

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА АКТИВАЦИИ МАКРОФАГОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ IL-6 У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-CoV-2



С.А. Перепелица^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, г. Калининград, Россия

² НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва, Россия

Резюме. *Введение.* Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, остается главной проблемой, на изучение которой направлены все усилия мирового научного сообщества. Накоплен большой клинический материал, позволяющий более эффективно проводить лечение пациентов, но еще существуют не решенные вопросы патогенеза развития и течения заболевания. *Материалы и методы.* В исследование включено 163 пациента, поступивших в инфекционный стационар с установленным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2». При поступлении всем больным в сыворотке крови определялся уровень IL-6. В зависимости от его величины проведено разделение на три группы: А — 55 пациентов, у которых в сыворотке крови определялась концентрация IL-6 — менее 5,0 пг/мл. Средний возраст в группе составлял 57,3±14,9 лет, индекс массы тела (ИМТ) — 28,2±5,6 кг/м²; В — 52 пациента, у которых уровень IL-6 в сыворотке крови находился в диапазоне 5–49 пг/мл. Средний возраст в группе составлял 60,8±11,8 лет, ИМТ — 29,6±5,5 кг/м²; С — 56 пациентов, у которых уровень IL-6 в сыворотке крови находился в диапазоне 50–300 пг/мл. Средний возраст в группе составлял 62,5±15,6 лет, ИМТ — 28,8±5,6 кг/м². Пациентам при поступлении в сыворотке крови определяли IL-6, IL-8, а С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) определяли также на 3, 7 сутки. *Результаты.* Минимальной продукции IL-6, в диапазоне 0,1–5 пг/мл, соответствуют минимальные изменения IL-8, СРБ, а продукция ферритина и ЛДГ находится в интервале физиологических значений. Умеренная цитокинемия — IL-6 находится в диапазоне 5–49 пг/мл — ассоциирована с повышенным ферритином и ЛДГ без тенденции к снижению к окончанию лечения. Значительная цитокинемия — уровень IL-6 находится в диапазоне 50–300 пг/мл — ассоциирована с гиперферритинемией и повышением ЛДГ. Течение новой коронавирусной инфекции у этих пациентов характеризуется повышением ферритина к 3-м суткам лечения, стабильно высоким уровнем ЛДГ, без существенной тенденции к снижению исследуемых маркеров к окончанию лечения. *Заключение.* Риск развития синдрома активации макрофагов отсутствует при уровне IL-6 в сыворотке крови менее 5 пг/мл, ферритин и ЛДГ находятся в диапазоне физиологических значений, ОДН отсутствует или имеются признаки ОДН I степени. Для умеренного синдрома активации макрофагов характерны повышение IL-6 в диапазоне от 5

Адрес для переписки:

Перепелица Светлана Александровна
236041, Россия, г. Калининград, ул. А. Невского, 14,
ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет
имени Иммануила Канта.
Тел.: 8 (4012) 46-15-30.
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Contacts:

Svetlana A. Perepelitsa
236041, Russian Federation, Kaliningrad, A. Nevskiy str., 14,
Immanuel Kant Baltic Federal University.
Phone: +7 (4012) 46-15-30.
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Для цитирования:

Перепелица С.А. Диагностика синдрома активации макрофагов в зависимости от исходного уровня IL-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 4. С. 677–687. doi: 10.15789/2220-7619-DOM-1905

Citation:

Perepelitsa S.A. Diagnostics of macrophage activation syndrome, depending on IL-6 initial level in patients with a novel coronavirus infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2022, vol. 12, no. 4, pp. 677–687. doi: 10.15789/2220-7619-DOM-1905

до 49 пг/мл, умеренное повышение ЛДГ и ферритина, наличие признаков ОДН I–II степени. Выраженные признаки диагностируются при уровне IL-6 в сыворотке крови более 50 пг/мл и сопровождаются значительным повышением ЛДГ и ферритина, признаками ОДН II–III степени.

Ключевые слова: коронавирус, интерлейкины, воспалительный ответ, ферритин, пневмония, дыхательная недостаточность, селезенка, микроспленения.

DIAGNOSTICS OF MACROPHAGE ACTIVATION SYNDROME, DEPENDING ON IL-6 INITIAL LEVEL IN PATIENTS WITH A NOVEL CORONAVIRUS INFECTION

Perepelitsa S.A.^{a,b}

^a Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

^b V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Introduction. The novel coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 remains the main problem, which is being studied by all the efforts of the global scientific community. Large clinical recourse has been accumulated that allows to conduct more effective treatment of patients, but there are still unresolved issues on the pathogenesis for development and course of the disease. **Materials and methods.** The study included 163 patients admitted to the infectious diseases hospital diagnosed with “Novel coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2”. Upon admission, all patient serum samples were quantified for IL-6 level that allowed to stratify patients into three groups: A — 55 patients with IL-6 below 5.0 pg/ml. The mean age in the group was 57.3±14.9 years, body mass index (BMI) was 28.2±5.6 kg/m²; C — 52 patients whose serum IL-6 level was in the range of 5–49 pg/ml. The average age in the group was 60.8±11.8 years, BMI — 29.6±5.5 kg/m²; C — 56 patients in whom the level of IL-6 in the blood serum ranged within 50–300 pg/ml. The average age in the group was 62.5±15.6 years, BMI — 28.8±5.6 kg/m². Patients at admission were analysed for serum level of IL-6, IL-8, and C-reactive protein (CRP), ferritin, lactate dehydrogenase (LDH) were also determined on day 3 and 7. **Results.** The minimum production of IL-6 within the range of 0.1–5 pg/ml, corresponds to the minimum changes in IL-8, CRP, and ferritin as well as LDH that was within the range of physiological values. Moderate cytokinemia, IL-6 is within the range of 5–49 pg/ml was associated with elevated ferritin and LDH not tending to decline by the end of treatment. Significant cytokinemia, the level of IL-6 within the range of 50–300 pg/ml was associated with hyperferritinemia and increased LDH. The course of COVID-19 in such patients is characterized by increased ferritin by day 3 of treatment, consistently high level of LDH, without a significant trend towards a decline in the studied markers by the end of treatment. **Conclusion.** The risk of developing macrophage activation syndrome is not observed of the serum IL-6 level was below 5 pg/ml, whereas ferritin and LDH were within the range of physiological values, with no/degree I ARF. Moderate macrophage activation syndrome is characterized by increased serum IL-6 level within the range 5–49 pg/ml, a moderate increase in LDH and ferritin, as well as signs of ARF I–II degree. Severe signs are diagnosed in case of serum IL-6 level exceeded 50 pg/ml, along with significant increase in LDH and ferritin, as well as signs of II–III degree ARF.

Key words: coronavirus, interleukins, inflammatory response, ferritin, pneumonia, respiratory failure, spleen, microsplenitis.

Введение

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, остается главной проблемой, на изучение которой направлены все усилия мирового научного сообщества. Накоплен большой клинический материал, позволяющий более эффективно проводить лечение пациентов, но еще существуют нерешенные вопросы патогенеза развития и течения заболевания. В настоящее время идет активный поиск прогностических критериев, изучая которые можно будет выделять группы пациентов, которым угрожает тяжелое течение заболевания или летальный исход [5, 30, 34].

Известно, что при тяжелой форме COVID-19 возникает иммунный дистресс, приводящий к неконтролируемой организмом избыточной продукции некоторых цитокинов и медиаторов воспаления. В частности, установлено,

что повышение интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухоли-α (TNFα) характерно для пациентов с тяжелым течением заболевания и смертностью [17, 18, 46]. По сравнению со среднетяжелым течением, в тяжелых случаях у пациентов чаще наблюдаются одышка, высокие уровни IL-2R, IL-6, IL-10 и TNFα, а также лактатдегидрогеназы (ЛДГ), С-реактивного белка (СРБ), ферритина и D-димера [3, 9].

С-реактивный белок известен как универсальный маркер воспаления, имеющий наибольшее значение при бактериальной инфекции и пневмониях [12, 24]. Последние исследования показали его роль в патогенезе новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В работе G. Wang и соавт. установлена прямая положительная корреляционная связь между уровнем СРБ и поражением легких на ранней стадии болезни: чем он выше, тем больше повреждение легких и тяже-

лее течение заболевания. Концентрация СРБ 26,9 мг/мл в сыворотке крови может считаться потенциальным предиктором прогрессирования заболевания [40].

Гиперцитокинемия, повышенный уровень ферритина, D-димера, С-реактивного белка являются диагностическими критериями синдрома активации макрофагов, который характерен для тяжелого течения COVID-19 [21, 28, 50]. В работе S.T. Onur и соавт. показано, что ферритин, являющийся индикатором системного воспаления, может быть предиктором тяжести заболевания и смертности, так как средний уровень ферритина в сыворотке крови значительно ($p < 0,01$) выше в группе умерших пациентов, по сравнению контролем (233,3 нг/мл против 451,25 нг/мл) [30].

Еще одним биомаркером, значительно изменяющимся при COVID-19, является фермент ЛДГ, который находится в виде изоферментов в кардиомиоцитах, эритроцитах и почках, пневмоцитах, поперечнополосатой мускулатуре, ретикулоэндотелиальной системе, поджелудочной железе, печени. Прямое вирусное повреждение клеток, начавшееся воспаление, гиперцитокинемия вызывают высвобождение ЛДГ [27]. В легочной ткани ЛДГ присутствует в виде изофермента-3, и, вследствие повреждения пневмоцитов у пациентов с тяжелой интерстициальной пневмонией, вызванной вирусом COVID-19, повышается продукция фермента на уровне тканей и в крови [49]. Считается, что ЛДГ в совокупности с повышенными уровнями интерлейкинов, СРБ, ферритина может быть прогностическим критерием степени тяжести заболевания. Также тяжесть заболевания может быть предсказана с помощью таких лабораторных критериев, как лимфопения, нейтрофилия, гипоальбуминемия, а также повышение СРБ [23, 32], D-димера, IL-6, ферритина [22, 32, 50].

Основной патофизиологический механизм COVID-19 заключается в том, что вирус SARS-CoV-2 связывается на клеточной мембране и проникает в клетки-мишени, вызывая местное, системное воспаление и иммунные реакции. Результаты патологоанатомических исследований показали, что патологические изменения возникают не только в легких, но и в селезенке, костном мозге, сердце, сосудах, печени и других органах [4, 45, 48]. Селезенка активно вовлекается в инфекционный процесс при новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и играет важнейшую роль в патогенезе заболевания. Исследования показали, что при попадании вируса в селезенку, запускается серия иммунных ответов и происходит высвобождение ряда цитокинов. Повреждаются не только иммунные клетки

селезенки, но и лимфатических узлов, и других лимфоидных тканей [14, 15, 44]. Результаты аутопсии показывают, что у пациентов, умерших от COVID-19, объем селезенки значительно уменьшен [44].

Клинический опыт показывает, что COVID-19 очень неоднороден, течение заболевания варьирует от бессимптомных и легких форм до тяжелого состояния, вплоть до летального исхода.

Цель исследования — изучить вероятность развития и диагностические критерии синдрома активации макрофагов в зависимости от исходного уровня IL-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы

Данное ретроспективное исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Центра клинических исследований ФГАОУ ВО «БФУ им. И. Канта» (выписка из Протокола заседания НЭК № 23 от 27.04.2021 г.) и выполнено в ГБУЗ «Инфекционная больница Калининградской области». В исследование включено 163 пациента, поступивших в инфекционный стационар с установленным диагнозом «Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2». Во всех случаях целенаправленное вирусологическое исследование проведено в амбулаторных условиях, в анализируемых образцах биологического материала обнаружен фрагмент РНК, специфичный для коронавируса SARS-CoV-2.

Лечение начиналось в амбулаторных условиях, но без клинического эффекта, что послужило поводом для госпитализации в инфекционный стационар. При поступлении всем больным определялся уровень IL-6, в зависимости от его величины проведено разделение на три группы:

- А — 55 пациентов, у которых в сыворотке крови определялась концентрация IL-6 менее 5 пг/мл. Средний возраст в группе составлял $57,3 \pm 14,9$ лет, масса тела — $80,6 \pm 17$ кг, рост — $168,9 \pm 8,9$ см, индекс массы тела (ИМТ) — $28,2 \pm 5,6$ кг/м². Длительность заболевания на момент поступления в стационар составляла $7,2 \pm 3,7$ суток.
- В — 52 пациента, у которых уровень IL-6 в сыворотке крови находился в диапазоне 5–49 пг/мл. Средний возраст в группе составлял $60,8 \pm 11,8$ лет, масса тела — $83,3 \pm 18,7$ кг, рост — $167,5 \pm 9,7$ см, ИМТ — $29,6 \pm 5,5$ кг/м². Длительность заболевания на момент поступления в стационар составляла $7,5 \pm 3,4$ суток.
- С — 56 пациентов, у которых уровень IL-6 в сыворотке крови находился в диапазоне 50–

300 пг/мл. Средний возраст в группе составлял $62,5 \pm 15,6$ лет, масса тела — $84,1 \pm 20,0$ кг, рост — $170,4 \pm 11,1$ см, ИМТ — $28,8 \pm 5,6$ кг/м². Длительность заболевания на момент поступления в стационар составляла $7,7 \pm 4,1$ суток.

По антропометрическим характеристикам, длительности заболевания на момент поступления статистически значимых отличий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Лечение больных в стационаре осуществлялось в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, действующими на момент госпитализации.

В работе использовались следующие методы:

1. Определение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовался набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови и моче «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Исследование проведено в первые сутки поступления пациентов в стационар.

2. Определение концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Использовался набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови и моче «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия). Исследование проведено в первые сутки поступления пациентов в стационар.

3. Определение концентрации СРБ в сыворотке крови с помощью набора реактивов производства BioSystems S.A. (Испания) на анализаторе ВА 400 той же фирмы.

4. Определение концентрации ферритина в сыворотке крови с помощью набора реактивов производства BioSystems S.A. (Испания) на анализаторе ВА 400 той же фирмы.

5. Определение концентрации ЛДГ в сыворотке крови с помощью набора реактивов производства BioSystems S.A. (Испания) на анализаторе ВА 400 той же фирмы.

6. Исследование СРБ, ферритина и ЛДГ проводилось в 1-е, 3-и, 7-е сутки лечения в стационаре, что соответствовало 1, 2 и 3 точкам исследования.

7. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Aixplorer (SuperSonic Imagine, Франция) конвексным датчиком с частотой датчика 1–6 МГц. Во время исследования измерялись линейные селезенки (длина, ширина и толщина) в двух взаимно-перпендикулярных плоскостях. На основании морфометрических данных произведены расчеты массы селезенки и коэффициентов по методике О.В. Возгомент и соавт. Расчет массы селезенки (M_c) проведен

по формуле: $M_c = 0,34 \times L2h$, где L — длина селезенки, h — толщина селезенки (в см). Расчет коэффициента массы селезенки (КМС) проведен по формуле: $1000m/\text{масса тела}$ (в граммах), где m — масса селезенки [1].

8. Статистический анализ проводили с использованием пакета программ «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США). Применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Проверка выборок на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллефорса. Для выборок, согласованных с нормальным распределением, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для количественных признаков, не подчиняющихся нормальному закону распределения, определяли медиану (Me) и межквартильный размах ($Q1; Q3$). Различия между двумя числовыми выборками, имеющие признаки негауссовского распределения, определялись при помощи критерия Манна–Уитни, а для сравнения связанных выборок использовали критерий Вилкоксона. Для попарного сравнения зависимых выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения, применялся непараметрический критерий Вилкоксона. Качественные показатели анализировались путем вычисления доли наблюдений (в процентах). Сравнение групп по качественному признаку проводилось с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

При поступлении в стационар исследованы концентрации двух основных интерлейкинов, участвующих в инициации цитокинового шторма. Концентрация ИЛ-6 статически значимо отличалась между группами (рис. 1). Если у пациентов группы А регистрировалось следовое содержание ИЛ-6, медиана составляла $0,9 [0,1; 2,5]$ пг/мл, то в группе В уровень цитокина статистически значимо повышен ($p = 0,0000$) до $11,5 [8,6; 20,4]$ пг/мл. Статистически значимая цитокинемия характерна для больных группы С, по сравнению с группами А и В ($p = 0,0000$), в ней медиана достигла $300 [121,3; 300]$ пг/мл.

Результаты исследования ИЛ-8 в группах представлены на рис. 2. У пациентов группы А определялась минимальная концентрация исследуемого цитокина, его медиана составляла $3,6 [1,7; 8,4]$ пг/мл, в группах В и С зарегистрировано повышение ИЛ-8 соответственно до $10 [2,8; 9,5]$ пг/мл и $11,1 [5,4; 15,9]$ пг/мл. Выявленные отличия являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

При поступлении в стационар и в процессе лечения у пациентов всех групп в сыворотке крови исследованы уровни СРБ (рис. 3), ферритина и ЛДГ (рис. 4) как основных маркеров активности воспалительного процесса в легких, ассоциированного с риском развития ОРДС, и степени тяжести заболевания [25]. Результаты исследования показали, что при поступлении у пациентов группы А уровень СРБ составлял 13,3 [5,3; 55,8] мг/л, ферритина — 215,2 [135; 461,3] мкг/л и ЛДГ — 455,5 [382; 531] Ед/л. В группе В, по сравнению с группой А, уровень всех исследуемых показателей был повышен: медиана СРБ составляла 23,8 [11; 63,7] мг/л, ферритина — 309,1 [143,4; 765] мкг/л и ЛДГ — 534,0 [441; 720] Ед/л. Самые высокие показатели определялись в группе С: СРБ — 42,0 [10,7; 96,2] мг/л, ферритин — 475,4 [239,8; 674] мкг/л и ЛДГ — 561,2 [451,2; 800,7] Ед/л. Статистически значимые отличия по всем исследуемым маркерам установлены между группами А и С (соответственно $p = 0,005$, $p = 0,003$, $p = 0,034$), а также уровень ЛДГ был статистически значимо выше в группе В по сравнению с группой А ($p = 0,034$).

Через 3 суток от начала лечения в группе А уровень СРБ, по сравнению с 1-ми сутками, статистически значимо снизился 2,3 раза — до 5,8 [2,1; 13,5] мг/л ($p = 0,005$), но не достиг нормальных значений; уровни ферритина и ЛДГ оставались стабильными, их содержание в сыворотке крови составляло соответственно 216,3 [141,1; 512,3] мкг/л и 449,5 [364,5; 558] Ед/л. В группе В уровень СРБ снизился в 3 раза, по сравнению с 1-ми сутками, и составлял 7,8 [2,2; 16,2] мг/л ($p = 0,0002$), но также не достиг нормальных значений; уровень ферритина начал снижаться и снизился до 286,1 [136,7; 496,9] мкг/л, но статистически значимых отличий не установлено ($p = 0,542$), ЛДГ статистически значимо уменьшился до 505,5 [431; 644] Ед/л ($p = 0,025$). В группе С, по сравнению с 1-ми сутками, статистически значимо снизился только СРБ, медиана составила 10,7 [3,2; 33,9] мг/л ($p = 0,0000$), а уровни ферритина и ЛДГ увеличились, их содержание в сыворотке крови составляло соответственно 525,1 [218,8; 928,7] мкг/л и 575,1 [446; 718,8] Ед/л. При проведении межгруппового анализа установлено, что содержание СРБ и ферритина статистически значимо выше в группе С по сравнению с группой А ($p = 0,004$, $p = 0,026$), а уровень ЛДГ статистически значимо выше в группах В и С по сравнению с группой А ($p = 0,01$, $p = 0,001$ соответственно).

На 7 сутки лечения в группе А, по сравнению с 1-ми сутками, содержание СРБ в сыворотке крови статистически значимо снизилось и составляло 1,4 [0,5; 8,9] мг/л ($p = 0,0000$), уровни ферритина и ЛДГ оставались стабильными, в пределах физиологических значений [26]. В группе В

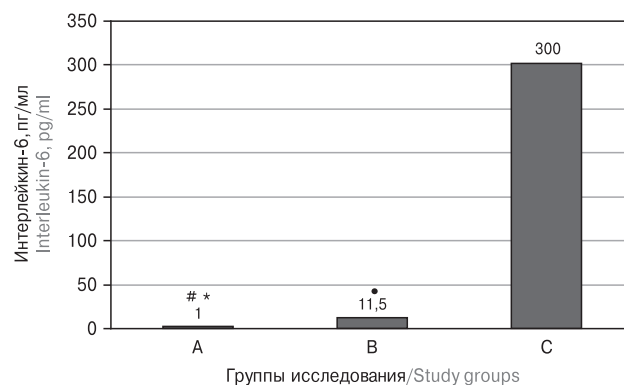


Рисунок 1. Исследование IL-6 при поступлении в стационар

Figure 1. Investigation of serum IL-6 level at admission to the hospital

Примечание. * $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами А, В и С; # $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами А и В; * $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами В и С.

Note. * $p < 0.05$ — statistically significant differences between groups A, B and C; # $p < 0.05$ — statistically significant differences between groups A and B; * $p < 0.05$ — statistically significant differences between groups B and C.

уровень СРБ снизился в 11,9 раза по сравнению с 1-ми сутками ($p = 0,0000$), в 3,9 раза по сравнению с 3-ми сутками ($p = 0,0007$) и составил 2,0 [0,8; 6] мг/л; содержание ферритина статистически значимо повысилось, по сравнению с 3-ми сутками, до 302,0 [116,4; 539] мкг/л ($p = 0,008$); уровень ЛДГ статистически значимо снизился до 469,0 [420; 544] Ед/л ($p = 0,05$). В группе С произошло статистически значимое снижение СРБ по сравнению с 1-ми сутками ($p = 0,0000$): суммарно он снизился в 12,7 раза, его величина

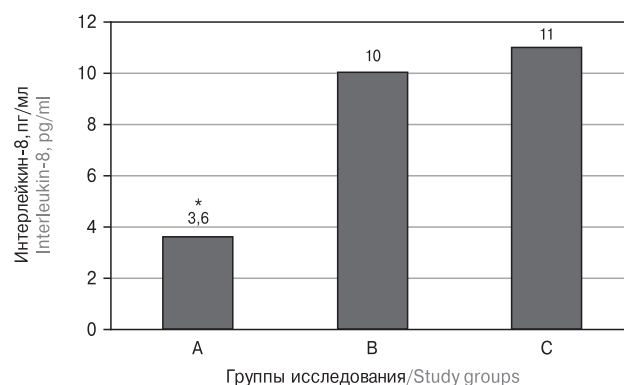


Рисунок 2. Исследование IL-8 при поступлении в стационар

Figure 2. Investigation of serum IL-8 level at admission to the hospital

Примечание. * $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами.

Note. * $p < 0.05$ — statistically significant differences between groups.

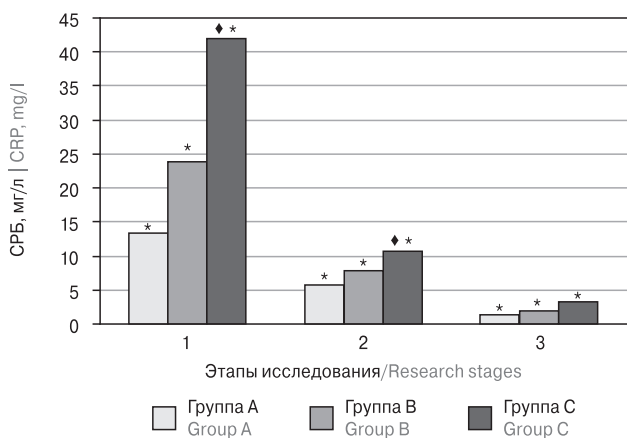


Рисунок 3. Результаты исследования СРБ в процессе лечения

Figure 3. Investigation of serum CRP level during course of treatment

Примечание. * $p < 0,05$ -статистически значимые отличия в группе на этапах лечения; ♦ $p < 0,05$ -статистически значимые отличия между группами А и С.

Note. * $p < 0.05$ — statistically significant differences in the group at the stages of treatment; ♦ $p < 0.05$ — statistically significant difference between groups A and C.

составила 3,3 [0,9; 7,4] мг/л, но уровень ферритина практически не изменился, а содержание ЛДГ продолжало увеличиваться, их количество в сыворотке крови составляло соответственно 518,9 [241; 773,4] мкг/л и 599,4 [470; 801,7] Ед/л. Межгрупповой анализ показал, что к 7 суткам лечения в группе С, по сравнению с группой А, уровни ферритина и ЛДГ были статистически значимо выше (соответственно $p = 0,029$, $p = 0,003$).

Ультразвуковое исследование селезенки и расчет коэффициента массы селезенки показали отсутствие статистически значимых отличий между группами по этому показателю ($p > 0,05$), средние значения в группах составляли: А — $1,7 \pm 0,8$, В — $1,6 \pm 0,6$ и С — $1,5 \pm 0,5$. Однако при детальном анализе полученных результатов установлено, что во всех группах есть пациенты с микроспленией, так как у них КМС был менее 1,5. В группе А она диагностирована у 50,9% больных, в группе В — у 51,9%, в С — у 46,4%. Ультразвуковых признаков спленомегалии не выявлено.

Анализ течения заболевания показал (табл.), что только в группах А и В зарегистрированы единичные случаи легкого, по типу ОРВИ, течения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. В основном во всех группах у пациентов диагностирована средне-тяжелая форма заболевания, осложненная двусторонней интерстициальной пневмонией. В группе А она установлена у 92,7% пациентов, в группе В — у 80,8%, в группе С — у 71,4%, т. е. в группе А, по сравнению с группами В и С, она встречалась статистически значимо чаще ($p = 0,031$; $p = 0,001$). Тяжелая форма новой коронавирусной инфекции, осложненная двусторонней интерстициальной пневмонией статистически значимо чаще регистрировалась в группе С (28,6%) по сравнению с группами А (3,6%) и В (15,4%) (соответственно $p = 0,0002$; $p = 0,04$).

Основным проявлением болезни является острая дыхательная недостаточность (ОДН) различной степени. Течение заболевания у большинства пациентов всех групп характеризовалось развитием ОДН I степени. В группах А

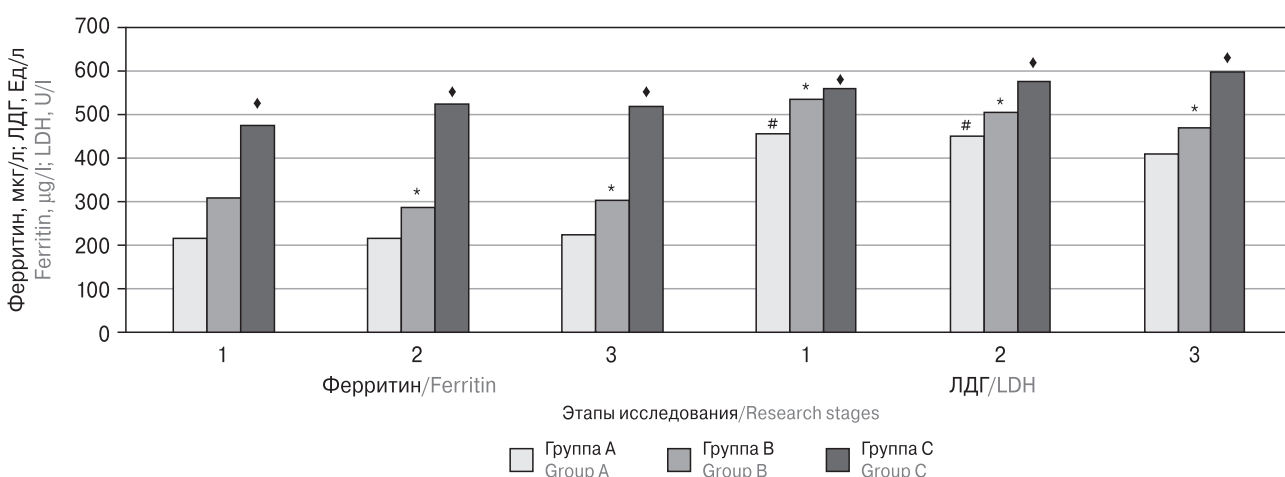


Рисунок 4. Результаты исследования ферритина и ЛДГ в процессе лечения

Figure 4. Investigation of serum ferritin and LDH level during course of treatment

Примечание. * $p < 0,05$ — статистически значимые отличия в группе на этапах лечения; ♦ $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами А и С; # $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами А и В.

Note. * $p < 0.05$ — statistically significant differences in the group at the stages of treatment; ♦ $p < 0.05$ — statistically significant difference between groups A and C; # $p < 0.05$ — statistically significant differences between groups A and B.

Таблица. Градация степени тяжести дыхательной недостаточности, течения заболевания и исходы
 Table. Severity grading scale for respiratory failure, course of the disease and outcomes

Параметр Parameter	Группа А, n = 55 Group A, n = 55	Группа В, n = 52 Group B, n = 52	Группа С, n = 56 Group C, n = 56	Р _{а-в}	Р _{а-с}	Р _{в-с}
ОДН I степени Acute respiratory failure I degree	28 (50,9%)#	25 (48,1%)♦	36 (62,3%)	0,387	0,0000	0,0000
ОДН II степени Acute respiratory failure II degree	0♦#	8 (15,4%)	12 (21,4%)	0,001	0,0002	0,209
ОДН III степени Acute respiratory failure III degree	1 (1,8%)	1 (1,9%)	4 (7,1%)	0,5	0,269	0,273
ОДН всего Acute respiratory failure	29 (52,7%)#	34 (65,4%)♦	52 (92,9%)	0,104	0,0000	0,0014
COVID-19, легкое течение по типу ОРВИ COVID-19, mild SARS	2 (3,6%)	2 (3,8%)	0 (0%)	0,5	0,065	0,065
COVID-19, среднетяжелая форма, двусторонняя интерстициальная пневмония COVID-19, moderate form, bilateral interstitial pneumonia	51 (92,7%)♦#	42 (80,8%)	40 (71,4%)	0,031	0,001	0,113
COVID-19, тяжелая форма, двусторонняя интерстициальная пневмония COVID-19, severe form, bilateral interstitial pneumonia	2 (3,6%)*	8 (15,4%)♦	16 (28,6%)	0,025	0,0002	0,04
Выписаны домой Discharged home	48 (87,3%)	39 (75%)	44 (78,6%)	0,056	0,131	0,31
Переведены в другие стационары Transferred to other hospitals	6 (10,9%)*#	13 (25%)	11 (19,6%)	0,029	0,001	0,267
Летальный исход Fatal outcome	1,0 (1,8%)	0	1,0 (1,8%)	0,153	0,5	0,153

Примечание. * $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами А, В и С; * $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами А и С; ♦ $p < 0,05$ — статистически значимые отличия между группами В и С.

Note. * $p < 0.05$ — statistically significant differences between groups А, В and С; * $p < 0.05$ — statistically significant differences between groups А and С; ♦ $p < 0.05$ — statistically significant difference between groups В and С.

и В регистрировалась у 50,9 и 48,1% больных, в группе С — у 62,3%. Выявлены статистически значимые отличия между группами ($p = 0,0000$). Течение пневмонии сопровождалось нарастанием дыхательных расстройств и развитием ОДН II степени только у пациентов групп В и С (соответственно 15,4 и 21,4%). В группах А и В было по одному пациенту с ОДН III степени, в С — 4 случая. Таким образом, суммарно ОДН различной степени статистически значимо чаще регистрировалась в группе С — 92,9% наблюдений, по сравнению с группами А — 52,7% ($p = 0,0000$) и В — 65,4% пациентов ($p = 0,001$).

В результате проводимого лечения состояние большинства пациентов улучшалось, уменьшились или купировались симптомы ОДН и интоксикации, нормализовалась температура тела, что позволило осуществить выписку домой. Часть пациентов нуждалась в дальнейшем проведении лечения в условиях других стационаров. В группе А переведены 10,9%, в группе В — 25% и в группе С — 19,8% больных. Между группами А и В, А и С выявлены статистически значимые отличия по исследуе-

мому показателю (соответственно $p = 0,029$ и $p = 0,001$). Летальный исход зарегистрирован по одному случаю только в группах А и С.

Обсуждение

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, имеет несколько форм — от легкой до средней или тяжелой. Течение заболевания плохо предсказуемо, оно может изменяться или прогрессировать в любой стадии. Существует гетерогенность врожденных иммунных ответов макроорганизма на вирус SARS-CoV-2, что и обуславливает вариативность течения болезни [10, 26]. В нашем исследовании установлены варианты воспалительного ответа и диагностики синдрома активации макрофагов в зависимости от исходного уровня IL-6. Во многих публикациях подчеркивается, что в инициации цитокинового шторма и развитии ОРДС главная роль принадлежит IL-6. Считается, что его высокий уровень в сыворотке крови ассоциирован со степенью тяжести заболевания, высокой ве-

роятностью повреждения легких и неблагоприятным исходом [16, 18, 26, 36, 42]. Все пациенты, включенные в исследование, в остром периоде болезни в амбулаторных условиях получали лечение, которое оказалось малоэффективным. Но при поступлении в стационар уровень ИЛ-6 в сыворотке крови был различным: от его минимальной концентрации до значительной цитокинемии.

В клинической практике для оценки выраженности воспалительного ответа при различных инфекционных заболеваниях наиболее часто используется определение СРБ в сыворотке крови [31, 35]. Появилось большое количество научных публикаций, в которых показано, что уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и распространенностью воспалительной инфильтрации в легких [40, 41]. Но в работах Y. Lubell и соавт., D. Coster и соавт. установлено, что уровень СРБ значительно выше при бактериальной, чем при вирусной инфекции [12, 24]. Как показало проведенное исследование, при поступлении в стационар у пациентов всех групп повышен уровень СРБ, но степень его увеличения различная и зависит от выраженности цитокинемии, обусловленной повышением, в первую очередь, ИЛ-6, а также ИЛ-8. Синтез СРБ в печени регулируется такими цитокинами, как ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-17, которые высвобождаются при прямом повреждении эндотелиальных клеток [13, 19], т. е. чем значительнее повреждение, тем выше цитокинемия, скорость секреции СРБ и его содержание в сыворотке крови пациента [39]. Независимо от исходного уровня ИЛ-6 и ИЛ-8, начало лечения является фактором, способствующим снижению продукции СРБ, при этом он, из всех изучаемых в исследовании маркеров воспаления, имеет максимальную чувствительность. Уже 3-м суткам исследуемый маркер воспаления статистически значимо снижался во всех группах, а его нормализация произошла к 7 суткам проводимого лечения, независимо степени тяжести заболевания и выраженности ОДН. На основании полученных результатов можно сказать, что СРБ нельзя считать специфическим маркером степени тяжести новой коронавирусной инфекции, он лишь отражает общую воспалительную реакцию, которая включает в себя раннюю фазу защиты макроорганизма на любое расстройство гомеостаза [28, 43].

Другими маркерами воспаления являются ферритин и ЛДГ, характеризующие степень выраженности синдрома активации макрофагов. Повышение уровня ферритина во время инфекции является важным защитным механизмом, который ограничивает образование свободных радикалов и опосредует иммуно-

модуляцию. Регуляция синтеза ферритина зависит от продукции цитокинов на транскрипционном и трансляционном уровнях [20, 33] в моноцитах [8], макрофагах [11] и других клетках, которые выделяют ферритин в присутствии ИЛ-1 β и TNF α . Гиперферритинемия ассоциирована с активацией клеток ретикулоэндотелиальной системы и развитием полиорганной недостаточности [6, 38]. При тяжелом течении инфекционных заболеваний происходит повреждение тканей, опосредованное цитокинами, и высвобождение ЛДГ, от уровня которого зависит и степень тяжести заболевания [2, 17, 27]. В исследовании исходные уровни и динамика в процессе лечения ферритина и ЛДГ зависят от исходных показателей ИЛ-6 и ИЛ-8. В группе А, в которой определялись следовые концентрации исследуемых интерлейкинов, показатели ферритина и ЛДГ стабильные и находятся в диапазоне нормальных величин в течение всего времени лечения. В группе В умеренная цитокинемия (ИЛ-6 находится в диапазоне 5–49 пг/мл) ассоциирована с повышенным содержанием ферритина и ЛДГ без тенденции к снижению к окончанию лечения. Значительная цитокинемия (уровень ИЛ-6 находится в диапазоне 50–300 пг/мл), ассоциирована с гиперферритинемией и повышением ЛДГ. Течение новой коронавирусной инфекции у этих пациентов характеризуется повышением уровня ферритина к 3-м суткам лечения, стабильно высоким уровнем ЛДГ, без существенной тенденции к снижению исследуемых маркеров воспаления к окончанию лечения.

При новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, наблюдается атрофия вторичных лимфоидных органов — лимфатических узлов и селезенки, что ассоциировано с угнетением иммунной системы пациента и подтверждается результатами патологоанатомических исследований [37]. В нескольких работах сообщается о некрозах лимфатических узлов, значительной дегенерации клеток селезенки, очаговом геморрагическом некрозе, пролиферации макрофагов и повышенном апоптозе макрофагов в селезенке. Иммуногистохимическое исследование показало, что в лимфатических узлах и селезенке снижено количество CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток [45, 47]. Выявленная с помощью ультразвукового исследования микроспленения подтверждает результаты исследований, в которых показана степень вовлеченности селезенки в патологический процесс при новой коронавирусной инфекции. Сочетание микроспленения (уменьшение КМС менее 1,5) и гиперферритинемии более 500 мкг/л можно рассматривать как прогностический маркер воспалительной реакции.

Выраженность синдрома активации макрофагов ассоциирована с частотой развития ОДН. В группе без признаков синдрома активации макрофагов частота развития дыхательных расстройств составляет 52,7%, преимущественно за счет ОДН I степени, при умеренных признаках синдрома активации макрофагов частота развития ОДН увеличивается до 65,4% за счет I и II степени, при выраженных признаках дыхательные расстройства регистрируются в 92,9% случаев — в этой группе диагностирована ОДН I, II и III степени.

Клиническое улучшение, разрешение ОДН у пациентов с исходной гиперцитокинемией наступает быстрее, чем снижение уровня ферритина и ЛДГ. Выявленные изменения сохраняются более длительное время, их дополнительная оценка выходит за рамки проведенного исследования.

Заключение

Риск развития синдрома активации макрофагов отсутствует при уровне IL-6 в сыворотке крови менее 5 пг/мл, показатели ферритина и ЛДГ находятся в диапазоне физиологических значений, ОДН отсутствует или имеются признаки I степени. Для умеренного синдрома характерны повышение IL-6 в диапазоне от 5 до 49 пг/мл, умеренное повышение уровня ЛДГ и ферритина, признаки ОДН I–II степени. Выраженные признаки диагностируются при уровне IL-6 в сыворотке крови более 50 пг/мл, значительным повышением содержания ЛДГ и ферритина, признаками ОДН II–III степени. Клинически значимой является микроспленения, которая может стать дополнительным диагностическим критерием синдрома активации макрофагов.

Список литературы/References

1. Возгомент О.В., Пыков М.И., Зайцева Н.В. Новые подходы к ультразвуковой оценке размеров селезенки у детей // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2013. № 6. С. 56–62. [Vozgoment O.V., Pykov M.I., Zaitseva N.V. Ultrasound assessment of spleen size in children. New approaches. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional Diagnostics*, 2013, no. 6, pp. 56–62. (In Russ.)]
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 14 (27.12.2021). 233 с. [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Interim Guidelines. Version 14 (27.12.2021). 233 p. (In Russ.)]
3. Asghar M.S., Haider Kazmi S.J., Khan N.A., Akram M., Hassan M., Rasheed U., Ahmed Khan S. Poor prognostic biochemical markers predicting fatalities caused by COVID-19: a retrospective observational study from a developing country. *Cureus.*, 2020, vol. 12, no. 8: e9575. doi: 10.7759/cureus.9575
4. Batur A., Kılınçer A., Ateş F., Demir N.A., Ergün R. Evaluation of systemic involvement of Coronavirus disease 2019 through spleen; size and texture analysis. *Turk. J. Med. Sci.*, 2021, vol. 51, no. 3, pp. 972–980. doi: 10.3906/sag-2009-270
5. Bohn M.K., Lippi G., Horvath A., Sethi S., Koch D., Ferrari M., Wang C-B., Mancini N., Steele S., Adeli K. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, vol. 58, no. 7, pp. 1037–1052. doi: 10.1515/cclm-2020-0722
6. Carcillo J.A., Sward K., Halstead E.S., Telford R., Jimenez-Bacardi A., Shakoory B., Simon D., Hall M. A systemic inflammation mortality risk assessment contingency table for severe sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 18, no. 2, pp. 143–150. doi: 10.1097/PCC.0000000000001029.
7. Caricchio R., Gallucci M., Dass C., Zhang X., Gallucci S., Fleece D., Bromberg M., Criner G.J. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann. Rheum. Dis.*, 2021, vol. 80, no. 1, pp. 88–95. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218323
8. Cazzola M., Bergamaschi G., Tonon L., Arbustini E., Grasso M., Vercesi E., Barosi G., Bianchi P.E., Cairo G., Arosio P. Hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: relationship between phenotypes and specific mutations in the iron-responsive element of ferritin light-chain mRNA. *Blood*, 1997, no. 90, p.814.
9. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 5, pp. 2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244
10. Chen Y., Klein S.L., Garibaldi B.T., Li H., Wu C., Osevala N.M., Li T., Margolick J.B., Pawelec G., Leng S.X. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res. Rev.*, 2021, no. 65: 101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205
11. Cohen L.A., Gutierrez L., Weiss A., Leichtmann-Bardoogo Y., De-liang Zhang, Crooks D.R., Sougrat R., Morgenstern A., Galy B., Hentze M.W., Lazaro F.J., Rouault T.A., Meyron-Holtz E.G. Serum ferritin is derived primarily from macrophages through a nonclassical secretory pathway. *Blood*, 2010, vol. 116, no. 9, pp. 1574–1584. doi: 10.1182/blood-2009-11-253815
12. Coster D., Wasserman A., Fisher E., Rogowski O., Zeltser D., Shapira I., Bernstein D., Meilik A., Raykhshtat E., Halpern P., Berliner S., Tsarfaty S.S., Shamir R. Using the kinetics of C-reactive protein response to improve the differential diagnosis between acute bacterial and viral infections. *Infection*, 2020, no. 48, pp. 241–248. doi: 10.1007/s15010-019-01383-6.
13. Eklund C.M. Proinflammatory cytokines in CRP baseline regulation. *Adv. Clin. Chem.*, 2009, no. 48, pp. 111–136. doi: 10.1016/s0065-2423(09)48005-3
14. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z., Zhuang H., Wu B., Zhong H., Shao H., Fang W., Gao D., Pei F., Li X., He Z., Xu D., Shi X., Anderson V.M., Leong A.S.-Y. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J. Exp. Med.*, 2005, vol. 202, no. 3, pp. 415–424. doi: 10.1084/jem.20050828
15. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H.,

- Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
16. Gubernatorova E.O., Gorshkova E.A., Polinova A.I., Drutskaya M.S. IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2020, no. 53, pp. 13–24. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.009
 17. Henry B.M., de Oliveira M.H., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, vol. 58 no. 7, pp. 1021–1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369
 18. Honore P.M., Gutierrez B. L., Kugener L., Redant S., Attou R., Gallerani A., De Bels D. Inhibiting IL-6 in COVID-19: we are not sure. *Crit. Care*, 2020, vol. 24, no. 1: 463. doi: 10.1186/s13054-020-03177-x
 19. Kang S., Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*, 2019, vol. 50, no. 4, pp. 1007–1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
 20. Kernan K.F., Carcillo J.A. Hyperferritinemia and inflammation. *Int. Immunol.*, 2017, vol. 29, no. 9, pp 401–409. doi: 10.1093/intimm/dxx031
 21. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., Tao Y., Zhou Y., Shi J., Zhou M., Wu B., Yang Z., Zhang C., Yue J., Zhang Z., Renz H., Liu X., Xie J., Xie M., Zhao J. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, vol. 146, no. 1, pp. 110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
 22. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, vol. 58, no. 7, pp. 1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198
 23. Liu Y., Yang Y., Zhang C., Huang F., Wang F., Yuan J., Wang Z., Li J., Li J., Feng C., Zhang Z., Wang L., Peng L., Chen L., Qin Y., Zhao D., Tan S., Yin L., Xu J., Zhou C., Jiang C., Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci. China Life Sci.*, 2020, vol. 63, no. 3, pp. 364–374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
 24. Lubell Y., Blacksell S.D., Dunachie S., Tanganuchitcharnchai A., Althaus T., Watthanaworawit W., Paris D.H., Mayxay M., Peto T.J., Dondorp A.M., White N.J., Day N.P.J., Nosten F., Newton P.N., Turner P. Performance of C-reactive protein and procalcitonin to distinguish viral from bacterial and malarial causes of fever in Southeast Asia. *BMC Infect. Dis.*, 2015, no. 15: 511. doi: 10.1186/s12879-015-1272-6
 25. Machhi J., Herskovitz J., Senan A.M., Dutta D., Nath B., Oleynikov M.D., Blomberg W.R., Meigs D.D., Hasan M., Patel M., Kline P., Chang R.C., Chang L., Gendelman H.E., Kevadiya B.D. The natural history, pathobiology, and clinical manifestations of SARS-CoV-2 infections. *J. Neuroimmune Pharmacol.*, 2020, vol. 15, no. 3, pp. 359–386. doi: 10.1007/s11481-020-09944-5
 26. Maeda T., Obata R., Rizk D.D., Kuno T. The Association of interleukin-6 value, interleukin inhibitors and outcomes of patients with COVID-19 in New York City. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 1, pp. 463–471. doi: 10.1002/jmv.26365
 27. Martinez-Outschoorn U.E., Prisco M., Ertel A. Ketones and lactate increase cancer cell “stemness,” driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: achieving personalized medicine via metabolo-genomics. *Cell. Cycle*, 2011, vol. 10, no. 8, pp. 1271–1286. doi: 10.4161/cc.10.8.15330.
 28. McFadyen J., Kiefer J., Loseff-Silver J., Braig D., Potempa L.A., Eisenhardt S.U., Peter K. Dissociation of C-reactive protein localizes and amplifies inflammation: Evidence for a direct biological role of CRP and its conformational changes. *Front. Immunol.*, 2018, no. 9: 1351. doi: 10.3389/fimmu.2018.01351
 29. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
 30. Onur S.T., Altın S., Sokucu S.N., Fikri B.İ., Barça T., Bolat E., Toptaş M. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 3, pp. 1672–1677. doi: 10.1002/jmv.26543
 31. Rajab I.M., Hart P.C., Potempa L.A. How C-reactive protein structural isoforms with distinctive bioactivities affect disease progression. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11: 2126. doi: 10.3389/fimmu.2020.02126
 32. Ramasamy S., Subbian S. Critical determinants of cytokine storm and type I interferon response in COVID-19 pathogenesis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2021, vol. 34, no. 3: e00299-20. doi: 10.1128/CMR.00299-20
 33. Recalcati S., Invernizzi P., Arosio P., Cairo G. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2008, vol. 30, no. 1–2, pp. 84–89. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.003
 34. Sette A., Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*, 2021, vol. 184, no. 4, pp. 861–880. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007
 35. Shrive A.K., Cheetham G.M.T., Holden D., Myles D.A.A., Turnell W.G., Volanakis J.E., Pepys M.B., Bloomer A.C., Greenough T.J. Three-dimensional structure of human C-reactive protein. *Nat. Struct. Biol.*, 1996, vol. 3, no. 4, pp. 346–354. doi: 10.1038/nsb0496-346
 36. Solis-Garcia Del Pozo J., Galindo M.F., Nava E., Jordan J. A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, vol. 24, no. 13, pp. 7475–7484. doi: 10.26355/eurrev_202007_21916
 37. Soy M., Keser G., Atagündüz P., Tabak F., Atagündüz I., Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin. Rheumatol.*, 2020, vol. 39, no. 7, pp. 2085–2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5
 38. Tonial C.T., Garcia P.C.R., Schweitzer L.C., Costa C.A.D., Bruno F., Fiori H.H., Einloft P.R., Garcia R.B., Piva J.P. Cardiac dysfunction at echocardiogram and ferritin as early markers of severity in pediatric sepsis. *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2017, vol. 93, no. 3, pp. 301–307. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.006
 39. Vigushin D.M., Pepys M.B., Hawkins P.N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J. Clin. Invest.*, 1993, vol. 91, no. 4, pp. 1351–1357. doi: 10.1172/JCI116336
 40. Wang G., Wu C., Zhang Q., Wu F., Yu B., Lv J., Li Y., Li T., Zhang S., Wu C., Wu G., Zhong Y. C reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open Forum Infect. Dis.*, 2020, vol. 7, no. 5: ofaa153. doi: 10.1093/ofid/ofaa153
 41. Wang L. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Med. Maladies Infect.*, 2020, vol. 50, no. 4, pp. 332–334. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.007

42. Weatherhead J.E., Clark E.H., Vogel T.P., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 12, pp. 6194–6197. doi: 10.1172/JCI145301.
43. Wu Y., Potempa L.A., Kebir D.E., Filep J.G. C-reactive protein and inflammation: conformational changes affect function. *Biol. Chem.*, 2015, vol. 396, no. 11, pp. 1181–1197. doi: 10.1515/hsz-2015-0149
44. Xu X., Chang X.N., Pan H.X., Su H., Huang B., Yang M., Luo D.J., Weng M.X., Ma L., Nie X. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019(COVID-19) by postmortem needle autopsy. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.*, 2020, vol. 49, no. 6, pp. 576–582. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278
45. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S., Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.-S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 4, pp. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
46. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 5, pp. 475–481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
47. Yao X., Li T., He Z., Ping Y., Liu H., Yu S., Mou H., Wang L., Zhang H., Fu W., Luo T., Liu F., Guo Q.N., Chen C., Xiao H.L., Guo H.T., Lin S., Xiang D.F., Shi Y., Pan G.Q., Li Q.R., Huang X., Cui Y., Liu X.Z., Tang W., Pan P.F., Huang X.Q., Ding Y.Q., Bian X.W. A pathological report of three COVID-19 cases. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.*, 2020, vol. 49, no. 5, pp. 411–417. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193
48. Yi K., Rong Y., Wang C., Huang L., Wang F. COVID-19: advance in laboratory diagnostic strategy and technology. *Mol. Cell Biochem.*, 2021, vol. 476, no. 3, pp. 1421–1438. doi: 10.1007/s11010-020-04004-1
49. Zhang T., Chen H., Liang S., Chen D., Zheng C., Zeng C., Zhang H., Liu Z. A non-invasive laboratory panel as a diagnostic and prognostic biomarker for thrombotic microangiopathy: development and application in a Chinese cohort study. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 11: e111992. doi: 10.1371/journal.pone.0111992
50. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Автор:

Перепелица С.А., д.м.н., доцент, профессор кафедры хирургических дисциплин ФГАОУ ВО Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, г. Калининград, Россия; ведущий научный сотрудник лаборатории патологии клетки при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНЦ РР, Москва, Россия.

Author:

Perepelitsa S.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Surgery, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation; Leading Researcher, Laboratory of Cell Pathology in Critical Conditions, V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 18.03.2022
Принята к печати 15.05.2022

Received 18.03.2022
Accepted 15.05.2022