

Исследование маркеров воспаления и их диагностической эффективности у больных COVID-19

С. Б. Путков¹, Н. В. Давыдова¹, С. П. Казаков^{1,2}

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В проведенном исследовании изучается связь между уровнями лабораторных сывороточных маркеров воспаления и степенью тяжести у больных COVID-19.

Цель исследования. Исследовать механизмы взаимодействия маркеров воспаления и рассчитать их диагностическую эффективность у пациентов с COVID-19 при оценке степени тяжести и прогноза заболевания.

Материалы и методы. Нами проведено ретроспективное когортное исследование крови 104 больных в возрасте 20–84 лет, поступающим в стационар. Пациенты разделены на группы: 1-я группа – легкая степень ($n = 14$); 2-я группа – средняя степень ($n = 50$); 3-я группа – тяжелая степень ($n = 40$). Концентрацию прокальцитонина (ПКТ), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (IL-6), пресепсина (ПСП), проадреномедулина (MRpro-ADM), ферритина (Ф), компонентов системы комплемента C3, C4 определяли с помощью оригинальных наборов реагентов на автоматизированных системах.

Результаты. В полученных результатах первичных исследований в общей группе отмечено повышение средних значений маркеров воспаления от референсных величин. Корреляционный анализ выявил достоверные прямые средние и слабые по силе связи между маркерами воспаления. Получены пороговые значения при сравнении групп с легкой и средней степенью тяжести для MRpro-ADM, ПКТ, Ф, а в группе со средней и тяжелой степенью – для ПКТ, ПСП, СРБ и IL-6, выше которых можно говорить о переходе заболевания в среднюю и тяжелую степень заболевания соответственно.

Выводы. Определение концентрации и пороговых значений с параметрами диагностической чувствительности острофазовых маркеров воспаления служит дополнительным критерием для оценки степени тяжести заболевания, прогноза, мониторинга лечения, но не специфической диагностики, и позволяет разобраться с механизмами ответа иммунной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новая коронавирусная инфекция COVID-19, проадреномедулин, прокальцитонин, С-реактивный белок, пресепсин, интерлейкин-6, компоненты комплемента C3, C4, ферритин, прогноз заболевания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Study of inflammatory markers and their diagnostic effectiveness in patients with COVID-19 patients

S. B. Putkov¹, N. V. Davydova¹, S. P. Kazakov^{1,2}

¹Main Military Clinical Hospital n.a. academician N. N. Burdenko, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

The study examines the relationship between the levels of laboratory serum markers of inflammation and severity in patients with COVID-19.

The purpose of the study. To investigate the mechanisms of interaction of inflammatory markers and calculate their diagnostic effectiveness in patients with COVID-19 in assessing the severity and prognosis of the disease.

Materials and methods. We conducted a retrospective cohort study of the blood of 104 patients aged 20–84 years admitted to the hospital. The patients were divided into groups: group 1 – mild degree ($n = 14$); group 2 – moderate degree ($n = 50$); group 3 – severe degree ($n = 40$). The concentration of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), presepsin (PSP), proadrenomedullin (MRpro-ADM), ferritin (F), components of the complement system C3, C4 were determined using original reagent kits on automated systems.

Results. In the obtained results of primary studies in the general group, an increase in the average values of inflammatory markers from reference values was noted. Correlation analysis revealed reliable direct medium and weak connections between markers of inflammation. Threshold values were obtained when comparing groups with mild and moderate severity for MRpro-ADM, PCT, F, and in the group with moderate and severe severity for PCT, PSP, CRP and IL-6, above which we can talk about the transition of the disease to a moderate and severe degree of the disease, respectively.

Conclusions. Determination of concentration and threshold values with parameters of diagnostic sensitivity of acute-phase markers of inflammation serves as an additional criterion for assessing the severity of the disease, prognosis, monitoring of treatment, but not specific diagnosis and allows you to understand the mechanisms of the immune system response.

KEYWORDS: new coronavirus infection COVID-19, proadrenomedullin, procalcitonin, C-reactive protein, presepsin, interleukin-6, complement components C3, C4, ferritin, disease prognosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 по-прежнему является предметом изучения как в период пандемии, так и в постковидном периоде. После начала репли-

кации SARS-CoV-2 в клетках организма и дальнейшего попадания в кровоток иммунные клетки обнаруживают патоген и индуцируют иммунный ответ организма [17].

Затем наступает следующая стадия патогенеза, которая заключается в нескольких процессах: происходит гиперактивация иммунной системы (избыточная продукция провоспалительных медиаторов и цитокиновый шторм) и иммунная дисфункция, а также гибель соматических и иммунных клеток путем активации разных механизмов программируемой клеточной гибели в них [12].

Гуморальный иммунитет врожденной и адаптивной иммунной системы принимает существенное участие в первоначальном контроле над вирусной инфекцией, ее проникновением, распространением в организме [1, 17] и последующей индукцией противовирусного иммунитета путем синтеза нейтрализующих специфических антител, в том числе при вакцинации [13, 14]. Система комплемента обеспечивает комплексную защиту организма человека, а лабораторные исследования некоторых компонентов позволяют оценить степень участия в этом процессе [2, 16].

Ответ на воспаление включает в себя последовательные процессы в месте повреждения, в котором первоначальное участие и значение принимают разные медиаторы воспаления [16]. Этот ответ сопровождается изменением биосинтеза ряда молекул (паттернов), которые получили название «белки острой фазы». Одно из исследований направлено на изучение роли различных доступных и новых иммунологических маркеров воспаления в оценке тяжести и возможного неблагоприятного прогноза течения заболевания [3, 15].

Сообщалось, что повышение уровня различных маркеров воспаления, таких как прокальцитонин (ПКТ), ферритин (Ф), С-реактивный белок (СРБ) и интерлейкин-6 (IL-6), в значительной степени связано с высоким риском развития тяжелой формы COVID-19 [4]. Также получены данные, что пресепсин (ПСП) является новым биомаркером сепсиса. Несколько исследований показали, что ПСП не только полезен в диагностике сепсиса [10], но и может предсказывать тяжесть и смертность от COVID-19. Повышенный уровень ПСП может быть биомаркером при прогностической оценке пациентов с COVID-19 [4, 5].

Возможности использования в качестве дополнительного нового маркера проадреномедулина (MRpro-ADM) и ПКТ при оценке состояния тяжести и прогноза возможного исхода COVID-19 представлены нами ранее [6, 11]. Поэтому исследования более широкого спектра медиаторов воспаления у пациентов с COVID-19, оценка их диагностической эффективности (пороговых значений, чувствительности, специфичности и др.), механизмов

реализации гуморального звена врожденного иммунного ответа, основанных на исследовании корреляционных связей, представляется нами актуальной задачей клинической лабораторной диагностики и иммунологии, требующей более полного изучения и решения.

Цель исследования

Исследовать иммунные механизмы взаимодействия маркеров воспаления и рассчитать их диагностическую эффективность у пациентов с COVID-19 при оценке степени тяжести и прогноза заболевания.

Материалы и методы

Нами проведено ретроспективное когортное исследование крови 104 больных в возрасте 20–84 лет, 95 мужчин и 9 женщин, поступивших на стационарное лечение в ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко» Минобороны России с марта 2020 по февраль 2021 года (уханьский штамм). У всех обратившихся пациентов в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции подтверждено наличие РНК SARS-CoV-2.

После проведенного клинического обследования пациенты были разделены на группы: 1-я группа – легкой степени тяжести, с последующим лечением на дому ($n = 14$); 2-я группа – средней степени тяжести, нуждающиеся в лечении в условиях инфекционного отделения ($n = 50$); 3-я группа – пациенты в критическом состоянии (тяжелые), нуждающиеся в лечении в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ($n = 40$). Данные представлены в *таблице 1*.

Лабораторные исследования проводились в первые трое суток в отделении экспресс-диагностики с последующим поступлением биоматериала в отделение клинических инфекционно-иммунологических исследований центра клинических лабораторных исследований госпиталя. Концентрацию маркеров воспаления определяли в сыворотке крови с помощью оригинальных наборов реагентов на автоматизированных системах MRpro-ADM иммунохимическим методом на анализаторе Kryptor Compact (Thermo Fisher Scientific BRAHMS, Германия), ПСП иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе PATHFAST (LSI Medience, Япония), ПКТ и IL-6 иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе cobas e 411 (Roche Diagnostics, Швейцария), СРБ, компоненты системы комплемента C3 и C4 методом турбодиметрии и флуоресцентной поляризации на биохимическом анализаторе

Таблица 1
Общая характеристика больных с COVID-19 при обращении за медицинской помощью в стационар

Показатель, характеристика лабораторных данных		Количество, n	Среднее значение (стандартное отклонение, SD)	Процент
Возраст, лет		104	54,3 ($\pm 14,5$)	100
Соотношение: мужчины/женщины		95/9	–	92/8
ПЦР-подтвержденный SARS-CoV-2		104	–	100
Степень тяжести	Легкая, n (%)	14	–	14
	Средняя, n (%)	50	–	48
	Тяжелая, n (%)	40	–	38

Таблица 2
Исходные биомаркеры воспаления у больных с COVID-19 при обращении за медицинской помощью в госпиталь

Показатель, референсный интервал, единицы измерения	Количество, n	Среднее значение (стандартное отклонение, SD)	Максимум-минимум
Проадреномедулин (0,00–0,55 нмоль/л)	88	0,60 (±0,31)	0,04–2,26
Пресепсин (0–337 пг/мл)	98	377,8 (±485,7)	67–3523
Прокальцитонин (0,00–0,48 нг/мл)	104	1,490 (±10,546)	0,02–102,00
С-реактивный белок (0–5 мг/л)	104	42,2 (±58,6)	0,1–335,2
Интерлейкин-6 (0,0–7,0 пг/мл)	100	158,3 (±662,1)	0,28–3523,00
Комплемент С3 (0,9–1,8 г/л)	78	1,37 (±0,27)	0,76–2,20
Комплемент С4 (0,1–0,4 г/л)	78	0,32 (±0,12)	0,04–0,80
Ферритин (20–200 мкг/л)	88	239 (±351)	4–3340

Таблица 3
Корреляционный анализ между содержанием MRpro-ADM, ПСП, ПКТ, СРБ, IL-6, С3, С4 и Ф в сыворотке у больных с COVID-19 (n = 104)

Показатель	Корреляция	MRproADM	ПСП	ПКТ	СРБ	IL-6	С3	С4	Ф
MRpro-ADM	r	1,000	0,357**	0,631**	0,597**	0,175	0,094	0,285*	0,355**
	p		0,001	0,000	0,000	0,105	0,416	0,012	0,001
	n	88	87	88	88	87	77	77	83
ПСП	r	0,357**	1,000	0,488**	0,616**	0,466**	0,132	0,024	0,054
	p	0,001		0,000	0,000	0,000	0,254	0,833	0,623
	n	87	98	98	98	94	77	77	86
ПКТ	r	0,631**	0,488**	1,000	0,616**	0,340**	0,109	0,150	0,400**
	p	0,000	0,000		0,000	0,001	0,344	0,190	0,000
	n	88	98	104	104	100	78	78	88
СРБ	r	0,597**	0,616**	0,616**	1,000	0,479**	0,335**	0,275*	0,276**
	p	0,000	0,000	0,000		0,000	0,003	0,015	0,009
	n	88	98	104	104	100	78	78	88
IL-6	r	0,175	0,466**	0,340**	0,479**	1,000	0,006	0,003	0,175
	p	0,105	0,000	0,001	0,000		0,957	0,978	0,107
	n	87	94	100	100	100	78	78	86
С3	r	0,094	0,132	0,109	0,335**	0,006	1,000	0,685**	0,101
	p	0,416	0,254	0,344	0,003	0,957		0,000	0,390
	n	77	77	78	78	78	78	78	75
С4	r	0,285*	0,024	0,150	0,275*	0,003	0,685**	1,000	0,255*
	p	0,012	0,833	0,190	0,015	0,978	0,000		0,027
	n	77	77	78	78	78	78	78	75
Ф	r	0,355**	0,054	0,400**	0,276**	0,175	0,101	0,255*	1,000
	p	0,001	0,623	0,000	0,009	0,107	0,390	0,027	
	n	83	86	88	88	86	75	75	88

cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, Швейцария), Ф иммунохимическим методом на анализаторе cobas c 501 (Roche Diagnostics, Швейцария).

Для представления результатов лабораторных исследований создавали электронные таблицы с первичными данными в программе Microsoft Excel для последующего экспорта данных и их статистического анализа в программе IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM, США) [7]. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрический критерий U Манна – Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена *r*. Дискриминационную способность и достоверность прогностических возможностей факторов риска развития неблагоприятного прогноза и исхода заболевания оценивали с помощью ROC-анализа (receiver operating characteristic).

Результаты

В полученных первичных результатах обращает на себя внимание повышение средних значений от референсных величин: MRpro-ADM – 0,60 (±0,31) нмоль/л, ПСП – 377,8 (±485,7) пг/мл, ПКТ – 1,49 (±10,546) нг/мл, СРБ – 42,28 (±58,6) мг/л, IL-6 – 158,37 (±662,1) пг/мл, Ф – 239 (±351) мкг/л, за исключением компонентов системы комплемента С3 – 1,37 (±0,27) г/л и С4 – 0,32 (±0,12) г/л.

Провели корреляционный анализ исследуемых маркеров воспаления с помощью определения коэффициента ранговой корреляции R Спирмена [8]. Результаты представлены в таблице 3.

Выявлены положительные прямые корреляционные связи практически между всеми маркерами воспаления в исследуемой группе. Статистически достоверно значимо у показателей на уровне зависимости средней силы MRpro-ADM и ПКТ ($r = 0,631$; $p > 0,0001$), MRpro-ADM и СРБ

Таблица 4
Исследование маркеров острой фазы воспаления в сыворотке у больных COVID-19 с различной степенью тяжести заболевания (n = 104)

Показатели, референсный интервал, единицы измерения	Степень тяжести заболевания			Достоверность
	Легкая, n = 14 Среднее значение (стандартное отклонение, SD)	Средняя, n = 50 Среднее значение (стандартное отклонение, SD)	Тяжелая, n = 40 Среднее значение (стандартное отклонение, SD)	
Проадреномедуллин (0,00–0,55 нмоль/л)	0,340 ± 0,078	0,608 ± 0,267	0,741 ± 0,409	p > 0,0001* p = 0,0010** p = 0,0770***
Пресепсин (0–337 пг/мл)	309,42 ± 227,60	241,15 ± 239,60	596,6 ± 703,0	p = 0,2090* p = 0,1400** p > 0,0001***
Прокальцитонин (0,00–0,48 нг/мл)	0,032 ± 0,010	0,172 ± 0,417	3,648 ± 16,904	p = 0,0030* p > 0,0001** p = 0,0020***
С-реактивный белок (0–5 мг/л)	4,38 ± 5,26	30,31 ± 42,54	70,52 ± 72,76	p = 0,0780* p > 0,0001** p > 0,0001***
Интерлейкин-6 (0,0–7,0 пг/мл)	5,89 ± 2,37	160,38 ± 880,17	214,87 ± 378,38	p = 0,5000* p = 0,0080** p > 0,0001***
Комплемент С3 (0,9–1,8 г/л)	1,39 ± 0,14	1,36 ± 0,33	1,372 ± 0,169	p = 0,2070* p = 0,8420** p = 0,5380***
Комплемент С4 (0,1–0,4 г/л)	0,300 ± 0,048	0,33 ± 0,12	0,328 ± 0,173	p = 0,3110* p = 0,9210** p = 0,7960***
Ферритин (20–200 мкг/л)	121,64 ± 86,76	217,88 ± 105,11	347,92 ± 632,94	p = 0,0010* p = 0,1120** p = 0,6680***

Примечание: * – U-критерии Манна – Уитни для выявления достоверности показателей в группе между легкой и средней степенью тяжести течения заболевания; ** – U-критерии Манна – Уитни для выявления достоверности показателей в группе между легкой и тяжелой степенью тяжести течения заболевания; *** – U-критерии Манна – Уитни для выявления достоверности показателей в группе между средней и тяжелой степенью тяжести течения заболевания.

($r = 0,597$; $p > 0,0001$), СРБ и ПКТ ($r = 0,616$; $p > 0,0001$), СРБ и ПСП ($r = 0,616$; $p > 0,0001$), С3 и С4 ($r = 0,685$; $p > 0,0001$). Выявлены достоверные слабые корреляционные связи между ПСП и MRpro-ADM ($r = 0,357$; $p = 0,0010$), Ф и MRpro-ADM ($r = 0,357$; $p = 0,0010$), С4 и MRpro-ADM ($r = 0,285$; $p = 0,0120$), ПСП и ПКТ ($r = 0,488$; $p > 0,0001$), ПСП и IL-6 ($r = 0,466$; $p > 0,0001$), СРБ и IL-6 ($r = 0,479$; $p > 0,0001$), ПКТ и IL-6 ($r = 0,340$; $p > 0,0001$), ПКТ и Ф ($r = 0,400$; $p > 0,0001$), С3 и СРБ ($r = 0,335$; $p = 0,0030$), Ф и СРБ ($r = 0,276$; $p = 0,0090$), С4 и Ф ($r = 0,255$; $p = 0,0270$), С4 и СРБ ($r = 0,275$; $p = 0,0150$). Как показал корреляционный анализ, исходные уровни MRpro-ADM, ПКТ, СРБ, ПСП, С3 и С4 наиболее значимы, что обусловлено активацией острых

фазовых белков и развитием системной воспалительной реакции с вовлечением повреждения внутренних органов, осложненным возможным последующим присоединением бактериальной инфекции.

В таблице 4 при разделении на группы по степеням тяжести заболевания обращает на себя внимание, что показатели средних значений концентрации маркеров острой фазы воспаления в группе с легкой степенью тяжести не выходят за референсные значения. В группе со средней степенью повышены показатели MRpro-ADM, ПКТ, СРБ, IL-6 и Ф, а при тяжелой степени в дополнение к вышеперечисленным маркерам воспаления был повышен ПСП.

На следующем этапе исследования проведена оцен-

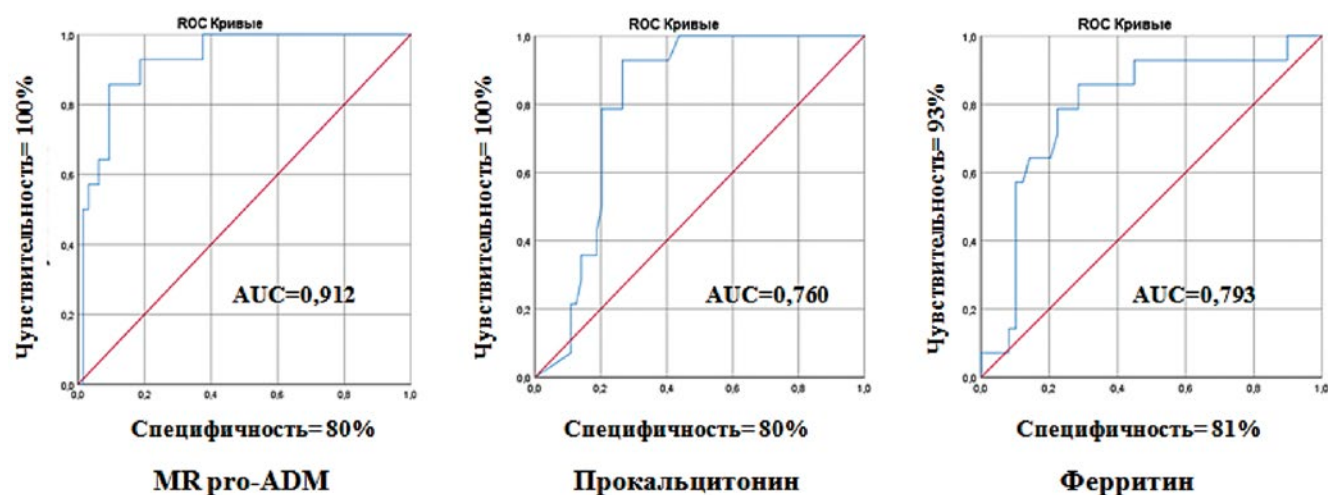


Рисунок 1. Графическое представление достоверно значимых биомаркеров MRpro-ADM, ПКТ и Ф у больных COVID-19.

Таблица 5
Результаты диагностической эффективности MRpro-ADM, ПКТ и Ф, по данным ROC-анализа, при прогнозировании от легкой к средней степени тяжести у больных COVID-19

Показатели	Достоверность р	Пороговое значение (cut-off)	Область под кривой AUC	95%-ный доверительный интервал	Ч, %	С, %
MRpro-ADM	> 0,0001	0,786	0,912	0,836–0,988	100	80
ПКТ	0,0030	0,102	0,760	0,646–0,874	100	80
Ф	0,0010	325,500	0,793	0,656–0,930	93	81
ПСП	0,3150	453,000	0,412	0,231–0,592	85	89
СРБ	0,0550	59,700	0,080	0,539–0,797	100	81
IL-6	0,5150	34,490	0,443	0,310–0,576	100	81
СЗ	0,1860	1,680	0,383	0,237–0,530	100	81
С4	0,4080	0,433	0,573	0,435–0,711	100	81

ка достоверностей отличий концентрации маркеров гуморального звена врожденного иммунитета в зависимости от степени тяжести заболевания COVID-19. Выявлены достоверные отличия при сравнении группы больных с легкой (л) степенью и средней (с) степенью тяжести MRpro-ADM (л) = $0,340 \pm 0,078$ и MRpro-ADM (с) = $0,608 \pm 0,267$ нмоль/л ($p > 0,0001$), ПКТ (л) = $0,032 \pm 0,017$ и ПКТ (с) = $0,172 \pm 0,417$ нг/мл ($p = 0,0030$), Ф (л) = $121,64 \pm 86,76$ и Ф (с) = $121,64 \pm 86,76$ мкг/л ($p = 0,0010$). В группах сравнения между легкой и тяжелой (т) степенью MRpro-ADM (л) = $0,340 \pm 0,078$ и MRpro-ADM (т) = $0,741 \pm 0,409$ нмоль/л ($p = 0,0010$), ПКТ (л) = $0,032 \pm 0,017$ и ПКТ (т) = $3,648 \pm 16,904$ нг/мл ($p > 0,0001$), СРБ (л) = $4,38 \pm 5,26$ и СРБ (т) = $70,52 \pm 72,76$ мг/л ($p > 0,0001$), IL-6 (л) = $5,89 \pm 2,37$ и IL-6 (т) = $214,87 \pm 378,38$ пг/мл ($p = 0,008$). При сравнении групп со средней и тяжелой степенью достоверные отличия в показателях ПСП (с) = $241,15 \pm 239,6$ и ПСП (т) = $596,6 \pm 703$ пг/мл ($p > 0,0001$), СРБ (с) = $30,31 \pm 42,54$ и СРБ (т) = $70,52 \pm 72,76$ мг/л ($p > 0,0001$), IL-6 (с) = $160,38 \pm 880,17$ и IL-6 (т) = $214,87 \pm 378,38$ пг/мл ($p > 0,0001$).

Провели определение диагностической эффективности с использованием ROC-анализа, который позволил получить пороговые значения медиаторов воспаления в сравниваемых группах. Соответственно показана чувствительность и специфичность, вычислена площадь под кривой (AUC) для оценки точности сравниваемых показателей пороговых значений при различных степенях тяжести заболеваний. Результаты представлены на рисунке 1.

В таблице 5 в полученных статистически значимых результатах

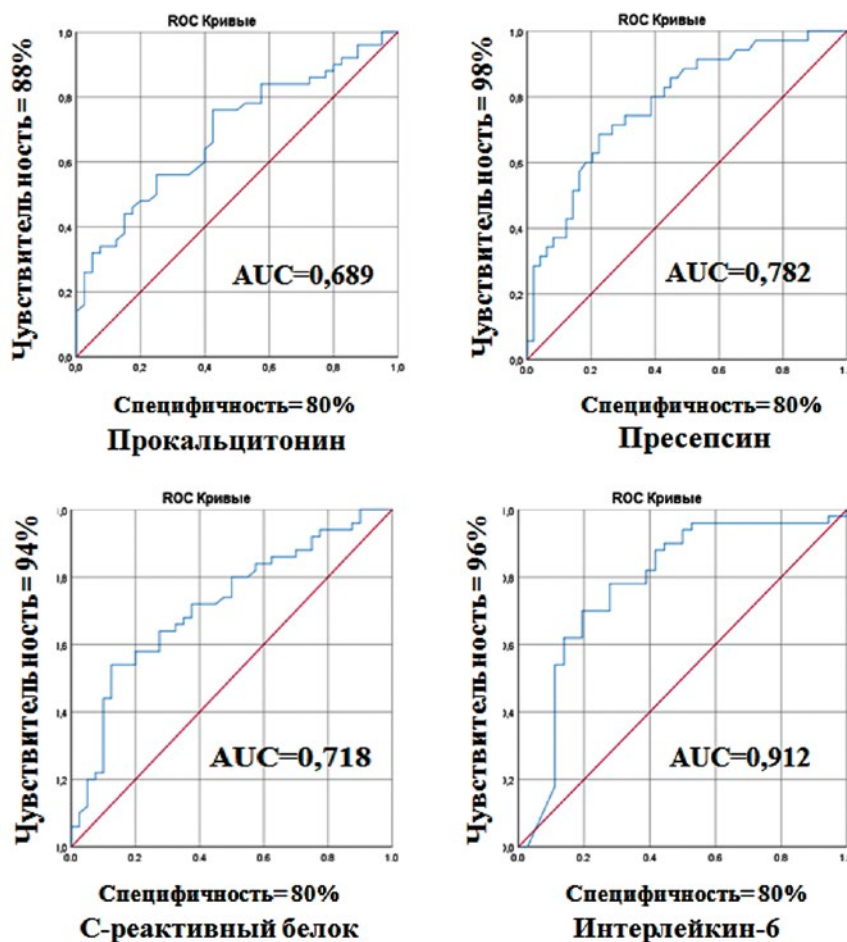


Рисунок 2. Графическое представление достоверно значимых биомаркеров ПКТ, ПСП, СРБ и IL-6 у больных COVID-19.

сравнения двух групп с легкой и средней степенью тяжести показаны пороговые значения концентрации белков острой фазы. Для MRpro-ADM показатель был более 0,786 нмоль/л (чувствительность – 100 %, специфичность – 80 %, точность метода – 91,2 %); для ПКТ – выше 0,102 нг/мл (чувствительность – 100 %, специфичность – 80 %, точность метода – 76,0 %); для Ф – выше 325,5 мкг/л (чувствительность – 93 %, специфичность – 81 %, точность метода – 79,3 %), что может свидетельствовать о переходе заболевания в среднюю степень.

На рисунке 2 графически представлено сравнение групп пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести для выявления пороговых значений медиаторов воспаления.

В таблице 6 показаны статистически значимые результаты поро-

Таблица 6

Результаты диагностической эффективности ПКТ, ПСП, СРБ и IL-6, по данным ROC-анализа, при прогнозировании от средней к тяжелой степени тяжести у больных COVID-19

Показатели	Достоверность <i>p</i>	Пороговое значение (cut-off)	Область под кривой AUC	95%-ный доверительный интервал	Ч, %	С, %
ПКТ	0,0020	0,185	0,689	0,581–0,798	88	80
ПСП	> 0,0001	916,500	0,782	0,683–0,881	98	80
СРБ	> 0,0001	117,200	0,718	0,611–0,824	94	80
IL-6	> 0,0001	311,700	0,780	0,672–0,887	96	80
MRpro-ADM	0,0770	0,916	0,628	0,491–0,764	93	80
С3	0,5380	1,680	0,551	0,403–0,698	80	100
С4	0,7960	0,456	0,479	0,307–0,650	84	80
Ф	0,6680	325,500	0,531	0,385–0,677	80	80

вых значений между группой пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести. Так, концентрация для ПКТ – более 0,185 нг/мл (чувствительность – 88 %, специфичность – 80 %, точность метода – 68,9 %); для ПСП – выше 916,5 пг/мл (чувствительность – 98 %, специфичность – 80 %, точность метода – 78,2 %); для СРБ – выше 117,2 мг/л (чувствительность – 94 %, специфичность – 80 %, точность метода – 71,8 %) и для IL-6 – выше 311,7 пг/мл (чувствительность – 96 %, специфичность – 80 %, точность метода – 78,0 %), что свидетельствует о переходе заболевания в критическую (тяжелую) стадию.

Обсуждение

Пусковым механизмом развития патогенеза при коронавирусной инфекции является специфическое взаимодействие вируса с соматическими клетками посредством большого количества специфических рецепторов. После начала репликации *SARS-CoV-2* в клетках организма и дальнейшего попадания в кровоток иммунокомпетентные клетки врожденной иммунной системы обнаруживают и связывают патоген и индуцируют адаптивный иммунный ответ организма. Компоненты комплемента участвуют в механизмах защиты организма, связывая паттерны вируса, и фагоцитируются клетками врожденной иммунной системы. Выработка эффекторов воспаления, про- и противовоспалительных медиаторов в ответ на проникновение вирусов является индивидуальной характеристикой взаимоотношения «вирус – организм». В нашем исследовании полученные данные позволяют сделать вывод, что у заболевших, независимо от степени тяжести, не отмечается в изучаемых компонентах комплемента существенных изменений, выраженных в их потреблении или увеличении их продукции, что может косвенно говорить о незначительном влиянии и участии системы комплемента в иммунных механизмах защиты при COVID-19.

После индукции воспаления возрастает уровень острофазовых белков. В нашем исследовании достоверно значимыми показали уровни СРБ, ПКТ, ПСП, MRpro-ADM и Ф. СРБ – основной биомаркер воспаления, его концентрация возрастает в первые часы после воспаления в несколько раз. Он является неспецифическим

маркером, но не может быть использован для прогнозирования инфекции в преคลินิกической фазе заболевания. Исследование показало, что уровень СРБ возрастает при среднем и тяжелом течении заболевания. Таким образом, повышенный уровень СРБ при поступлении в стационар пациентов с COVID-19 может свидетельствовать об активации иммунных механизмов при воспалении, так и сам по себе способствовать дальнейшему поддержанию этого процесса. Исходные пороговые значения MRpro-ADM 0,786 нмоль/л, ПКТ 0,102 нг/мл позволяют значительно увеличить специфичность и чувствительность в прогнозировании перехода от легкой к средней степени заболевания и выделять пациентов, к которым надо проявлять настороженность.

У заболевших выявлена значительная секреция большого количества провоспалительного цитокина IL-6 со средним уровнем 158,3 пг/мл, что является одним из ярких лабораторных признаков чрезмерной активации иммунной системы и развития цитокинового шторма как механизма гиперактивации иммунной системы и возможного ее дисбаланса. Определено с высоким уровнем достоверности пороговое значение IL-6 – 311,7 пг/мл, что может на ранней стадии охарактеризовать прогноз развития заболевания и выявить критического тяжелого пациента. Дальнейшее увеличение провоспалительного цитокина (IL-6) может свидетельствовать о развитии более обширного поражения органов и систем организма, в ответ на которое гиперактивируется иммунная система, что усугубляет системную воспалительную реакцию. Дисфункция иммунной системы приводит к неконтролируемому развитию патологического процесса и способствует дальнейшему развитию острого респираторного дистресс-синдрома с риском развития летального исхода [9].

Заключение

Полученные данные демонстрируют, что новая коронавирусная инфекция, вызванная штаммом вируса *SARS-CoV-2*, может рассматриваться как системная воспалительная реакция с гиперактивацией иммунной системы, которая вследствие развивающегося дисбаланса в иммунной системе приводит к дальнейшему усугублению состояния пациентов с COVID-19 и расширению

зоны поражения с дальнейшим вовлечением внутренних органов и систем организма.

Определение концентрации острофазовых маркеров воспаления служит дополнительным критерием для оценки степени тяжести заболевания, его прогноза, мониторинга эффективности лечения, но не специфической этиологической диагностики данного заболевания.

Список литературы/References

1. Stoermer K.A. and Morrison T.E. Complement and viral pathogenesis. *Virology*. 2011. Vol. 411. P. 362–373. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.12.045>
2. Dunkelberger J.R., Song W.C. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res*. 2010. Vol. 20. P. 34–50. <https://doi.org/10.1038/cr.2009.139>
3. Гудима Г.О., Хаитов Р.М., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции. *Иммунология*. 2021. Т. 42, № 3. P. 198–210. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>
4. Gudima G.O., Khaitov R.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Molecular immunological aspects of diagnosis, prevention and treatment of coronavirus infection. *Immunology*. 2021. V. 42, No. 3. P. 198–210. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210>
5. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 96. P. 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055>
6. Вельков В.В. Пресепсин – эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2016. Том 64, № 1. С. 4–21. <https://yadi.sk/i/u7be3JxeqNSCx>
7. Velkov V.V. Presepsin is an effective biological marker for diagnosing sepsis and monitoring systemic infections. *Health. Medical Ecology. The Science*. 2016. Volume 64, No. 1. P. 4–21. <https://yadi.sk/i/u7be3JxeqNSCx>
8. Казаков С.П., Путьков С.Б., Мудров В.П. с соавт. Значение системных маркеров воспаления в оценке степени тяжести пациентов COVID-19. *Лабораторная медицина*. 2022. № 13. С. 7–14. <https://doi.org/10.58953/15621790.2022.13.7>
9. Kazakov S.P., Putkov S.B., Mudrov V.P. et al. The importance of systemic markers of inflammation in assessing the severity of COVID-19 patients. *Laboratory Medicine*. 2022. No. 13. Pp. 7–14. <https://doi.org/10.58953/15621790.2022.13.7>
10. <http://www.sps-step-by-step.net>
11. Гризбовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. *Наука и здравоохранение*. 2017. № 1. С. 7–36. <https://doi.org/10.34689/sh.2017.19.1.001>
12. Grizbovskiy A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Correlation analysis of data using Statistica and SPSS software. *Science and Health*. 2017. No. 1. P. 7–36. <https://doi.org/10.34689/sh.2017.19.1.001>
13. Абатуров А.Е., Агафонов Е.А., Кривуша Е.Л., Никулина А.А. Патогенез COVID-19. *Здоровье ребенка*. 2020; 15 (2): 133–144. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>
14. Abaturov A.E., Agafonova E.A., Krivusha E.L., Nikulina A.A. Pathogenesis of COVID-19. *Child's Health*. 2020; 15 (2): 133–144. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.15.2.2020.200598>
15. Путьков С.Б., Акимова С.В., Эсауленко Н.Б. с соавт. Исследование иммунологических и микробиологических показателей у пациентов ОРВИ с сепсисом и септическим шоком в многопрофильном стационаре. В книге: *Материалы научно-практических конференций в рамках V Российского конгресса лабораторной медицины (PKAM 2019)*. сборник тезисов. 2019. С. 45–46. Putkov S.B., Akimova S.V., Esaulenko N.B. et al. Study of immunological and

microbiological parameters in ICU patients with sepsis and septic shock in a multi-disciplinary hospital. In the book: *Materials of scientific and practical conferences within the framework of the V Russian Congress of Laboratory Medicine (RCLM 2019)*. collection of abstracts. 2019. P. 45–46.

16. Путьков С.Б., Давыдова Н.В., Гузеева О.Е., Казаков С.П. Пороговые значения исходных лабораторных маркеров в оценке прогноза степени тяжести течения и исхода COVID-19. В книге: *Материалы научно-практических конференций в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (PKAM 2021)*. Сборник тезисов. Москва. 2021. С. 168. Putkov S.B., Davydova N.V., Guzeeva O.E., Kazakov S.P. Threshold values of initial laboratory markers in assessing the prognosis of the severity and outcome of COVID-19. In the book: *Materials of scientific and practical conferences within the framework of the VII Russian Congress of Laboratory Medicine (RCLM 2021)*. Collection of abstracts. Moscow. 2021. P. 168.
17. Игнатьева Е.В., Зинченко А.В., Казаков С.П., Рукавицын О.А. Особенности состояния клеточного иммунитета у пациентов с заболеваниями крови, перенесших COVID-19. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2022. Т. 8, № 2. С. 110–121. <https://doi.org/10.34883/pi.2022.8.2.011>
18. Ignatieva E.V., Zinchenko A.V., Kazakov S.P., Rukavitsyn O.A. Features of the state of cellular immunity in patients with blood diseases who have had COVID-19. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2022. V. 8, No. 2. P. 110–121. <https://doi.org/10.34883/pi.2022.8.2.011>
19. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В., Путьков С.Б. Оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации («КовиВак»). *Медицинский алфавит*. 2022; № 6. С. 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-18-24>
20. Kazakov S.P., Reshetnyak D.V., Davydova N.V., Putkov S.B. Evaluation of the effectiveness of the humoral immune response after vaccination with CoviVac. *Medical Alphabet*. 2022; No. 6. P. 18–24. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-6-18-24>
21. Казаков С.П., Решетняк Д.В., Давыдова Н.В. с соавт. Анализ и сравнительная оценка эффективности гуморального иммунного ответа после вакцинации «СПУТНИК V» с использованием различных наборов реагентов. *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 3. С. 469–480. <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-VRK-1977>
22. Kazakov S.P., Reshetnyak D.V., Davydova N.V. et al. Analysis and comparative assessment of the effectiveness of the humoral immune response after SPUTNIK V vaccination using various sets of reagents. *Infection and immunity*. 2023. T. 13. No. 3. P. 469–480. <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-VRK-1977>
23. Соколов А.А., Костюченко А.Л., Казаков С.П. Острый эндотоксикоз. Учебное пособие. 2-е изд., переработанное и дополненное. СПб.: Издательство ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 2017. 76 с. Sokolov A.A., Kostyuchenko A.L., Kazakov S.P. Acute endotoxemia. Tutorial. 2nd ed. revised and expanded. SPb.: Publishing house of North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health. 2017. 76 p.
24. Клиническая лабораторная диагностика. Учебник, в 2 томах. Под ред. проф. В.В. Долюго. М.: ООО «Лабдиаг». 2018. Том 2. 624 с. Clinical laboratory diagnostics. Textbook, in 2 volumes. Under. ed. prof. V.V. Dolgova. M.: Labdiag LLC. 2018. Vol. 2. 624 pp.
25. Казаков С.П., Алимбарова Л.М., Чиркова Е.Ю. с соавт. Изучение эффективности тест-систем на основе иммунохимического метода для определения специфических антител классов IgM, IgG к коронавирусу SARS-CoV-2. *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13, № 1. Приложение 1. С. 53–54. Kazakov S.P., Alimbarova L.M., Chirkova E.Yu. et al. Studying the effectiveness of test systems based on the immunochimical method for determining specific antibodies of the IgM and IgG classes to the SARS-CoV-2 coronavirus. *Journal of Infectology*. 2021. V. 13. No. 1. Appendix 1. P. 53–54.

Статья поступила / Received 14.09.23

Получена после рецензирования / Revised 18.09.23

Принята в печать / Accepted 20.09.23

Сведения об авторах

Путьков Станислав Борисович, зав. отделением клинических инфекционно-иммунологических исследований, врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории центра клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: gvkg.cld@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0542-4278

Давыдова Наталья Вячеславовна, врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории отделения клинических и инфекционно-иммунологических исследований центра клинической лабораторной диагностики¹. E-mail: nataliya-davydov@list.ru. SPIN: 7353-7592; ORCID: 0000-0003-2982-2182

Казаков Сергей Петрович, д.м.н., президент Российской ассоциации медицинской лабораторной диагностики (РАМЛАД), начальник центра клинической лабораторной диагностики – главный лаборант¹, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом лабораторной иммунологии Академического образовательного центра транслайционной и фундаментальной медицины². E-mail: gvkg.cld@mail.ru. РИНЦ: 5560-3931. WoSResearcher: C-6644-2018. ORCID: 0000-0001-6528-1059

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Путьков Станислав Борисович. E-mail: gvkg.cld@mail.ru

About authors

Putkov Stanislav B., head of Dept, doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of superior expert category at Dept of Clinical and Infectious-Immunological Research of Centre for Clinical Laboratory Diagnostics¹. E-mail: gvkg.cld@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0542-4278

Davydova Nataliya V., doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of superior expert category at Dept of Clinical and Infectious-Immunological Research of Centre for Clinical Laboratory Diagnostics¹. E-mail: nataliya-davydov@list.ru. SPIN: 7353-7592; ORCID: 0000-0003-2982-2182

Kazakov Sergei P., DM Sci (habil.), president of Russian Association of Medical Laboratory Diagnostics, doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of superior expert category, head of Centre for Clinical Laboratory Diagnostics¹, professor at Dept of Clinical Laboratory Diagnostics with course of laboratory immunology of Academic educational centre of fundamental and translation medicine². E-mail: gvkg.cld@mail.ru. SPIN: 5560-3931. WoSResearcher: C-6644-2018. ORCID: 0000-0001-6528-1059

¹Main Military Clinical Hospital n.a. academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Putkov Stanislav B. E-mail: gvkg.cld@mail.ru

Для цитирования: Путьков С.Б., Давыдова Н.В., Казаков С.П. Исследование маркеров воспаления и их диагностической эффективности у больных COVID 19. *Медицинский алфавит*. 2023; (23): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-11-17>

For citation: Putkov S.B., Davydova N.V., Kazakov S.P. Study of inflammatory markers and their diagnostic effectiveness in patients with COVID 19 patients. *Medical alphabet*. 2023; (23): 11–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-23-11-17>