

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov61610>

## Прогностическая роль исследования цитокинов при COVID-19-ассоциированной пневмонии

© О.Ю. Ткаченко<sup>1</sup>, М.Ю. Первакова<sup>1</sup>, С.В. Лапин<sup>1</sup>, А.В. Мазинг<sup>1</sup>, А.Н. Мошникова<sup>1</sup>, Д.А. Кузнецова<sup>1</sup>, И.В. Холопова<sup>1</sup>, Т.В. Блинова<sup>1</sup>, Е.А. Суркова<sup>1</sup>, А.Н. Куликов<sup>1</sup>, Е.А. Воробьев<sup>1</sup>, С.В. Воробьева<sup>1</sup>, О.В. Станевич<sup>1</sup>, Ю.С. Полушин<sup>1</sup>, А.А. Афанасьев<sup>1</sup>, И.В. Шлык<sup>1</sup>, Е.Г. Гаврилова<sup>1</sup>, О.Н. Титова<sup>1</sup>, Е.В. Волчкова<sup>2</sup>, В.Г. Потапенко<sup>1, 3</sup>, С.В. Худогова<sup>4</sup>, В.А. Мазуров<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

**Введение.** Коронавирусное заболевание 2019 г. (COVID-19) часто осложняется синдромом цитокинового шторма. Хотя многие интерлейкины обладают прогностической ценностью, чувствительность и специфичность одного маркера ограничена.

**Цель исследования** — разработать объективную и информативную шкалу цитокинового шторма для оценки риска развития критического течения у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

**Материалы и методы.** Было изучено 226 случаев COVID-19, 36 (16 %) из которых с неблагоприятным исходом. Исследованы цитокины — интерлейкин-1b, -2, -6, -8, -10, -18, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерферон- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  — методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов производства Вектор-Бест (Россия).

**Результаты.** Поскольку уровни интерлейкинов-6, -10, -18 и прокальцитонина были связаны с тяжестью заболевания и летальным исходом, эти показатели были интегрированы в 12-балльную шкалу, названную шкалой цитокинового шторма. Пациенты, набравшие более 6 баллов, имеют высокий риск неблагоприятного исхода заболевания. Согласно ROC-анализу площадь под кривой для шкалы ЦШ оказалась больше, чем для каждого из четырех маркеров по отдельности [AUC 0,90 (95 % ДИ 0,8455–0,9592),  $p < 0,001$ ].

**Заключение.** Таким образом, шкала цитокинового шторма обладает достаточно высокой информативностью в отношении риска неблагоприятного прогноза течения COVID-19.

**Ключевые слова:** коронавирус SARS-CoV-2; цитокиновый шторм; интерлейкин-6; интерлейкин-18; интерлейкин-10; прокальцитонин; шкала цитокинового шторма.

### Как цитировать:

Ткаченко О.Ю., Первакова М.Ю., Лапин С.В., Мазинг А.В., Мошникова А.Н., Кузнецова Д.А., Холопова И.В., Блинова Т.В., Суркова Е.А., Куликов А.Н., Воробьев Е.А., Воробьева С.В., Станевич О.В., Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Шлык И.В., Гаврилова Е.Г., Титова О.Н., Волчкова Е.В., Потапенко В.Г., Худогова С.В., Мазуров В.А. Прогностическая роль исследования цитокинов при COVID-19-ассоциированной пневмонии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 1. С. 59–69. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov61610>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov61610>

# Prognostic value of cytokines in COVID-19 associated pneumonia

© Olga Yu. Tkachenko<sup>1</sup>, Margarita Yu. Pervakova<sup>1</sup>, Sergey V. Lapin<sup>1</sup>, Aleksandra V. Mazing<sup>1</sup>, Anna N. Moshnikova<sup>1</sup>, Darya A. Kuznetsova<sup>1</sup>, Irina V. Kholopova<sup>1</sup>, Tatiana V. Blinova<sup>1</sup>, Elena A. Surkova<sup>1</sup>, Aleksandr N. Kulikov<sup>1</sup>, Evgeniy A. Vorobyev<sup>1</sup>, Snezhana V. Vorobyova<sup>1</sup>, Oksana V. Stanevich<sup>1</sup>, Yuriy S. Polushin<sup>1</sup>, Aleksey A. Afanasyev<sup>1</sup>, Irina V. Shlyk<sup>1</sup>, Elena G. Gavrilova<sup>1</sup>, Olga N. Titova<sup>1</sup>, Elizaveta V. Volchkova<sup>2</sup>, Vsevolod G. Potapenko<sup>1, 3</sup>, Svetlana V. Khudonogova<sup>4</sup>, Vadim I. Mazurov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> First Pavlov State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> City Multiprofil Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 31, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

**BACKGROUND:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is often complicated by cytokine storm syndrome. Although many interleukins (IL) have predictive value, the sensitivity and specificity of a single marker is limited.

**AIM:** The purpose of the study is to develop an objective and informative cytokine storm scale for assessing the risk of developing a critical course in patients with COVID-19 associated pneumonia.

**MATERIALS AND METHODS:** A total of 226 cases of COVID-19 were investigated, 36 (16 %) of which were with poor outcomes. The cytokines IL-1b, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , IFN $\alpha$ , IFN- $\gamma$  were studied by enzyme immunoassay, commercial kits manufactured by Vector-Best, RF.

**RESULTS:** Since IL-6, IL-10, IL-18, and procalcitonin were associated with disease severity and death, these indicators were integrated into a 12-point scale called the cytokine storm scale. The patients who scored more than 6 points had a high risk of a poor outcome of the disease. According to ROC analysis, the area under the curve for the cytokine storm scale was larger than for each of the four markers separately [AUC 0.90 (95% CI 0.8455–0.9592),  $p < 0.001$ ].

**CONCLUSIONS:** Thus, the cytokine storm scale system presents superior performance in determining patients with favorable and fatal outcomes to each individual cytokine.

**Keywords:** SARS-CoV-2 coronavirus; cytokine storm; interleukin 6; interleukin 18; interleukin 10; procalcitonin; cytokine storm scale.

## To cite this article:

Tkachenko OYu, Pervakova MYu, Lapin SV, Mazing AV, Moshnikova AN, Kuznetsova DA, Kholopova IV, Blinova TV, Surkova EA, Kulikov AN, Vorobyev EA, Vorobyova SV, Stanevich OV, Polushin YuS, Afanasyev AA, Shlyk IV, Gavrilova EG, Titova ON, Volchkova EV, Potapenko VG, Khudonogova SV, Mazurov VI. Prognostic value of cytokines in COVID-19 associated pneumonia. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(1):59–69. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov61610>

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), была впервые зарегистрирована в Китае в декабре 2019 г. и затем распространилась на все страны мира. У большинства пациентов с COVID-19 наблюдалось бессимптомное течение или острое респираторное заболевание легкой/средней тяжести. Однако у части пациентов инфекция может прогрессировать до интерстициальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, особенно у пациентов пожилого возраста и людей с сопутствующими заболеваниями [1, 2]. Инфекция SARS-CoV-2 может влиять на функции желудочно-кишечного тракта, печени и поджелудочной железы, а также вызывать неврологические проявления (аносмия), поражать сердечно-сосудистую систему и способствовать нарушению функции почек. У тяжелобольных пациентов часто сохраняются функциональные ограничения в течение длительного времени.

Вследствие генетических особенностей и факторов вирулентности вируса происходит отсроченный синтез интерферонов на ранних стадиях болезни, нарушается клиренс SARS-CoV-2, усиливаются неттоз и пироптоз, что создает фон для тяжелого течения заболевания, осложненного синдромом цитокинового шторма (ЦШ) [3–5]. Отличительной чертой синдрома ЦШ является неконтролируемый иммунный ответ, включающий постоянную активацию лимфоцитов и макрофагов. Массивный синтез цитокинов, а именно интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-18 (ИЛ-18), фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), вызывает апоптоз эпителиальных и эндотелиальных клеток легких, повреждение микрососудистого и эпителиального клеточного барьеров, что приводит к альвеолярному отеку и гипоксии. Несмотря на то что причина развития ЦШ при COVID-19 остается непонятной, формирование ЦШ тесно связано с патогенезом заболевания, и его развитие ассоциировано с худшим прогнозом и тяжелой вирусной пневмонией.

Хотя многие цитокины обладают прогностической ценностью, чувствительность и специфичность определения одного маркера ограничена. Комбинация нескольких биомаркеров может повысить точность лабораторной оценки, а интеграция цитокинов в одну диагностическую шкалу может улучшить прогнозирование неблагоприятного исхода. В данном исследовании проведена оценка роли различных цитокинов при тяжелом течении болезни и предпринята попытка создания шкалы ЦШ для оценки риска развития критического течения болезни у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период «первой волны» эпидемии коронавирусной инфекции в Санкт-Петербурге с 25.05.2020 по 25.07.2020 было обследовано в общей сложности 226 пациентов

с COVID-19-ассоциированной пневмонией, 36 (16 %) из которых с неблагоприятным исходом. У всех пациентов COVID-19 был подтвержден путем выявления нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции с использованием мазков из ротоглотки и носоглотки во время госпитализации. Были собраны данные о демографических характеристиках, клинических проявлениях, результаты лабораторных и радиологических исследований, а также значения шкал оценки тяжести SOFA и NEWS2. Протокол оценки тяжести состояния пациента NEWS2 содержал показатели частоты дыхания за минуту, насыщения кислородом (%), необходимость инсуффляции кислорода, данные температуры тела, систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, изменения уровня сознания. Шкала SOFA включала оценку функции дыхания ( $p_aO_2/FiO_2$  мм рт. ст.), коагуляции (тромбоциты,  $10^3/мкл$ ), печени (билирубин,  $мкмоль/л$ ), сердечно-сосудистой системы (гипотензия), центральной нервной системы (шкала комы Глазго), почек (креатинин,  $ммоль/л$  или диурез). В контрольную группу вошли 30 здоровых лиц (5 мужчин, 25 женщин) в возрасте от 36 до 52 лет.

Образцы венозной крови собирали утром в течение первых суток после поступления. Определяли концентрацию цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО $\alpha$ , ИФН $\alpha$ , ИФН $\gamma$  методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов производства Вектор-Бест (Россия).

Для статистического анализа использовали программное обеспечение Graphpad Prism 8.3. Непрерывные и категориальные переменные были представлены как медиана (IQR) и  $n$  (%) соответственно.  $U$ -критерий Манна – Уитни, критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера применяли для сравнения непрерывных и категориальных переменных. Прогностическую ценность концентрации цитокинов и шкалы ЦШ определяли путем измерения площади под ROC-кривой (AUROC).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемая когорта включала 138 (61 %) мужчин и 88 (39 %) женщин, средний возраст которых составил  $56,82 \pm 13,9$  года (от 23 до 87 лет). Количество летальных исходов пациентов до 45 лет составило 3 (7,31 %), от 45 до 65 лет — 12 (10,5 %), при этом наибольшее количество смертей наблюдалось в группе пациентов в возрасте 65–85 лет (21 — 58,3 %). Индекс массы тела (ИМТ) у 42 % больных превышал  $30 \text{ кг/м}^2$ . ИМТ у женщин составлял  $33,0 \pm 1,4 \text{ кг/м}^2$  и был достоверно ( $p < 0,01$ ) выше среднего ИМТ у мужчин ( $29,3 \pm 0,7 \text{ кг/м}^2$ ).

У всех обследованных наблюдались лихорадка выше  $38^\circ\text{C}$ , кашель (158 — 69,9 %), боль и сдавление в груди (137 — 31 %). Диарея (11 — 25 %) и аносмия (18,5 — 42 %) чаще встречались среди пациентов с благоприятным течением COVID-19.

**Таблица 1.** Демографические и клинические характеристики пациентов с COVID-19**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the patients with COVID-19

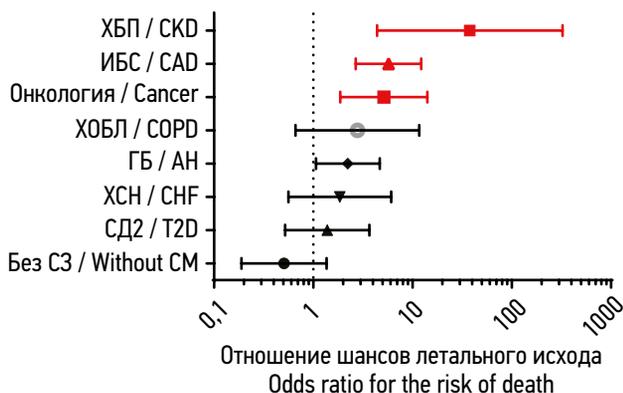
| Характеристики                       | Все пациенты<br>(n = 226) | Выздоровление<br>(n = 190) | Смерть<br>(n = 36) | p<br>(выздоровление vs<br>смерть) |
|--------------------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| <i>Демографические</i>               |                           |                            |                    |                                   |
| Возраст до 45 лет, % (n)             | 17,8 (41)                 | 18,9 (36)                  | 8,3 (3)            | <0,05                             |
| Возраст 45–65 лет, % (n)             | 50,4 (114)                | 52,6 (100)                 | 30,5 (11)          | <0,05                             |
| Возраст 65–85 лет, % (n)             | 31,4 (71)                 | 26,8 (51)                  | 58,3 (21)          | <0,05                             |
| Мужчины, % (n)                       | 61,0 (138)                | 60,5 (115)                 | 63,8 (23)          | н/з                               |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | 29,41 (25,9–33,8)         | 29,7 (26,2–34,2)           | 27,9 (24,9–31,96)  | н/з                               |
| <i>Клинические проявления</i>        |                           |                            |                    |                                   |
| Температура, °С                      | 38,9 (38,5–39)            | 39,0 (38,3–39,1)           | 38,8 (38,5–39,0)   | н/з                               |
| Кашель                               | 69,9 (158)                | 70,5 (134)                 | 66,6 (24)          | <0,0001                           |
| Боль и сдавление в груди             | 137 (31)                  | 13,1 (25)                  | 16,6 (6)           | <0,05                             |
| Диарея                               | 11 (25)                   | 12,1 (23)                  | 5,55 (2)           | <0,05                             |
| Аносмия                              | 18,58 (42)                | 21,57 (41)                 | 2,7 (1)            | <0,05                             |

Примечание. н/з — статистически не значимо.

Распространенность сопутствующей патологии составила 70 %, при этом гипертоническая болезнь отмечена у 57,8 % (n = 130), ишемическая болезнь сердца — у 27 % (n = 61), сахарный диабет выявлен у 16,2 % (n = 36), хроническая сердечная недостаточность диагностирована у 8,6 % (n = 19) пациентов. У 9,6 % (n = 21) больных были онкологические заболевания в активной

стадии, а у 3,7 % (n = 8) — хроническая болезнь почек III стадии или более. Следует отметить, что высокая частота сопутствующих заболеваний отмечалась у пациентов, находившихся в критическом состоянии, а также у пациентов с летальным исходом (рис. 1). Хроническая болезнь почек, ишемическая болезнь сердца и онкологические заболевания напрямую коррелировали с летальными исходами.

Сопутствующая патология / Comorbidity



**Рис. 1.** Форест-график, отражающий связь между наличием сопутствующих заболеваний и риском летального исхода. Красным выделены группы сопутствующей патологии с наибольшим значением отношения шансов. ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ГБ — гипертоническая болезнь; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; С3 — сопутствующие заболевания

**Fig. 1.** Forest graph showing the relationship of various comorbidities with the risk of death. Groups of comorbidity with the highest odds ratios are highlighted in red. CKD — chronic kidney disease; CAD — coronary artery disease; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; AH — arterial hypertension; CHF — congestive heart failure; T2D — type 2 diabetes; CM — comorbidity

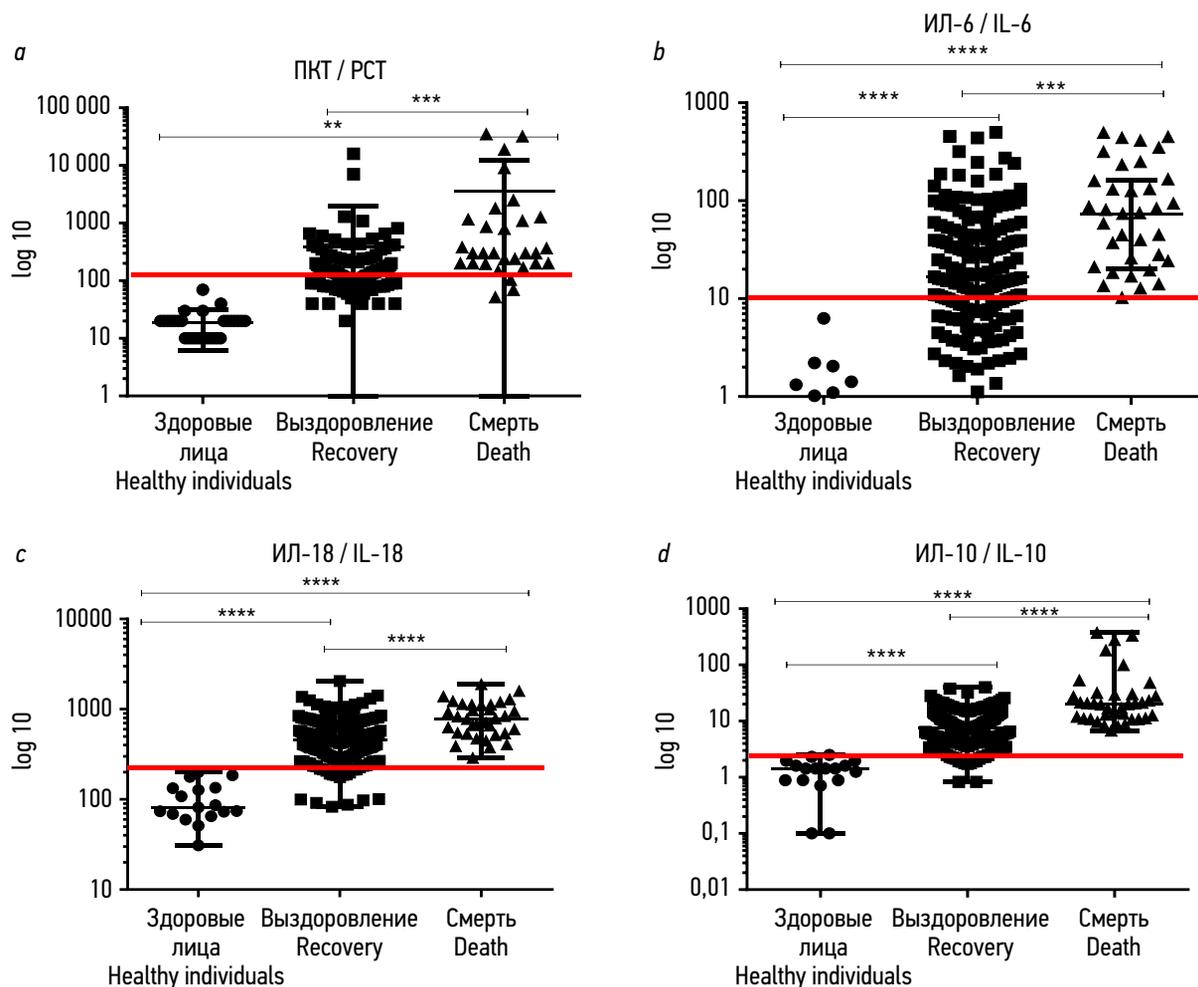
Для оценки прогнозирования исхода заболевания были проанализированы лабораторные данные, на основании которых выявлены существенные различия между пациентами, умершими от COVID-19 и выжившими (табл. 2). Так, среди пациентов с неблагоприятным исходом болезни достоверно чаще встречались лейкоцитоз [26 больных (72 %) против 55 (28,9 %);  $p < 0,001$ ], а также лимфопения [25 (69,4 %) пациентов против 69 (36 %);  $p < 0,001$ ]. Среднее количество лейкоцитов и нейтрофилов у умерших пациентов было значимо выше, а среднее количество лимфоцитов и тромбоцитов — значимо ниже, чем у выздоровевших пациентов (см. табл. 2). Наблюдалась также достоверная разница между уровнями ряда биохимических, а также коагулологических показателей. Так, следует отметить, что у 16 (44 %) из 36 умерших больных и 53 (27 %) из 190 выздоровевших пациентов концентрация D-димера была выше 1000 нг/мл. Содержание в крови С-реактивного белка и ферритина у умерших пациентов было существенно выше, чем в группе выздоровевших (60 vs 144 мг/л и 605 vs 1243 мкг/л соответственно).

#### Провоспалительные маркеры и цитокины

Концентрации ИЛ-2, ИЛ-1b и ФНО $\alpha$  у пациентов с пневмонией были достоверно выше, чем у здоровых доноров, но различий между умершими и выжившими пациентами не было выявлено. У большинства пациентов

**Таблица 2.** Лабораторные показатели выздоровевших пациентов с COVID 19 и у больных с летальным исходом**Table 2.** Laboratory indicators of the patients recovered from COVID-19 and of the patients with fatal outcomes

| Лабораторные показатели  | Выздоровление     | Смерть             | <i>p</i> |
|--|-------------------|--------------------|----------|
| <i>Общеклинические</i>   |                   |                    |          |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (150–400)                       | 257 (168–347)     | 215 (126,5–287,3)  | <0,05    |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (4,00–8,80)                      | 7,16 (4,99–10,43) | 12,89 (9,76–16,23) | <0,0001  |
| Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ (2,20–4,80)                     | 5,6 (3,32–8,87)   | 11,64 (7,45–14,11) | <0,0001  |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (1,2–2,5)                        | 1,00 (0,8–1,6)    | 0,7 (0,42–1,4)     | <0,05    |
| <i>Биохимические</i>   |                   |                    |          |
| Глюкоза, ммоль/л (3,90–6,10)                                       | 6,8 (6,05–8,05)   | 8,5 (6,85–11,85)   | <0,0001  |
| Лактатдегидрогеназа, ЕД/л (0,0–248,0)                              | 351 (262–467)     | 591 (391–891)      | <0,0001  |
| Креатинин, мкмоль/л (53–115)                                       | 87 (76–102)       | 116 (82–226)       | <0,0001  |
| Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин /1,73 м <sup>2</sup> (>90) | 72 (60–85)        | 34 (12,45–64,50)   | <0,0001  |
| <i>Коагулологические</i>   |                   |                    |          |
| Протромбиновое время, с (11,5–14,5)                                | 11,6 (11–12,65)   | 13 (12–14)         | <0,001   |
| Активированное частичное тромбопластиновое время, с (27,0–37,0)    | 32 (28,4–36)      | 37 (30–53,6)       | <0,001   |
| D-димер, нг/мл (<500)  | 812 (473–1451)    | 3096 (627,3–9422)  | <0,001   |
| C-реактивный белок, мг/л (0,01–5,00)                               | 60 (19,67–135,9)  | 144 (50,20–244)    | <0,0005  |
| Ферритин, мкг/л (23,9–336,0)                                       | 605 (339,5–1074)  | 1243 (758–2113)    | <0,0001  |

**Рис. 2.** Концентрация интерлейкина-6, интерлейкина-18, интерлейкина-10, прокальцитонина у здоровых лиц, выздоровевших и умерших пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-18 — интерлейкин-18, ИЛ-10 — интерлейкин-10, ПКТ — прокальцитонин**Fig. 2.** Concentration of interleukin 6, interleukin 18, interleukin 10, procalcitonin in the healthy individuals, recovered and the deceased patients with COVID-19-associated pneumonia. IL-6 — interleukin 6, IL-18 — interleukin 18, IL-10 — interleukin 10, PCT — procalcitonin

с пневмонией концентрация ИФН $\gamma$  и ИФН $\alpha$  была неопределяемой. У умерших больных чаще наблюдались повышенные концентрации в крови ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-18, чем у выздоровевших пациентов (рис. 2, *b–d*). При этом уровень ИЛ-6 прямо коррелировал со степенью дыхательной недостаточности ( $R = 0,49, p < 0,00001$ ), клиническими шкалами NEWS ( $R = 0,32, p < 0,001$ ) и SOFA ( $R = 0,35, p < 0,0001$ ), а концентрация в крови ИЛ-18 была положительно связана со степенью дыхательной недостаточности ( $R = 0,32, p < 0,001$ ), степенью поражения легких по результатам компьютерной томографии ( $R = 0,26, p < 0,001$ ), шкалой NEWS ( $R = 0,28, p < 0,001$ ) и шкалой SOFA ( $R = 0,35, p < 0,0001$ ). Была установлена корреляция ИЛ-10 со шкалой SOFA ( $R = 0,33, p < 0,001$ ).

Поскольку прокальцитонин также является воспалительным медиатором, тесно связанным с цитокинами, обращает внимание, что у 17 (47 %) из 36 умерших больных и лишь у 25 (13 %) из 190 выздоровевших пациентов уровни прокальцитонина превышали нормальные значения (норма — 0–0,25 нг/мл, рис. 2, *a*), при этом они достоверно положительно коррелировали со степенью дыхательной недостаточности ( $R = 0,45; p < 0,00001$ ).

### Шкала цитокинового шторма

Поскольку показатели ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 и прокальцитонина были связаны с тяжестью заболевания и летальным исходом, они были интегрированы в 12-балльную шкалу, названную шкалой ЦШ. Диапазоны концентраций ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-10, прокальцитонина и соответствующие им баллы представлены

в табл. 3. Пороговые значения данных диапазонов были установлены на основе ROC-анализа. Пороговые значения между низким и средним уровнями определены на основе концентраций исследованных лабораторных показателей и характеризовались чувствительностью 60 % и специфичностью 75 %, а значения между средними и высокими уровнями — чувствительностью 40 % и специфичностью 90 %.

Шкала ЦШ представляет собой 12-балльную шкалу, включающую разные уровни ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-10, прокальцитонина (см. табл. 3). Баллы от 1 до 3 соответствуют нормальному, пограничному, среднему и высокому уровням данных биомаркеров. Пациенты, набравшие 6 баллов и более, имеют высокий риск неблагоприятного исхода заболевания. Согласно ROC-анализу площадь под кривой для шкалы ЦШ оказалась больше, чем для каждого из четырех маркеров по отдельности [AUC 0,90 (95 % ДИ 0,8455–0,9592),  $p < 0,001$ ] (табл. 4). Другие результаты анализа ROC-кривой включают площадь под кривой для ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 и прокальцитонина, а также чувствительность, специфичность и пороговые значения (см. табл. 4).

Для сравнения прогностической ценности шкалы ЦШ и других провоспалительных и общелабораторных биомаркеров были построены ROC-кривые уровней D-димера, нейтрофилов, С-реактивного белка, ферритина и лактатдегидрогеназы (рис. 3). Площадь под кривой была наибольшей для нейтрофилов и составила 0,8055 (0,7337–0,8772) с чувствительностью 65,63 % (46,81–81,43 %) и специфичностью 84,48 %

**Таблица 3.** Показатели шкалы цитокинового шторма

**Table 3.** Cytokine storm scale

| Уровень биомаркеров в сыворотке крови | 0 баллов | 1 балл             | 2 балла            | 3 балла            |
|---------------------------------------|----------|--------------------|--------------------|--------------------|
|                                       | норма    | пороговое значение | пороговое значение | пороговое значение |
| ИЛ-6, пг/мл                           | 0–10     | 10–40              | 40–100             | >100               |
| ИЛ-18, пг/мл                          | 0–300    | 300–650            | 650–1000           | >1000              |
| ИЛ-10, пг/мл                          | 0–5      | 5–10               | 10–30              | >30                |
| ПКТ, нг/мл                            | 0–0,25   | 0,25–0,99          | 1,0–2,0            | >2,0               |

*Примечание.* ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-18 — интерлейкин-18; ИЛ-10 — интерлейкин-10; ПКТ — прокальцитонин.

**Таблица 4.** Параметры результатов анализа ROC-кривой

**Table 4.** Parameters of ROC curve analysis

| Маркер   | Площадь под кривой     | $p$     | Чувствительность, % (95 % ДИ) | Специфичность, % (95 % ДИ) | Пороговое значение, пг/мл |
|----------|------------------------|---------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|
| ПКТ      | 0,8156 (0,6870–0,9441) | <0,0001 | 68,75 (41,34–88,98 %)         | 89,22 (81,52–94,49 %)      | 0,3250                    |
| ИЛ-6     | 0,7248 (0,6338–0,8159) | <0,0001 | 51,35 (34,40–68,08 %)         | 82,98 (76,83–88,06 %)      | 71,31                     |
| ИЛ-18    | 0,7806 (0,7016–0,8596) | <0,0001 | 64,71 (46,49–80,25 %)         | 78,19 (71,60–83,87 %)      | 657,9                     |
| ИЛ-10    | 0,8485 (0,7900–0,9070) | <0,0001 | 86,49 (71,23–95,46 %)         | 70,2 (163,13–76,65 %)      | 10,63                     |
| Шкала ЦШ | 0,9023 (0,8455–0,9592) | <0,0001 | 83,33 (62,62–95,26 %)         | 84,82 (76,81–90,90 %)      | 6                         |

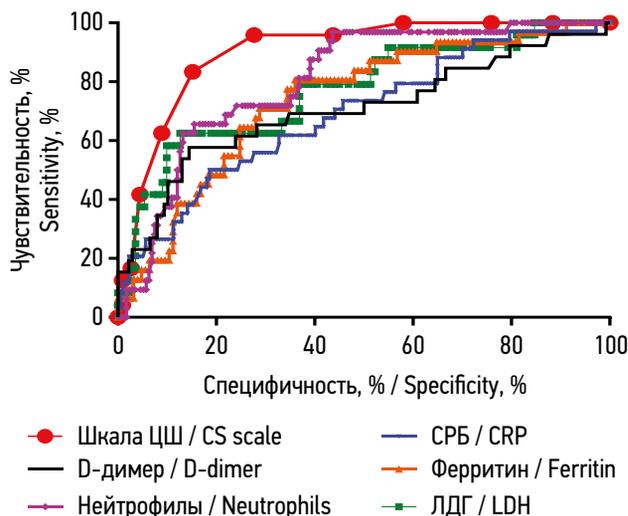
*Примечание.* ИЛ-6 — интерлейкин-6; ИЛ-18 — интерлейкин-18; ИЛ-10 — интерлейкин-10; ПКТ — прокальцитонин; шкала ЦШ — шкала цитокинового шторма.

(78,23–89,52 %). Для диагностики критического COVID-19 площадь под кривой для лактатдегидрогеназы составила 0,7712 (0,6618–0,8806), для D-димера — 0,7043 (0,5793–0,8292). Для таких провоспалительных маркеров, как С-реактивный белок и ферритин, площадь под ROC-кривой равнялась 0,6904 (0,5920–0,7889) и 0,739 (0,6456–0,8323) соответственно.

Для индекса ЦШ наблюдалась тенденция к более высоким значениям у лиц старших возрастных групп (рис. 4, а), а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями (рис. 4, б).

## ОБСУЖДЕНИЕ

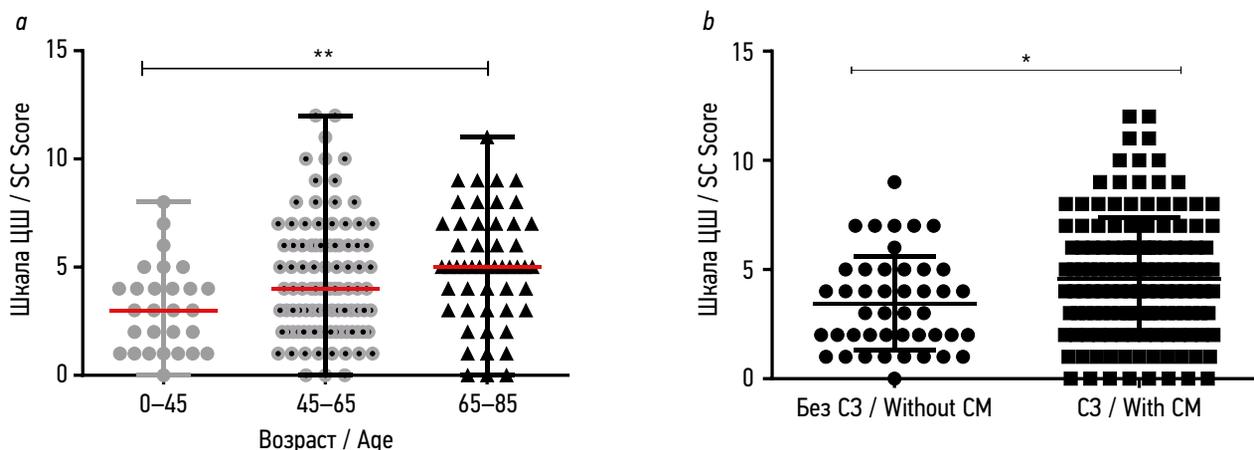
Прогнозирование течения инфекции COVID-19 имеет принципиальное значение для своевременного и адекватного распределения усилий в условиях ограниченных временных и материальных ресурсов, вызванных массовым поступлением пациентов. Для решения этой задачи предложено значительное количество клинических алгоритмов и моделей. В ряде исследований было оценено использование ранее разработанных клинических шкал для оценки риска развития тяжелого течения, включая индекс тяжести пневмонии (PSI), шкалы для оценки тяжести пневмонии CURB-65 и CRB-65, A-DROP и SMART-COP, шкалу оценки тяжести состояния пациента NEWS2, последовательную оценку органной недостаточности qSOFA, а также критерии синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) [7]. Так, шкала NEWS2 превосходила qSOFA и другие в отношении прогнозирования критического течения госпитализированных пациентов [6]. Были также разработаны новые шкалы оценки тяжести COVID-19, основанные на демографических данных, наличии сопутствующих заболеваний, результатах инструментальных исследований, данных сатурации, лабораторных показателях [7]. Масштабное исследование информативности данного



**Рис. 3.** ROC-кривые шкалы цитокинового шторма, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ферритина, D-димера, нейтрофилов для прогнозирования критического течения COVID-19. ЦШ — цитокиновый шторм; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа

**Fig. 3.** ROC curves of the cytokine storm scale, C-reactive protein, lactate hydrogenase, ferritin, D-dimer, neutrophils for predicting the critical course of COVID-19. CS — cytokine storm; CRP — C-reactive protein; LDH — lactatdehydrogenase

подхода было проведено в Китае. В этой работе площадь под ROC-кривой шкалы клинического риска составила 0,88 (95 % ДИ, 0,85–0,91), при валидации также 0,88 (95 % ДИ 0,84–0,93). Американская 10-балльная шкала оценки тяжести COVID-19, учитывающая возраст, показатели насыщения крови кислородом, артериального давления, содержание мочевины в крови, С-реактивного белка и значение международного нормализованного соотношения, характеризовалась похожими прогностическими показателями [8]. Несмотря на решающую роль цитокинов и развития ЦШ, эти данные не включают в алгоритмы стратификации риска вследствие



**Рис. 4.** Индекс цитокинового шторма у пациентов различных возрастных групп (а); индекс цитокинового шторма у пациентов с сопутствующими заболеваниями и без таковых (б). СЗ — сопутствующие заболевания; ЦШ — цитокиновый шторм

**Fig. 4.** Cytokine storm scale and age (а); Cytokine storm scale and comorbidity (б). CM — comorbidities; CS — cytokine storm

недоступности их рутинного измерения в большинстве клинических лабораторий.

В ряде исследований цитокинов при COVID-19 было показано, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и умерших от этой инфекции уровни таких цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2 и его растворимый рецептор, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ИЛ-18, ФНО $\alpha$ , хемоаттрактантный белок моноцитов 1 (MCP1 или CCL2), воспалительный белок макрофагов 1-альфа (MIP-1 $\alpha$  или CCL3), а также противовоспалительный цитокин ИЛ-10, были значительно выше, чем в группе больных более легкими формами COVID-19 [1, 9]. При этом содержание в крови ИЛ-2, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИЛ-8 у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией было достоверно выше, чем у здоровых доноров, хотя значимых отличий между умершими и выжившими пациентами обнаружить не удалось.

При COVID-19 происходит ингибирование быстрой экспрессии ИФН 1-го типа, так как многие белки SARS-CoV2 действуют в качестве антагонистов ИФН. Антагонизм интерфероновому ответу способствует репликации вируса, что приводит к увеличению высвобождения продуктов пироптоза, которые могут в дальнейшем вызывать aberrantные воспалительные реакции. Следует отметить, что большинство пациентов в исследуемой когорте имели неопределяемую концентрацию ИФН $\gamma$  и ИФН $\alpha$ , что согласуется с данными других исследований [21, 22].

Известно, что провоспалительный цитокин ИЛ-6 синтезируется Т-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками, моноцитами и представляет собой важный медиатор во время острофазного ответа при сепсисе и других инфекциях [10]. Уровень данного цитокина повышен как при тяжелой, так и при легкой форме течения COVID-19, при этом напрямую коррелирует с объемом пораженной легочной ткани у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. E. Giofoni и соавт. (2020) показали, что прогностическая значимость ИЛ-6 25 пг/мл в крови является независимым фактором риска прогрессирования тяжелой формы COVID-19 [11]. В другом исследовании уровень ИЛ-6 >80 пг/мл был ассоциирован с потребностью в искусственной вентиляции легких [12]. В нашем исследовании уровень ИЛ-6 >71 пг/мл оказался неблагоприятным фактором в отношении риска смертельного исхода.

В ряде исследований установлено, что концентрация в крови ИЛ-18 значительно коррелирует с тяжестью COVID-19 и повреждением жизненно важных органов [13]. Обращает на себя внимание то, что повышение уровней в крови ИЛ-18, обусловленное активацией NLRP3/инфламмосомы, свойственно как COVID-19, так и аутовоспалительным заболеваниям. В исследуемой нами когорте концентрация ИЛ-18 у умерших пациентов была значительно выше, чем у выживших. При этом

уровни ИЛ-18 коррелировали с выраженностью дыхательной недостаточности, степенью поражения легких по данным компьютерной томографии, а также показателями по шкалам NEWS и SOFA.

Уникальная особенность COVID-19 заключается в повышении уровня ИЛ-10 у пациентов с тяжелым течением заболевания [15–17]. ИЛ-10 является также одним из ключевых цитокинов при сепсисе и системных воспалительных процессах. С одной стороны, индукция синтеза ИЛ-10 в начальной стадии COVID-19 ингибирует клеточный иммунитет. С другой стороны, по мере увеличения выработки эндогенного ИЛ-10 он может стимулировать выработку других медиаторов ЦШ. При эндотоксемии и сепсисе ИЛ-10 может усиливать гипервоспалительную реакцию [19]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что ИЛ-10, согласно данным ROC-анализа, более информативный показатель неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией по сравнению с другими биомаркерами.

Как показали многие исследования, повышенный уровень прокальцитонина значимо ассоциирован с тяжестью COVID-19 [20–22]. Предполагается, что каскад воспалительных реакций, запущенный коронавирусом посредством высвобождения провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, может индуцировать высвобождение прокальцитонина у пациентов даже без бактериальной коинфекции. В исследуемой когорте уровень прокальцитонина 0,32 нг/мл или выше зарегистрирован почти у половины умерших пациентов, что подтверждает его высокую прогностическую ценность.

Среди ограничений данного исследования необходимо отметить недостаточную репрезентативность выборки, включавшей только стационарных пациентов, отсутствие валидации индекса ЦШ на независимой выборке больных COVID-19, в том числе отсутствие прямых сравнений с показателями по другим шкалам оценки риска. Тем не менее нам представляется важным, что в нашей модели убедительно подтверждается роль чрезмерной активации цитокинов при неблагоприятном течении COVID-19.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, шкала ЦШ обладает достаточно высокой информативностью в отношении риска неблагоприятного прогноза течения COVID-19. Комбинация прогностических возможностей ИЛ-6, ИЛ-18, ИЛ-10 и прокальцитонина позволяет с большей вероятностью прогнозировать летальный исход при COVID-19-ассоциированной пневмонии по сравнению с изолированными маркерами, при этом они напрямую коррелируют с такими факторами риска, как возраст и наличие сопутствующих заболеваний.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 180, No. 7. P. 934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
2. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10229. P. 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
3. Snijder E.J., van der Meer Y., Zevenhoven-Dobbe J. et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex // *J. Virol.* 2006. Vol. 80, No. 12. P. 5927–5940. DOI: 10.1128/JVI.02501-05
4. Dias Junior A.G., Sampaio N.G., Rehwinkel J. A balancing act: MDA5 in antiviral immunity and autoinflammation // *Trends Microbiol.* 2019. Vol. 27, No. 1. P. 75–85. DOI: 10.1016/j.tim.2018.08.007
5. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps // *J. Exp. Med.* 2020. Vol. 217, No. 6. P. e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652
6. Myrstad M., Ihle-Hansen H., Tveita A.A. et al. National early warning score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from COVID-19 — a prospective cohort study // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2020. Vol. 28, No. 1. P. 66. DOI: 10.1186/s13049-020-00764-3
7. Liang W., Liang H., Ou L. et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19 // *JAMA Intern. Med.* 2020. Vol. 180, No. 8. P. 1081–1089. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033
8. Altschul D.J., Unda S.R., Benton J. et al. A novel severity score to predict inpatient mortality in COVID-19 patients // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, No. 1. P. 16726. DOI: 10.1038/s41598-020-73962-9
9. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease // *Autoimmun. Rev.* 2020. Vol. 19, No. 6. P. 102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537
10. Song J., Park D.W., Moon S. et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions // *BMC Infect. Dis.* 2019. Vol. 19, No. 1. P. 968. DOI: 10.1186/s12879-019-4618-7
11. Grifoni E., Valoriani A., Cei F. et al. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19 // *Journal of Infection.* 2020. Vol. 81, No. 3. P. 452–482. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.008
12. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19 // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol. 146, No. 1. P. 128–136.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008
13. Satış H., Özger H.S., Aysert Yıldız P. et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19 // *Cytokine.* 2021. Vol. 137. P. 155302. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155302
14. Chen I.-Y., Moriyama M., Chang M.-F., Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome // *Front. Microbiol.* 2019. Vol. 10. P. 50. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00050
15. Lu L., Zhang H., Dauphars D.J., He Y.W. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis // *Trends Immunol.* 2021. Vol. 42, No. 1. P. 3–5. DOI: 10.1016/j.it.2020.10.012
16. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
17. Diao B., Wang C., Tan Y. et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827
18. Han H., Ma Q., Li C. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors // *Emerg. Microbes Infect.* 2020. Vol. 9, No. 1. P. 1123–1130. DOI: 10.1080/22221751.2020.1770129
19. Lauw F.N., Pajkrt D., Hack C.E. et al. Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165, No. 5. P. 2783–2789. DOI: 10.4049/jimmunol.165.5.2783
20. Zhang J., Dong X., Cao Y.-Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China // *Allergy.* 2020. Vol. 75, No. 7. P. 1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238
21. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* 2020. Vol. 323, No. 11. P. 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585
22. Zhou F., Yu T., Du R. et al. 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. P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

## REFERENCES

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
3. Snijder EJ, Van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol.* 2006;80(12):5927–5940. DOI: 10.1128/JVI.02501-05
4. Dias Junior AG, Sampaio NG, Rehwinkel J. A balancing act: MDA5 in antiviral immunity and autoinflammation. *Trends Microbiol.* 2019;27(1):75–85. DOI: 10.1016/j.tim.2018.08.007
5. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200652. DOI: 10.1084/jem.20200652
6. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, et al. National early warning score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from COVID-19 — a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2020;28(1):66. DOI: 10.1186/s13049-020-00764-3
7. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical

illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1081–1089. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033

8. Altschul DJ, Unda SR, Benton J, et al. A novel severity score to predict inpatient mortality in COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):16726. DOI: 10.1038/s41598-020-73962-9

9. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102537

10. Song J, Park DW, Moon S, et al. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):968. DOI: 10.1186/s12879-019-4618-7

11. Grifoni E, Valoriani A, Cei F, et al. Interleukin-6 as prognosticator in patients with COVID-19. *Journal of Infection.* 2020;81(3):452–482. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.008

12. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):128–136.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.008

13. Satiş H, Özger HS, Aysert Yildiz P, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155302. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155302

14. Chen I-Y, Moriyama M, Chang M-F, Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol.* 2019;10:50. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00050

15. Lu L, Zhang H, Dauphars DJ, He YW. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis. *Trends Immunol.* 2021;42(1):3–5. DOI: 10.1016/j.it.2020.10.012

16. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

17. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00827

18. Han H, Ma Q, Li C, et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1123–1130. DOI: 10.1080/22221751.2020.1770129

19. Lauw FN, Pajkrt D, Hack CE, et al. Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia. *J Immunol.* 2000;165(5):2783–2789. DOI: 10.4049/jimmunol.165.5.2783

20. Zhang J, Dong X, Cao Y-Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730–1741. DOI: 10.1111/all.14238

21. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585

22. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

## ОБ АВТОРАХ

**\*Ольга Юрьевна Ткаченко**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1479-6551>;  
eLibrary SPIN: 6593-8770; e-mail: tkachenie@mail.ru

**Мargarita Юрьевна Первакова**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>;  
eLibrary SPIN: 8820-5850; e-mail: margaritalerner@gmail.com

**Сергей Владимирович Лапин**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>;  
eLibrary SPIN: 9852-7501; e-mail: svlapin@mail.ru

**Александра Васильевна Мазинг**, канд. мед. наук,  
ведущий научный сотрудник;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>;  
eLibrary SPIN: 4458-4633; e-mail: alex\_mazing@mail.ru

**Дарья Александровна Кузнецова**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>;  
eLibrary SPIN: 6110-6168; e-mail: lariwar@mail.ru

**Анна Николаевна Мошникова**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-0660>;  
eLibrary SPIN: 7252-3525; e-mail: moshnikova-anna@mail.ru

**Ирина Валерьевна Холопова**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9520-453X>;  
eLibrary SPIN: 8964-4523; e-mail: irinakholopova@yandex.ru

## AUTHORS INFO

**\*Olga Yu. Tkachenko**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 6-8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, 197022, Russia;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1479-6551>;  
eLibrary SPIN: 6593-8770; e-mail: tkachenie@mail.ru

**Margarita Yu. Pervakova**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9630-257X>;  
eLibrary SPIN: 8820-5850; e-mail: margaritalerner@gmail.com

**Sergey V. Lapin**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>;  
eLibrary SPIN: 9852-7501; e-mail: svlapin@mail.ru

**Aleksandra V. Mazing**, MD, Cand. Sci. (Med.),  
Leading Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>;  
eLibrary SPIN: 4458-4633; e-mail: alex\_mazing@mail.ru

**Darya A. Kuznetsova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-354X>;  
eLibrary SPIN: 6110-6168; e-mail: lariwar@mail.ru

**Anna N. Moshnikova**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4604-0660>;  
eLibrary SPIN: 7252-3525; e-mail: moshnikova-anna@mail.ru

**Irina V. Kholopova**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9520-453X>;  
eLibrary SPIN: 8964-4523; e-mail: irinakholopova@yandex.ru

## ОБ АВТОРАХ

**Татьяна Владимировна Блинова**, канд. мед. наук,  
научный сотрудник;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4896-3319>;  
eLibrary SPIN: 1637-4357; e-mail: tvblinova@list.ru

**Елена Аркадьевна Суркова**, канд. мед. наук,  
научный сотрудник;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>;  
eLibrary SPIN: 6518-8128; e-mail: easurkova@mail.ru

**Александр Николаевич Куликов**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>;  
eLibrary SPIN: 3851-6072; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

**Евгений Александрович Воробьев**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5891-8621>;  
e-mail: vorobyeveval@gmail.com

**Снежана Викторовна Воробьева**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5659-4731>;  
e-mail: blaze04@mail.ru

**Оксана Владимировна Станевич**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6894-6121>;  
eLibrary SPIN: 9542-2524; e-mail: oksana.stanevich@gmail.com

**Юрий Сергеевич Полушин**, д-р мед. наук,  
профессор, академик РАН;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>;  
eLibrary SPIN: 2006-1194; e-mail: polushinyus@1spbgmu.ru

**Ирина Владимировна Шлык**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0977-8081>;  
eLibrary SPIN: 1715-1770; e-mail: irina\_shlyk@mail.ru

**Алексей Андреевич Афанасьев**, канд. мед. наук, ассистент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0277-3456>;  
eLibrary SPIN: 4389-6271; e-mail: alex-xf@mail.ru

**Елена Геннадьевна Гаврилова**, канд. мед. наук, доцент;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-3206>;  
e-mail: egavrilova70@mail.ru

**Ольга Николаевна Титова**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>;  
eLibrary SPIN: 4801-4985; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru

**Елизавета Владимировна Волчкова**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6712-5121>;  
e-mail: elizavetavolch@mail.ru

**Всеволод Геннадьевич Потепенко**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>;  
eLibrary SPIN: 9113-5912; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

**Светлана Владимировна Худоногова**, канд. мед. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-8714>;  
eLibrary SPIN: 1613-3189;  
e-mail: Svetlana.Khudonogova@szgmu.ru

**Вадим Иванович Мазуров**, д-р мед. наук, профессор,  
академик РАН, заслуженный деятель науки РФ;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>;  
eLibrary SPIN: 6823-5482; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

## AUTHORS INFO

**Tatyana V. Blinova**, MD, Cand. Sci. (Med.),  
Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4896-3319>;  
eLibrary SPIN: 1637-4357; e-mail: tvblinova@list.ru

**Elena A. Surkova**, MD, Cand. Sci. (Med.),  
Research Associate;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0221>;  
eLibrary SPIN: 6518-8128; e-mail: easurkova@mail.ru

**Aleksandr N. Kulikov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>;  
eLibrary SPIN: 3851-6072; e-mail: ankulikov2005@yandex.ru

**Evgeniy A. Vorobyev**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5891-8621>;  
e-mail: vorobyeveval@gmail.com

**Snezhana V. Vorobyeva**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5659-4731>;  
e-mail: blaze04@mail.ru

**Oksana V. Stanevich**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6894-6121>;  
eLibrary SPIN: 9542-2524; e-mail: oksana.stanevich@gmail.com

**Yuriy S. Polushin**, MD, Dr. Sci. (Med.),  
Professor, Academician of the RAS;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6313-5856>;  
eLibrary SPIN: 2006-1194; e-mail: polushinyus@1spbgmu.ru

**Irina V. Shlyk**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0977-8081>;  
eLibrary SPIN: 1715-1770; e-mail: irina\_shlyk@mail.ru

**Aleksey A. Afanasyev**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0277-3456>;  
eLibrary SPIN: 4389-6271; e-mail: alex-xf@mail.ru

**Elena G. Gavrilova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9126-3206>;  
e-mail: egavrilova70@mail.ru

**Olga N. Titova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-3904>;  
eLibrary SPIN: 4801-4985; e-mail: titovaon@spb-gmu.ru

**Elizaveta V. Volchkova**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6712-5121>;  
e-mail: elizavetavolch@mail.ru

**Vsevolod G. Potapenko**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2985-0503>;  
eLibrary SPIN: 9113-5912; e-mail: potapenko.vsevolod@mail.ru

**Svetlana V. Khudonogova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5161-8714>;  
eLibrary SPIN: 1613-3189;  
e-mail: Svetlana.Khudonogova@szgmu.ru

**Vadim I. Mazurov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician  
of the RAS, Honored Scientist of the Russian Federation;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>;  
eLibrary SPIN: 6823-5482; e-mail: maz.nwgm@yandex.ru