

## ОСНОВНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА ЦИТОКИНОВОГО ШТОРМА У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© А.Ю. Анисенкова<sup>1,2</sup>, С.В. Апалько<sup>1</sup>, З.П. Асауленко<sup>1,3</sup>, А.Н. Богданов<sup>1,2,4</sup>, Д.А. Вологжанин<sup>1</sup>, Е.Ю. Гарбузов<sup>1</sup>, О.С. Глотов<sup>1</sup>, Т.А. Камилова<sup>1</sup>, О.А. Клиценко<sup>3</sup>, Е.М. Минина<sup>1</sup>, С.В. Мосенко<sup>1</sup>, Д.Н. Хоботников<sup>1</sup>, С.Г. Щербак<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Обоснование.** По данным Всемирной организации здравоохранения (WHO Coronavirus Disease), на 31.03.2021 в мире зарегистрировано 127 877 462 подтвержденных случая новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе 2 796 561 со смертельным исходом. COVID-19 характеризуется широким спектром клинических проявлений — от бессимптомного до быстрого прогрессирования в тяжелую и крайне тяжелую форму. Прогностические биомаркеры раннего выявления лиц из группы высокого риска стали неотложной медицинской необходимостью. **Цель исследования** — поиск предикторов цитокинового шторма, характеризующего тяжелое течение инфекции COVID-19, создание шкалы риска развития этого осложнения у пациентов для практической работы. **Методы.** В исследование вошли 458 пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19 и признаками вирусного поражения легких по данным компьютерной томографии. Пациенты разделены на 2 группы: со стабильным течением средней тяжести ( $n=100$ ) и с прогрессирующим течением средней, тяжелой и крайне тяжелой степени ( $n=358$ ). **Результаты.** Установлено, что основными факторами риска развития цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 являются концентрация интерлейкина-6  $>23$  пг/мл, динамика индекса по шкале NEWS  $\geq 0$ , концентрация ферритина  $>485$  нг/мл, D-димера  $>2,1$ , C-реактивного белка  $>50$  мг/л, количество лимфоцитов в крови  $<0,72 \times 10^9$ /л, возраст  $\geq 40$  лет. Частота случаев цитокинового шторма коррелирует с увеличением числа факторов риска. Для практического применения шкалы выделены 3 группы риска: у пациентов первой группы (0–1 фактор) риск цитокинового шторма практически отсутствует, во второй группе (2–3 фактора) вероятность шторма составляет 55% (увеличивается в 35,5 раза), в третьей группе ( $\geq 4$  факторов риска) достигает 96% (увеличивается в 718 раз). **Заключение.** У пациентов с инфекцией COVID-19 установлены критерии диагностики и контроля цитокинового шторма. Разработанная прогностическая шкала позволяет выделить пациентов с высоким риском развития цитокинового шторма для раннего назначения противовоспалительной терапии.

**Ключевые слова:** инфекция COVID-19; цитокиновый шторм; ранняя диагностика и мониторинг.

**Для цитирования:** Анисенкова А.Ю., Апалько С.В., Асауленко З.П., Богданов А.Н., Вологжанин Д.А., Гарбузов Е.Ю., Глотов О.С., Камилова Т.А., Клиценко О.А., Минина Е.М., Мосенко С.В., Хоботников Д.Н., Щербак С.Г. Основные прогностические факторы риска цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 (ретроспективное клиническое исследование). *Клиническая практика*. 2021;12(1):5–15. doi: 10.17816/clinpract63552

Поступила 10.01.2021

Принята 30.01.2021

Опубликована 01.04.2021

### ОБОСНОВАНИЕ

Инфекция COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019), вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2, остается глобальной проблемой для всемирного здравоохранения. У большинства людей, инфицированных SARS-CoV-2, болезнь протекает в легкой форме.

У части пациентов иммунный ответ становится нерегулируемым, что приводит к тяжелому повреждению легких и проявляется как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с последующим развитием острой дыхательной недостаточности, дисфункции внелегочных органов и высокой смертностью.

Болезнь COVID-19 обычно связана с повышением уровней воспалительных биомаркеров, цитокинов и хемокинов, особенно при тяжелом течении. Помимо того, часто встречаются лимфоцитопения и нейтрофилия со значительным уменьшением числа CD8+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток и естественных клеток-киллеров (natural killer, NK) [1]. Смертность госпитализированных пациентов колеблется от 15 до 20% и выше у нуждающихся в интенсивной терапии [2].

Центральной в патофизиологии COVID-19 является иммунная дисфункция с выраженной неконтролируемой генерализованной системной

воспалительной реакцией вследствие усиленной продукции воспалительных цитокинов — цитокиновый шторм (ЦШ). ЦШ сопровождается лихорадкой, цитопенией, гиперферритинемией, аномальными печеночными показателями, коагулопатией и поражением легких (в том числе ОРДС) [3]. При всех этих состояниях интерлейкины (interleukin, IL) 1 $\beta$ , 18, 6 и интерферон гамма (interferon gamma, IFN- $\gamma$ ) являются основными медиаторами гипервоспаления. COVID-19-ассоциированный ЦШ является уникальной формой гипервоспалительной реакции, требующей разработки критериев его установления [4].

## MAJOR PREDICTIVE RISK FACTORS FOR A CYTOKINE STORM IN COVID-19 PATIENTS (A RETROSPECTIVE CLINICAL TRIALS)

© A.Yu. Anisenkova<sup>1,2</sup>, S.V. Apalko<sup>1</sup>, Z.P. Asaulenko<sup>1,3</sup>, A.N. Bogdanov<sup>1,2,4</sup>, D.A. Vologzhanin<sup>1</sup>, E.Yu. Garbuzov<sup>1</sup>, O.S. Glotov<sup>1</sup>, T.A. Kamilova<sup>1</sup>, O.A. Klitsenko<sup>3</sup>, E.M. Minina<sup>1</sup>, S.V. Mosenko<sup>1</sup>, D.N. Hobotnikov<sup>1</sup>, S.G. Shcherbak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

**Background:** According to WHO, as of March 31, 2021, 127 877 462 confirmed cases of the new COVID-19 coronavirus infection were registered in the world, including 2 796 561 deaths (WHO Coronavirus Disease). COVID-19 is characterized by a wide range of clinical manifestations, from asymptomatic to a rapid progression to severe and extremely severe. Predictive biomarkers for the early detection of high-risk individuals have become a matter of great medical urgency. **Aims:** Search for the predictors of a cytokine storm in patients with COVID-19 infection and creation of a risk scale of this complication for practical applications. **Methods:** The study included 458 patients with confirmed COVID-19 infection with signs of viral lung lesions according to the computer tomography data. The patients were divided into 2 groups: those with a stable course of moderate severity (100 patients) and those with progressive moderate, severe and extremely severe course (358 patients). **Results:** It has been established that the main risk factors for the development of a cytokine storm in COVID-19 patients are the following: interleukin-6 concentration >23 pg/ml, dynamics of the index on the NEWS scale  $\geq 0$ , ferritin concentration >485 ng/ml, D-dimer concentration >2.1, C-reactive protein concentration >50 mg/l, number of lymphocytes in the blood <0.72 $\times 10^9$ /l, age  $\geq 40$  years. The cytokine storm incidence correlates with an increase in the number of risk factors. For the practical testing the scale was applied in 3 groups. In patients of the first group (0–1 factor) almost no cytokine storm risk was found, in the second group (2–3 factors) the probability of the storm was 55% (increase by 35.5 times), in the third group ( $\geq 4$  risk factors) it reached 96% (increase by 718 times). **Conclusion:** The diagnostic and monitoring criteria of a cytokine storm have been established in patients with COVID-19 infection. The developed prognostic scale allows identification of patients at high risk of developing a cytokine storm so that early anti-inflammatory therapy could be started.

**Keywords:** COVID-19 infection; cytokine storm; early diagnosis and monitoring.

**Для цитирования:** Anisenkova AYu, Apalko SV, Asaulenko ZP, Bogdanov AN, Vologzhanin DA, Garbuzov EYu, Glotov OS, Kamilova TA, Klitsenko OA, Minina EM, Mosenko SV, Hobotnikov DN, Shcherbak SG. Major Predictive Risk Factors for a Cytokine Storm in COVID-19 Patients (A Retrospective Clinical Trials). *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(1):5–15. doi: 10.17816/clinpract63552

Submitted 10.01.2021

Revised 30.01.2021

Published 01.04.2021

**Цель исследования** — поиск биомаркеров-предикторов ЦШ у пациентов с COVID-19 и создание на их основе прогностической шкалы риска развития ЦШ для использования в повседневной врачебной деятельности.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Обсервационное клиническое исследование.

### Критерии соответствия

Проведен анализ 458 историй болезни пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в ГБУЗ «Городская больница № 40» Санкт-Петербурга в период с 18.04.2020 по 21.11.2020, имевших положительный результат теста на наличие РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот в полимеразной цепной реакции (ПЦР); клинические проявления и симптомы (лихорадку, общую слабость и недомогание, кашель и одышку); изменения по типу вирусной пневмонии на КТ-изображении легких без внутривенного контрастного усиления (преимущественно двустороннего нижнедолевого, периферического, периваскулярного, мультилобулярного характера; многочисленные периферические уплотнения в виде «матового стекла» округлой формы различной протяженности; уплощение междолькового интерстиция по типу булжной мостовой, участки консолидации, симптом воздушной бронхограммы и др.) [5].

### Методы регистрации исходов

У всех пациентов проводили сбор анамнестических данных с уточнением особенностей течения заболевания; объективный осмотр с оценкой параметров гемодинамики, дыхательной системы (частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, артериальное давление, степень насыщения крови кислородом, SpO<sub>2</sub>; степень дыхательной недостаточности); оценку по шкале раннего выявления риска у пациентов с внезапными острыми заболеваниями (National Early Warning Score, NEWS), рекомендованной к использованию для пациентов с COVID-19 [6]; компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с оценкой формы заболевания по четырехзначной шкале (КТ-1, КТ-2, КТ-3, КТ-4); лабораторные исследования (клинический анализ крови; биохимический минимум; определение уровней ферритина, С-реактивного белка, IL-6, лактатдегидрогеназы, D-димера), электрокардиографию; при необходи-

мости использовали дополнительные инструментальные методики.

### Статистический анализ

Оценку полученных данных выполняли средствами системы STATISTICA for Windows (версия 10, лиц. BXXR310F964808FA-V). Сравнение количественных параметров (возраст, индекс NEWS, уровни D-димера, СРБ, IL-6 и др.), определение нормальности распределения выборки в группах пациентов осуществляли с использованием критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного  $\chi^2$  и модуля ANOVA, т.к. распределение всех показателей (за исключением возраста) не соответствовало нормальному. Частотные характеристики качественных показателей (пол, степень и форма патологических процессов, жалобы) оценивали с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ , критерия Пирсона, критерия Фишера.

Пороговые уровни для возраста, индекса NEWS и лабораторных данных определяли с помощью метода построения деревьев классификации (Classification Trees) [7].

Относительный риск ЦШ (odds ratio, OR): отношение вероятности развития определенного исхода в группах сравнения изучали путем построения четырехпольной таблицы сопряженности с расчетом стандартной формулы и границ доверительного интервала. При наличии в таблице нулевых значений для расчета использовали поправку Халдейна.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Демографические данные, данные эпидемиологического анамнеза и сопутствующие заболевания пациентов исследуемой когорты представлены в табл. 1.

### Основные результаты исследования

Распространенность сопутствующих заболеваний у наших пациентов существенно превышает этот показатель у взрослых пациентов с COVID-19 по литературным данным (31% [8]). Высокий процент сочетанной патологии у наших пациентов связан с определенной профилизацией нашего корпуса, а именно с лечением пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни. В отделении реанимации и интенсивной терапии из других отделений и стационаров в связи с прогрессирующим течением COVID-19 переведен 221 (48%) пациент.

Таблица 1 / Table 1

**Демографические, эпидемиологические и анамнестические данные пациентов**  
**Patients' demographic, epidemiological and anamnestic data**

Показатель	n (%)
<i>Возраст, лет</i>	
• ≤39	38 (8,30)
• 40–49	58 (12,66)
• 50–59	123 (26,86)
• 60–69	139 (30,35)
• ≥70	100 (21,83)
Контакт с инфекционными больными	100 (22,22)
Выезд за пределы места проживания в течение ближайших 14 дней	45 (9,83)
Наличие у близких родственников проявлений простуды (лихорадка, кашель, слабость)	44 (9,61)
<i>Наличие заболеваний в анамнезе:</i>	
• гипертоническая болезнь	260 (56,77)
• ишемическая болезнь сердца	222 (48,47)
• цереброваскулярные болезни	139 (30,35)
• состояние после инсульта	97 (21,18)
• состояние после острого инфаркта миокарда	34 (7,42)
• состояние после оперативного лечения	89 (19,43)
• ревматоидный артрит и другие аутоиммунные заболевания	65 (14,19)
• сахарный диабет	63 (13,76)
• хроническая болезнь почек 3-5 стадий	32 (6,99)
• злокачественные новообразования	22 (4,80)
• хроническая обструктивная болезнь легких	20 (4,37)
• хронический бронхит	20 (4,37)
• бронхиальная астма	13 (2,84)

При поступлении у пациентов зарегистрированы лихорадка (365; 80%), кашель (329; 72%), одышка (265; 57,86%), боль в мышцах (43; 9,39%), общая слабость (344; 75,11%), головная боль (36; 7,86%), боль в горле (29; 6,33%), насморк, ринорея (46; 10,04%), боль в грудной клетке (51; 11,14%), диарея (34; 7,42%), тошнота и рвота (13; 2,84%), снижение обоняния и вкуса (40; 8,73%). Наличие одного и более симптома заболевания отмечено у 450 (98,25%), КТ-признаков пневмонии — у 458 (100%) пациентов.

Пациенты были разделены на две группы, сравнимые по возрасту. Первую группу составили 100 (21,8%) пациентов с клинико-рентгенологическими особенностями, характеризующими стабильное течение заболевания средней степени тяжести; вторую — 358 (78,2%) человек с прогрессирующим среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением болезни (табл. 2).

Лечение COVID-19 и его осложнений в 1-й группе включало антибактериальные и противовирусные препараты, профилактику гиперкоагуляции и ДВС-синдрома, симптоматическое лечение, кислородную терапию. Во 2-й группе в соответствии с тяжестью состояния для предупреждения или лечения ЦШ стандартная терапия была дополнена назначением реконвалесцентной патогенредуцированной плазмы, антицитокиновых препаратов, а именно: ингибиторов рецептора IL-6 (тоцилизумаб, олокизумаб, левилимаб), IL-1 (канакинумаб, RH104), JAK-киназ (тофацитиниб, руксолитиниб, барицитиниб), тирозинкиназы Vcr-Abl (радотиниб), в ряде случаев — глюкокортикоидов. По показаниям проводили этапную респираторную терапию, модифицированную антибактериальную терапию, экстракорпоральную мембранную оксигенацию, лечение сепсиса

Таблица 2 / Table 2

**Характеристика тяжести течения заболевания в группах пациентов**  
**Characteristics of the disease severity in different groups of patients**

Показатель	1-я группа		2-я группа		Всего	p
	n	%	n	%		
Женщины	58	58,0	159	44,4	217	0,016
Мужчины	42	42,0	199	55,6	241	
<i>Степень тяжести течения заболевания:</i>						
• средняя	100	100,00	153	42,74	253	0,000
• тяжелая; крайне тяжелая	0	0,00	205	57,26	205	
<i>Форма заболевания по КТ 1–4 при поступлении:</i>						
• КТ-1	57	57,0	82	22,9	139	0,000
• КТ-2	43	43,0	223	62,3	263	
• КТ-3	0	0,0	44	12,3	47	
• КТ-4	0	0,0	9	2,5	9	
<i>Исходы заболевания:</i>						
• выжившие	100	100,0	255	71,2	355	0,000
• умершие	0	0,0	103	28,8	103	

и септического шока (экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция и др.) [5].

При поступлении у пациентов 1-й группы достоверно чаще отмечена форма заболевания КТ-1, тогда как пациенты 2-й группы чаще, чем пациенты 1-й группы, госпитализировались с более тяжелыми формами — КТ-2, КТ-3 и КТ-4. Несмотря на преобладание во 2-й группе КТ-признаков средне-

тяжелого поражения легких (КТ-2), при поступлении у пациентов отмечались явления прогрессирующей дыхательной недостаточности и лихорадки (табл. 3).

Заметна достоверная разница по шкале NEWS: в 1-й группе индекс NEWS при поступлении составил в среднем 2 балла, средняя продолжительность госпитализации — 11 дней; во 2-й группе

Таблица 3 / Table 3

**Сравнение групп пациентов по шкале NEWS, срокам поступления в стационар и длительности госпитализации**  
**Comparison of patient groups via the NEWS scale, times of admission to the hospital and duration of the hospital stay**

Показатель	Характеристики	1-я группа		2-я группа		p
		n	Значение	n	Значение	
Индекс NEWS при поступлении	M±s.d	100	2,4±1,7	356	4,5±2,7	<0,001
	Min-max		0–8		0–14	
Индекс NEWS к началу терапии цитокинового шторма	M±s.d	100	1,5±1,6	357	5,68±2,82	<0,001
	Min-max		0–6		0–14	
Индекс NEWS при выписке	M±s.d	100	0,2±1,02	349	3,29±5,42	<0,001
	Min-max		0–9		0–16	
Количество суток с начала заболевания до госпитализации	M±s.d	100	8,8±5,9	356	6,63±5,39	<0,001
	Min-max		0–37		0–57	
День заболевания к началу терапии цитокинового шторма (антицитокиновым препаратом, плазмой, гемосорбцией)	M±s.d	100	9,0±6,0	357	10,35±5,98	<0,017
	Min-max		1–37		1–59	
Сроки госпитализации (число койко-дней)	M±s.d	100	11,8±4,9	355	13,6±6,7	<0,012
	Min-max		3,2–29,0		0–44,1	



индекс NEWS при поступлении составил в среднем 4 балла, к началу терапии антицитокиновым препаратом, антиковидной плазмой, гемосорбции — 5 баллов, средняя продолжительность госпитализации — 12 дней. У пациентов 2-й группы с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания зарегистрирована самая высокая смертность от осложнений (28,8% в группе, 22,5% во всей когорте). Такие пациенты исходно имели неблагоприятный прогноз заболевания в силу возраста, коморбидности, клинической тяжести по степени дыхательной недостаточности, величины индекса по шкале NEWS, распространенности и последующей негативной динамики изменений легочной ткани по данным КТ (см. табл. 3).

Показатели абсолютного количества лимфоцитов и уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ), СРБ, ферритина, D-димера, IL-6 иллюстрируют картину инфекционного процесса вирусной этиологии как развивающийся ЦШ (лимфопения, гиперцитокинемия, гипервоспаление) [9, 10].

При проведении сравнительного анализа клинико-инструментальных и лабораторных данных в выделенных группах пациентов обозначены наи-

более важные показатели, характеризующие признаки развития ЦШ (табл. 4).

Динамика индекса по шкале NEWS качественно отличается у пациентов разных групп: в 1-й группе индекс уменьшается [динамика -1 (-2; 0) балл], а у пациентов 2-й группы с прогрессирующим течением заболевания индекс увеличивается [динамика +1 (0; 2) балл] ( $p < 0,001$ ). Обнаружены достоверные отличия лабораторных показателей (абсолютного количества лимфоцитов, уровней СРБ, ферритина, D-димера, IL-6) между группами, которые согласуются с динамикой состояния пациентов по шкале NEWS с момента поступления до начала лечения ЦШ.

Методом построения классификационных деревьев (Classification Trees) идентифицированы пороговые уровни факторов риска развития ЦШ (табл. 5).

Превышение пороговых величин основных предикторов ЦШ достоверно чаще наблюдалось у пациентов 2-й группы (табл. 6).

В дальнейшем выполняли комплексную оценку риска ЦШ с ранжированием показателей, которыми, в соответствии с рангом прогностической значимости, полученным методом построения де-

Таблица 4 / Table 4

**Основные показатели, имеющие значение в диагностике цитокинового шторма, к началу упреждающей противовоспалительной терапии**

**Basic indices important for the cytokine storm diagnosis, to the start of preventive anti-inflammatory therapy**

Показатель	1-я группа		2-я группа		p
	n	M±s.d Min-max	n	M±s.d Min-max	
Возраст, лет	100	57,53±15,06 21-86	358	60,5 ± 13,37 24-89	0,05
Лимфоциты крови, 10 <sup>9</sup> /л	98	1,49±0,59 0,46-3,2	349	1,28±1,39 0,23-24,62	<0,01
Лактатдегидрогеназа крови, Ед/л	27	357,78±155,3 169-914	149	410,17±191,24 134-1492	<0,1
C-реактивный белок крови, мг/л	91	54,61±64,92 0,5-274,9	346	106,71±79,58 0,8-361,9	<0,001
Ферритин крови, нг/мл	20	328,57±185,15 57,1-781,3	190	696,28±792,88 0-7759,4	<0,01
D-димер, мкг/мл	29	1,26±2,75 0,27-15,34	147	1,84±2,79 0,15-18,69	<0,05
IL-6 крови, пг/мл	65	15,02±23,64 0-127,2	318	161,26±442,5 1,5-4894	<0,001
Динамика индекса NEWS от момента поступления до начала лечения цитокинового шторма	100	-0,96±1,19 -4-4	356	1,24±1,86 -3-11	<0,001

Таблица 5 / Table 5

**Пороговые значения предикторов развития цитокинового шторма в 1-й и 2-й группах на момент начала упреждающей противовоспалительной терапии**  
**Threshold values of the cytokine storm predictors in group 1 and 2 to the start of preventive anti-inflammatory therapy**

Показатель	1 группа		2 группа		Всего n	p
	n	%	n	%		
<i>Лактатдегидрогеназа крови, Ед/л</i>						
• ≤390	20	19,80	81	80,20	101	<0,1
• >390	7	9,33	68	90,67	75	
<i>Возраст, лет</i>						
• <40 лет	16	42,11	22	57,89	38	<0,01
• ≥40 лет	84	20,00	336	80,00	420	
<i>Тест на РНК SARS-CoV-2</i>						
• отрицательный	39	43,82	50	56,18	89	<0,001
• положительный	53	18,28	237	81,72	290	
<i>C-реактивный белок крови, мг/л</i>						
• <50	56	38,10	91	61,90	147	<0,001
• ≥50	35	12,07	255	87,93	290	
<i>Лимфоциты крови, 10<sup>9</sup>/л</i>						
• ≥0,72	94	25,47	275	74,53	369	<0,001
• <0,72	4	5,13	74	94,87	78	
<i>D-димер, мкг/мл</i>						
• ≥2,1	28	19,44	116	80,56	144	<0,05
• <2,1	1	3,13	31	96,88	32	
<i>Ферритин крови, нг/мл</i>						
• ≥485	18	15,93	95	84,07	113	<0,01
• <485	2	2,06	95	97,94	97	
<i>Индекс по шкале NEWS, балл</i>						
• <0	62	74,70	21	25,30	83	<0,001
• ≥0	38	10,19	335	89,81	373	
<i>IL-6 крови, пг/мл</i>						
• ≤23	54	52,94	48	47,06	102	<0,001
• >23	11	3,91	270	96,09	281	

ревью классификации, к началу терапии ЦШ оказались:

- 1) динамика индекса по шкале NEWS;
- 2) уровень IL-6 крови выше 23 пг/мл;
- 3) уровень СРБ крови равный или выше 50 мг/л;
- 4) абсолютное количество лимфоцитов меньше  $0,72 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 5) положительный результат теста на РНК коронавируса (SARS-CoV-2);
- 6) возраст пациентов 40 лет и старше.

Эти биомаркеры могут быть использованы в качестве критериев для оценки риска ЦШ. Необходи-

димо отметить, что гендерные различия несущественны в дальнейшей комплексной оценке риска развития ЦШ.

На рис. 1 проиллюстрировано возрастание риска ЦШ (OR) в зависимости от величины лабораторных показателей.

Увеличение частоты случаев ЦШ коррелирует с увеличением числа факторов риска (коэффициент корреляции  $R_g +0,91$ ,  $p < 0,001$ ) (см. табл. 6; рис. 2). Любой из представленных факторов в комбинации с наибольшим количеством других увеличивал риск развития ЦШ.

Таблица 6 / Table 6

Частота цитокинового шторма при различном числе факторов риска  
Cytokine storm incidence for different numbers of risk factors

Число факторов риска цитокинового шторма	1-я группа		2-я группа		Всего
	n	%	n	%	
Нет факторов	2	100,00	0	0,00	2
1	12	100,00	0	0,00	12
2	14	63,64	8	36,36	22
3	21	37,50	35	62,50	56
4	6	9,68	56	90,32	62
5	2	1,64	120	98,36	122
6	0	0,00	34	100,00	34
Всего	57	18,39	253	81,61	310

Для практического применения нашей прогностической модели выделены следующие категории риска:

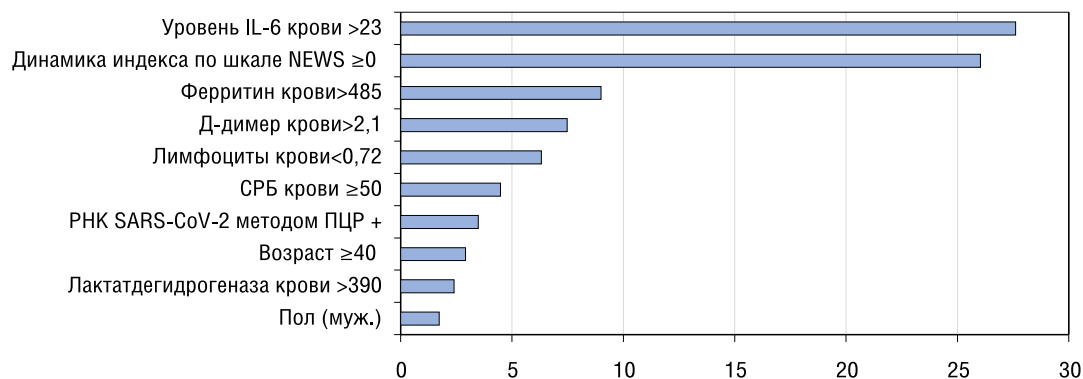
- 1-я категория (0–1 фактор): риск ЦШ практически отсутствует;
- 2-я категория (2–3 фактора): риск ЦШ резко возрастает до 55%, увеличивается в 35,5 раз по сравнению с 1-й категорией;

- 3-я категория (4 и более факторов): риск ЦШ достигает 96%, увеличивается в 718 раз по сравнению с 1-й категорией.

Полученные результаты согласуются с оценкой факторов риска ЦШ при COVID-19 других авторов [11, 12] и позволяют обосновать выбор лечебной тактики с ранним назначением упреждающей противовоспалительной терапии и антиковидной плаз-

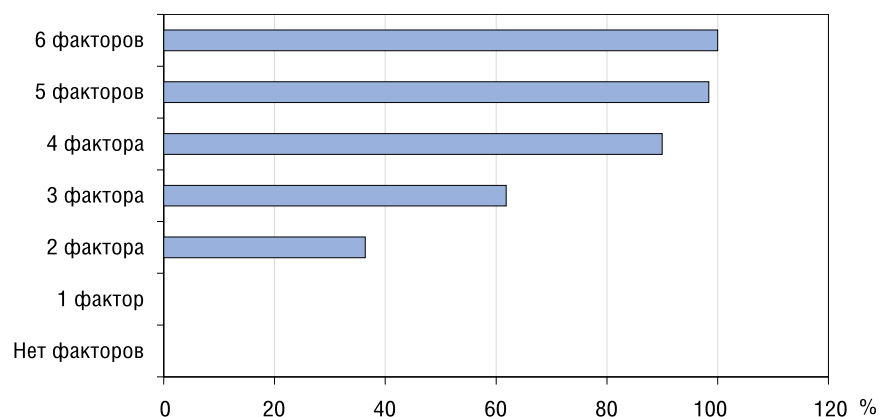
**Рис. 1.** Увеличение риска цитокинового шторма (OR) при неблагоприятных значениях показателей.

**Fig. 1.** Increase of the cytokine storm risk with the unfavorable values of indices.



**Рис. 2.** Частота случаев цитокинового шторма при различном количестве факторов риска.

**Fig. 2.** Cytokine storm incidence for a different number of risk factors.





мы реконвалесцентов для пациентов с высоким риском развития ЦШ.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку в настоящее время не разработаны убедительные прогностические критерии развития ЦШ при COVID-19, мы на примере 458 пациентов с различным течением заболевания проанализировали прогностическую силу доступных к изучению клинических, инструментальных и лабораторных параметров, стремясь найти когерентные группы или кластеры тех из них, которые являются полезными для формулирования прогноза, и установить их прогностическую силу. Для этого использовали регистрацию клинических признаков и симптомов при поступлении в стационар и в анамнезе; демографические, эпидемиологические сведения; клинические характеристики и оценку тяжести состояния по шкале NEWS; степень тяжести COVID-19; коморбидность; анализ изменений в динамике легочной ткани («матовое стекло» ± консолидация) на КТ легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования [5], а также значения лабораторных показателей крови [13] в пределах 24 ч до или после установления диагноза ЦШ и в течение последующих 7 дней госпитализации. В течение последующих 10 дней оценивали результаты определения РНК SARS-CoV-2; продолжительность лечения в стационаре и исходы болезни. При проведении сравнительной характеристики пациентов, имеющих клиничко-рентгенологические признаки ЦШ, и пациентов без признаков ЦШ, выявлены потенциальные факторы риска развития ЦШ.

Нарастающее увеличение показателя по шкале NEWS характеризует клиническую тяжесть течения заболевания и прогрессирование гемодинамических нарушений. Так, в 1-й группе пациенты при поступлении имели индекс не более 4 баллов, который уменьшался на фоне терапии на 1–2 балла, в то же время у пациентов 2-й группы отмечалось увеличение числа баллов на  $1,24 \pm 1,86$  при исходном более высоком значении индекса. Достоверные различия между 1-й и 2-й группами получены при анализе уровней IL-6, СРБ, ферритина, количества лимфоцитов. Таким образом, при прогрессирующем течении заболевания мы видим нарастающие показатели биомаркеров, которые участвовали в реализации клинической картины ЦШ у наших пациентов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К основным факторам риска развития цитокинового шторма у больных COVID-19 относятся мужской пол, возраст старше 40 лет, положительный тест на РНК SARS-CoV-2, лимфопения, уровни ЛДГ, D-димера, ферритина и IL-6, динамика индекса по шкале NEWS. Лабораторными критериями для диагностики и динамического контроля за течением цитокинового шторма являются абсолютное количество лимфоцитов, уровни ЛДГ, СРБ, ферритина, D-димера и IL-6. Разработанная прогностическая шкала позволяет выделить группу пациентов с высоким риском развития ЦШ для раннего назначения противовоспалительной терапии.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Участие авторов.** А.Ю. Анисенкова — лечение пациентов, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; С.В. Апалько, З.П. Асауленко — лабораторные исследования биологических образцов пациентов; А.Н. Богданов, Д.А. Вологжанин — обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи; Е.Ю. Гарбузов — лечение пациентов; О.С. Глотов — тестирование биологических образцов пациентов на наличие коронавируса SARS-CoV-2; Т.А. Камилова — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста статьи; О.А. Клиценко — обработка и обсуждение результатов исследования; Е.М. Минина — рентгенологическая диагностика; С.В. Мосенко — обследование пациентов, обсуждение результатов исследования, редактирование текста статьи; Д.Н. Хоботников — лечение пациентов; С.Г. Щербак — руководство лечением пациентов, обсуждение результатов исследования.

Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** A.Yu. Anisenkova, E.Yu. Garbuzov, D.N. Khobotnikov — treatment of patients; S.V. Apalko, Z.P. Asaulenko — laboratory studies of biological samples of patients; A.N. Bogdanov, D.A. Volozhanin, O.A. Klitsenko — processing and discussion of the study results, manuscript writing; A.S. Golota, T.A. Kamilova — literature search and analysis, discussion of the study results, manuscript writing; O.S. Glotov — testing of biological samples of patients

for SARS-CoV-2 coronavirus; E.M. Minina — radiological diagnostics; S.V. Mosenko — examination of patients; S.G. Shcherbak — management of the patient treatment and discussion of the study results.

The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование и публикации статьи финансируются из бюджета СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района».

**Funding source.** The study was funded by Saint-Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–2629. doi: 10.1172/JCI137244
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;324(8):782–793. doi: 10.1016/j.jiph.2020.09.008
3. Caso F, Costa L, Ruscitti P, et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? *Autoimmun Rev.* 2020;19(5):102524. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102524

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Анисенкова Анна Юрьевна**, к.м.н., доцент;  
адрес: Российская Федерация, 197706, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;  
e-mail: anna\_anisenkova@list.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5642-621X>

Соавторы:

**Апалько Светлана Вячеславовна**, к.б.н.;  
e-mail: svetlana.apalko@gmail.com;  
eLibrary SPIN: 7053-2507;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>

**Асауленко Захар Павлович**;  
e-mail: zakhariy@list.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7062-065X>

**Богданов Александр Николаевич**, д.м.н., профессор;  
e-mail: anbmapo2008@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1964-3690>

4. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020;174(10):e202430. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430

5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 10 (08.02.2021). [Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 10 (08.02.2021). (In Russ).]

6. Royal College of Physicians. NEWS2 and deterioration in COVID-19. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/news/news2-and-deterioration-covid-19>

7. Asafa-Adjei JK, Sampson AR. Covariate adjusted classification trees. *Biostatistics.* 2018;19(1):42–53. doi: 10.1093/biostatistics/kxx015

8. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101825. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101825

9. Профилактика инфекционных болезней. Лабораторная диагностика COVID-19. Методические рекомендации МР 3.1.0169-20 (в редакции МР 3.1.0174-20 «Изменения № 1 в МР 3.1.0170-20 «Лабораторная диагностика COVID-19», утвержденных Роспотребнадзором 30.04.2020). Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации, 2020. [Prevention of infectious diseases. Laboratory diagnostics of COVID-19. Methodological recommendations МР 3.1.0169-20 (as amended by МР 3.1.0174-20 «Amendments No. 1 to МР 3.1.0170-20 «Laboratory diagnostics of COVID-19», approved by Rospotrebnadzor on 30.04.2020). State sanitary and epidemiological regulation of the Russian Federation; 2020. (In Russ).]

10. Kivela P. Paradigm shift for COVID-19 response: identifying high-risk individuals and treating inflammation. *West J Emerg Med.* 2020;21(3):473–476. doi: 10.5811/westjem.2020.3.47520

11. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(1):88–95. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218323

12. Moore J, June C. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020;368(6490):473–474. doi: 10.1126/science.abb8925

13. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131–1134. doi: 10.1515/cclm-2020-0198

## AUTHORS INFO

**Anna Yu. Anisenkova**, Cand. Sci (Med.), Associate Professor; address: 9Б Борисова ст., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia;  
e-mail: anna\_anisenkova@list.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5642-621X>

**Svetlana V. Apalko**, Cand. Sci. (Biol.);  
e-mail: svetlana.apalko@gmail.com,  
eLibrary SPIN: 7053-2507,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>

**Zakhar P. Asaulenko**, MD;  
e-mail: zakhariy@list.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7062-065X>

**Alexander N. Bogdanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: anbmapo2008@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1964-3690>

**Вологжанин Дмитрий Александрович**, д.м.н.;  
e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

**Гарбузов Евгений Юльевич**;  
e-mail: eugarbouzov@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2990-0320>

**Глотов Олег Сергеевич**, к.б.н.; e-mail: olglotov@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

**Камилова Татьяна Аскарровна**, к.б.н.; e-mail:  
kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Клиценко Ольга Анатольевна**, к.б.н., доцент;  
e-mail: olkl@yandex.ru; eLibrary SPIN: 7354-3080;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8786>

**Минина Евдокия Михайловна**; e-mail: dulsik@list.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2606-7057>

**Мосенко Сергей Викторович**, к.м.н.;  
e-mail: neurologist@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1357-4324>

**Хоботников Дмитрий Николаевич**;  
e-mail: Xobotnikov@bk.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2943-9004>

**Щербак Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор;  
e-mail: b40@zdrav.spb.ru; SPIN-код: 1537-9822;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

**Dmitry A. Vologzhanin**, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

**Evgenii Y. Garbuzov**, MD;  
e-mail: eugarbouzov@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2990-0320>

**Oleg S. Glotov**, Cand. Sci. (Biol.); e-mail: olglotov@mail.ru;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0091-2224>

**Tatyana A. Kamilova**, Cand. Sci. (Biol.);  
e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Olga A. Klitsenko**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor;  
e-mail: olkl@yandex.ru; eLibrary SPIN: 7354-3080;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-8786>

**Evdokiia M. Minina**; e-mail: dulsik@list.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2606-7057>

**Sergei V. Mosenko**, Cand, Sci (Med.);  
e-mail: neurologist@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1357-4324>

**Dmitry N. Khabotnikov**, MD;  
e-mail: Xobotnikov@bk.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2943-9004>

**Sergey G. Scherbak**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: b40@zdrav.spb.ru; SPIN-код: 1537-9822;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>