

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ COVID-19 И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ГЕНОВАРИАНТОМ ВИРУСА



З.Р. Коробова^{1,2}, Н.Е. Любимова¹, Н.А. Арсентьева¹, М.С. Жебелева², Е.И. Черных³,
В.В. Давлетшина³, В.А. Кашченко^{3,4}, А.А. Тотолян^{1,2}

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика Павлова
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Фактором, влияющим на показатель летальности, является своевременная диагностика COVID-19, а исследование связи биохимических маркеров и тяжести течения инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, имеет важное значение. Первая волна COVID-19, связанная с распространением оригинального штамма SARS-CoV-2, сопровождалась высокой летальностью и тяжелым течением инфекции. Именно при первой волне COVID-19 наиболее часто наблюдался цитокиновый шторм. По мере сменяемости геноварианта наблюдалось изменение клинической картины в сторону менее выраженной воспалительной реакции. Эти изменения касались и участников воспаления, цитокинов. Однако цитокины — не единственные маркеры воспалительной реакции. Целью данной работы стало определить значимость лабораторных маркеров воспалительной реакции: абсолютного числа лимфоцитов, С-реактивного белка, ферритина, фибриногена, D-димера. В исследование вошло 227 пациентов с острым COVID-19, проходивших лечение в СЗОНКЦ им. Соколова в 5–7 сутки от начала заболевания. Исследование проводилось с января 2021 г. по март 2022 г. При сравнении с референсными значениями было отмечено, что для всех групп характерны сниженные абсолютные значения лимфоцитов. Корреляционный анализ между абсолютным значением лимфоцитов и концентрациями цитокинов в плазме крови также выявил статистически достоверные сильные взаимосвязи с уровнем хемокина CCL22/MDC. С учетом того, что CCL22/MDC является важным компонентом лимфопоеза, его низкие концентрации могут свидетельствовать о нарушении регуляции этого процесса при COVID-19. Нами была отмечена положительная взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка и IL-6 в периферической крови. IL-6 является провоспалительным цитокином, его повышенные уровни связывают с развитием тяжелого COVID-19; одной из его функций является индукция С-реактивного белка, и эта тенденция сохраняется вне зависимости от того, каким геновариантом вызван COVID-19. Также нами были отмечены положительные корреляции между концентрациями фибриногена и IL-18, ферритина и IL-6, IL-18. Оба этих белка являются участниками воспаления наравне с цитокинами; в литературе представлены данные о значимости этих маркеров для определения тяжести COVID-19; существуют данные о синергичном действии ферритина и IL-18 против вирусных возбудителей. Интерес представила отрицательная корреляция между уровнем D-димера в плазме и IFN α ; при этом в литературе все чаще возникают данные о роли последнего в процессах тромбообразования.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, С-реактивный белок, ферритин, D-димер, фибриноген, лимфопения.

Адрес для переписки:

Коробова Зоя Романовна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.
Тел.: 8 (921) 400-26-83. E-mail: zoia-korobova@yandex.ru

Contacts:

Zoya R. Korobova
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 (921) 400-26-83. E-mail: zoia-korobova@yandex.ru

Для цитирования:

Коробова З.Р., Любимова Н.Е., Арсентьева Н.А., Жебелева М.С., Черных Е.И.,
Давлетшина В.В., Кашченко В.А., Тотолян А.А. Лабораторные показатели
крови при COVID-19 и их взаимосвязь с геновариантом вируса // Инфекция
и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 429–436. doi: 10.15789/2220-7619-
LBM-16765

Citation:

Korobova Z.R., Liubimova N.E., Arsentieva N.A., Zhebeleva M.S.,
Chernykh E.I., Davletshina V.V., Kashchenko V.A., Totolian A.A. Laboratory
blood markers in COVID-19 and their connection to viral variant // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14,
no. 3, pp. 429–436. doi: 10.15789/2220-7619-LBM-16765

© Коробова З.Р. и соавт., 2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-LBM-16765>

LABORATORY BLOOD MARKERS IN COVID-19 AND THEIR CONNECTION TO VIRAL VARIANT**Korobova Z.R.^{a,b}, Liubimova N.E.^a, Arsentieva N.A.^a, Zhebeleva M.S.^b, Chernykh E.I.^c, Davletshina V.V.^c, Kashchenko V.A.^{c,d}, Totolian A.A.^{a,b}**^a *St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation*^b *Pavlov First State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation*^c *North-Western District Scientific and Clinical Center Named after L.G. Sokolov, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation*^d *St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. Morality rates in COVID-19 are dependent on timely diagnosis. Therefore, studying the relationship between laboratory markers and the severity of disease is important. The first wave of COVID-19 associated with the spread of the original strain of SARS-CoV-2, showed higher mortality rates caused by cytokine storm. As the viral variant changed, a change in the disease course towards a less pronounced inflammatory reaction was observed. These changes affected major players of inflammation, cytokines. However, cytokines are not the only markers in the inflammatory response. The purpose of this work was to determine the significance of laboratory markers in inflammation: WBC, C-reactive protein, ferritin, fibrinogen, and D-dimer. The study included 227 patients with acute COVID-19 in the first 5–7 days from the onset of the disease from January 2021 to March 2022. When compared with reference, all groups were characterized by reduced absolute values of lymphocytes. Correlation analysis between the absolute value of lymphocytes and plasma cytokine concentrations also revealed statistically significant strong relationships with the level of the chemokine CCL22/MDC. Given that CCL22/MDC is an important component of lymphopoiesis, its low concentrations may indicate dysregulation of this process in COVID-19. In addition, we noted a positive correlation between the level of C-reactive protein and IL-6 in peripheral blood. IL-6 is a proinflammatory cytokine, and its elevated levels have been associated with the development of severe COVID-19. One of its functions is the induction of C-reactive protein, and this trend persists regardless of which variant causes COVID-19. We also noted positive correlations between the concentrations of fibrinogen and IL-18, ferritin and IL-6, IL-18. Both of these proteins are involved in inflammation along with cytokines. The literature provides data on the significance of these markers for determining the severity of COVID-19. There is evidence of a synergistic effect of ferritin and IL-18 against viral pathogens. Of interest was the negative correlation between plasma D-dimer levels and IFN α . At the same time, data on the role of the latter in thrombus formation processes are increasingly appearing in the literature.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, CRP, ferritin, D-dimer, fibrinogen, lymphopenia.

Введение

С начала пандемии новая коронавирусная инфекция стала причиной более 60 тысяч случаев смерти в России [4]. Фактором, влияющим на показатель летальности, является своевременная диагностика COVID-19, а исследование связи биохимических маркеров и тяжести течения инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, имеет важное значение.

Первая волна COVID-19, связанная с распространением оригинального штамма SARS-CoV-2, сопровождалась высокой летальностью и тяжелым течением инфекции. Именно при первой волне COVID-19 наиболее часто наблюдался цитокиновый шторм. Цитокины являются ключевыми маркерами протективных свойств иммунитета и активности воспаления [13]. Цитокины необходимы для осуществления межклеточных взаимодействий, активации клеток, их пролиферации [18], их сдвиг может привести к гипертрофии.

По мере сменяемости геноварианта наблюдалось изменение клинической картины в сторону менее выраженной воспалительной реакции [20]. Ранее нами было показано, что цитокиновый профиль при COVID-19 меняется между геновариантами [25, 26]. При этом изменения цитокинового профиля пациентов

с геновариантами Альфа, Дельта и Омикрон, становились менее выраженными по мере изменчивости вируса. При изучении COVID-19 важно исследовать пациентов, инфицированных разными геновариантами.

Цитокины — не единственные маркеры воспаления при COVID-19. В настоящее время в литературе описана корреляционная связь между повышением уровня биохимических маркеров и тяжестью клинического течения. COVID-19 — это не локализованная респираторная инфекция, а системное заболевание, включающее взаимодействие иммунологических, воспалительных и коагуляционных каскадов [31].

Letelier и соавт. указывают на связь уровня IL-6 и высокой смертности от COVID-19, а повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) связывают с тяжелым течением [28]. Повышение уровня IL-6 и СРБ наблюдалось при респираторной дисфункции [12]. СРБ, как маркер неспецифического воспаления указывает на тяжесть клинического течения. Если у пациентов со среднетяжелым течением заболевания уровень этого реактанта острой фазы воспаления возрастал в 7,5 раз по сравнению с контрольной группой, то у пациентов с тяжелым течением и летальным исходом увеличение составило 20,8 и 28,3 раза соответственно [1].

Данных о зависимости общелабораторных маркеров воспаления от геноварианта SARS-CoV-2 не представлено в литературе.

Таким образом, целью работы стало определить значимость лабораторных маркеров воспалительной реакции: абсолютного числа лимфоцитов, С-реактивного белка, ферритина, фибриногена, D-димера, и цитокинов/хемокинов, в ассоциации с геновариантом SARS-CoV-2.

Материалы и методы

В исследование вошло 227 пациентов с острым COVID-19, проходивших лечение в СЗОНКЦ им. Соколова в 5–7 сутки от начала заболевания. Исследование проводилось с января 2021 г. по март 2022 г.

Критериями исключения из исследования стали: предшествующие COVID-19 и вакцинация от этой инфекции, наличие сопутствующих заболеваний в стадии обострения, беременность. Все участники исследования подписывали информированное добровольное согласие, исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено локальным этическим комитетом научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (заключение № 67 от 28.04.2021).

Средний возраст составил 56 ± 8 лет, процент мужчин в выборке — 55% ($n = 127$), женщин — 45% ($n = 100$).

На этапе поступления в приемный покой у пациентов отбиралась цельная кровь с К2ЭДТА, до назначения комбинированной терапии. В то же время в назофарингеальных мазках коллективом лаборатории молекулярно-генетического мониторинга ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера проводилось определение геновариантов SARS-CoV-2 [17].

Были получены следующие группы:

- геновариант Альфа (B.1.1.7) — 94 человека;
- геновариант Дельта (B.1.617.2) — 77 человек;
- геновариант Омикрон (B.1.1.529) — 56 человек.

В стационаре была проведена оценка тяжести течения COVID-19. В соответствии с этим пациенты были разделены на группы (табл. 1)

Нами проводилась оценка гематологических показателей (абсолютных и относительных значений лимфоцитов) с использованием гематологического анализатора Pentra 60 (HORIBA ABX, Франция). В исследование был включен анализ биохимических показателей крови: СРБ, D-димера, фибриногена, ферритина, которые измерялись с использованием анализатора Furuno SA-270 (Furuno Electric Co., Япония).

Также в плазме крови определялись концентрации цитокинов с использованием тест-

систем «Milliplex MAP» (Millipore, США), основанных на технологии Luminex xMAP (Luminex, США).

Для обработки и анализа данных использовался пакет программ GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США). Для сравнений использовался критерий Краскела–Уоллеса с поправкой на множественные сравнения. Для определения взаимосвязей применялся критерий Спирмана R, сила взаимосвязей определялась по шкале Чеддока. Статистическая значимость определялась при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Лимфоциты

Первым этапом стало сравнение показателей лимфоцитов в разных группах. При сравнении с референсными значениями было отмечено, что для всех групп характерны сниженные абсолютные значения лимфоцитов. При этом для геноварианта Омикрон лимфопения была менее характерна, чем для других вариантов ($p < 0,0001$), но отмечалась при тяжелом течении. Данные о сравнении групп представлены на рис. 1.

Лимфопения при COVID-19 отмечается целым рядом исследователей. Так, в исследовании M. Samprathi и соавт. [33] отмечено, что лимфопения — это признак COVID-19, а через 7–14 дней после появления симптомов развитие значительной лимфопении совпадает с ухудшением клинического состояния, повышением уровня медиаторов воспаления и цитокиновым штормом. В мета-анализе Huang и Pranata была установлена связь между лимфопенией и тяжестью развития заболевания при COVID-19: чем тяжелее протекало заболевание, тем ниже был уровень лимфоцитов [21].

Корреляционный анализ между абсолютным значением лимфоцитов и концентрациями цитокинов в плазме крови также выявил статистически достоверные взаимосвязи. Так, при варианте Альфа отмечались слабые отрицательные корреляции с $IFN\gamma$ ($R = -0,422$, $p = 0,031$) и $IL-1RA$ ($R = -0,493$, $p = 0,012$). Для варианта Дельта была характерна отрицательная слабая взаимосвязь с $IL-3$ ($R = -0,471$, $p = 0,022$), а для варианта Омикрон — слабая положительная корреляция с $IL-1\beta$ ($R = 0,415$, $p = 0,040$) и отрицательная корреляция средней силы — с $TNF\alpha$ ($R = -0,565$, $p = 0,001$). При всех геновариантах наблюдалась средняя корреляция между абсолютными значениями лимфоцитов и хемокином CCL22/MDC ($R = 0,651$, $p = 0,002$; $R = 0,562$, $p = 0,020$ и $R = 0,501$, $p = 0,045$ для вариантов Альфа, Дельта и Омикрон, соответственно). Отмеченная нами тенденция повышения концентраций провоспалительных цитокинов при снижении абсолютных значений

лимфоцитов подтверждается и другими литературными данными [13, 23].

Наибольшее внимание привлек хемокин CCL22/MDC и его связь с содержанием лимфоцитов. Ранее нами было отмечено, что при COVID-19, вызванном основными геновариантами вируса, наблюдаются сниженные концентрации этого хемокина [25]. С учетом того, что CCL22/MDC является важным компонентом лимфоэза, его низкие концентрации могут свидетельствовать о нарушении регуляции этого процесса при COVID-19 [28].

С-реактивный белок

СРБ — это альфа-глобулин острой фазы, который рассматривается как лабораторный показатель острого воспалительного процесса, повреждения тканей [11].

Для всех групп было характерно статистически значимое повышение СРБ, причем концентрации этого маркера воспаления превышали референсные значения в 2–30 раз. Данные о сравнении С-реактивного белка с референсными значениями представлены на рис. 1.

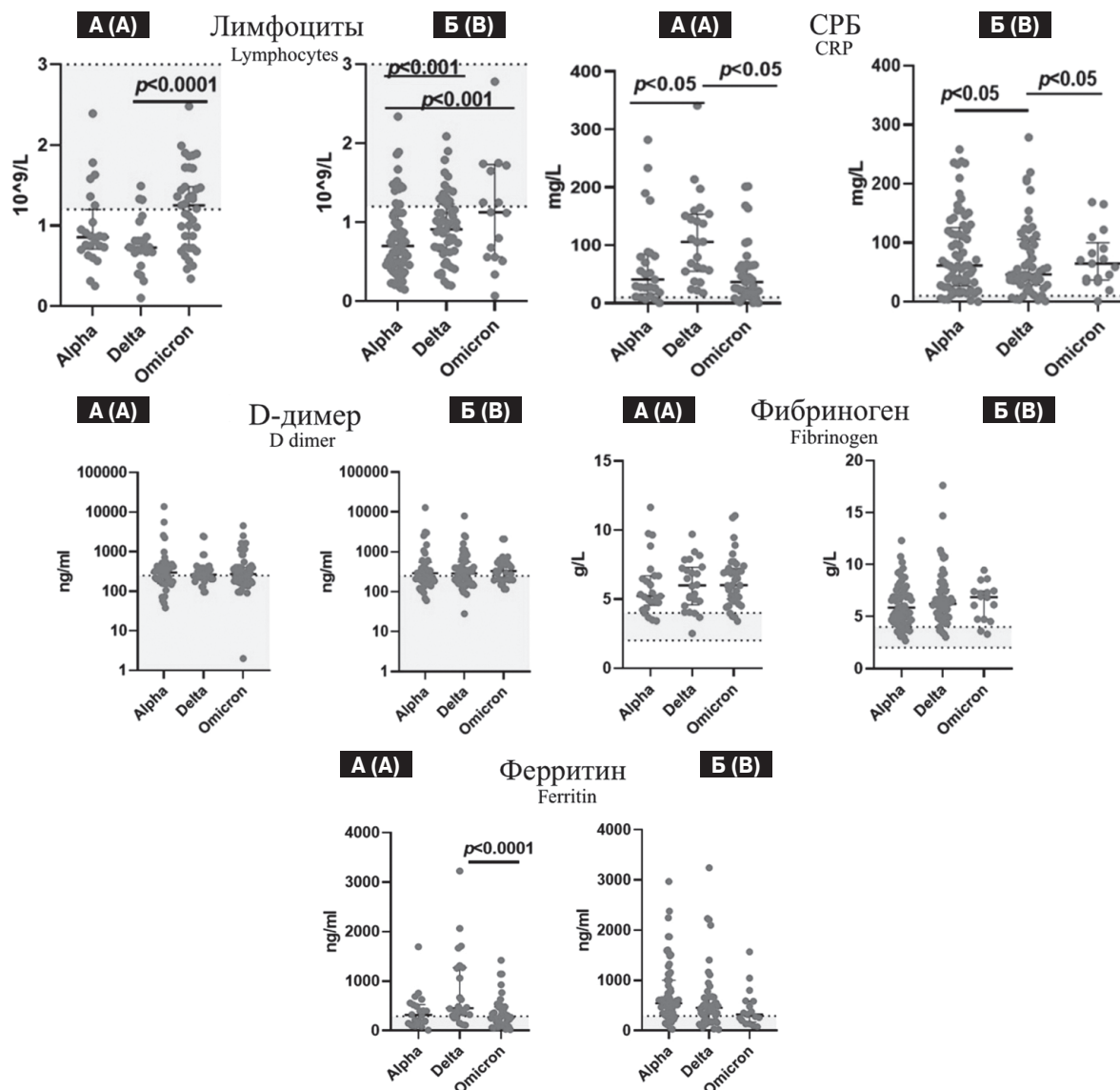


Рисунок 1. Абсолютные значения лимфоцитов (кл × 10⁹/л), концентрации С-реактивного белка (мг/л), D-димера (нг/мл), фибриногена (г/л), ферритина (нг/мл) в зависимости от геноварианта вируса у пациентов со среднетяжелым (А) и тяжелым (Б) течением заболевания

Figure 1. Absolute lymphocyte count (cells × 10⁹/l), CRP, D-dimer, fibrinogen and ferritin concentrations based on viral variant in patients with moderate (A) and severe (B) disease

Примечание. Светло-серая полоса обозначает референсные значения для данного показателя. Серые точки обозначают те группы, которые показывают статистически достоверные различия при сравнении с референсными значениями.

Note. Lightgray stripe represents reference numbers for each parameter. Gray dots represent statistically significant differences between groups and references.

При анализе концентраций СРБ и цитокинов отмечались положительные корреляции с уровнями IL-6 в плазме. При геноварианте Альфа отмечались слабые корреляции только при тяжелом течении заболевания ($R = 0,297$, $p = 0,015$), но для других геновариантов актуальность этой связи значительно возросла ($R = 0,487$, $p = 0,001$ для варианта Дельта, $R = 0,580$, $p = 0,20$ для варианта Омикрон). Данные о взаимосвязи этих молекул представлены в литературе — в исследованиях Picod и соавт. [30], Vakiri и соавт. [12] подчеркивается взаимосвязь СРБ рядом воспалительных маркеров, в том числе IL-6, который является индуктором синтеза СРБ. Высокие концентрации IL-6 ведут к системным воспалительным эффектам, реализуемым, в том числе, через СРБ [34].

Однако IL-6 и СРБ служат не только маркерами воспалительной реакции; их ассоциируют с развитием изменений сосудов [14]. Эти молекулы рассматриваются как часть регуляторных механизмов, лежащих в основе поддержания гомеостаза крови в условиях инфекции [16].

D-димер

Другим важным маркером воспалительной реакции при COVID-19 с учетом формирующихся тромботических осложнений является D-димер.

D-димер — это продукт распада фибрина, его обнаружение в крови свидетельствует о распаде фибриновых нитей, и запуске системы свертывания крови [7].

Концентрации D-димера в крови продемонстрировали повышение в сравнении с референсными значениями (рис. 1).

При этом корреляционный анализ продемонстрировал отрицательную взаимосвязь между концентрациями D-димера и IFN α . В случае инфекции вариантом Альфа показа-

тель R составил $-0,5358$, $p = 0,0084$; для варианта Дельта $R = -0,37$, $p = 0,0064$; для варианта Омикрон — $R = -0,5343$, $p = 0,0291$.

Интерфероны I типа в плазме крови представлены в литературе как участники коагуляционного каскада, так же, как D-димер [32]. При этом формирующиеся во время COVID-19 аутоантитела к IFN α играют роль в развитии более тяжелых форм COVID-19 и неблагоприятного исхода [5]. При COVID-19 отмечается дисрегуляция выработки интерферонов I типа [8,9], что, в совокупности с активацией факторов коагуляции, может быть причиной развития тромботических осложнений, сопровождающих течение COVID-19.

Фибриноген

Помимо D-димера, еще одним участником коагуляционного процесса является белок фибриноген. Фибриноген — это первый белок-фактор свертывания крови, растворимый белок плазмы крови, который под действием фермента тромбина превращается в нерастворимый полимерный фибрин, составляющий основу сгустка крови, а также острофазный белок, характеризующий наличие повреждения тканей или воспаление в организме [15]. При сравнении с референтными значениями, показатели фибриногена были повышенными во всех группах, вне зависимости от геноварианта и степени тяжести течения инфекции (рис. 1).

При этом корреляционный анализ показал слабые положительные корреляции с IL-18 для всех геновариантов ($R = 0,267$, $p = 0,033$ для варианта Альфа, $R = 0,514$, $p = 0,0101$ для варианта Дельта и $R = 0,3784$, $p = 0,010$ для варианта Омикрон). Также нами были отмечены корреляции между фибриногеном и уровнями IL-6 ($R = 0,285$, $p = 0,0235$ для варианта Альфа и $R = 0,686$, $p < 0,0001$ для варианта Омикрон), IL-15 ($R =$

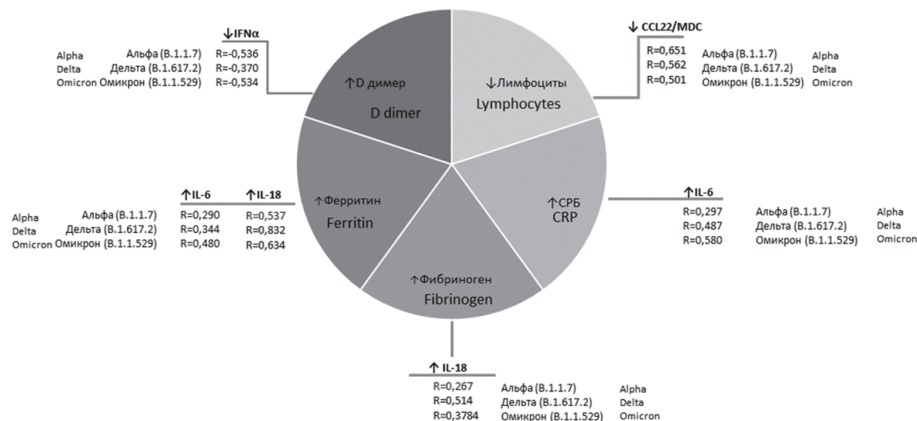


Рисунок 2. Наблюдаемые при COVID-19 константные изменения со стороны показателей крови и их значимая взаимосвязь с цитокинами/хемокинами

Figure 2. COVID-associated changes in blood parameters and their connection to cytokines/chemokines

0,272, $p = 0,030$ для варианта Альфа, $R = 0,511$, $p < 0,0001$ для варианта Омикрон). Фибриноген является активатором воспалительных иммунных реакций; в экспериментальных моделях он стимулирует выработку цитокинов, в том числе IL-6 [22]. Наравне с D-димером, высокие концентрации фибриногена являются прогностическими маркерами неблагоприятного исхода, вызванного нарушениями коагуляции при COVID-19 [24].

Ферритин

Один из биомаркеров, вызывающих интерес, является ферритин, уровень которого в крови значительно повышается при тяжелом течении COVID-19. Ферритин выполняет специфические физиологические функции, такие как аккумуляция железа, и рассматривается как острофазовый белок в сочетании с С-реактивным белком (СРБ) [6]. Уровень ферритина может возрастать в результате деструкции тканей [24].

Мы отмечали повышенные концентрации ферритина в крови вне зависимости от геноварианта вируса (рис. 1). При тяжелом течении отмечались повышенные концентрации этого биохимического показателя ($p < 0,001$).

Вне зависимости от геноварианта отмечалась положительная корреляция между ферритином и IL-18, причем чем тяжелее течение заболевания — тем сильнее взаимосвязь. При варианте Альфа при среднем течении заболевания $R = 0,2845$, $p = 0,017$, а при тяжелом — $R = 0,5735$, $p = 0,020$. При варианте Дельта при средней тяжести заболевания $R = 0,302$, $p = 0,015$; при тяжелом течении $R = 0,8329$, $p < 0,0001$. При варианте Омикрон при среднем течении заболевания $R = 0,362$, $p = 0,023$, при тяжелом — $R = 0,634$, $p = 0,006$. Сила корреляций между IL-6 и уровнем ферритина не зависела от тяжести течения. При варианте Альфа показатель R составил 0,2899, $p = 0,017$, при варианте Дельта $R = 0,344$, $p = 0,013$. При варианте Омикрон — $R = 0,480$, $p = 0,002$.

Являясь воспалительным маркером, ферритин часто ставится в один ряд с IL-6 и IL-18 [18]. При этом известно, что и IL-6, и IL-18 являются важными маркерами тяжести COVID-19 [2]. Предположительно, ферритин работает в синергии с IL-18, причем Slaats и соавт. предлагают свою модель иммунного ответа, в которой комплекс IL-1 β /IL-6/С-реактивный белок является медиатором иммунного ответа, направ-

ленного на бактерии, в то время как комплекс IL-18/ферритин осуществляет иммунный ответ против вирусов [34]. При этом IL-18 в таком случае продуцируется не макрофагами, а поврежденным эндотелием.

Заключение

Несмотря на изменчивость вируса, некоторые паттерны воспаления сохраняют свою значимость от геноварианта к геноварианту и носят так называемый «константный» характер (см. рис. 2). В частности, важна взаимосвязь между сниженным уровнем хемокина CCL22/MDC в плазме крови и абсолютной лимфопенией. CCL22/MDC является важным регулятором воспаления и лимфопоэза, что может служить одной из причин для формирования лимфопении при COVID-19.

Помимо этого, нами была отмечена положительная взаимосвязь между уровнем С-реактивного белка и IL-6 в периферической крови. IL-6 является провоспалительным цитокином, его повышенные уровни связывают с развитием тяжелого COVID-19; одной из его функций является индукция С-реактивного белка, и эта тенденция сохраняется вне зависимости от того, каким геновариантом вызван COVID-19. Также нами были отмечены положительные корреляции между концентрациями фибриногена и IL-18, ферритина и IL-6, IL-18. Оба этих белка являются участниками воспаления наравне с цитокинами; в литературе представлены данные о значимости этих маркеров для определения тяжести COVID-19; существуют данные о синергичном действии ферритина и IL-18 против вирусных возбудителей. Интерес представляла отрицательная корреляция между уровнем D-димера в плазме и IFN α ; при этом в литературе все чаще возникают данные о роли последнего в процессах тромбообразования.

Изменчивость SARS-CoV-2 является значимым фактором, влияющим на силу инфекционного воспаления. Ранее нами было показано характерное «сужение» воспалительного профиля в зависимости от геноварианта вируса, причем как для цитокинов, так и хемокинов [25, 26]. Изучение других лабораторных показателей, связанных с процессом воспаления при COVID-19, а также вовлеченных в иммуннопатогенез заболевания, необходимо проводить, учитывая геновариант вируса.

Список литературы/References

1. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Изменения маркеров гематологического, биохимического и коагулологического анализов крови при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Consilium Medicum*, 2020, Т. 22, № 11. С. 51–55. [Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G. Changes in markers of hematological, biochemical and coagulological blood tests with coronavirus COVID-19 infections. *Consilium Medicum*, 2020, vol. 22, no. 11, pp. 51–55. (In Russ.)] doi: 10.26442/20751753.2020.11.200369
2. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Коробова З.Р., Станевич О.В., Лебедева А.А., Воробьев Е.А., Воробьева С.В., Куликов А.Н., Лиюзнов Д.А., Шарапова М.А., Певцов Д.Э., Тотолян А.А. Цитокины в плазме крови

- больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления // Медицинская иммунология. 2021. Т. 23, № 2. С. 311–326. [Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Lioznov D.A., Sharapova M.A., Pevtsov D.E., Totolian A.A. Plasma cytokines in patients with COVID-19 during acute phase of the disease and following complete recovery. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2021, vol. 23, no. 2, pp. 311–326. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312
3. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К., Коробова З.Р., Кузнецова Р.Н., Рубинштейн А.А., Станевич О.В., Лебедева А.А., Воробьев Е.А., Воробьева С.В., Куликов А.Н., Гаврилова Е.Г., Певцов Д.Э., Полушин Ю.С., Шлык И.В., Тотолян А.А. Прогнозная значимость специфических цитокинов в отношении летального исхода COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 5. С. 859–868. [Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K., Korobova Z.R., Kuznetsova R.N., Rubinstein A.A., Stanevich O.V., Lebedeva A.A., Vorobyov E.A., Vorobyova S.V., Kulikov A.N., Gavrilova E.G., Pevtsov D.E., Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Totolian A.A. Predictive value of specific cytokines for lethal COVID-19 outcome. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 5, pp. 859–868. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-PVO-2043
 4. Коронавирус-монитор — интерактивная карта распространения и статистика COVID-19. [Coronavirus monitor — interactive distribution map and statistics COVID-19] URL: <https://coronavirus-monitor.info> (12.03.2024)
 5. Петриков С.С., Боровкова Н.В., Попугаев К.А., Сторожева М.В., Квасников А.М., Годков М.А. Аутоантитела к интерферону альфа и их значение при COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 279–287. [Petrikov S.S., Borovkova N.V., Popugaev K.A., Storozheva M.V., Kvasnikov A.M., Godkov M.A. Anti-interferon alpha autoantibodies and their significance in COVID-19. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2022, vol. 12, no. 2, pp. 279–287. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-AAA-1789
 6. Полушин Ю.С., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Паршин Е.В., Гинзбург А.М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 18, № 4. С. 20–28. [Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G., Parshin E.V., Ginzburg A.M. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 20–28. (In Russ.)] doi: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28
 7. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Сабирова А.И. Прогностическое значение D-димера в развитии тромбозных осложнений при новой коронавирусной инфекции (Covid-19) // The Scientific Heritage. 2021. № 60. С. 38–46. [Sabirow I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Sabirova A.I. Prognostic value of D-dimer in the development of thromboembolic complications in new coronavirus infection (Covid-19). *The Scientific Heritage*, 2021, no. 60, pp. 38–46. (In Russ.)]
 8. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 259–268. [Smirnov V.S., Totolian A.A. Innate immunity in coronavirus infection. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 259–268. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-111-1440
 9. Acharya D., Liu G., Gack M.U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no. 7, pp. 397–398. doi: 10.1038/s41577-020-0346-x
 10. Akbari H., Tabrizi R., Lankarani K.B., Aria H., Vakili S., Asadian F., Noroozi S., Keshavarz P., Faramarz S. The role of cytokine profile and lymphocyte subsets in the severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Life. Sci.*, 2020, no. 258: 118167. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118167
 11. Ansar W., Ghosh S. C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol. Res.*, 2013, vol. 56, no. 1, pp. 131–142. doi: 10.1007/s12026-013-8384-0
 12. Bakin E.A., Stanevich O.V., Chmelevsky M.P., Belash V.A., Belash A.A., Savateeva G.A., Bokinova V.A., Arsentieva N.A., Sayenko L.F., Korobkov E.A., Lioznov D.A., Totolian A.A., Polushin Y.S., Kulikov A.N. A Novel Approach for COVID-19 Patient Condition Tracking: From Instant Prediction to Regular Monitoring. *Front. Med. (Lausanne)*, 2021, no. 8: 744652. doi: 10.3389/fmed.2021.744652
 13. Barteel E., McFadden G. Cytokine synergy: an underappreciated contributor to innate anti-viral immunity. *Cytokine*, 2013, vol. 63, no. 3, pp. 237–40. doi: 10.1016/j.cyto.2013.04.036
 14. Bermudez E.A., Rifai N., Buring J., Manson J.E., Ridker P.M. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002, vol. 22, no. 10, pp. 1668–1673. doi: 10.1161/01.atv.0000029781.31325.66
 15. Davalos D., Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin. Immunopathol.*, 2012, vol. 34, no. 1, pp. 43–62. doi: 10.1007/s00281-011-0290-8
 16. Del Giudice M., Gangestad S.W. Rethinking IL-6 and CRP: why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain. Behav. Immun.*, 2018, vol. 70, pp. 61–75. doi: 10.1016/j.bbi.2018.02.013
 17. Gladkikh A., Dolgova A., Dedkov V., Sbarzaglia V., Kanaeva O., Popova A., Totolian A. Characterization of a Novel SARS-CoV-2 Genetic Variant with Distinct Spike Protein Mutations. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 6: 1029. doi: 10.3390/v13061029
 18. Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2021, vol. 39, pp. 51–76. doi: 10.1146/annurev-immunol-061020-053702
 19. Gómez-Pastora J., Weigand M., Kim J., Wu X., Strayer J., Palmer A.F., Zborowski M., Yazer M., Chalmers J.J. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients — is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin. Chim. Acta*, 2020, vol. 509, pp. 249–251. doi: 10.1016/j.cca.2020.06.033
 20. Gupta P., Gupta V., Singh C.M., Singhal L. Emergence of COVID-19 Variants: An Update. *Cureus*, 2023, vol. 15, no. 7: e41295. doi: 10.7759/cureus.41295
 21. Huang L., Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J. Intensive. Care*, 2020, no. 8: 36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4
 22. Jensen T., Kierulf P., Sandset P.M., Kligenberg O., Joø G.B., Godal H.C., Skjønberg O.H. Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. *Thromb. Haemost.*, 2007, vol. 97, no. 5, pp. 822–829. doi: 10.1160/th07-01-0039
 23. Jiang N., Li Z., Yang B., Jin M., Sun Y., He Y., Liu Y., Wang Y., Si D., Ma P., Zhang J., Liu T., Yu Q. Peripheral Inflammatory Cytokines and Lymphocyte Subset Features of Deceased COVID-19 Patients. *Biomed. Res. Int.*, 2021, no. 2021: 9101082. doi: 10.1155/2021/9101082

24. Kangro K., Wolberg A.S., Flick M.J. Fibrinogen, Fibrin, and Fibrin Degradation Products in COVID-19. *Curr. Drug. Targets*, 2022, vol. 23, no. 17, pp. 1593–1602. doi: 10.2174/1389450123666220826162900
25. Kernan K.F., Carcillo J.A. Hyperferritinemia and inflammation. *Int. Immunol.*, 2017, vol. 29, no. 9, pp. 401–409. doi: 10.1093/intimm/dxx031
26. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Dedkov V.G., Gladkikh A.S., Sharova A.A., Chernykh E.I., Kashchenko V.A., Ratnikov V.A., Gorelov V.P., Stanevich O.V., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Totolian A.A. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 16: 9058. doi: 10.3390/ijms23169058
27. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K., Dedkov V.G., Gladkikh A.S., Sharova A.A., Adish Z., Chernykh E.I., Kaschenko V.A., Ratnikov V.A., Gorelov V.P., Stanevich O.V., Kulikov A.N., Pevtsov D.E., Totolian A.A. Cytokine Profiling in Different SARS-CoV-2 Genetic Variants. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no. 22: 14146. doi: 10.3390/ijms232214146
28. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Totolian A.A. Macrophage-Derived Chemokine MDC/CCL22: An Ambiguous Finding in COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, no. 17: 13083. doi: 10.3390/ijms241713083
29. Letelier P., Encina N., Morales P., Riffo A., Silva H., Riquelme I., Guzmán N. Role of biochemical markers in the monitoring of COVID-19 patients. *J. Med. Biochem.*, 2021, vol. 40, no. 2, pp. 115–128. doi: 10.5937/jomb0-29341
30. Locati M., Otero K., Schioppa T., Signorelli P., Perrier P., Baviera S., Sozzani S., Mantovani A. The chemokine system: tuning and shaping by regulation of receptor expression and coupling in polarized responses. *Allergy*, 2002, vol. 57, no. 11, pp. 972–982. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.02166.x
31. Picod A., Morisson L., de Roquetaillade C., Sadoune M., Mebazaa A., Gayat E., Davison B.A., Cotter G., Chousterman B.G. Systemic Inflammation Evaluated by Interleukin-6 or C-Reactive Protein in Critically Ill Patients: Results From the FROG-ICU Study. *Front. Immunol.*, 2022, no. 13: 868348. doi: 10.3389/fimmu.2022.868348
32. Ryan T.A.J., O'Neill L.A.J. An Emerging Role for Type I Interferons as Critical Regulators of Blood Coagulation. *Cells*, 2023, vol. 12, no. 5: 778. doi: 10.3390/cells12050778
33. Samprathi M., Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front. Pediatr.*, 2021, no. 8: 607647. doi: 10.3389/fped.2020.607647
34. Slaats J., Ten Oever J., van de Veerdonk F.L., Netea M.G. IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct Inflammatory Programs in Infections. *PLoS Pathog.*, 2016, vol. 12, no. 12: e1005973. doi: 10.1371/journal.ppat.1005973
35. Zeng G., Chen D., Zhou R., Zhao X., Ye C., Tao H., Sheng W., Wu Y. Combination of C-reactive protein, procalcitonin, IL-6, IL-8, and IL-10 for early diagnosis of hyperinflammatory state and organ dysfunction in pediatric sepsis. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2022, vol. 36, no. 7: e24505. doi: 10.1002/jcla.24505

Авторы:

Коробова З.Р., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; старший лаборант кафедры иммунологии ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика Павлова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Любимова Н.Е., к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Арсентьева Н.А., к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Жебелева М.С., студент 4-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;
Черных Е.И., д.м.н., врач-терапевт приемного отделения ФГБУ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия;
Давлетшина В.В., младший научный сотрудник ФГБУ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия;
Кащенко В.А., д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научно-образовательной работе ФГБУ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, Россия; зав. кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
Тотolian А.А., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; зав. кафедрой иммунологии ГБОУ ВПО Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Korobova Z.R., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Liubimova N.E., PhD (Biology), Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Arsentieva N.A., PhD (Biology), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Zhebeleva M.S., 4th year Student, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Chernykh E.I., DSc (Medicine), Admitting Physician, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;
Davletshina V.V., Junior Researcher, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation;
Kashchenko V.A., DSc (Medicine), Professor, Deputy-Director for Scientific and Educational Work, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Faculty Surgery, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation;
Totolian A.A., RAS Full Member, DSc (Medicine), Professor, Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Immunology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.