сделать вывод о наличии прямой корреляционной связи между уровнями IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, и объемом поражения лёгочной ткани, определённым с помощью МСКТ (IL-6 (rs=0,532, p=0,025), IL-10 (rs=0,330, p=0,047), TNF- $\alpha$  (rs=0,450, p=0,039)), а также обратной корреляционной связи с уровнем сатурации крови без кислородной поддержки (IL-6 (rs= -0,475, p=0,015), IL-10 (rs= -0,213, p=0,037), TNF- $\alpha$  (rs= -0,220, p=0,028)).

Как следует из таблицы 28, имеется прямая корреляционная связь показателей IL-6 и TNF- $\alpha$  у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, с уровнем СРБ (IL-6 ( $rs=0,285$ ,  $p=0,031$ ), TNF- $\alpha$  ( $rs=0,211$ ,  $p=0,042$ )). С другими изученными лабораторными показателями статистически значимых корреляционных связей не было обнаружено.

Таблица 28 – Корреляционные связи между уровнями IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении и рядом лабораторных показателей крови

Показатель, единица измерения	IL-6		IL-10		TNF- $\alpha$	
	rs	p	rs	p	rs	P
Д-димер, нг/мл	0,026	0,845	0,078	0,389	0,025	0,837
СРБ, мг/л	0,285	0,031	0,186	0,158	0,211	0,042
ЛДГ, ед./л	0,078	0,705	0,186	0,854	0,132	0,717
Креатинин, мкмоль/л	0,142	0,307	0,206	0,357	0,177	0,633
Мочевина, ммоль/л	0,075	0,916	0,011	0,857	0,063	0,514
Глюкоза, ммоль/л	-0,087	0,674	0,108	0,224	-0,198	0,801
Общий белок, г/л	-0,061	0,275	-0,027	0,149	0,007	0,452
Альбумин, г/л	-0,015	0,141	-0,023	0,612	-0,005	0,628
Общий билирубин, мкмоль/л	0,017	0,723	0,141	0,863	0,105	0,490
Лейкоциты* $10^9$ /л	0,170	0,754	0,115	0,837	0,184	0,634
Лимфоциты* $10^9$ /л	0,224	0,395	0,120	0,265	0,026	0,436
Гемоглобин г/л	-0,133	0,925	-0,030	0,678	0,176	0,757

Примечание: rs - коэффициент корреляции Спирмена, p - уровень статистической значимости

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ  
ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ )  
У ПАЦИЕНТОВ С ПНЕВМОНИЕЙ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ,  
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТАМИ  
ИНГИБИТОРОВ/БЛОКАТОРОВ IL-6

Пациенты с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, включенные в исследование, с упреждающей целью (купирование «цитокинового шторма») получили один из ингибиторов/блокаторов IL-6: Тоцилизумаб (Актемра®, F.Hoffmann-La Roche, Ltd., Швейцария), Сарилумаб (Кевзара®, Sanofi, Франция), Олокизумаб (Артлегиа®, Р-Фарм АО, Россия). Препараты вводили больным на 2–4-е сутки от момента госпитализации, дозировка и способ введения были аргументированы действующими на момент проведения исследования Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). На основании полученного препарата были сформированы 3 группы: 1 группа, включала 65 пациентов, получивших Тоцилизумаб, 2 группа включала 26 пациентов, получивших Сарилумаб, 3 группа включала 56 пациентов, получивших Олокизумаб. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и клинико-лабораторным характеристикам. Забор крови для определения концентрации цитокинов в динамике производился на 1 сутки после введения препарата и на 10 день пребывания пациента в стационаре.

Как следует из данных, представленных на рисунке 8, в группе пациентов, получивших Тоцилизумаб, уровень IL-6 при поступлении был равен 74,5 [54,3; 94,6] пг/мл с последующим увеличением до 133,6 [99,8; 167,3] пг/мл через сутки после введения препарата. На 10-й день после применения анитицитокинового препарата отмечено снижение уровня IL-6 до 119,6 пг/мл [90,7; 148,4] ( $p=0,01$ ).

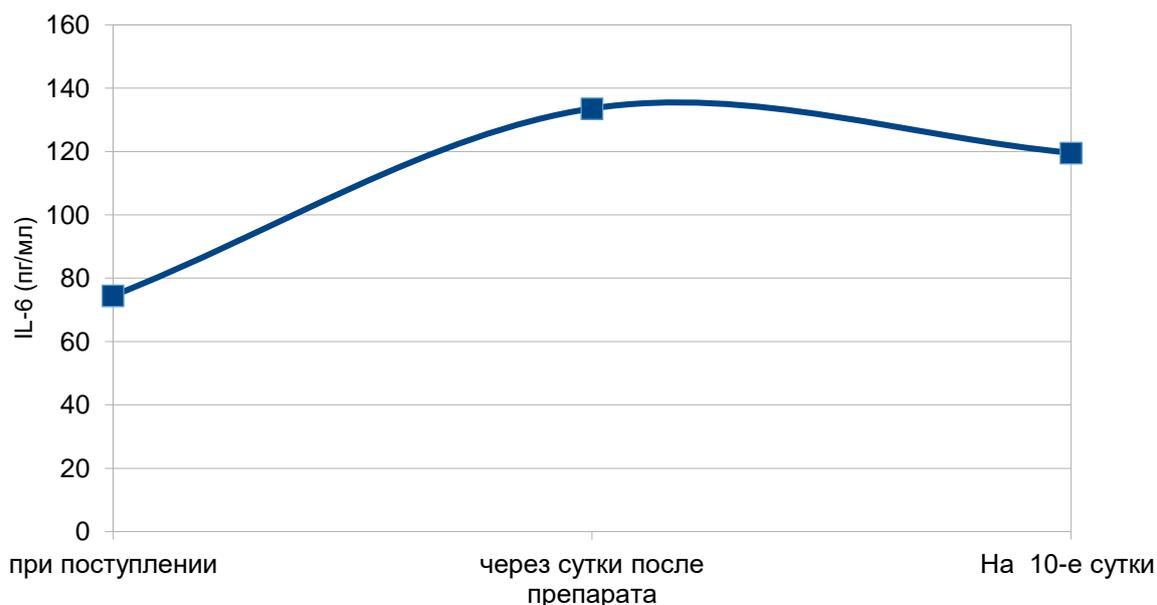


Рисунок 8 - Динамика уровня IL-6 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, получивших Тоцилизумаб

Как следует из рисунка 9, уровень IL-10 при поступлении у пациентов, получивших Тоцилизумаб, был равен 66,3 [55,4; 77,1] пг/мл с последующим снижением до 40,1 [28,5; 51,6] пг/мл через сутки после введения препарата. На 10-й день наблюдения отмечено продолжение снижения уровня IL-10 до 29,1 [21,4; 36,7] пг/мл ( $p < 0,05$ ).

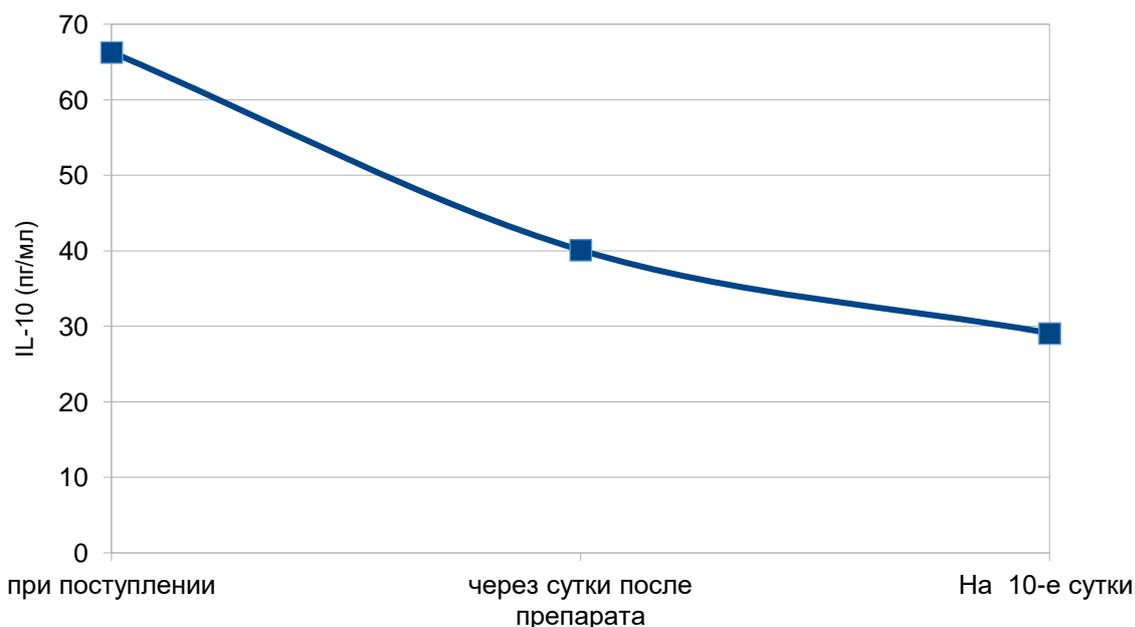


Рисунок 9 - Динамика уровня IL-10 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, получивших Тоцилизумаб

При поступлении уровень TNF- $\alpha$  у пациентов, получивших Тоцилизумаб, составлял 23,5 [21,7; 25] пг/мл. Через сутки после введения препарата зафиксировано статистически значимое снижение уровня TNF- $\alpha$  до 21,3 [19,5; 23] пг/мл. На 10-й день наблюдения также отмечено продолжение снижения уровня TNF- $\alpha$  до 18,1 [16,6; 19,3] пг/мл ( $p < 0,05$ ) (рисунок 10).

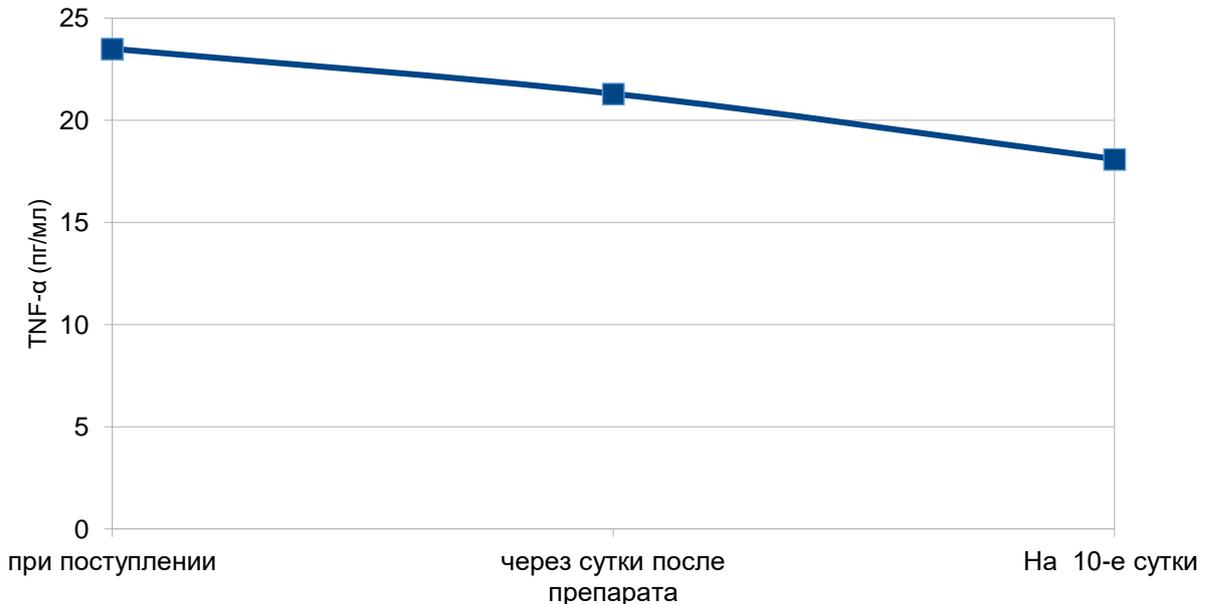


Рисунок 10 - Динамика уровня TNF- $\alpha$  у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, получивших Тоцилизумаб

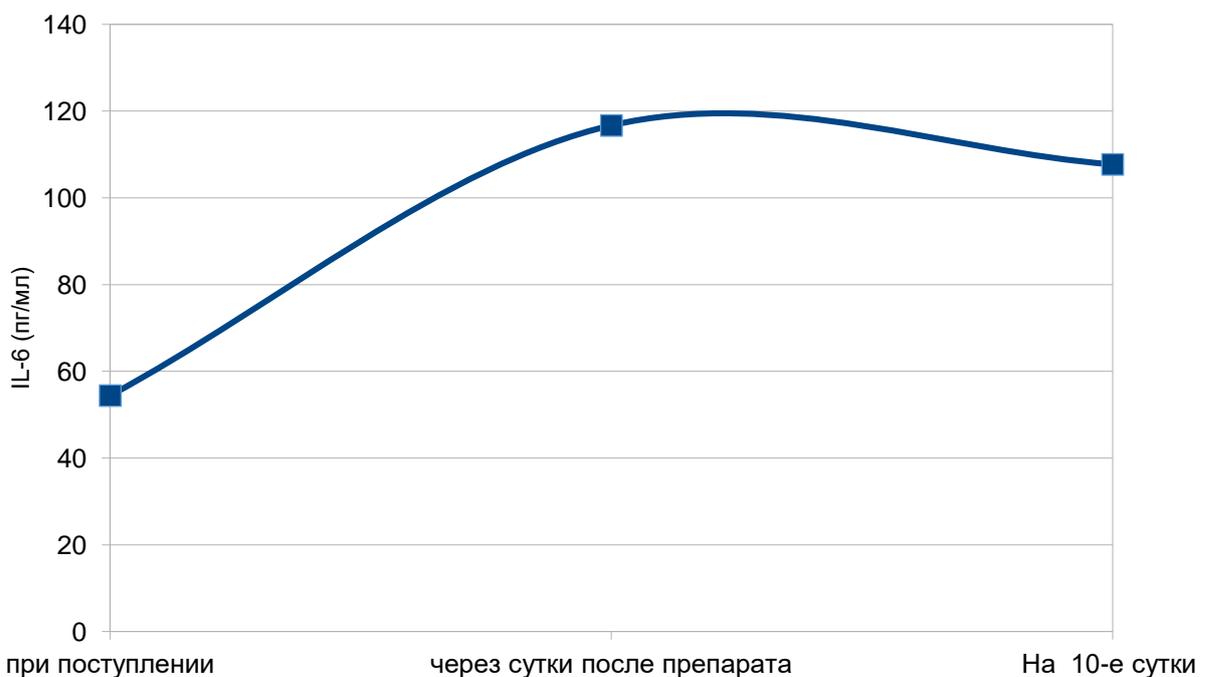


Рисунок 11 - Динамика уровня IL-6 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, получивших Сарилумаб

В группе пациентов, получивших Сарилумаб, уровень IL-6 был равен 54,4 [38,9; 69,8] пг/мл с последующим статистически значимым увеличением до 116,7 [77,8; 125,5] пг/мл через сутки после введения препарата (рисунок 11). На 10-й день после применения антицитокинового препарата отмечено снижение уровня IL-6 до 107,7 пг/мл [81,7; 118,3] ( $p=0,085$ ).

Как следует из рисунка 12, уровень IL-10 при поступлении у пациентов, получивших Сарилумаб, был равен 41,5 [26,8; 56,1] пг/мл с последующим статистически значимым снижением до 26,1 [14,8; 37,3] пг/мл через сутки после введения препарата. На 10-й день наблюдения отмечено продолжение снижения уровня IL-10 до 21,1 [13,5; 28,6] пг/мл ( $p<0,05$ ).

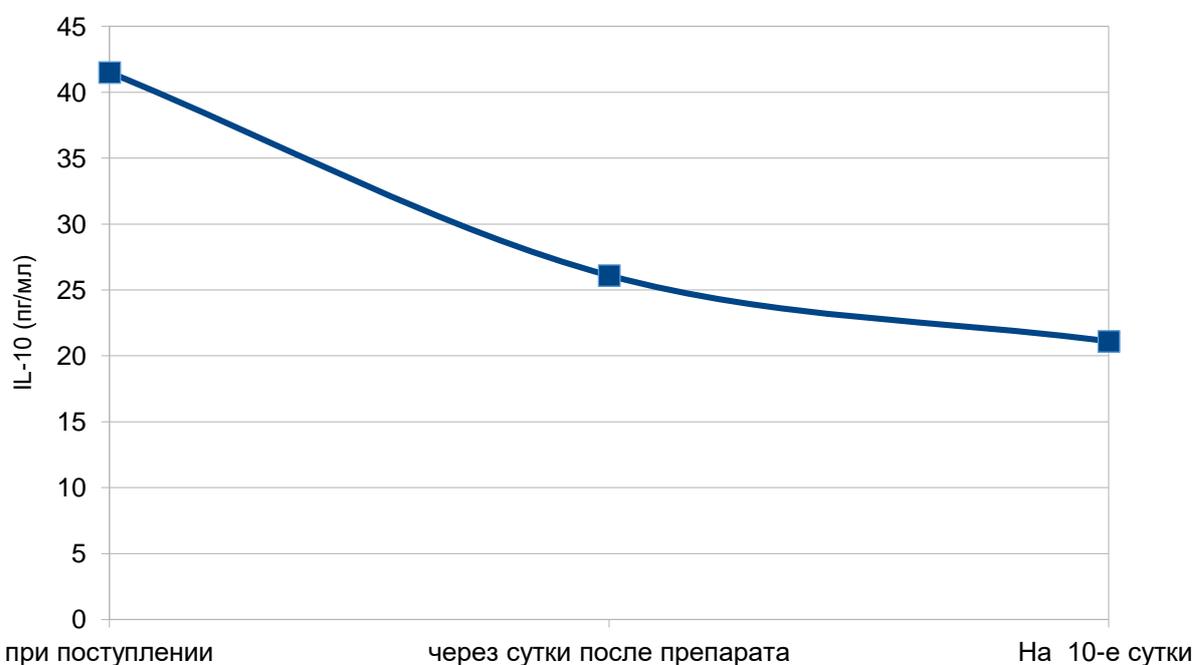


Рисунок 12 - Динамика уровня IL-10 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, получивших Сарилумаб

При поступлении уровень TNF- $\alpha$  у пациентов, получивших Сарилумаб, составлял 22,1 [19,8; 24,1] пг/мл. Через сутки после введения препарата зафиксировано статистически значимое снижение уровня TNF- $\alpha$  до 19,9 [18,1; 21,6] пг/мл. На 10-й день наблюдения также отмечено статистически значимое продолжение снижения уровня TNF- $\alpha$  до 17,2 [15,9; 18,2] пг/мл ( $p<0,05$ ) (рисунок 13).

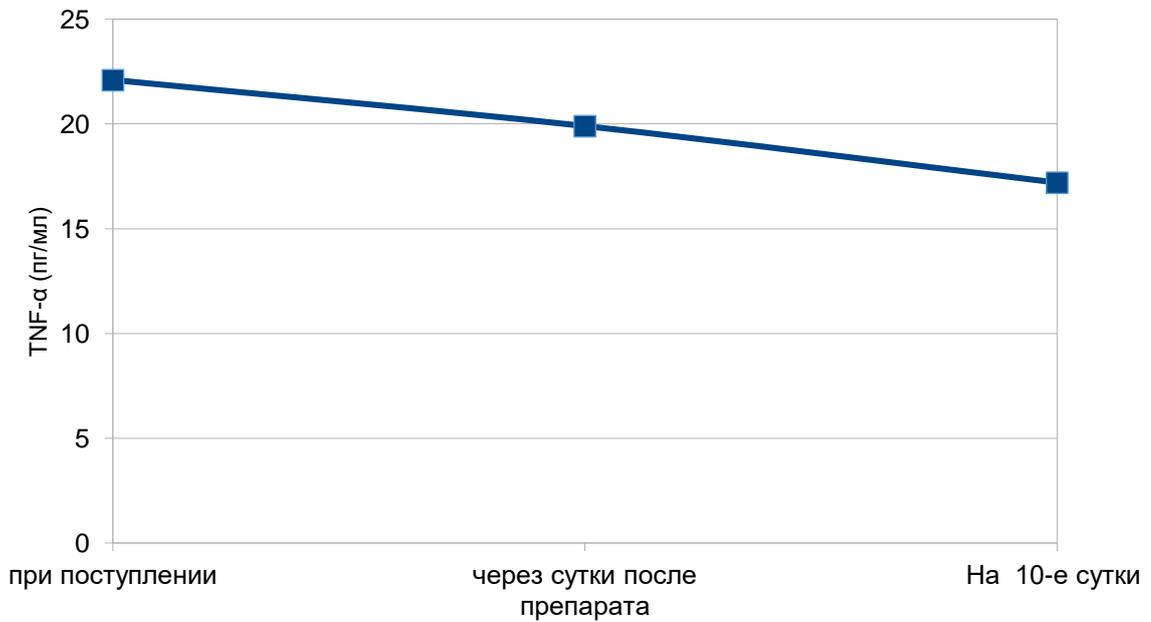


Рисунок 13 - Динамика уровня TNF- $\alpha$  у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, получивших Сарилумаб

Как следует из данных, представленных на рисунке 14, в группе пациентов, получивших Олокизумаб, уровень IL-6 при поступлении был равен 56,5 [41,9; 71] пг/мл с последующим увеличением до 106,1 [74,6; 137,5] пг/мл через сутки после введения препарата. На 10-й день после применения анитицитокинового препарата отмечено снижение уровня IL-6 до 86,8 пг/мл [63,5; 124,7] ( $p < 0,05$ ).

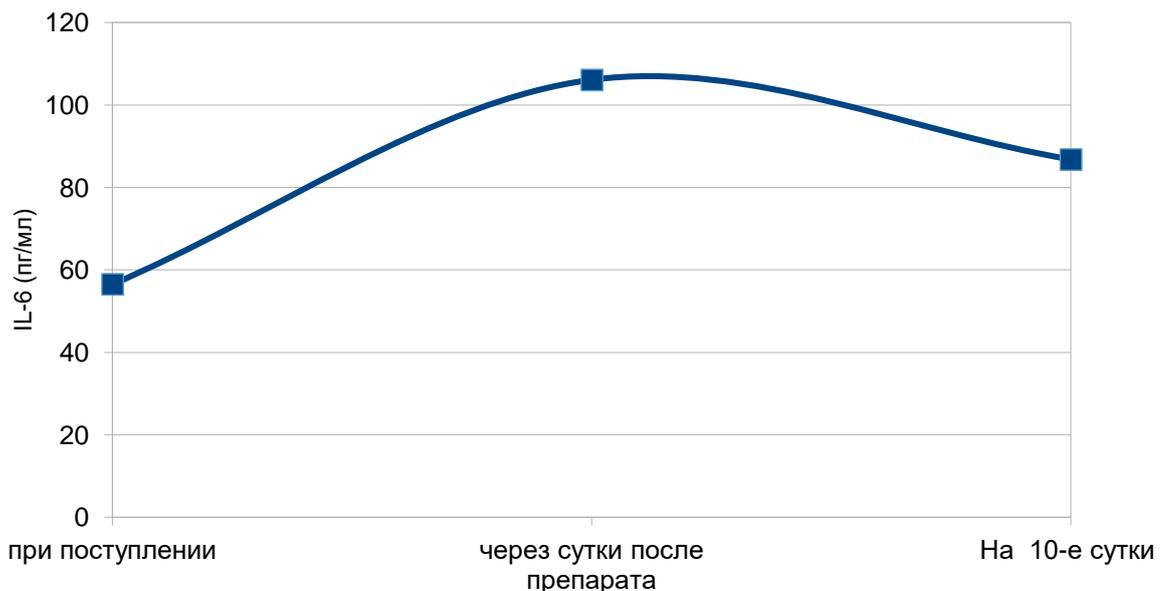


Рисунок 14 - Динамика уровня IL-6 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, получивших Олокизумаб

Как следует из рисунка 15, уровень IL-10 при поступлении у пациентов, получивших Олокизумаб, был равен 60,4 [46,5; 74,2] пг/мл с последующим снижением до 38,7 [29,1; 48,2] пг/мл через сутки после введения препарата. На 10-й день наблюдения отмечено продолжение снижения уровня IL-10 до 30,7 [23,7; 37,6] пг/мл ( $p < 0,05$ ).

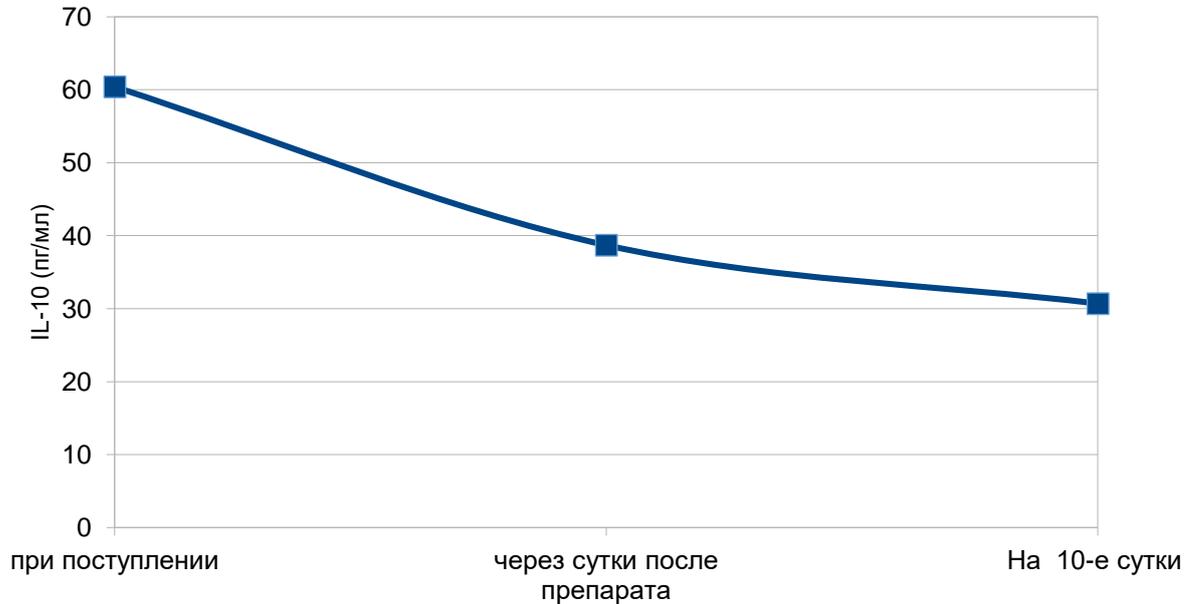


Рисунок 15 - Динамика уровня IL-10 у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, получивших Олокизумаб

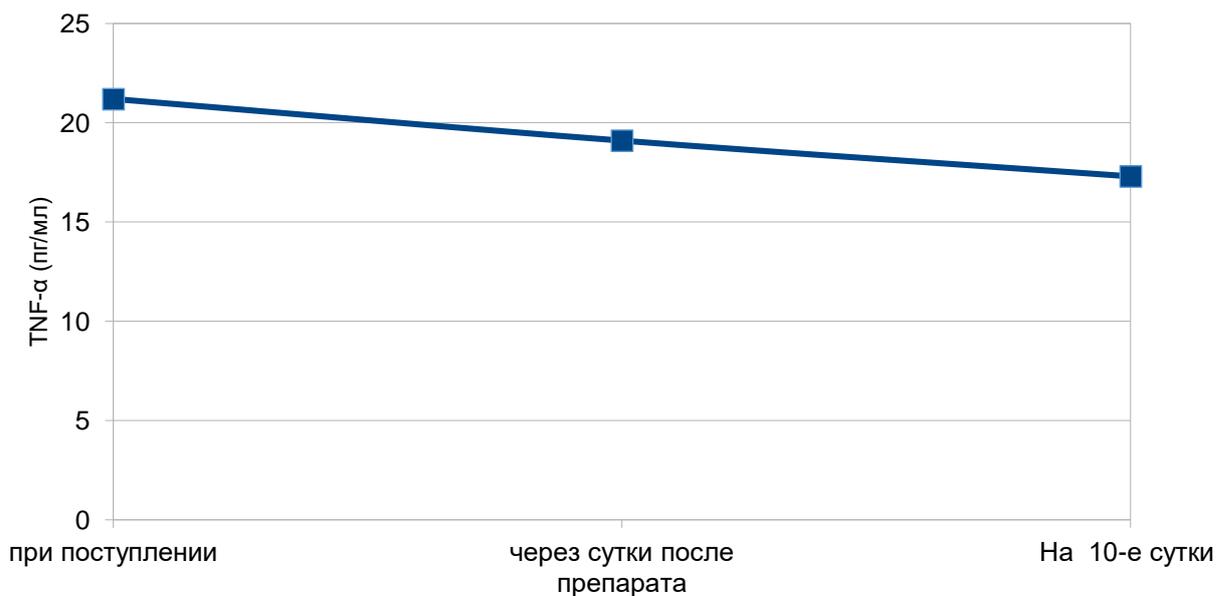


Рисунок 16 - Динамика уровня TNF-α у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, получивших Олокизумаб

При поступлении уровень TNF- $\alpha$  у пациентов, получивших Олокизумаб составлял 21,2 [18,7; 23,6] пг/мл (рисунок 16). Через сутки после введения препарата зафиксировано статистически значимое снижение уровня TNF- $\alpha$  до 19,1 [17,6; 20,5] пг/мл. На 10-й день наблюдения также отмечено продолжение снижения уровня TNF- $\alpha$  до 17,3 [16,4; 18,1] пг/мл, но различия не были статистически значимы ( $p=0,07$ ).

Таким образом, результаты проведенного исследования по изучению особенностей динамики про- и противовоспалительных цитокинов (IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$ ) наглядно продемонстрировали, что все три рассмотренных цитокина имеют схожие профили изменения своего содержания у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, независимо от использованного препарата (Тоцилизумаб, Сарилумаб, Олокизумаб). Через сутки после введения одного из антицитокиновых препаратов отмечалось увеличение уровня IL-6, в то время как у IL-10 и TNF- $\alpha$  было зафиксировано снижение уровней. На 10-й день наблюдения все три показателя демонстрировали тенденцию к снижению.

## ГЛАВА 6. ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ПНЕВМОНИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Из включенных в исследование 147 пациентов основной группы благоприятный исход заболевания наблюдался у 81 пациента (55,1%). У 66 пациентов (44,9%) был зафиксирован летальный исход во время пребывания в стационаре, из них 29 мужчин и 37 женщин. Медиана возраста пациентов в группе с благоприятным исходом составила 55,6 [52,7; 58,5] лет и была статистически значимо ниже по сравнению с группой пациентов, где наблюдался неблагоприятный исход — 63,7 [60,5; 66,9] лет ( $p < 0,001$ ). Среди женщин и мужчин не было выявлено статистически значимого различия по частоте развития неблагоприятного исхода. Гендерно-возрастная характеристика групп пациентов в зависимости от исхода заболевания представлена в таблице 29.

Таблица 29 – Гендерно-возрастная характеристика групп пациентов в зависимости от исхода заболевания

Критерий		Пациенты с благоприятным исходом (n=81)	Пациенты с неблагоприятным исходом (n=66)	P
Возраст, лет		55,6 [52,7; 58,5]	63,7 [60,5; 66,9]	<0,001
Пол, n (%)	Муж.	31 (38,2)	29 (43,9)	0,47
	Жен.	50 (61,8)	37 (56,1)	0,36

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой с неблагоприятным исходом (критерий Манна-Уитни).

При изучении возможного влияния коморбидности на исход заболевания у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, не

было выявлено статистически значимых различий между подгруппами основной группы (таблица 30).

Таблица 30 – Распределение пациентов основной группы в зависимости от количества коморбидных заболеваний при поступлении в стационар

Количество сопутствующих заболеваний	Пациенты с благоприятным исходом (n=81), (%)	Пациенты с неблагоприятным исходом (n=66), (%)	P
1-2 сопутствующих заболевания	45 (55,6)	34 (51)	0,197
3 и более сопутствующих заболеваний	36 (44,4)	32 (49)	0,113

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой с неблагоприятным исходом (критерий Манна-Уитни).

Таблица 31 – Продолжительность догоспитального периода у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от исхода заболевания

	Пациенты с благоприятным исходом (n=81), (%)	Пациенты с неблагоприятным исходом (n=66), (%)	P
Продолжительность догоспитального периода, сутки	7,5 [6,8; 8,1]	9,2 [8,3; 10,2]	0,004

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой с неблагоприятным исходом (критерий Манна-Уитни).

При изучении сроков поступления пациентов в стационар от начала заболевания было отмечено, что средняя продолжительность догоспитального периода у

пациентов с благоприятным исходом была равна 7,5 [6,8; 8,1] дней и была статистически значимо меньше по сравнению с группой пациентов с летальным исходом, где средняя продолжительность догоспитального периода составляла 9,2 [8,3; 10,2] дня (таблица 31).

По результатам изучения ИМТ статистически значимого различия между группами по данному критерию выявлено не было. Медиана ИМТ в группе пациентов с благоприятным исходом была равна 30,8 [25,7; 34,5] кг/м<sup>2</sup> и 31,5 [26,8; 36,7] кг/м<sup>2</sup> в группе с неблагоприятным исходом (таблица 32).

Таблица 32 – Индекс массы тела у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от исхода заболевания

	Пациенты с благоприятным исходом (n=81), (%)	Пациенты с неблагоприятным исходом (n=66), (%)	p
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30,8 [25,7; 34,5]	31,5 [26,8; 36,7]	0,534

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой с неблагоприятным исходом (критерий Манна-Уитни).

Таблица 33 – Температура тела у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от исхода заболевания

	Пациенты с благоприятным исходом (n=81), (%)	Пациенты с неблагоприятным исходом (n=66), (%)	p
Температура тела, °С	37 [36,9-37,5]	37,3 [37-38]	0,534

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой с неблагоприятным исходом (критерий Манна-Уитни).

Температурные показатели при поступлении в стационар в обеих изучаемых группах были статистически сопоставимы, медиана температуры тела у пациентов

с благоприятным исходом была равна 37 [36,9-37,5] градусам по Цельсию и 37,3 [37-38] градусам по Цельсию в группе с последующим неблагоприятным исходом (таблица 33).

По результатам изучения уровня насыщенности крови кислородом у больных при поступлении в стационар было выявлено, что SpO<sub>2</sub> у пациентов с последующим неблагоприятным исходом был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с благоприятным исходом. Медиана показателя SpO<sub>2</sub> была равна 87 [79; 91] % в группе пациентов с последующим неблагоприятным исходом и 93 [92; 95] % в группе пациентов с благоприятным исходом (таблица 34).

Таблица 34 – Показатели оксигенации у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от исхода заболевания

	Пациенты с благоприятным исходом (n=81), (%)	Пациенты с неблагоприятным исходом (n=66), (%)	p
SpO <sub>2</sub> , %	93 [92; 95]	87 [79; 91]	0,033

Примечание: SpO<sub>2</sub> - уровень насыщенности крови кислородом, p – уровень статистической значимости по сравнению с группой с неблагоприятным исходом (критерий Манна-Уитни).

Таблица 35 – Объем поражения легочной ткани у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от исхода заболевания

	Пациенты с благоприятным исходом (n=81), (%)	Пациенты с неблагоприятным исходом (n=66), (%)	p
Объем поражения легочной ткани, %	60 [45; 75]	70 [60; 80]	0,037

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой с неблагоприятным исходом (критерий Манна-Уитни).

По результатам анализа данных МСКТ ОГК было установлено, что при госпитализации в стационар у пациентов с последующим неблагоприятным исходом наблюдался более выраженный объем поражения легочной ткани по сравнению с пациентами с благоприятным исходом (таблица 35). Медиана показателя объема поражения легочной ткани составляла 70 [60; 80] % в группе пациентов с последующим неблагоприятным исходом и 60 [45; 75] % в группе пациентов с благоприятным исходом.

Таблица 36 – Лабораторные показатели у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от исхода заболевания

Показатель, единица измерения	Пациенты с благоприятным исходом (n=81)	Пациенты с неблагоприятным исходом (n=66)	p
D-димер, нг/мл	200 [133,5; 443]	202,5 [134; 483,7]	0,540
СРБ, мг/л	67,3 [41,2; 122,5]	100 [60,3; 137,1]	0,047
ЛДГ, ед./л	422 [292; 613]	486,4 [318; 715]	0,670
Креатинин, мкмоль/л	77 [62; 101]	89 [67; 113]	0,283
Мочевина, ммоль/л	6 [4,2; 8,3]	6 [4,7; 7,5]	0,906
Глюкоза, ммоль/л	7,5 [6,2; 10,1]	8,4 [6,8; 11,3]	0,063
Общий белок, г/л	64 [59,8; 67,1]	62,3 [58,2; 67,2]	0,362
Альбумин, г/л	37,1 [32,1; 42,5]	34,2 [30,3; 37,6]	0,247
Общий билирубин, мкмоль/л	10,4 [7,2; 14,7]	12,8 [8,5; 16,8]	0,276
Лейкоциты *10 <sup>9</sup> /л	6,9 [4,2; 10,4]	6,1 [3,4; 8,5]	0,394
Лимфоциты*10 <sup>9</sup> /л	13 [7,5; 25,5]	11 [6; 32]	0,594
Гемоглобин г/л	131 [122,5-144,5]	130,5 [119,2-141]	0,688

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой с благоприятным исходом (критерий Манна-Уитни).

Для выявления связи исхода заболевания с результатами лабораторного обследования нами был изучен ряд лабораторных показателей (таблица 36).

Как видно из таблицы 36, у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, с последующим неблагоприятным исходом наблюдался более высокий уровень СРБ по сравнению с пациентами с благоприятным исходом. Медиана уровня СРБ была равна 100 мг/л, с интерквартильным размахом от 60,3 до 137,1 мг/л в группе пациентов с последующим неблагоприятным исходом, что статистически значимо превышало показатели группы пациентов с благоприятным исходом, где медиана уровня СРБ была равна 67,3 мг/л, с интерквартильным размахом от 41,2 до 122,5 мг/л ( $p=0,047$ ). Других статистически значимых различий в лабораторных показателях между пациентами изучаемых групп выявлено не было.

Таблица 37 – Уровни IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  (пг/мл) в группах наблюдения в зависимости от исхода заболевания

Показатель, единица измерения	Пациенты с благоприятным исходом (n=81)	Пациенты с неблагоприятным исходом (n=66)	p
IL-6, пг/мл	57,1 [53,2; 61,5]	82,2 [71,5; 84,6]	0,013
IL-10, пг/мл	52,2 [36,5; 77,5]	59,3 [37,3; 74,5]	0,360
TNF- $\alpha$ , пг/мл	21,2 [19,4; 24,2]	22,8 [20,5; 24,5]	0,355

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой с благоприятным исходом (критерий Манна-Уитни).

Как следует из таблицы 37, по результатам изучения IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от последующего исхода заболевания было выявлено, что медиана уровня IL-6 при поступлении в стационар у пациентов с неблагоприятным исходом 82,2 пг/мл, с интерквартильным размахом от 71,5 до 84,6 пг/мл, что статистически

значимо ( $p=0,01$ ) выше по сравнению с пациентами из группы с благоприятным исходом, где медиана уровня IL-6 была равна 57,1 пг/мл [53,2; 61,5]. Различия в уровнях IL-10 и TNF- $\alpha$  в изучаемых группах не имели статистической значимости ( $p=0,36$  для IL-10 и  $p=0,355$  для TNF- $\alpha$ ).

По результатам изучения содержания неоптерина в сыворотке крови у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в зависимости от последующего исхода заболевания было выявлено, что медиана уровня неоптерина при поступлении в стационар у пациентов с неблагоприятным исходом была равна 63 нмоль/л, с интерквартильным размахом от 53,5 до 83 нмоль/л, что статистически значимо выше по сравнению с пациентами из группы с благоприятным исходом, где медиана уровня неоптерина составляла 45 нмоль/л [25,7; 63,7] ( $p=0,002$ ) (таблица 38).

Таблица 38 – Уровень неоптерина (нмоль/л) в группах наблюдения в зависимости от исхода заболевания

Показатель, единица измерения	Пациенты с благоприятным исходом (n=81)	Пациенты с неблагоприятным исходом (n=66)	p
Неоптерин, нмоль/л	45 [25,7; 63,7]	63 [53,5; 83]	0,022

Примечание: p – уровень статистической значимости по сравнению с группой с неблагоприятным исходом (критерий Манна-Уитни).

С целью выявления прогностического инструмента с наилучшей предсказательной способностью был проведен ROC-анализ с расчетом показателя AUC для шкал 4C Mortality Score, COVID-GRAM и ШОКС-КОВИД. По результатам проведенного анализа было установлено, что наибольший показатель AUC продемонстрировала шкала 4C Mortality Score, со значением равным 0,769 (доверительный интервал 0,649–0,870;  $p=0,001$ ), что говорит о приемлемом разграничении диагностических групп данным прогностическим инструментом. Результаты ROC-анализа представлены в таблице 39 и на рисунке 17.

Таблица 39 – Показатели площадей под ROC-кривыми прогностических шкалы 4С Mortality Score, COVID-GRAM и ШОКС-КОВИД

Шкала	AUC	95% ДИ	p
шкала 4С Mortality Score	0,771	0,671-0,853	0,001
шкала COVID-GRAM	0,708	0,599-0,816	0,002
шкала ШОКС-КОВИД	0,685	0,566-0,804	0,004

Примечание: AUC - площадь под ROC-кривой, ДИ - доверительный интервал, p – уровень статистической значимости

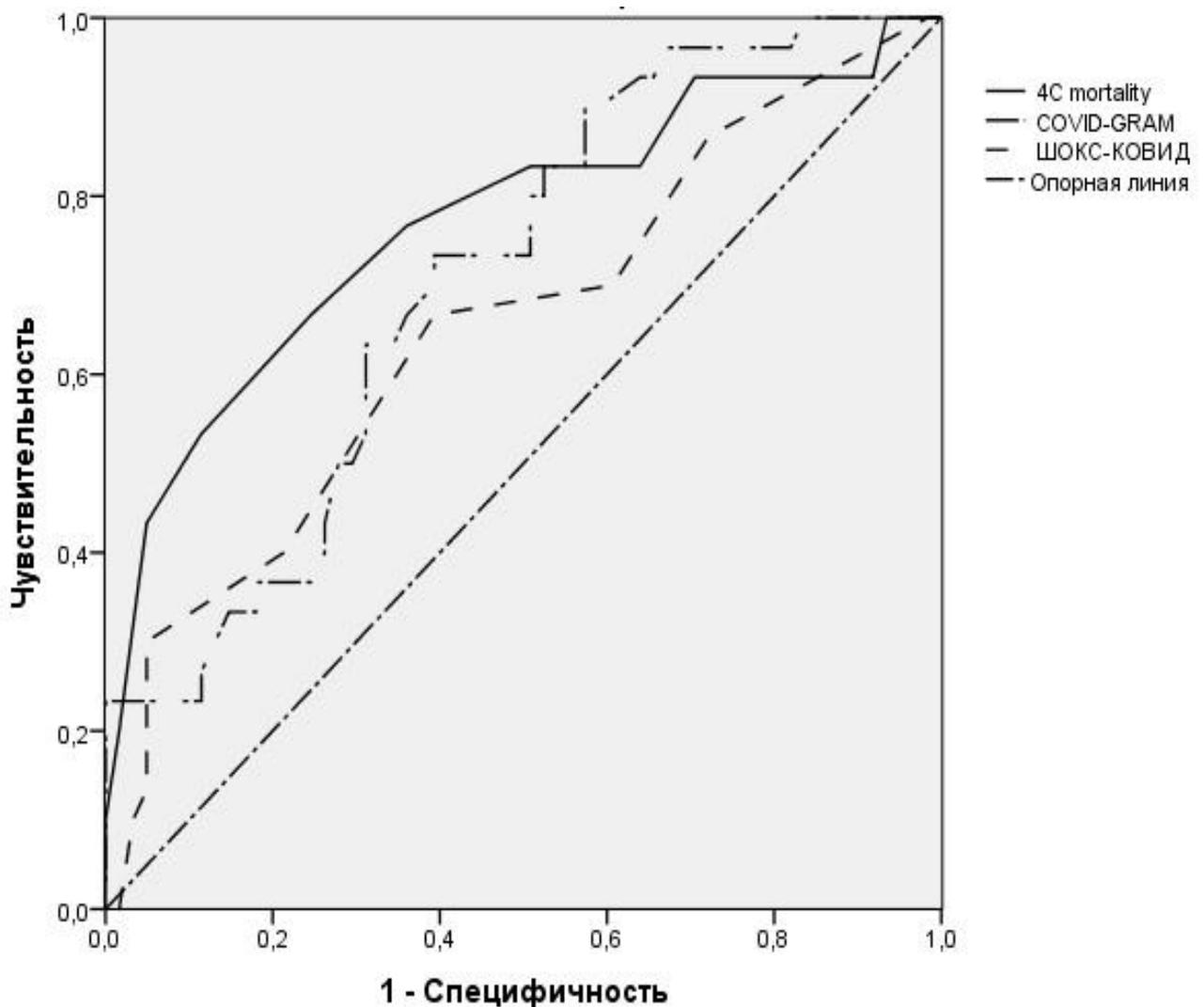


Рисунок 17 - ROC-кривые шкал 4C Mortality Score, COVID-GRAM и ШОКС-КОВИД у больных с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар

Учитывая тот факт, что шкала 4C Mortality Score продемонстрировала наиболее лучший предиктивный показатель среди рассматриваемых шкал, данная шкала была выбрана для дальнейшего изучения в работе.

В дальнейшем, с целью выявления независимых факторов риска (предикторов) летального исхода, была использована регрессионная модель Кокса пропорционального риска. Переменные включались в первичный однофакторный анализ с условием того, что они не входили в базовый набор параметров для расчета шкалы 4C Mortality Score. Таким образом, было изучено потенциальное влияние следующих переменных: масса тела, продолжительность догоспитального периода, объем поражения легких по данным МСКТ (КТ-2, КТ-3, КТ-4), уровни цитокинов IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  и неоптерина, использование Тоцилизумаба, Сарилумаба, Олокизумаба, а также ряда лабораторных показателей: D-димера, ЛДГ, креатинина, глюкозы крови, общего белка, альбумина, общего билирубина, гемоглобина, прокальцитонина, лейкоцитов и лимфоцитов.

По результатам первичного однофакторного анализа к потенциальным предикторам были отнесены следующие переменные: IL-6, неоптерин, объем поражения легких КТ-3 и КТ-4, а также глюкоза крови (точка отсечки  $p=0,1$ ). Перечисленные переменные были использованы для формирования итоговой многофакторной модели путем ручного пошагового включения переменных. По результатам многофакторного анализа к независимым факторам риска неблагоприятного исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией были отнесены следующие показатели: IL-6 ( $p=0,027$ ), неоптерин ( $p=0,002$ ), объем поражения легких КТ-3 ( $p=0,033$ ) и КТ-4 ( $p=0,023$ ). Результаты регрессионного анализа Кокса представлены в таблице 40.

Далее нами была предпринята попытка более углубленно изучить прогностический потенциал некоторых выявленных ранее независимых факторов риска неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией.

Таблица 40 – Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса по выявлению независимых факторов неблагоприятного исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Показатель	Однофакторный анализ Кокса			Многофакторный анализ Кокса		
	ОР	(95% ДИ)	p	ОР	(95% ДИ)	p
IL-6, пг/мл	1,020	1,010- 1,049	0,034	1,024	1,012-1,037	0,027
IL-10, пг/мл	0,995	0,981-1,010	0,512			
TNF- $\alpha$ , пг/мл	0,943	0,854-1,042	0,250			
Неоптерин, нмоль/л	1,025	1,008-1,042	0,005	1,029	1,011-1,047	0,002
Догоспитальный период, сут	0,920	0,808-1,048	0,212			
Масса тела, кг	1,005	0,989-1,020	0,548			
КТ-2	0,878	0,354-2,179	0,779			
КТ-3	1,847	1,102-2,760	0,045	1,743	1,091-2,611	0,033
КТ-4	2,392	1,191-4,909	0,029	2,231	1,118-4,452	0,023
Тоцилизумаб	0,826	0,415-1,512	0,472			
Сарилумаб	1,315	0,563-2,718	0,542			
Олокизумаб	1,193	0,452-2,315	0,664			
Д-димер, нг/мл	1,000	0,998-1,001	0,418			
ЛДГ, ед./л	1,000	0,998-1,001	0,619			
Креатинин, мкмоль/л	0,685	0,387 -1,234	0,203			
Глюкоза, ммоль/л	1,127	0,914-1,253	0,056	1,016	0,995-1,139	0,138
Общий белок, г/л	0,968	0,906-1,034	0,335			
Альбумин, г/л	0,953	0,937-1,055	0,447			
Общий билирубин, мкмоль/л	1,080	1,022-1,142	0,116			
Прокальцитонин, нг/мл	1,025	0,986-1,058	0,113			
Лейкоциты	1,006	0,938-1,079	0,864			
Лимфоциты	0,983	0,952-1,015	0,302			
Гемоглобин г/л	0,993	0,973-1,015	0,541			

Примечание: ОР - отношение рисков, ДИ - доверительный интервал, p – уровень статистической значимости

Для оценки прогностического потенциала независимых факторов риска нами был использован ROC-анализ с построением ROC-кривой. С помощью данного метода нами был изучен прогностический потенциал уровней IL-6 и неоптерина у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар.

По результатам проведенной работы было установлено, что показатель AUC модели для IL-6 составляет 0,811 (95% доверительный интервал 0,713–0,908;  $p=0,0001$ ), что говорит об очень хорошем разграничении групп данным показателем. Оптимальное пороговое значение соотношения чувствительности и специфичности для IL-6 было установлено на уровне 45,5 пг/мл (точка отсечения). При данном пороговом значении тест обладает специфичностью 70,5% и чувствительностью 96,7%. ROC-кривая для IL-6 представлена на рисунке 18.

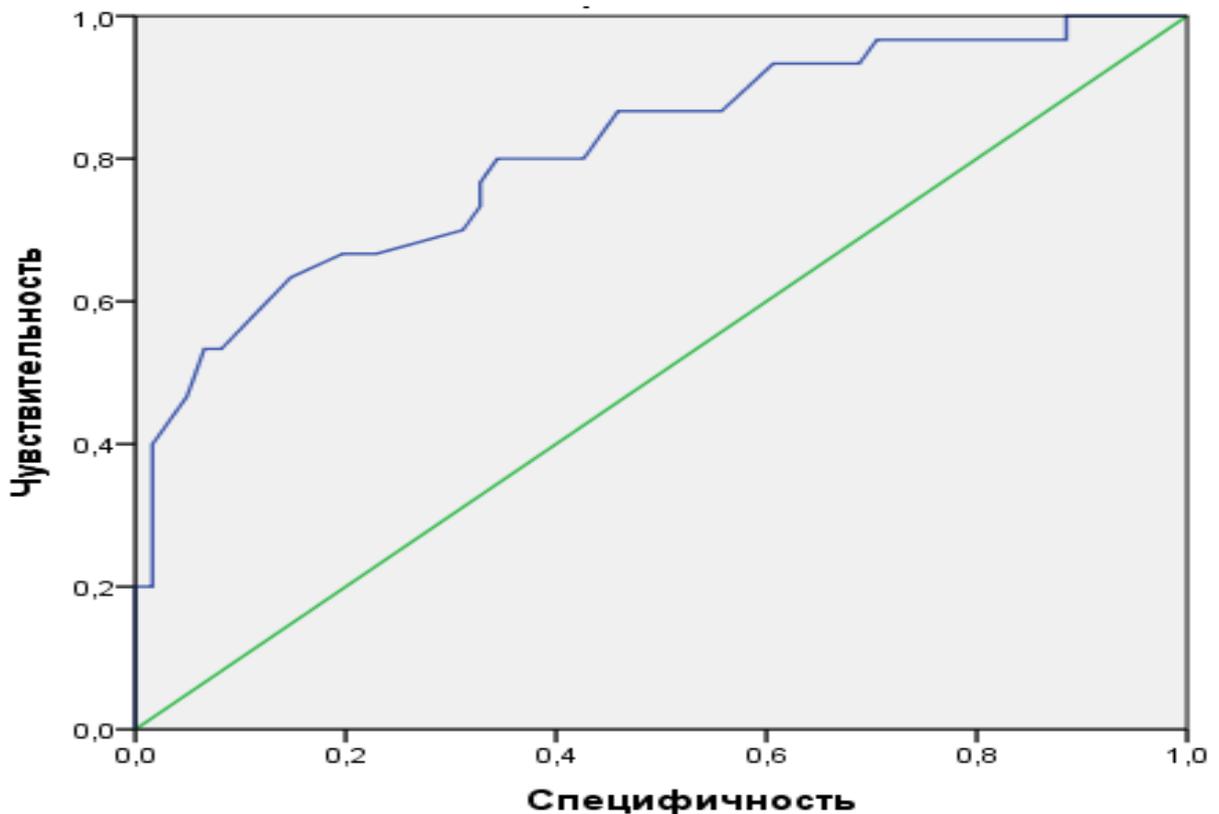


Рисунок 18 – ROC-кривая модели прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на основе уровня IL-6

По результатам изучения прогностического потенциала неоптерина было выявлено, что наиболее оптимальные значения чувствительности и специфичности (100% и 72,1%) соответствуют точке отсечения, равной 27,5 нмоль/л. Математическая модель с неоптеринем также продемонстрировала достаточную дискриминационную способность (площадь под ROC-кривой равна 0,742, 95% доверительный интервал 0,799-0,950,  $p=0,001$ ) (рисунок 19).

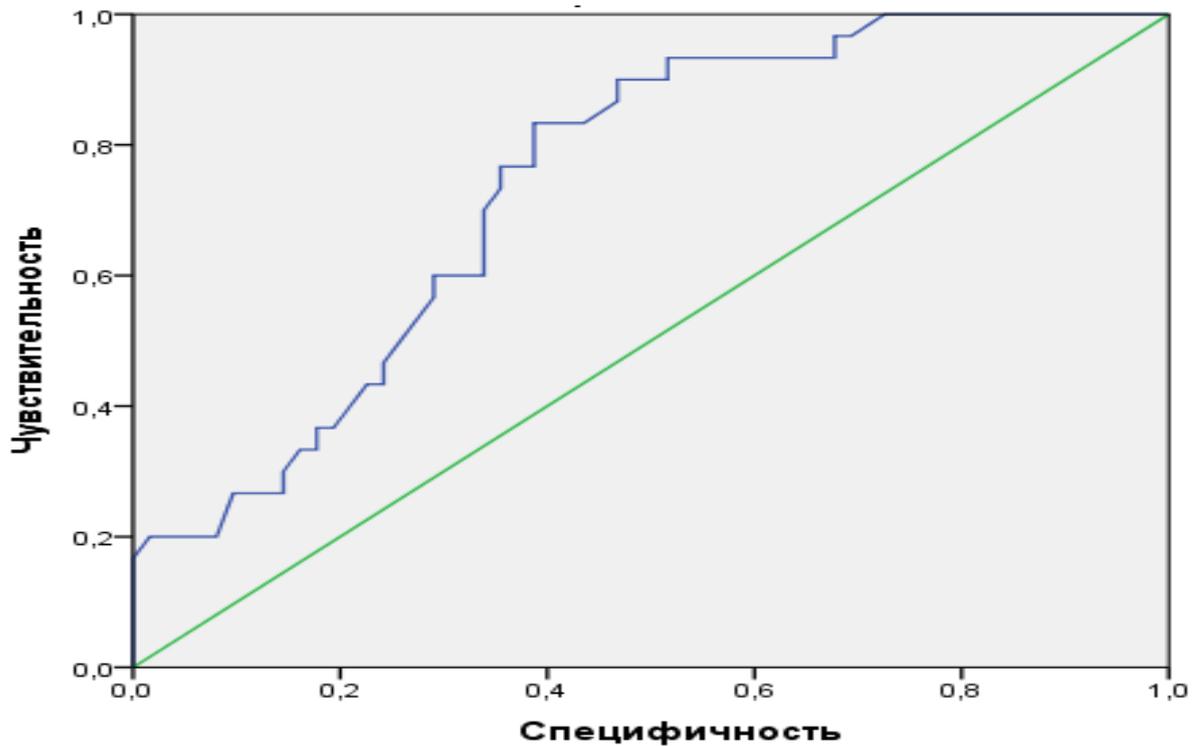


Рисунок 19 – ROC-кривая модели прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией на основе уровня неоптерина

Далее мы попытались модифицировать шкалу 4C Mortality Score, путем внесения в неё выявленных нами независимых предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией с целью улучшения её прогностического потенциала. С этой целью таким показателям, как: IL-6 со значением  $\geq 45,5$  пг/мл, неоптерин со значением  $\geq 27,5$  нмоль/л, объем поражения легочной ткани  $\geq 50\%$  были присвоены значения, равные 1 баллу. Соответственно, показатели: IL-6 со значением  $< 45,5$  пг/мл, неоптерин со значением  $< 27,5$  нмоль/л и объем поражения легочной ткани  $< 50\%$  получили значения, равные 0 баллов. Параметры, учитываемые в модифицированной шкале 4C Mortality Score, представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Модифицированная шкала 4C Mortality Score

Переменная	Значение	Баллы
возраст	<50 лет	0
	50-59 лет	2
	60-69 лет	4
	70-79 лет	6
	≥80 лет	7
пол	женский	0
	мужской	1
Количество сопутствующих заболеваний	0	0
	1	1
	≥2	2
Частота дыхательных движений	<20	0
	20-29	1
	≥30	2
Показатели периферической сатурации при комнатной температуре	≥92%	0
	<92%	2
Количество баллов по Шкале ком Глазго	15	0
	<15	2
Мочевина или азот мочевины (BUN) (в зависимости от лабораторной доступности)	Мочевина <7 ммол/л (<42 мг/дл) или BUN <19,6 мг/дл	0
	Мочевина от ≥7 до ≤14 ммол/л (≥42 мг/дл до ≤84 мг/дл) или BUN от ≥19,6 до ≤39,2 мг/дл	1
	Мочевина >14 ммол/л (>84 мг/дл) или BUN >39,2 мг/дл	3
С-реактивный белок	<50 мг/л (<5 мг/дл)	0
	50-99 мг/л (5-9,9 мг/дл)	1
	≥100 мг/л (≥10 мг/дл)	2
IL-6	<45,5 пг/мл	0
	≥45,5 пг/мл	1
Неоптерин	<27,5 нмоль/л	0
	≥27,5 нмоль/л	1
Объем поражения легочной ткани	<50 %	0
	≥50%	1

Далее нами была проведена оценка валидности модифицированной шкалы 4C Mortality Score путем определения её дискриминационной и калибрационной способностей. Дискриминационная способность модифицированной шкалы 4C Mortality Score была оценена путем сопоставления площадей под ROC-кривыми (AUC) оригинальной и модифицированной шкалы 4C Mortality Score с помощью z-критерия (метод Делонга) (рисунок 20).

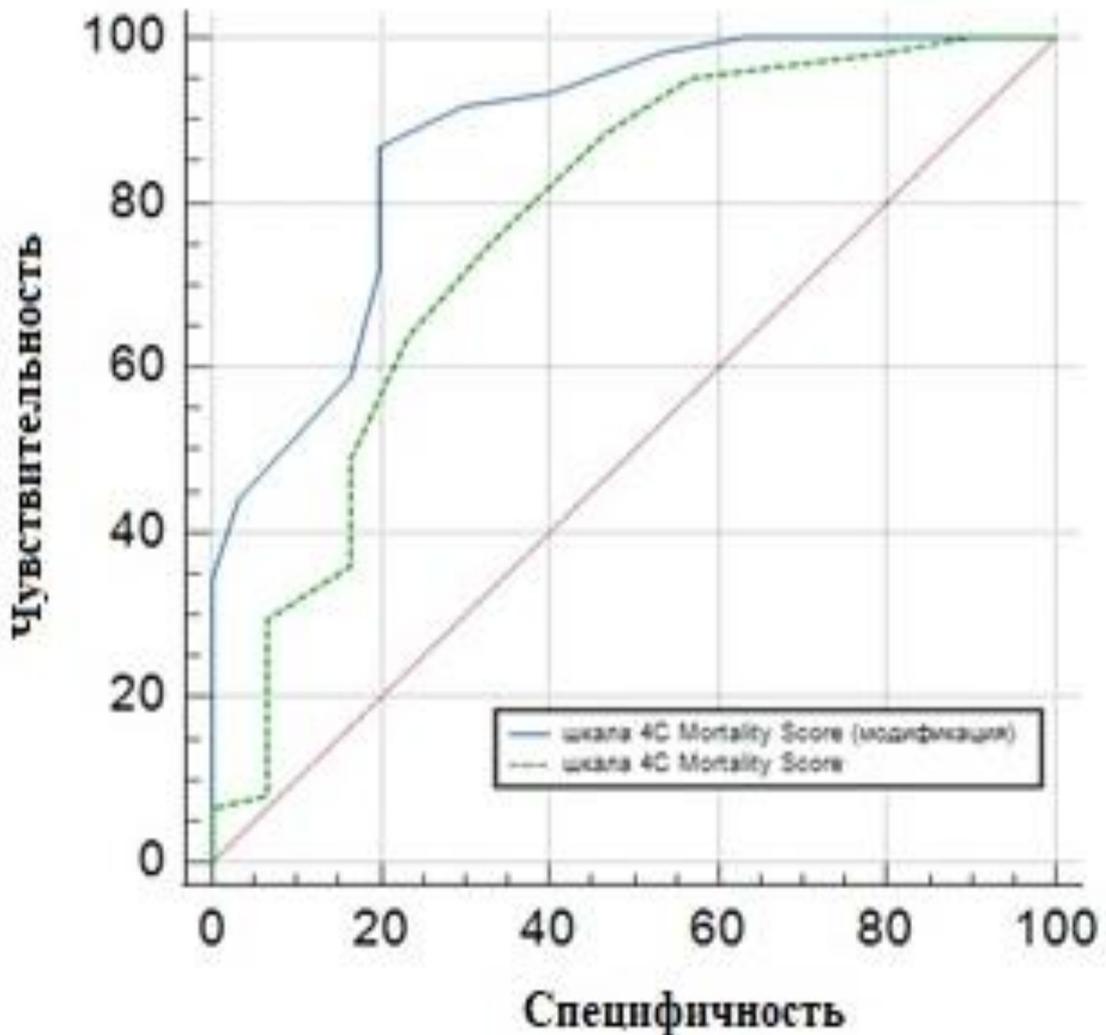


Рисунок 20 – ROC-кривые оригинальной и модифицированной шкалы 4C Mortality Score

По результатам проведенного анализа было выявлено, что площадь под ROC-кривой для модифицированной шкалы 4C Mortality Score статистически значимо больше площади под ROC-кривой оригинальной шкалы 4C Mortality Score, что говорит о лучшей дискриминационной способности модифицированной шкалы 4C

Mortality Score по сравнению с оригинальной шкалой 4C Mortality Score ( $p < 0,001$ ). Данные парного сравнения площадей под ROC-кривыми оригинальной и модифицированной шкалы 4C Mortality Score представлены в таблицах 42 и 43.

Таблица 42 – Показатели площадей под ROC-кривыми оригинальной и модифицированной шкалы 4C Mortality Score

Шкала	AUC	95% ДИ	p
Шкала 4C Mortality Score (оригинальная)	0,771	0,671-0,853	0,001
Шкала 4C Mortality Score (модифицированная)	0,880	0,794-0,938	0,001

Примечание: AUC - площадь под ROC-кривой, ДИ - доверительный интервал, p – уровень статистической значимости

Таблица 43 – Результаты парного сравнения показателей площадей под ROC-кривыми оригинальной и модифицированной шкалы 4C Mortality Score

Статистический показатель	Значение
Разница между AUC	0,108
Стандартная ошибка	0,0324
95% ДИ	0,0449-0,172
Z критерий	3,347
Уровень статистической значимости p	0,0008

Примечание: AUC - площадь под ROC-кривой, ДИ - доверительный интервал

Калибрационная способность модифицированной шкалы 4C Mortality Score, оцененная по тесту Хосмера-Лемешоу, продемонстрировала удовлетворительный результат ( $\chi^2=12,05$ ,  $p=0,0988$ ), что позволяет прийти к выводу, что статистически значимое различие между прогнозируемой и наблюдаемой летальностью отсутствует и что результаты расчета шкалы соответствуют наблюдаемым данным.

Модифицированная шкала 4С Mortality Score может принимать значения в интервале от 0 до 24 баллов. По результатам проведенного ROC-анализа было установлено, что оптимальная точка отсечения (cut-off), согласно критерию максимизации суммы чувствительности и специфичности (критерий Юдена), достигается при значении, менее или равном 14 баллам. При данном пороге отсечения (14 баллов), модифицированная шкала 4С Mortality Score способна выявить пациентов с неблагоприятным исходом в 86,9% случаев (т. е. имеет чувствительность 86,9%) и предположить благоприятный исход в 80% случаев (т. е. имеет специфичность 80%). Координаты оптимальной точки отсечения для модифицированной шкалы 4С Mortality Score, выявленной на основании компьютерного анализа ROC-кривой, показаны на рисунке 21.

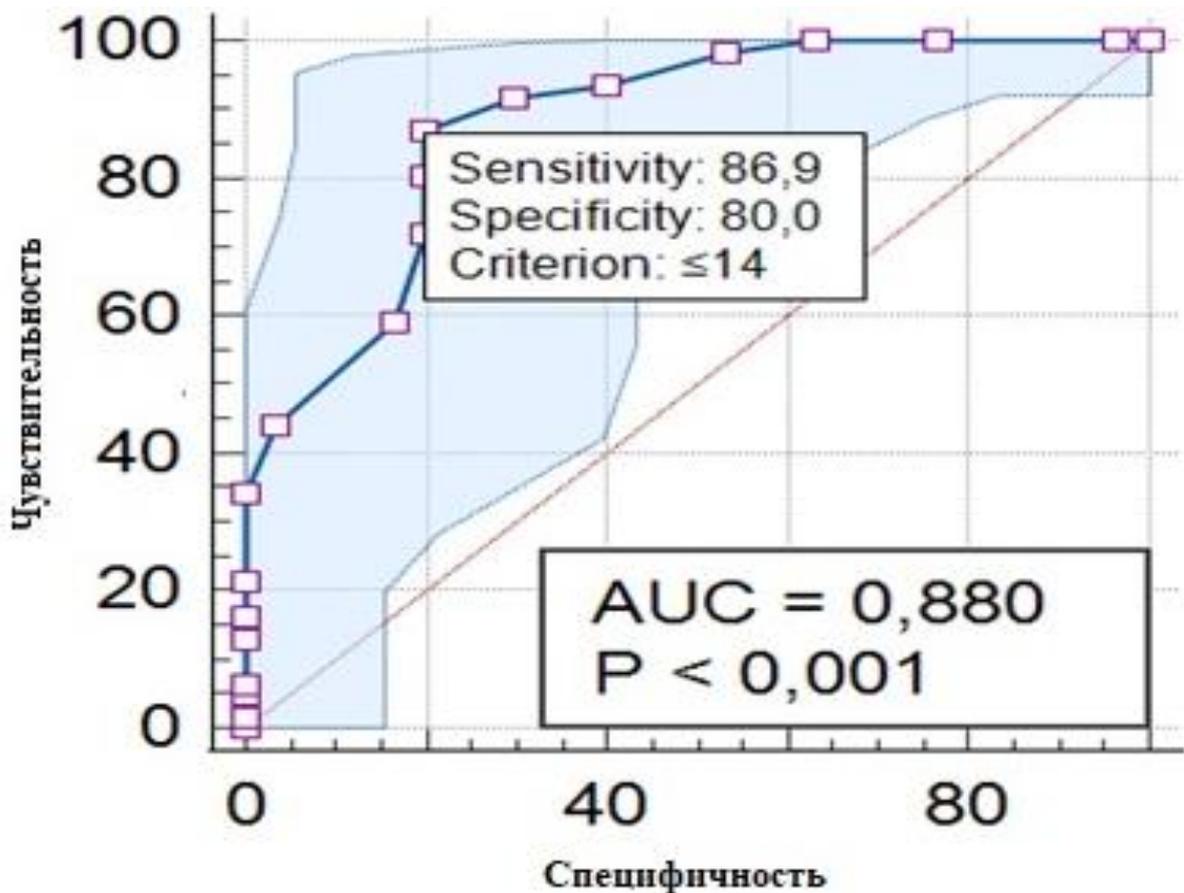


Рисунок 21 — Координаты оптимальной точки отсечения модифицированной шкалы 4С Mortality Score. Примечание: AUC - площадь под ROC-кривой, Sensitivity – чувствительность, Specificity – специфичность, Criterion - критерий Юдена, p – уровень статистической значимости

С целью проведения апробации модифицированной шкалы 4С Mortality Score нами были обследованы 40 пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией. Данная группа была сопоставима по возрасту, полу и клинико-лабораторным характеристикам с пациентами из основной группы. В группе апробации нами был проведен корреляционный анализ для оценки взаимосвязи между показателями модифицированной и оригинальной шкалы 4С Mortality Score с показателем «исход заболевания». По результатам проведенного анализа модифицированная шкала 4С Mortality Score продемонстрировала наличие более сильной корреляционной связи с показателем «исход заболевания» по сравнению с оригинальной шкалой 4С Mortality Score ( $r_s = -0,797$ ;  $p = 0,001$  и  $r_s = -0,695$ ;  $p = 0,014$  соответственно). Также в рамках данного анализа показатели модифицированной и оригинальной шкалы 4С Mortality Score продемонстрировали наличие статистически значимой корреляционной связи между собой ( $r_s = 0,597$ ;  $p = 0,032$ ). Характеристика взаимосвязей между показателями модифицированной и оригинальной шкалы 4С Mortality Score и показателем «исход заболевания» представлена в таблице 44.

Таблица 44 – Корреляционная матрица взаимосвязей между показателями прогностических шкал и показателем «исход заболевания»

	Исход заболевания		4С Mortality модифицированная		4С Mortality оригинальная	
	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$	$r_s$	$p$
Исход заболевания			-0,797	0,001	-0,695	0,014
4С Mortality модифицированная	-0,797	0,001			0,597	0,032
4С Mortality оригинальная	-0,695	0,014	0,597	0,032		

Примечание:  $r_s$  - коэффициент корреляции Спирмена,  $p$  - уровень статистической значимости

Эффективность практического использования модифицированной шкалы 4С Mortality Score подтверждается следующими клиническими примерами.

### **Клинический пример №1**

Пациентка И. 42 лет, находилась на лечении в инфекционном госпитале ГБУЗ АО АМОКБ, с 12.07.2021 по 26.07.2021 гг., с диагнозом:

Осн: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелая форма.

Осл: J12.8 Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, тяжелое течение. ОДН 1-2 ст. КТ - 3 тип.

Соп.: Сахарный диабет 2 тип. Целевой уровень суточной гликемии в диапазоне 7,0-9,0 ммоль/л. Непролиферативная диабетическая ретинопатия OU. Диабетическая дистальная симметричная полинейропатия (клиническая стадия). Диффузно - узловой нетоксический зуб 1 ст. АГ 3 ст., 2 ст., риск 4.

При обращении в стационар пациентка предъявляла жалобы на периодический сухой кашель, ощущении заложенности в грудной клетке, затруднённое дыхание, чувство нехватки воздуха, общую слабость, головную боль, тошноту и повышение температуры тела до 38<sup>0</sup>С.

Из анамнеза болезни: ухудшение самочувствия отмечается со 2.07.2021 г., когда появились следующие симптомы: тошнота, кашель, ощущение заложенности в груди, затруднённое дыхание, общая слабость, головная боль и повышение температуры тела до 38<sup>0</sup>С. Со слов пациентки, была осмотрена терапевтом 03.07.2021 г., назначено лечение: цефотаксим, левофлоксацин, тромбоАСС, омез. В связи с ухудшением состояния - повышение температуры, ухудшение общего состояния и нарастание дыхательного дискомфорта 11.07.2021 г. была вызвана бригада скорой медицинской помощи, пациентка транспортирована на КТ органов грудной клетки. Заключение МСКТ ОГК - данные за двухстороннюю полисегментарную очаговую пневмонию. Интерстициально-альвеолярный тип инфильтрации. Не исключается COVID-19 этиология. Объем поражения 55-60% (КТ-3).

Из анамнеза жизни: Артериальная гипертензия в течение длительного времени. Сахарный диабет 2 тип. Целевой уровень суточной гликемии в диапазоне 7,0-9,0 ммоль/л.

При поступлении: Состояние тяжелое. Температура 38,3<sup>0</sup>С. Рост - 168 см, вес - 62 кг, ИМТ – 22 кг/м<sup>2</sup>. Сознание ясное. Кожные покровы бледные. Цианоза нет. Лимфатическая система: регионарные лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос свободное. Слизистые глотки несколько гиперемированы. Зев несколько гиперемирован, миндалины не увеличены. Грудная клетка цилиндрическая. Движение грудной клетки симметричное. SpO<sub>2</sub> на атмосферном кислороде - 90-91%, ЧДД 22 - 23 в мин. При перкуссии легких легочной звук, притупление легочного звука в нижне-базальных отделах. При аускультации легких дыхание жесткое, ослабленное, выслушиваются крепитирующие хрипы в нижнебоковых отделах, подмышечных областях. Сердечно-сосудистая система: границы относительной сердечной тупости в пределах нормы, при аускультации тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений — 98 ударов в минуту, частота пульса — 98 ударов в минуту. Артериальное давление — 128/76 мм. рт. ст. Органы пищеварения: слизистая оболочка губ не изменена, язык влажный, обложен светлым налетом. Живот нормальной конфигурации, не вздут при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не пальпируется, перкуторно по краю реберной дуги, край печени ровный, гладкий, мягко эластичной консистенции, размеры печени по Курлову 10 \* 9 \* 7 см. Селезёнка не пальпируется. Стул ежедневный, оформленный, без патологических примесей. Мочеполовая система: поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Мочеиспускание без особенностей, свободное, безболезненное. Диурез адекватный. На момент осмотра периферических отеков нет.

При лабораторном обследовании: гемоглобин: 137 г/л, эритроциты: 4,61 \* 10<sup>12</sup>/л, гематокритная величина: 42,0 %, тромбоциты: 167,0 \* 10<sup>9</sup>/л, лейкоциты: 2,2 \* 10<sup>9</sup>/л, эозинофилы: 1 %, сегментоядерные нейтрофилы: 57 %, моноциты: 6 %, лимфоциты: 36 %, СРБ: 73,0 мг/л, мочевины: 5,1 ммоль/л, креатинин: 80,0 мкмоль/л, общий билирубин: 8,3 мкмоль/л, глюкоза: 11,6 ммоль/л, лактатдегидрогеназа: 289,2

ед/л, общий белок: 61,7 г/л, альбумин: 41,1 г/л, D-димер: менее 200,0 нг/мл, IL-6-36 пг/мл, неоптерин - 22 нмоль/л.

Рассчитанная вероятность неблагоприятного исхода по модифицированной шкале 4C Mortality Score составила 6 баллов (вероятность неблагоприятного исхода низкая). На фоне проведенной терапии (включая использование ингибитора IL-6) температура тела нормализовалась, кашель беспокоит значительно реже, одышка не беспокоит, показатели сатурации в покое и при нагрузке 96-97% на атмосферном кислороде, уменьшилась слабость. На МСКТ ОГК - контроле - положительная динамика - уменьшение объема патологического процесса, формирование фокусов консолидации. Выписана на амбулаторное лечение спустя 14 дней. Прогноз рассчитанной вероятности неблагоприятного исхода по модифицированной шкале 4C Mortality Score оказался верным.

### **Клинический пример №2**

Пациент В. 68 лет, находился на лечении в инфекционном госпитале ГБУЗ АО АМОКБ, с 01.07.2021 по 19.07.2021 гг., с диагнозом:

Осн: U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, тяжелая форма.

Осл: J12.8 Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, тяжелое течение. ОДН 2 ст. КТ - 4 тип.

Соп.: Сахарный диабет тип 2. Целевой уровень гликемии 7-10 ммоль/л Диабетическая полинейропатия, дистальная симметричная форма, умеренный болевой синдром, макроангиопатия нижних конечностей. АГ 3 ст., 2 ст., риск 4. Хроническая ишемия мозга 2 ст., с эмоционально-волевыми нарушениями, псевдобульбарным, вестибуло-кохлеарным синдромами. Ожирение 1 ст. ИМТ-34,6 кг/м<sup>2</sup>. Состояние после комплексного лечения рака простаты в 2013 г.

Из анамнеза болезни: больным себя считает с 22.06.2021 г., когда стало беспокоить повышение температуры до 39,0<sup>0</sup>С, появилась слабость, недомогание. За медицинской помощью не обращался. Лечился самостоятельно, принимал противовирусные, антибиотики (названия не помнит). Мазок методом ПЦР на SARS-

CoV-2 не сдавал. На фоне проводимой терапии состояние ухудшалось. 01.07.2021 г. в связи с резким усилением одышки, вызвана бригада СМП. Направлен на МСКТ ОГК. Заключение: КТ-признаки двусторонней полисегментарной вирусной пневмонии (в т.ч. COVID-19), высокий риск COVID-19, КТ 3-4 тип (75-80%). Доставлен в приемное отделение инфекционного госпиталя ГБУЗ АО АМОКБ.

Из анамнеза жизни: Сахарный диабет 2 типа (принимает метформин 1000 мг 1 раз в день, диабеталонг 30 мг 2 раза в день). Рак простаты. Состояние после комплексного лечения в 2013 г.

При поступлении: Состояние тяжелое. Температура 38,6<sup>0</sup>С. Рост - 176 см, вес - 107 кг, ИМТ 34,6 кг/м<sup>2</sup>. Сознание ясное. Положение больного активное. Кожные покровы физиологической окраски, чистые, теплые. Цианоза нет. Лимфатическая система: регионарные лимфоузлы не увеличены. Дыхание через нос свободное. Слизистые глотки и зева несколько гиперемированы. Миндалины не увеличены. Дыхательная система: грудная клетка цилиндрическая. Движение грудной клетки симметричное, дыхание самостоятельное, на атмосферном воздухе - SpO<sub>2</sub>= 84%, ЧДД 22-25 в мин. При аускультации легких дыхание жесткое, ослабленное в нижнебоковых отделах, небольшое количество крепитирующих хрипов в нижнебоковых отделах с обеих сторон. Сердечно-сосудистая система: границы относительной сердечной тупости не увеличены. При аускультации тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений составляет 89 ударов в минуту и равна частоте пульса. Артериальное давление = 148/80 мм. рт. ст. Органы пищеварения: слизистая оболочка губ не изменена. Язык влажный, обложен светлым налетом. Живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не пальпируется, перкуторно по краю реберной дуги. Стул ежедневный без патологических примесей. Мочеполовая система: поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Мочеиспускание без особенностей, безболезненное. Диурез адекватный. На момент осмотра периферических отеков нет.

При лабораторном обследовании: гемоглобин: 141 г/л, эритроциты: 4,94 \*10<sup>12</sup>/л, гематокритная величина: 41,1 %, тромбоциты: 165,0 \*10<sup>9</sup>/л, лейкоциты: 1,8

\* $10^9$ /л, эозинофилы: 1 %, сегментоядерные нейтрофилы: 54 %, моноциты: 2 %, лимфоциты: 43 %, СРБ: 119,8 мг/л, мочеви́на: 13,9 ммоль/л, креатинин: 131 мкмоль/л, общий билирубин: 6,9 мкмоль/л, глюкоза: 10,9 ммоль/л, лактатдегидрогеназа: 449,9 ед/л, общий белок: 65,5 г/л, альбумин: 35,1 г/л D-димер: 464 нг/мл, IL-6- 78 пг/мл, неоптерин- 47 нмоль/л.

Рассчитанная вероятность неблагоприятного исхода по модифицированной шкале 4С Mortality Score при поступлении составила 16 баллов (высокая вероятность). У данного пациента, несмотря на весь комплекс проводимой терапии (включая использование ингибитора IL-6), на всем пребывании в стационаре наблюдалась стойкая отрицательная динамика с последующим наступлением летального исхода спустя 18 дней после госпитализации. Первоначальный прогноз рассчитанной вероятности неблагоприятного исхода по модифицированной шкале 4С Mortality Score оказался верным.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Пандемия новой коронавирусной инфекции, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала самым грозным испытанием для человечества в нынешнем столетии. Государства всего мира столкнулись со значительными социально-экономическими потерями из-за высокой частоты развития осложнений и летальности у населения при данном заболевании. Борьба с COVID-19 потребовала новых, нестандартных подходов с точки зрения поиска наиболее эффективных методов профилактики и лечения, в т.ч. путем разработки алгоритмов упреждающего прогнозирования течения и исходов заболевания у пациентов, поскольку, как показал опыт борьбы с пандемией, своевременная диагностика и стратификация риска являются важнейшими шагами для определения подходящей терапии и снижения смертности у пациентов с COVID-19.

Одним из перспективных направлений по снижению смертности и развитию осложнений от коронавирусной инфекции в стационаре является раннее выявление пациентов с высоким потенциальным риском неблагоприятного течения заболевания, что позволяет своевременно выбрать соответствующую терапевтическую тактику для снижения вероятности реализации данного рода риска.

В данной работе нами были изучены клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов с новой коронавирусной инфекцией со среднетяжелым и тяжелым течением, госпитализированных в стационар, перепрофилированный для инфекционных больных.

Из включенных в исследование 147 пациентов в последующем были выписаны или переведены из стационара 81 пациент (55,1%), у 66 пациентов (44,9%) был зафиксирован летальный исход во время пребывания в стационаре. По результатам данной работы не было выявлено статистически значимых различий по частоте развития неблагоприятного исхода среди женщин и мужчин, что согласуется с данными похожих исследований об отсутствии влияния пола на вероятность развития неблагоприятного исхода [133].

При анализе распределения больных по возрасту, было выявлено, что наиболее уязвимой возрастной группой являются пациенты в возрасте от 60 до 80 лет (48,9% от общего количества пациентов). Также было установлено, что средний возраст пациентов, выписанных из стационара, был достоверно меньше по сравнению с возрастом пациентов с летальным исходом (55,6 лет и 63,7 года соответственно), что согласуется с результатами Sousa G.J.B. и соавт., Munblit D. и соавт., где было показано, что пожилой возраст относится к факторам риска неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции [133; 166].

Нами было установлено, что при поступлении в стационар большинство пациентов (70%) имели распространенное поражение легочной ткани (>50% от всего объема). Практически у всех пациентов имелись проявления дыхательной недостаточности различной степени выраженности, преобладали пациенты с показателями пульсоксиметрии в интервале 85-90% и частотой дыхательных движений от 20 до 30 в минуту, что соответствует дыхательной недостаточности 2 степени. Полученные в работе данные согласуются с результатами Sabri A и соавт., что пациенты с низкой сатурацией кислорода при поступлении (ниже 88%), значительным объемом поражения по КТ имеют более высокие риски госпитализации в отделение интенсивной терапии и развития неблагоприятного исхода [156]. Можно предположить, что выраженному поражению легочной ткани, выявленному у большинства пациентов, способствовал продолжительный период неэффективного амбулаторного лечения. При оценке продолжительности догоспитального периода у пациентов исследуемой группы было выявлено, что практически половина пациентов (49%) была госпитализирована на 2 неделе после появления первых симптомов заболевания, с доминированием в данной подгруппе пациентов в возрасте от 60 до 80 лет, и только 5,4% пациентов были госпитализированы в первые три дня после дебюта заболевания. Затяжной, безуспешный амбулаторный период у пациентов с новой коронавирусной инфекцией мог способствовать распространению патологического процесса и, как следствие, значительно снижал компенсаторно-адаптационные способности организма. Было выявлено, что подавляющему большинству пациентов

(89,7%) на момент госпитализации требовалось проведение респираторной поддержки в том или ином виде, и только менее 10% пациентов могли обходиться без нее.

Большинство пациентов, включенных в данное исследование, имели сопутствующие заболевания. Наиболее распространенными заболеваниями были артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет 2 типа. Также в ходе данного исследования было установлено, что для пациентов, госпитализированных в стационар с новой коронавирусной инфекцией, характерно наличие минимум от одного до двух сопутствующих заболеваний, однако какого-либо статистически значимого влияния количества и характера сопутствующей патологии на частоту развития неблагоприятного исхода выявлено не было. Вероятно, это связано с тем, что, как упоминалось ранее, доминирующей возрастной группой в исследовании являлись пациенты в возрасте от 60 до 80 лет с отягощенным соматическим статусом, в результате чего было затруднительно оценить влияние коморбидности на исход заболевания. Данное предположение согласуется с выводом Сокологорского С.В. и соавт., что с возрастом происходит естественное увеличение коморбидности, которая и вносит вклад в развитие тяжелых форм заболевания [32].

Также по результатам проведенного исследования было отмечено, что подавляющее большинство пациентов имело избыточную массу тела той или иной степени выраженности. Среди пациентов доминировали лица с ожирением 1 степени (37,4%), количество пациентов с ожирением 2 и 3 степени было практически одинаково (19,7% и 18,4% соответственно). «Допандемийное» исследование, проведенное В. С. Пшенновой и соавт. показало, что ожирение является одним из значимых факторов снижения вентиляционной функции легких с наиболее выраженными изменениями при ожирении III степени. Также было продемонстрировано, что у пациентов с ожирением достоверно снижены показатели функции внешнего дыхания, имеются морфологические изменения диафрагмы и межреберной мускулатуры в сочетании с нарушением иннервации диафрагмы, обусловленной хронической гипоксической нейропатией *p. phrenicus* [28]. Учитывая вышеизложенное,

можно предположить, что наличие у пациентов избыточной массы тела способствует более тяжелому течению пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, по сравнению с пациентами с нормальным весом.

При сравнении показателей общего анализа крови и рутинных биохимических показателей у пациентов при поступлении в стационар не было обнаружено статистически значимых различий между изучаемыми группами, за исключением уровня СРБ, который был статистически значимо повышен у пациентов, у которых в последующем наступил летальный исход (100 мг/л и 63,7 мг/л соответственно). Полученные данные согласуются с работами Cheng В. и соавт., Tan С. и соавт., в которых было продемонстрировано, что высокий уровень СРБ у пациентов при поступлении в стационар является надежным предиктором прогрессирования и неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19 [64; 172].

При изучении особенностей динамики про- и противовоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-10 и IL-6) у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, нами было обнаружено, что все три изучаемых цитокина имеют схожие профили изменения концентрации, независимо от использованного в исследовании препарата. Было обнаружено, что средние значения уровней цитокинов IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  при поступлении у пациентов с новой коронавирусной инфекцией составили 68,3 пг/мл, 53,3 пг/мл и 21,3 пг/мл соответственно. Через сутки после введения одного из антицитокиновых препаратов отмечалось увеличение уровня IL-6, при одновременном его снижении у IL-10 и TNF- $\alpha$ . На 10-й день наблюдения все три показателя демонстрировали тенденцию к снижению. При сравнении полученных результатов с показателями концентрации цитокинов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией в других работах нами была отмечена широкая вариабельность представленных показателей. В работе Дрягиной Н. В. и соавт. было установлено, что концентрация IL-6 при поступлении у пациентов ОРИТ с благоприятным исходом была равна 37,2 пг/мл (14,1–170,5), а у пациентов с последующим неблагоприятным исходом—концентрация IL-6 составляла 103,0 пг/мл (30,2–387,3), при этом были отмечены случаи, когда у одного пациента при поступлении концентрация IL-6 превышала 32000 пг/мл (благоприятный исход), а

у другого пациента с неблагоприятным исходом авторы регистрировали уровень IL-6, равный 81600 пг/мл (за день до летального исхода) [15]. В другой работе, проведенной Мержоевой З.М. и соавт., [23] было выявлено, что концентрация IL-6 при поступлении у пациентов с благоприятным исходом была равна 37,2 пг/мл (14,1–170,5), а у пациентов с последующим летальным исходом концентрация IL-6 при поступлении составляла 993 пг/мл (797–1185).

Наблюдаемое в данной работе временное, первоначальное повышение уровня IL-6, может быть обусловлено тем фактом, что использованные препараты блокируют как растворимые, так и мембранные рецепторы к IL-6 (Тоцилизумаб, Сарилумаб), а также непосредственно сам IL-6 (Олокизумаб), препятствуя тем самым его дальнейшему метаболизму и как следствие приводят к увеличению уровня IL-6 в сыворотке крови. Наше наблюдение согласуется с наблюдениями других отечественных исследователей, где также было продемонстрировано схожее проявление дисбаланса цитокиновых пулов на фоне применения антицитокинового препарата [31; 116]. Также заслуживает внимание ряд работ, согласно которым повышенная концентрация IL-6 может сохраняться в течение длительного времени после введения тоцилизумаба [137; 141].

По результатам проведенного ROC-анализа с расчетом показателя AUC для шкал 4C Mortality Score, COVID-GRAM и ШОКС-КОВИД было установлено, что наибольший показатель AUC продемонстрировала шкала 4C Mortality Score, со значением равным 0,769, что говорит о приемлемом разграничении диагностических групп данным прогностическим инструментом. Схожие показатели прогностической точности шкалы 4C Mortality Score были продемонстрированы Fatih Doğanay и Rohat Ak (Турция) при изучении данных 481 пациента (AUC= 0.784), а также A. Jones и соавт. (Канада) при изучении данных 959 пациентов (AUC= 0.77) [78; 103].

По результатам проведенного многофакторного анализа к независимым факторам риска неблагоприятного исхода у пациентов с новой коронавирусной инфекцией были отнесены следующие показатели: IL-6, неоптерин и объем поражения легких более 50%. При углубленном изучении прогностических потенциалов IL-6 и неоптерина с определением оптимальных пороговых значений на основании

ROC-анализа с построением ROC-кривой было установлено, что для IL-6 оптимальным порогом отсечения является уровень, равный 45,5 пг/мл, а для неоптерина – значение, равное 27,5 нмоль/л. Схожие пороги отсечения для IL-6 были продемонстрированы в работе А.В. Воейковой и соавт. (2022), где для пациентов до 59 лет порог отсечения IL-6 был равен 41,85 пг/мл, от 60 до 74 лет составил 58,2 пг/мл, а для пациентов старше 75 лет был равен 33,7 пг/мл [8]. Что касается рассчитанного в работе оптимального порога отсечения для неоптерина, то схожие пороги отсечения были продемонстрированы в работах М. Chauvin и соавт., R.Bellmann-Weiler и соавт., согласно которым вероятность благоприятного исхода значительно снижалась при повышении значения неоптерина свыше 53 нмоль/л и 45 нмоль/л соответственно [47; 60]. Более высокие пороговые значения неоптерина в вышеуказанных работах по сравнению с пороговым значением, установленным в нашей работе, можно объяснить тем, что исследования вышеуказанных авторов были проведены в самом начале пандемии и к моменту проведения нашей работы произошла определенная эволюция клинического течения новой коронавирусной инфекции, обусловленная мутациями SARS-CoV-2.

Прогностическая шкала 4C Mortality Score, дополненная независимыми факторами риска неблагоприятного исхода, выявленными в ходе данной работы на основании проведенного комплексного статистического анализа, продемонстрировала улучшенную прогностическую точность по сравнению с оригинальной шкалой 4C Mortality Score. Вычисленная по результатам ROC-анализа оптимальная точка отсечения модифицированной шкалы 4C Mortality Score может корректно предсказывать исход у выживших пациентов в 80% случаев и выявлять пациентов с неблагоприятным исходом в 86,9% случаев. Проведенная в ходе работы апробация модифицированной шкалы 4C Mortality Score продемонстрировала валидность и прогностическую точность инструмента, что подтверждает её пригодность к использованию для прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, в условиях стационара.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что клиническими и лабораторно-инструментальными особенностями у пациентов с неблагоприятным исходом пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, являются: пожилой возраст (старше 63,7 лет), продолжительный догоспитальный период (свыше 9 дней), поражение легочной ткани ( $\geq 70\%$ ), показатели сатурации ( $\leq 87\%$ ), уровень СРБ ( $\geq 100$  мг/л), уровень IL-6 ( $\geq 82,2$  пг/мл), уровень неоптерина ( $\geq 63$  нмоль/л).

2. Определены уровни цитокинов IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при поступлении в стационар (IL-6 - 68,3 [42,5; 85,2] пг/мл, IL-10 - 53,3 [37,2; 74,7] пг/мл, TNF- $\alpha$  -21,3 [18,7; 24,5]). Данные показатели цитокинов были статистически значимо выше ( $<0,001$ ) в сравнении с контрольной группой (в 20 раз для IL-6, в 12 раз для IL-10 и в 4 раза для TNF- $\alpha$ ).

3. Установлено, что все три изученных цитокина (IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$ ) имеют схожую динамику изменения уровня в сыворотке крови, независимо от использованного антицитокинового препарата, а именно: увеличение уровня IL-6, уменьшение уровней IL-10 и TNF- $\alpha$  в первые сутки после введения, с последующим снижением уровня всех трех цитокинов на 10-е сутки.

4. Установлено, что у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, при госпитализации в стационар уровень неоптерина был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. Выявлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем неоптерина и объемом поражения легочной ткани ( $r_s=0,354$ ,  $p<0,05$ ), уровнем сатурации крови без кислородной поддержки ( $r_s=-0,284$ ,  $p<0,05$ ), уровнем С-реактивного белка ( $r_s=0,438$ ,  $p<0,05$ ).

5. Установлено, что прогностическая шкала 4С Mortality Score, дополненная независимыми предикторами неблагоприятного исхода (IL-6 со значением  $\geq 45,5$  пг/мл, неоптерин со значением  $\geq 27,5$  нмоль/л и объем поражения легочной ткани

$\geq 50\%$ ), обладает статистически значимой лучшей прогностической точностью по сравнению с оригинальной шкалой 4C Mortality Score у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией. Чувствительность и специфичность модифицированной шкалы 4C Mortality Score составили 86,9% и 80% соответственно, AUC=0,880.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для более точной стратификации пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода рекомендовать включение определения уровня IL-6 и неоптерина в сыворотке крови в план комплексного обследования пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, имеющих продолжительный догоспитальный период, выраженный объем поражения легочной ткани и низкие показатели оксигенации на момент поступления в стационар.

2. Рекомендовать в клинической и лабораторной практике использовать пороговые значения, определяющие риск неблагоприятного исхода, уровней IL-6, неоптерина и объема поражения легочной ткани: IL-6  $\geq 45,5$  пг/мл, неоптерин  $\geq 27,5$  нмоль/л, объем поражения легочной ткани  $\geq 50\%$  у пациентов с пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией.

3. Рекомендовать к использованию модифицированную прогностическую шкалу 4C Mortality Score, позволяющую с высокой прогностической точностью выделить пациентов высокого риска неблагоприятного исхода пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией, которым показана госпитализация в отделение интенсивной терапии для проведения ранней инициации антицитокиновой терапии и более персонализированного подхода при формировании плана ведения пациентов на стационарном этапе.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АД	Артериальное давление
АЛТ	Аланинаминотрансфераза
АПФ	Ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	Аспаргатаминотрансфераза
АТ	Ангиотензин
АЧТВ	Активированное частичное тромбопластиновое время
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВПО	Высокопоточная оксигенация
ДИ	Доверительный интервал
ДН	Дыхательная недостаточность
ДНК	Дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИМТ	Индекс массы тела
ИФА	Иммуноферментный анализ
ККС	Калликреин-кининовая система
КНР	Китайская Народная Республика
МкАТ	Моноклональное антитело
МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
НИВЛ	Неинвазивная вентиляция легких

НПО	Низкопоточная оксигенация
ОГК	Органы грудной клетки
ОДН	Острая дыхательная недостаточность
ОРДС	Острый респираторный дистресс синдром
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ	Отношение шансов
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РААС	Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СОЭ	Скорость оседания эритроцитов
СРБ	С-реактивный белок
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь легких
ХБП	Хроническая болезнь почек
ЦСЖ	Цереброспинальная жидкость
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ЧДД	Частота дыхательных движений
ШОКС–КОВИД	Шкала Оценки Клинического Состояния больных с КО-ВИД-19
ЭКГ	Электрокардиография
АСЕ	Ангиотензинпревращающий фермент
AT1R	Ангиотензиновый рецептор первого типа
AUC	Площадь под ROC - кривой
COVID-19	Coronavirus disease 2019
CSF	Колонистимулирующий фактор
CSS	Scoring system of COVID-19

G-CSF	Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GM-CSF	Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
IL	Интерлейкин
IFN	Интерферон
qCSI	quick COVID-19 Severity Index
RDW	Ширина распределения эритроцитов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонов, В. Н. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 / В. Н. Антонов, Г. Л. Игнатова, О. В. Прибыткова [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 12. – С. 148-154.
2. Арутюнов Г. П. Международный регистр “Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2” (АКТИВ) и регистр “Анализ госпитализаций Коморбидных пациентов Инфицированных в период второй волны SARS-CoV-2” (АКТИВ 2) / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – №. 3. – С. 102-113.
3. Биличенко, Т. Н. Эпидемиология новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Т. Н. Биличенко // Академия медицины и спорта. – 2020. – Т. 1. – №. 2. – С. 14-20.
4. Бобкова, С. С. Применение блокаторов рецепторов к IL-6 у пациентов с COVID-19 тяжелого течения / С. С. Бобкова, И. Н. Тюрин, Д. В. Трощанский [и др.] // Пульмонология. – 2021. – Т. 31. – №. 3. – С. 263-271.
5. Бойко, О. В. Концентрация неоптерина у пациентов с хроническим лимфолейкозом в зависимости от этиологии инфекционных осложнений / О. В. Бойко, Д. М. Козак // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2020. – Т. 23. – №. 7. – С. 45-51.
6. Бунова С. С. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к снижению смертности / С. С. Бунова, П. И. Охотникова, Ю. П. Скирденко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – №. 4. – С. 122-128.
7. Вечорко, В. И. Шкалы NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM, Sequential Organ Failure Assessment Quick как инструменты оценки исходов тяжелой

формы COVID-19 (пилотное ретроспективное когортное исследование) / В. И. Вечорко, О. В. Аверков, Д. В. Гришин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – №. 3. – С. 20-27.

8. Воейкова, А. В. Интерлейкин-6 и прокальцитонин как прогностические клинико-лабораторные показатели при COVID-19 у пациентов старших возрастных групп / А. В. Воейкова, С. А. Рукавишникова, Н. Л. Жукова [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – №. 3. – С. 116-129.

9. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Версия 9 (26.10.2020). [Электронный ресурс]: утв. Минздравом РФ. – Москва: 2020. –Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID19%28v9%29.pdf?1603788097](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID19%28v9%29.pdf?1603788097) (дата обращения: 26.06.2023). – Загл. с экрана.

10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Версия 10 (08.02.2020). [Электронный ресурс]: утв. Минздравом РФ. – Москва: 2021. –Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные\\_МР\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/662/original/Временные_МР_COVID-19_%28v.10%29.pdf) (дата обращения: 26.06.2023). – Загл. с экрана.

11. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Версия 11 (07.05.2021). [Электронный ресурс]: утв. Минздравом РФ. – Москва: 2021. –Режим доступа: [https://medkirovdpо.ru/uploads/docs/2021/временные\\_методические\\_рекомендации\\_covid\\_19\\_v11.pdf](https://medkirovdpо.ru/uploads/docs/2021/временные_методические_рекомендации_covid_19_v11.pdf) (дата обращения: 26.06.2023). – Загл. с экрана.

12. Гладких, Р. А. Неоптерин как современный маркер воспаления / Р. А. Гладких, В. П. Молочный, И. В. Полеско // Детские инфекции. – 2016. – Т. 15. – №. 2. – С. 19-23.

13. Гомазков, О. А. Поражение сосудистого эндотелия как ведущий механизм системной патологии COVID-19 / О. А. Гомазков // Успехи современной биологии. – 2021. – Т. 141. – №. 2. – С. 118-127.

14. Горенков, Д. В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19:  $\beta$ -коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению / Д. В. Горенков, Л. М. Хантимирова, В. А. Шевцов [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2020. – Т. 20. – №. 1. – С. 6-20.

15. Дрягина, Н. В. Прогностическая значимость лабораторных показателей в определении тяжести течения и исхода новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / Н. В. Дрягина, Н. А. Лестева, А. А. Денисова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20. – №. 2. – С. 54-65.

16. Зыбин, К. Д. Сравнение шкал REMS, NEWS, qSOFA и критериев SIRS в прогнозе возникновения сепсиса у пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2: результаты ретроспективного наблюдательного исследования / К. Д. Зыбин, А. А. Носков, Т. С. Мусаева [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. – 2021. – №. 1. – С. 48-56.

17. Кантемирова, Б. И. Полиморфизм генов у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 / Б. И. Кантемирова, В. В. Василькова // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11. – №. 3 (42). – С. 130-137.

18. Каштальян, О. А. Цитокины как универсальная система регуляции / О. А. Каштальян, Л. Ю. Ушакова // Медицинские новости. – 2017. – №. 9. – С. 3-7.

19. Кузовлев, А. Н. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии / А. Н. Кузовлев, Л. В. Ермохина, Н. С. Мельникова [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19. – №. 1. – С. 6-17.

20. Мареев, В. Ю. Возможности комбинированной терапии на раннем этапе течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: Бромгексин И Спиринолактон для лечения Коронавирусной Инфекции, Требующей госпитализации (БИСКВИТ) / В. Ю. Мареев, Я. А. Орлова, Е. П. Павликова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – №. 8. – С. 4-15.

21. Мареев, В. Ю. Пульс-Терапия стероидными гормоНами больных с Коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных

тромбозов и тромбоземболий (исследование ПУТНИК) / В. Ю. Мареев, Я. А. Орлова, Е. П. Павликова [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – №. 6. – С. 15-29.

22. Мареев, В. Ю. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД) / В. Ю. Мареев, Ю. Л. Беграмбекова, Ю. В. Мареев // Кардиология. – 2020. – Т. 60. – №. 11. – С. 35-41.

23. Мержоева, З. М. Влияние раннего назначения тоцилизумаба на прогрессирование дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 / З. М. Мержоева, А. И. Ярощецкий, С. А. Савко [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33. – №. 4. – С. 472-487.

24. Моисеев, С. В. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: ретроспективное когортное исследование / С. В. Моисеев, С. Н. Авдеев, Е. А. Тао [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29. – №. 4. – С. 17-25.

25. Петров, В. И. Механизмы развития цитокинового шторма при COVID-19 и новые потенциальные мишени фармакотерапии / В. И. Петров, А. А. Амосов, А. С. Герасименко [и др.] // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8. – №. 6. – С. 380-391.

26. Потапнев, М. П. Цитокиновый шторм: причины и последствия / М. П. Потапнев // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – №. 2. – С. 175-188.

27. Прищепенко, В. А. Прогнозирование тяжелого течения заболевания у пациентов с вирусными пневмониями, предположительно вызванными COVID-19 / В. А. Прищепенко, Г. И. Юпатов, В. К. Окулич // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2020. – Т. 19. – №. 3. – С. 69-78.

28. Пшеннова, В. С. Состояние респираторной системы при ожирении / В. С. Пшеннова, И. С. Ежова, О. В. Александров // Российский медицинский журнал. – 2012. – №. 4. – С. 6-11.

29. Самородская, И. В. Актуальные вопросы классификации ожирения / И. В. Самородская, Е. В. Болотова, С. А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14. – №. 4. – С. 103-110.

30. Свиридов, Е. А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е. А. Свиридов, Т. А. Телегина // Успехи биологической химии. – 2005. – Т. 45. – №. 1. – С. 355.

31. Сизякина, Л. П. Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с COVID-19, получающих терапию с включением антагониста рецептора ИЛ-6 / Л. П. Сизякина, Н. А. Скрипкина, Е. А. Антонова [и др.] // Иммунология. – 2022. – Т. 43. – №. 2. – С. 188-196.

32. Сокологорский, С. В. Факторы риска и методы прогнозирования клинического исхода COVID-19 (обзор) / С. В. Сокологорский, А. М. Овечкин, И. В. Хапов [и др.] // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18. – №. 1. – С. 31-38.

33. Тавлуева, Е. В. Олокизумаб снижает риски летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения / Е. В. Тавлуева, А. Э. Маркаров, М. А. Петрушин [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11. – №. 4 (43). – С. 8-18.

34. Тяпаева А. Р. COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без кардиоваскулярной патологии: результаты интернет-опроса / А. Р. Тяпаева, Е. А. Наумова, О. Н. Семенова [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12. – №. 4. – С. 209-219.

35. Харченко, Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е. П. Харченко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – №. 2. – С. 13-30.

36. Хомерики, Н. М. Желудочно-кишечный тракт-входные ворота для COVID-19 / Н. М. Хомерики // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – №. 10 (206). – С. 152-156.

37. Шумпей, Й. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса / Й. Шумпей, К. Есиюки, Н. Кусуки // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9. – №. 4 (35). – С. 13-25.

38. Яровая, Г. А. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее. (к 90-летию открытия системы) / Г. А. Яровая, А. Е. Нешкова // *Биоорганическая химия*. – 2015. – Т. 41. – №. 3. – С. 275-275.
39. Alikhani, M. Des-Arg9 bradykinin and bradykinin potentially trigger cytokine storm in patients with COVID-19 / M. Alikhani, A. Javadi, M. Aalikhani // *Iranian Journal of Immunology*. – 2021. – Vol. 18 (1). – P. 93-94.
40. Al-Kuraishy, H. M. The potential role of neopterin in Covid-19: a new perspective / H. M. Al-Kuraishy, A. I. Al-Gareeb, K. J. Alzahrani [et al.] // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2021. – Vol. 476. – P. 4161-4166.
41. Amraei, R. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2 / R. Amraei, W. Yin, M. A. Napoleon [et al.] // *ACS Central Science*. – 2021. – Vol. 7 (7). – P. 1156-1165.
42. Babb, K. A preliminary study of neopterin as a potential marker for severe dengue virus infection / K. Babb, C. V. Carrington, M. A. Monteil // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 1999. – P. 447-448.
43. Bao, Y. The immune potential and immunopathology of cytokine-producing B cell subsets: a comprehensive review / Y. Bao, X. Cao // *Journal of autoimmunity*. – 2014. – Vol. 55. – P. 10-23.
44. Batah, S. S., Fabro A. T. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians / S. S. Batah, A. T. Fabro // *Respiratory medicine*. – 2021. – Vol. 176. – P. 106239.
45. Behrens, E. M. Cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era / E. M. Behrens, G. A. Koretzky // *Arthritis & rheumatology*. – 2017. – Vol. 69 (6). – P. 1135-1143.
46. Benucci, M. COVID-19 pneumonia treated with sarilumab: a clinical series of eight patients / M. Benucci, G. Giannasi, P. Cecchini [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2020. – Vol. 92 (11). – P. 2368.
47. Bellmann-Weiler, R. Neopterin predicts disease severity in hospitalized patients with COVID-19 / R. Bellmann-Weiler, L. Lanser, F. Burkert [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – US : Oxford University Press, 2021. – Vol. 8 (1). – P. ofaa521.

48. Berdowska, A. Neopterin measurement in clinical diagnosis / A. Berdowska, K. Zwirska-Korczala // *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. – 2001. – Vol. 26 (5). – P. 319-329.
49. Beyerstedt, S. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection / S. Beyerstedt E. B. Casaro, É. B. Rangel // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. – 2021. – Vol. 40 (5). – P. 905-919.
50. Borczuk, A. C. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City / A. C. Borczuk, S. P. Salvatore, S. V. Seshan [et al.] // *Modern Pathology*. – 2020. – Vol. 33 (11). – P. 2156-2168.
51. Borczuk, A. C. Pulmonary pathology of COVID-19: a review of autopsy studies / A. C. Borczuk // *Current opinion in pulmonary medicine*. – 2021. – Vol. 27 (3). – P. 184-192.
52. Bösmüller, H. The pulmonary pathology of COVID-19 / H. Bösmüller, M. Matter, F. Fend [et al.] // *Virchows Archiv*. – 2021. – Vol. 478. – P. 137-150.
53. Bourgonje, A. R. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / A. R. Bourgonje, A. E. Abdulle, W. Timens // *The Journal of pathology*. – 2020. – Vol. 251 (3). – P. 228-248.
54. Burrage, D. R. Immunomodulatory drugs in the management of SARS-CoV-2 / D. R. Burrage, S. Koushesh, N. Sofat // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 560077.
55. Buttia, C. Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review / C. Buttia, E. Llanaj, H. Raeisi-Dehkordi [et al.] // *European journal of epidemiology*. – 2023. – Vol. 38 (4). – P. 355-372.
56. Canziani, L. M. Interleukin-6 receptor blocking with intravenous tocilizumab in COVID-19 severe acute respiratory distress syndrome: A retrospective case-control survival analysis of 128 patients / L. M. Canziani, S. Trovati, E. Brunetta [et al.] // *Journal of autoimmunity*. – 2020. – Vol. 114. – P. 102511.

57. Cárdenas-Fuentes, G. Validity of prognostic models of critical COVID-19 is variable. A systematic review with external validation / G. Cárdenas-Fuentes, M. B. de Basea, I. Cobo [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2023.

58. Caricchio, R. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm / R. Caricchio, M. Gallucci, C. Dass [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2021. – Vol. 80 (1). – P. 88-95.

59. Channappanavar, R. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology / R. Channappanavar, S. Perlman // *Seminars in immunopathology*. – Springer Berlin Heidelberg, 2017. – Vol. 39. – P. 529-539.

60. Chauvin, M. Elevated neopterin levels predict fatal outcome in SARS-CoV-2-infected patients / M., Chauvin, M. Larsen, B. Quirant [et al.] // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 709893.

61. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / N. Chen, M. Zhou, X. Dong [et al.] // *The lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 507-513.

62. Chen, L. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia / L. Chen, H. G. Liu, W. Liu [et al.] // *Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. – 2020. – Vol. 43. – P. E005-E005.

63. Chen, G. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. I. Wu, W. Guo [et al.] // *The Journal of clinical investigation*. – 2020. – Vol. 130 (5). – P. 2620-2629.

64. Cheng, B. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort / B Cheng, J. Hu, X. Zuo [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2020. – Vol. 26 (10). – P. 1400-1405.

65. Chu, K. Evaluating risk stratification scoring systems to predict mortality in patients with COVID-19 / K. Chu, B. Alharahsheh, N. Garg [et al.] // *BMJ Health & Care Informatics*. – 2021. – Vol. 28 (1).

66. Conti, P. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies / P. Conti, G. Ronconi, A. L. Caraffa [et al.] // *J Biol Regul Homeost Agents*. – 2020. – Vol. 34 (2). – P. 327-331.
67. Coomes, E. A. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / E. A. Coomes, H. Haghbayan // *Reviews in medical virology*. – 2020. – Vol. 30 (6). – P. 1-9.
68. Copin, M. C. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection / M. C. Copin, E. Parmentier, T. Duburcq [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2020. – Vol. 46. – P. 1124-1126.
69. Costela-Ruiz, V. J. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease / V. J. Costela-Ruiz, R. Illescas-Montes, J. M. Puerta-Puerta [et al.] // *Cytokine & growth factor reviews*. – 2020. – Vol. 54. – P. 62-75.
70. Couchoud, C. Supportive care: time to change our prognostic tools and their use in CKD / C. Couchoud, B. Hemmelgarn, P. Kotanko [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – Vol. 11 (10). – P. 1892-1901.
71. Crayne, C. B. The immunology of macrophage activation syndrome / C. B. Crayne, S. Albeituni, K. E. Nichols [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 433348.
72. Della-Torre, E. SARI-RAF Study Group members. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study / E. Della-Torre C. Campochiaro, G. Cavalli // *Ann Rheum Dis*. – 2020. – Vol. 79 (10). – P. 1277-1285.
73. Denz, H. Value of urinary neopterin in the differential diagnosis of bacterial and viral infections / H. Denz, D. Fuchs, A. Hausen [et al.] // *Klinische Wochenschrift*. – 1990. – Vol. 68. – P. 218-222.
74. De Rosa, S. Neopterin: from forgotten biomarker to leading actor in cardiovascular pathophysiology / S. De Rosa, P. Cirillo, M. Pacileo [et al.] // *Current vascular pharmacology*. – 2011. – Vol. 9 (2). – P. 188-199.

75. Deverman, B. E. Cytokines and CNS development / B. E. Deverman, P. H. Patterson // *Neuron*. – 2009. – Vol. 64 (1). – P. 61-78.
76. Di Giambenedetto, S. Off-label use of tocilizumab in patients with SARS-CoV-2 infection / S. Di Giambenedetto, A. Ciccullo, A. Borghetti [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2020. – Vol. 92 (10). – P. 1787.
77. Diao, B. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / B. Diao, C. Wang, Y. Tan [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 827.
78. Doğanay, F. Performance of the CURB-65, ISARIC-4C and COVID-GRAM scores in terms of severity for COVID-19 patients / F. Doğanay, R. Ak // *International journal of clinical practice*. – 2021. – Vol. 75 (10). – P. e14759.
79. Dogheim, G. M. Role of neopterin as an inflammatory biomarker in congestive heart failure with insights on effect of drug therapies on its level / G. M. Dogheim, M. T. Amralla, R. Werida // *Inflammopharmacology*. – 2022. – Vol. 30 (5). – P. 1617-1622.
80. Edén, A. CSF biomarkers in patients with COVID-19 and neurologic symptoms: a case series / A. Edén, N. Kanberg, J. Gostner [et al.] // *Neurology*. – 2021. – Vol. 96 (2). – P. e294-e300.
81. Emdin, M. Biomarkers of activation of renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: how useful, how feasible? / M. Emdin, C. Fatini, G. Mirizzi [et al.] // *Clinica Chimica Acta*. – 2015. – Vol. 443. – P. 85-93.
82. Fuchs, D. Neopterin and [beta] 2-microglobulin as prognostic indices in human immunodeficiency virus type 1 infection / D. Fuchs, A. Krämer, G. Reibnegger [et al.] // *Infection*. – 1991. – Vol. 19 (S2).
83. Gallo, Marin B. Predictors of COVID-19 severity: a literature review / B. Gallo Marin, G. Aghagoli, K. Lavine [et al.] // *Reviews in medical virology*. – 2021. – Vol. 31 (1). – P. 1-10.
84. Garcia, Clemente M. M. Assessment of risk scores in Covid-19 / M. M. Garcia Clemente, J. Herrero Huertas, A. Fernandez Fernandez [et al.] // *International journal of clinical practice*. – 2021. – Vol. 75 (12). – P. e13705.

85. Garvin, M. R. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm / M. R. Garvin, C. Alvarez, J. I. Miller [et al.] // *elife*. – 2020. – Vol. 9. – P. e59177.

86. Geisler, S. Neopterin levels and Kyn/Trp ratios were significantly increased in dengue virus patients and subsequently decreased after recovery / S. Geisler, S. D. Lytton, N. L. Toan [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 91. – P. 162-168.

87. Giesege, S. P. Neopterin, inflammation, and oxidative stress: what could we be missing? / S. P. Giesege, G. Baxter-Parker, A. Lindsay // *Antioxidants*. – 2018. – Vol. 7 (7). – P. 80.

88. Grabherr, F. Increased fecal neopterin parallels gastrointestinal symptoms in COVID-19 / F. Grabherr, M. Effenberger, A. Pedrini [et al.] // *Clinical and translational gastroenterology*. – 2021. – Vol. 12 (1). – P. e00293.

89. Gralinski, L. E. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury / L. E. Gralinski, III. A. Bankhead, S.. Jeng [et al.] // *MBio*. – 2013. – Vol. 4 (4). – P. 10.1128/mbio.00271-13.

90. Gralinski, L. E. Molecular pathology of emerging coronavirus infections / L. E. Gralinski R. S. Baric // *The Journal of pathology*. – 2015. – Vol. 235 (2). – P. 185-195.

91. Günther, A. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome / A. Günther, C. Ruppert, R. Schmidt // *Respiratory research*. – 2001. – Vol. 2. – P. 1-14.

92. Guo, J. CURB-65 may serve as a useful prognostic marker in COVID-19 patients within Wuhan, China: a retrospective cohort study / J. Guo, B. Zhou, M. Zhu [et al.] // *Epidemiology & Infection*. – 2020. – Vol. 148. – P. e241.

93. Hai, C. N. Predicting mortality risk in hospitalized COVID-19 patients: an early model utilizing clinical symptoms / C. N. Hai, T. B. Duc, T. N. Minh [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2024. – Vol. 24 (1). – P. 24.

94. Haimovich, A. D. Development and validation of the quick COVID-19 severity index: a prognostic tool for early clinical decompensation / A. D. Haimovich, N. G.

Ravindra, S. Stoytchev [et al.] // *Annals of emergency medicine*. – 2020. – Vol. 76 (4). – P. 442-453.

95. Halasz, G. A machine learning approach for mortality prediction in COVID-19 pneumonia: development and evaluation of the Piacenza score / G. Halasz, M. Sperti, M. Villani [et al.] // *Journal of Medical Internet Research*. – 2021. – Vol. 23 (5). – P. e29058.

96. Heitsch, H. The therapeutic potential of bradykinin B2 receptor agonists in the treatment of cardiovascular disease / H. Heitsch // *Expert opinion on investigational drugs*. – 2003. – Vol. 12 (5). – P. 759-770.

97. Heldt, S. qSOFA score poorly predicts critical progression in COVID-19 patients / S. Heldt, M. Neuböck, N. Kainzbauer [et al.] // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 2022. – Vol. 172 (9). – P. 211-219.

98. Hirano, T. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome / T. Hirano, M. Murakami // *Immunity*. – 2020. – Vol. 52 (5). – P. 731-733.

99. Huang, C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *The lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10223). – P. 497-506.

100. Iijima, Y. MuLBSTA score is a useful tool for predicting COVID-19 disease behavior / Y. Iijima, T. Okamoto, T. Shirai [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2021. – Vol. 27 (2). – C. 284-290.

101. Ikemura, K. Using automated machine learning to predict the mortality of patients with COVID-19: prediction model development study / K. Ikemura, E. Bellin, Y. Yagi [et al.] // *Journal of medical Internet research*. – 2021. – Vol. 23 (2). – P. e23458.

102. Jang, J. G. Prognostic accuracy of the SIRS, qSOFA, and NEWS for early detection of clinical deterioration in SARS-CoV-2 infected patients / J. G. Jang, J. Hur, K. S. Hong [et al.] // *Journal of Korean medical science*. – 2020. – Vol. 35 (25).

103. Jones, A. External validation of the 4C mortality score among COVID-19 patients admitted to hospital in Ontario, Canada: a retrospective study / A. Jones, T. Pitre, M. Junek [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11 (1). – P. 18638.

104. Jones, B. E. IL-6: a cytokine at the crossroads of autoimmunity / B. E. Jones, M. D. Maerz, J. Buckner // *Current opinion in immunology*. – 2018. – Vol. 55. – P. 9-14.

105. Kang, J. Machine learning predictive model for severe COVID-19 / J. Kang, T. Chen, H. Luo [et al.] // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2021. – Vol. 90. – P. 104737.
106. Kayashima, Y. The kallikrein–kinin system and oxidative stress / Y. Kayashima, O. Smithies, M. Kakoki // *Current opinion in nephrology and hypertension*. – 2012. – Vol. 21 (1). – P. 92-96.
107. Kessel, K. A. Modification and optimization of an established prognostic score after re-irradiation of recurrent glioma / K. A. Kessel, J. Hesse, C. Straube [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (7). – P. e0180457.
108. Kimura, A. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance / A. Kimura, T. Kishimo // *European journal of immunology*. – 2010. – Vol. 40 (7). – P. 1830-1835.
109. Kishimoto, T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine / T. Kishimoto // *Arthritis research & therapy*. – 2006. – Vol. 8. – P. 1-6.
110. Knight, S. R. ISARIC4C investigators. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score / S. R. Knight, A. Ho, R. Pius [et al.] // *Bmj*. – 2020. – Vol. 370 (10.1136).
111. Kostakis, I. The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / I. Kostakis, G. B. Smith, D. Prytherch [et al.] // *Resuscitation*. – 2021. – Vol. 159. – P. 150-157.
112. Kritas, S. K. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy / S. K. Kritas, G. Ronconi, A. L. Caraffa [et al.] // *J Biol Regul Homeost Agents*. – 2020. – Vol. 34 (1). – P. 9-14.
113. Kuba, K. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in the Pathogenesis of ARDS in COVID-19 / K. Kuba, T. Yamaguchi, J. M. Penninger // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 732690.
114. Lackie, J. A dictionary of biomedicine. – Oxford University Press, USA, 2010.

115. Le, R. Q. FDA approval summary: tocilizumab for treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome / R. Q. Le, L. Li, W. Yuan [et al.] // *The oncologist*. – 2018. – Vol. 23 (8). – P. 943-947.

116. Lebedeva, A. et al. Comprehensive Cytokine Profiling of Patients with COVID-19 Receiving Tocilizumab Therapy // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – T. 23. – C. 7937.

117. Lescure, F. X. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / F. X. Lescure, H. Honda, R. A. Fowler [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 9 (5). – P. 522-532.

118. Levi, M. Tocilizumab for severe COVID-19: A promising intervention affecting inflammation and coagulation / M. Levi // *European Journal of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 76. – P. 21-22.

119. Liang, W. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19 / W. Liang, H. Liang, L. Ou [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2020. – Vol. 180 (8). – P. 1081-1089.

120. Liu, Y. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury / Y. Liu, C. Zhang, F. Huang [et al.] // *National Science Review*. – 2020. – Vol. 7 (6). – P. 1003-1011.

121. López, A. P. Neopterin as marker of immunologic activation in viral and bacterial infections / A. P. López, A. N. Espert // *Anales espanoles de pediatria*. – 1996. – Vol. 45 (6). – P. 597-602.

122. Mahallawi, W. H. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile / W. H. Mahallawi, O. F. Khabour, Q. Zhang [et al.] // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 104. – P. 8-13.

123. Mangge, H. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease / H. Mangge, K. Becker, D. Fuchs [et al.] // *World journal of cardiology*. – 2014. – Vol. 6 (6). – C. 462.

124. McCarthy, C. G. A new storm on the horizon in COVID-19: Bradykinin-induced vascular complications / C. G. McCarthy, S. Wilczynski, C. F. Wenceslau [et al.] // *Vascular pharmacology*. – 2021. – Vol. 137. – P. 106826.

125. Mehta, P. Across Speciality Collaboration UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395 (10229). – P. 1033-1034.

126. Meijls, D. A. M. Predicting COVID-19 prognosis in the ICU remained challenging: external validation in a multinational regional cohort / D. A. Meijls, S. M. van Kuijk, L. Wynants [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2022. – Vol. 152. – P. 257-268.

127. Melmed, R. N. Serum neopterin changes in HIV-infected subjects: indicator of significant pathology, CD4 T cell changes, and the development of AIDS / R. N. Melmed, J. M. Taylor, R. Detels [et al.] // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 1989. – Vol. 2 (1). – P. 70-76.

128. Meng, L. Serum neopterin levels and their role in the prognosis of patients with ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis / L. L. Meng, L. Cao // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2021. – Vol. 92. – P. 55-60.

129. Messadi-Laribi, E. Cardioprotection and kallikrein–kinin system in acute myocardial ischaemia in mice / E. Messadi-Laribi, V. Griol-Charhbili, E. Gaies [et al.] // *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. – 2008. – Vol. 35 (4). – P. 489-493.

130. Miao, Y. Potential treatments for COVID-19 related cytokine storm-beyond corticosteroids / Y. Miao, L. Fan, J. Y. Li // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 553734.

131. Moradian, N. Cytokine release syndrome: inhibition of pro-inflammatory cytokines as a solution for reducing COVID-19 mortality / N. Moradian, M. Gouravani, M. A. Salehi [et al.] // *European cytokine network*. – 2020. – Vol. 31. – P. 81-93.

132. Moulaei, K. Comparing machine learning algorithms for predicting COVID-19 mortality / K. Moulaei, M. Shanbehzadeh, Z. Mohammadi-Taghiabad [et al.] // *BMC medical informatics and decision making*. – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 2.

133. Munblit, D. Stop COVID cohort: An observational study of 3480 patients admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for suspected coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection / D. Munblit, N. A. Nekliudov, P. Bugaeva [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73 (1). – P. 1-11.

134. Myrstad, M. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19—a prospective cohort study / M. Myrstad, H. Ihle-Hansen, A. A. Tveita [et al.] // *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine*. – 2020. – Vol. 28. – P. 1-8.

135. Nasab, M. G. SARS-CoV-2—a tough opponent for the immune system / M. G. Nasab, A. Saghazadeh, N. Rezaei // *Archives of medical research*. – 2020. – Vol. 51 (6). – P. 589-592.

136. Nguyen, Y. Applicability of the CURB-65 pneumonia severity score for outpatient treatment of COVID-19 / Y. Nguyen, F. Corre, V. Honsel [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81 (3). – P. e96-e98.

137. Nishimoto, N. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease / N. Nishimoto, K. Terao, T. Mima [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2008. – Vol. 112 (10). – P. 3959-3964.

138. Ozger, H. S. The prognostic role of neopterin in COVID-19 patients / H. S. Ozger, M. Dizbay, S. K. Corbacioglu [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol. 93 (3). – P. 1520-1525.

139. Pacileo, M. The role of neopterin in cardiovascular disease / M. Pacileo, P. Cirillo, S. De Rosa [et al.] // *Monaldi Archives for Chest Disease*. – 2007. – Vol. 68 (2).

140. Pannone, G. Lung histopathological findings in COVID-19 disease—a systematic review / G. Pannone, V. C. A. Caponio, I. S. De Stefano [et al.] // *Infectious Agents and Cancer*. – 2021. – Vol. 16 (1). – P. 34.

141. Ponthieux, F. Tocilizumab-induced unexpected increase of several inflammatory cytokines in critically ill COVID-19 patients: the anti-inflammatory side of IL-6 / F.

Ponthieux, N. Dauby, E. Maillart [et al.] // *Viral immunology*. – 2022. – Vol. 35 (1). – P. 60-70.

142. Ramos-Casals, M. Adult haemophagocytic syndrome / M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, A. López-Guillermo [et al.] // *The Lancet*. – 2014. – Vol. 383 (9927). – P. 1503-1516.

143. Reibnegger, G. Neopterin and viral infections: diagnostic potential in virally induced liver disease / G. Reibnegger, D. Fuchs, A. Hausen [et al.] // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 1989. – Vol. 43 (4). – P. 287-293.

144. Rizk, J. G. Pharmaco-immunomodulatory therapy in COVID-19 / J. G. Rizk, K. Kalantar-Zadeh, M. R. Mehra [et al.] // *Drugs*. – 2020. – Vol. 80. – P. 1267-1292.

145. Patel, S. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies / S. Patel, A. Rauf, H. Khan [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 94. – P. 317-325.

146. Pizzini, A. Diagnostic and prognostic value of inflammatory parameters including neopterin in the setting of pneumonia, COPD, and acute exacerbations / A. Pizzini, F. Lunger, A. Sahanic [et al.] // *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2017. – Vol. 14 (3). – P. 298-303.

147. Plataniás, L. C. Mechanisms of type-I-and type-II-interferon-mediated signaling / L. C. Plataniás // *Nature Reviews Immunology*. – 2005. – Vol. 5 (5). – P. 375-386.

148. Qin, C. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu [et al.] // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71 (15). – P. 762-768.

149. Ragab, D. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far / D. Ragab, H. Salah Eldin, M. Taeimah [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 551898.

150. Rees, E. M. COVID-19 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis / E. M. Rees, E. S. Nightingale, Y. Jafari [et al.] // *BMC medicine*. – 2020. – T. 18. – C. 1-22.

151. Rex, D. A. B. A comprehensive review on current understanding of bradykinin in COVID-19 and inflammatory diseases / D. A. B. Rex, N. Vaid, K. Deepak [et al.] // *Molecular Biology Reports*. – 2022. – Vol. 49 (10). – P. 9915-9927.

152. Ribeiro, L. M. Development and adaptations of the Graded Prognostic Assessment (GPA) scale: A systematic review / L. M. Ribeiro, F. F. Bomtempo, R. B. Rocha [et al.] // *Clinical & Experimental Metastasis*. – 2023. – Vol. 40 (6). – P. 445-463.

153. Robertson, J. Serum neopterin levels in relation to mild and severe COVID-19 / J. Robertson, J. M. Gostner, S. Nilsson [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2020. – Vol. 20. – P. 1-6.

154. Rostamian, A. Interleukin-6 as a potential predictor of COVID-19 disease severity in hospitalized patients and its association with clinical laboratory routine tests / A. Rostamian, T. Ghazanfari, J. Arabkheradmand [et al.] // *Immunoregulation*. – 2020. – Vol. 3 (1). – P. 29-36.

155. Ryu, G. SARS-CoV-2 infection of airway epithelial cells / G. Ryu, H. W. Shin // *Immune network*. – 2021. – Vol. 21 (1).

156. Sabri, A. Novel coronavirus disease 2019: predicting prognosis with a computed tomography-based disease severity score and clinical laboratory data / A. Sabri, A. H. Davarpanah, A. Mahdavi [et al.] // *Pol Arch Intern Med*. – 2020. – P. 629-634.

157. Saghazadeh, A. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus—a perspective / A. Saghazadeh, N. Rezaei // *Expert review of clinical immunology*. – 2020. – Vol. 16 (5). – P. 465-470.

158. Santos, R. A. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system / R. A. Santos, A. J. Ferreira, T. Verano-Braga // *J endocrinol*. – 2013. – Vol. 216 (2). – P. R1-R17.

159. Schirmer, M. The causes and consequences of variation in human cytokine production in health / M. Schirmer, V. Kumar, M. G. Netea // *Current opinion in immunology*. – 2018. – Vol. 54. – P. 50-58.

160. Shakhovska, N. A new hybrid ensemble machine-learning model for severity risk assessment and post-COVID prediction system / N. Shakhovska, V. Yakovyna, V.

Chopyak // *Mathematical Biosciences and Engineering*. – 2022. – Vol. 19 (6). – P. 6102-6123.

161. Shang, Y. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19 / Y. Shang, T. Liu, Y. Wei [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2020. – Vol. 24.

162. Shimabukuro-Vornhagen, A. Cytokine release syndrome / A. Shimabukuro-Vornhagen, P. Gödel, M. Subklewe [et al.] // *Journal for immunotherapy of cancer*. – 2018. – Vol. 6. – P. 1-14.

163. Shimizu, M. Clinical features of cytokine storm syndrome / M. Shimizu // *Cytokine storm syndrome*. – 2019. – P. 31-41.

164. Smadja, D. M. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects / D. M. Smadja, S. J. Mentzer, M. Fontenay [et al.] // *Angiogenesis*. – 2021. – Vol. 24. – P. 755-788.

165. Soto, M. Countermeasure and therapeutic: A (1–7) to treat acute respiratory distress syndrome due to COVID-19 infection / M. Soto, G. DiZerega, K. E. Rodgers // *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. – 2020. – Vol. 21 (4). – P. 1470320320972018.

166. Sousa, G. J. B. Mortality and survival of COVID-19 / G. J. B. Sousa, T. S. Garces, V. R. F. Cestari [et al.] // *Epidemiology & Infection*. – 2020. – Vol. 148. – P. e123.

167. Stein, D. S. Predicting clinical progression or death in subjects with early-stage human immunodeficiency virus (HIV) infection: a comparative analysis of quantification of HIV RNA, soluble tumor necrosis factor type II receptors, neopterin, and  $\beta$ 2-microglobulin / D. S. Stein, R. H. Lyles, N. M. Graham [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 1997. – Vol. 176 (5). – P. 1161-1167.

168. Steinberg, E. Calculated decisions: COVID-19 calculators during extreme resource-limited situations / E. Steinberg, A. Balakrishna, J. Habboushe [et al.] // *Emergency medicine practice*. – 2020. – Vol. 22 (4). – P. CD1-CD5.

169. Stollo, R. DPP4 inhibition: preventing SARS-CoV-2 infection and/or progression of COVID-19? / R. Stollo, P. Pozzilli // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. – 2020. – Vol. 36 (8). – P. e3330.

170. Su, H. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China / H. Su, M. Yang, C. Wan [et al.] // *Kidney international*. – 2020. – Vol. 98 (1). – P. 219-227.

171. Sucher, R. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies / R. Sucher, K. Schroecksnadel, G. Weiss [et al.] // *Cancer letters*. – 2010. – Vol. 287 (1). – P. 13-22.

172. Tan, C. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early / C. Tan, Y. Huang, F. Shi [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2020. – Vol. 92 (7). – P. 856-862.

173. Terrington, D. L. The role of measuring exhaled breath biomarkers in sarcoidosis: a systematic review / D. L. Terrington, C. Hayton, A. Peel [et al.] // *Journal of breath research*. – 2019. – Vol. 13(3). – P. 036015.

174. To, K. F. Tissue and cellular tropism of the coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome: an in-situ hybridization study of fatal cases / K. F. To, J. H. Tong, P. K. Chan [et al.] // *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*. – 2004. – Vol. 202 (2). – P. 157-163.

175. Toniati, P. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy / P. Toniati, S. Piva, M. Cattalini [et al.] // *Autoimmunity reviews*. – 2020. – Vol. 19 (7). – P. 102568.

176. Turgut, F. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade effects on the kidney in the elderly: benefits and limitations / F. Turgut, R. A. Balogun, E. M. Abdel-Rahman // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 5 (7). – P. 1330-1339.

177. Turner, M. D. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease / M. D. Turner, B. Nedjai, T. Hurst [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. – 2014. – Vol. 1843 (11). – P. 2563-2582.

178. Vaid, A. Machine learning to predict mortality and critical events in a cohort of patients with COVID-19 in New York City: model development and validation / A.

Vaid, S. Somani, A. J. Russak [et al.] // Journal of medical Internet research. – 2020. – Vol. 22 (11). – P. e24018.

179. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395 (10234). – P. 1417-1418.

180. Wachter, H. et al. Neopterin: biochemistry-methods-clinical application. – Walter de Gruyter, 2011.

181. Wan, S. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) / S. Wan, Q. Yi, S. Fan [et al.] // MedRxiv. – 2020.

182. Wang, K. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein / K. Wang, W. Chen, Y. Zhou [et al.] // biorxiv. – 2020. – P. 2020.03.

183. Wang, K. E. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells / K. E. Wang, W. Chen, Z. Zhang [et al.] // Signal transduction and targeted therapy. – 2020. – Vol. 5 (1). – P. 283.

184. Weaver, L. K. Weathering the storm: Improving therapeutic interventions for cytokine storm syndromes by targeting disease pathogenesis / L. K. Weaver, E. M. Behrens // Current treatment options in rheumatology. – 2017. – Vol. 3. – P. 33-48.

185. Webb, B. J. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study / B. J. Webb, I. D. Peltan, P. Jensen [et al.] // The Lancet Rheumatology. – 2020. – Vol. 2 (12). – P. e754-e763.

186. Weir, M. R. Potassium homeostasis and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors / M. R. Weir, M. Rolfe // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2010. – Vol. 5 (3). – P. 531-548.

187. Wenjun, W. The definition and risks of cytokine release syndrome-like in 11 covid-19-infected pneumonia critically ill patients: Disease characteristics and retrospective analysis / W. Wenjun, L. Xiaoqing, W. Sipei [et al.] // MedRxiv. – 2020. – P. 2020.02.26.20026989.

188. Williams, B. Evaluation of the utility of NEWS2 during the COVID-19 pandemic / B. Williams // Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 22 (6). – P. 539.

189. Xu, X. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu, M. Han, T. Li [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2020. – Vol. 117 (20). – P. 10970-10975.
190. Xu, Y. Guidelines for the diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China / Y. Xu, Y. Chen, X. Tang // Global Health & Medicine. – 2020. – Vol. 2 (2). – P. 66-72.
191. Yazdanpanah, F. The immune system and COVID-19: Friend or foe? / F. Yazdanpanah, M. R. Hamblin, N. Rezaei // Life sciences. – 2020. – Vol. 256. – P. 117900.
192. Yu, X. Angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas axis prevents pancreatic acinar cell inflammatory response via inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase/nuclear factor- $\kappa$ B pathway / X. Yu, L. Cui, F. Hou // International Journal of Molecular Medicine. – 2018. – Vol. 41 (1). – P. 409-420.
193. Zaki, H. A. The Battle of the Pneumonia Predictors: A Comprehensive Meta-Analysis Comparing the Pneumonia Severity Index (PSI) and the CURB-65 Score in Predicting Mortality and the Need for ICU Support / H. A. Zaki, B. H. Alkahlout, E. Shaban [et al.] // Cureus. – 2023. – Vol. 15 (7).
194. Zhang, C. A novel scoring system for prediction of disease severity in COVID-19 / C. Zhang, L. Qin, K. Li [et al.] // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2020. – Vol. 10. – P. 318.
195. Zhang, J. M. Cytokines, inflammation, and pain / J. M. Zhang, J. An // International anesthesiology clinics. – 2007. – Vol. 45 (2). – P. 27-37.
196. Zhang, Y. Analysis of serum cytokines in patients with severe acute respiratory syndrome / Y. Zhang, J. Li, Y. Zhan [et al.] // Infection and immunity. – 2004. – Vol. 72 (8). – P. 4410-4415.
197. Zheng, B. Serum neopterin for early assessment of severity of severe acute respiratory syndrome / B. Zheng, K. Y. Cao, C. P. Chan [et al.] // Clinical Immunology. – 2005. – Vol. 116 (1). – P. 18-26.
198. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/10338/4c-mortality-score-covid-19>  
(дата обращения: 04.06.2024).

199. URL: <https://www.mdcalc.com/calc/10303/covid-gram-critical-illness-risk-score> (дата обращения: 04.06.2024).

200. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/?%20> (дата обращения: 04.06.2024).