

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov61889>

# Основные прогностические факторы риска цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 (клинические исследования)

© 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>, А.С. Голота<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>, С.П. Уразов<sup>1</sup>, Д.Н. Хоботников<sup>1</sup>, С.Г. Щербак<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Городская больница № 40 Курортного района, Сестрорецк, Россия;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

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

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

**Цель** — поиск предикторов цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 и создание шкалы риска развития этого осложнения для практической работы.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 458 пациентов с подтвержденной COVID-19 и признаками вирусного поражения легких при компьютерной томографии. Пациенты разделены на две группы: со стабильным течением средней тяжести (100 пациентов) и с прогрессирующим течением средней, тяжелой и крайне тяжелой степени (358 пациентов).

**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  $>2,1$ , С-реактивного белка  $>50$  мг/л, количество лимфоцитов в крови  $<0,72 \cdot 10^9/л$ , возраст  $\geq 40$  лет. Частота случаев цитокинового шторма коррелирует с увеличением числа факторов риска. Для практического применения шкалы выделены три группы риска. У пациентов первой группы (0–1 фактор) риск цитокинового шторма практически отсутствует, во второй группе (2–3 фактора) вероятность составляет 55 % (увеличивается в 35,5 раза), в третьей группе ( $\geq 4$  факторов риска) достигает 96 % (увеличивается в 718 раз).

**Заключение.** У пациентов с COVID-19 определены 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:** COVID-19; цитокиновый шторм; ранняя диагностика и мониторинг.

## Как цитировать:

Анисенкова А.Ю., Апалько С.В., Асауленко З.П., Богданов А.Н., Вологжанин Д.А., Гарбузов Е.Ю., Голота А.С., Камилова Т.А., Клиценко О.А., Минина Е.М., Мосенко С.В., Уразов С.П., Хоботников Д.Н., Щербак С.Г. Основные прогностические факторы риска цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 (клинические исследования) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 1. С. 49–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov61889>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov61889>

## Major predictive risk factors for cytokine storm in COVID-19 patients (Clinical trials)

© Anna Yu. Anisenkova<sup>1, 2</sup>, Svetlana V. Apalko<sup>1</sup>, Zakhar P. Asaulenko<sup>1, 3</sup>, Aleksandr N. Bogdanov<sup>1, 2, 4</sup>, Dmitriy A. Vologzhanin<sup>1</sup>, Evgeniy Yu. Garbuzov<sup>1</sup>, Aleksandr S. Golota<sup>1</sup>, Tatyana A. Kamilova<sup>1</sup>, Olga A. Klitsenko<sup>3</sup>, Evdokiya M. Minina<sup>1</sup>, Sergey V. Mosenko<sup>1</sup>, Stanislav P. Urazov<sup>1</sup>, Dmitriy N. Khabotnikov<sup>1</sup>, Sergey G. Shcherbak<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg City Hospital No. 40 of Kurortny District, Sestroretsk, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

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

<sup>4</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

**AIM:** Searching for predictors of cytokine storm in patients with COVID-19 and creating a risk scale for this complication for practical implementation.

**MATERIALS AND METHODS:** The study included 458 patients with confirmed COVID-19 with signs of viral lung lesion according to computer tomography. The patients were divided into 2 groups: with a stable course of moderate severity (100 patients) and with progressive moderate, severe and extremely severe course (358 patients).

**RESULTS:** It has been established that the main risk factors for the development of cytokine storm in COVID-19 patients are interleukin-6 concentration  $>23$  pg/ml, the dynamics of the index according to the NEWS scale  $\geq 0$ , ferritin concentration  $>485$  ng/ml, D-dimers  $>2,1$ , C-reactive protein  $>50$  mg/l, the number of lymphocytes in the blood  $<0,72 \cdot 10^9/l$ , age  $\geq 40$  years. Cytokine storm incidence correlates with an increase in the number of risk factors. For practical use the scale is applied in 3 groups. In the patients of the first group (0-1 factor) almost no cytokine storm risk was detected, in the second group (2-3 factors) the probability of a storm was 55 % (increased by 35.5 times), in the third group ( $\geq 4$  risk factors) reaches 96 % (increased by 718 times).

**CONCLUSIONS:** Diagnostic and monitoring criteria of cytokine storm in the patients with COVID-19 were established. The developed prognostic scale allows to identify patients at high risk of developing cytokine storm for early anti-inflammatory therapy.

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

**To cite this article:**

Anisenkova AYu, Apalko SV, Asaulenko ZP, Bogdanov AN, Vologzhanin DA, Garbuzov EYu, Golota AS, Kamilova TA, Klitsenko OA, Minina EM, Mosenko SV, Urazov SP, Khabotnikov DN, Shcherbak SG. Major predictive risk factors for cytokine storm in COVID-19 patients (Clinical trials). *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(1):49–58. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov61889>

## ВВЕДЕНИЕ

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, проявляющемуся как острый респираторный дистресс-синдром с последующим развитием острой дыхательной недостаточности, дисфункции внелегочных органов и высокой смертностью. COVID-19 обычно связана с повышением уровней воспалительных биомаркеров, цитокинов и хемокинов, особенно при тяжелом течении. Помимо этого, часто встречаются лимфоцитопения и нейтрофилия со значительным уменьшением числа CD8+ Т-клеток, CD4+ Т-клеток и естественных клеток-киллеров [6]. Смертность госпитализированных пациентов достигает 15–20 % и более у нуждающихся в интенсивной терапии [12].

Центральной в патофизиологии COVID-19 является иммунная дисфункция с выраженной неконтролируемой генерализованной системной воспалительной реакцией вследствие усиленной продукции воспалительных цитокинов — цитокинового шторма (ЦШ). ЦШ сопровождается лихорадкой, цитопенией, гиперферритинемией, коагулопатией, поражением легких (в том числе острым респираторным дистресс-синдромом), отмечаются аномальные печеночные показатели [5]. При всех этих состояниях цитокины — интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , IL-18, интерферон- $\gamma$  и IL-6 являются основными медиаторами гипертоспаления. COVID-19-ассоциированный ЦШ представляет уникальную форму гипертоспалительной реакции, для которой необходимо разработать критерии его установления [13].

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

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн нашей работы соответствует наблюдательному клиническому исследованию. Проанализированы 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 с положительными результатами теста на наличие РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот в полимеразной цепной реакции, лихорадкой, общей слабостью и недомоганием, кашлем и одышкой, изменениями по типу вирусной пневмонии на компьютерной томограмме (КТ) легких без внутривенного контрастного усиления (преимущественно двустороннего

нижнедолевого, периферического, периваскулярного, мультилобулярного характера; многочисленные периферические уплотнения в виде «матового стекла» округлой формы различной протяженности; уплотнение междолькового интерстиция по типу «бульжной мостовой», участки консолидации, симптом воздушной бронхограммы и др.) [1].

У всех пациентов собирали анамнестические данные с уточнением особенностей течения заболевания, проводили объективный осмотр с оценкой параметров гемодинамики, дыхательной системы (частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, артериальное давление,  $S_pO_2$ , степень дыхательной недостаточности), оценку по шкале NEWS (National Early Warning Score), рекомендованной к использованию для пациентов с COVID-19 [11], КТ органов грудной клетки с оценкой формы заболевания по 4-значной шкале (КТ-1, КТ-2, КТ-3, КТ-4); выполняли лабораторные исследования [клинический анализ крови, биохимический минимум, определение уровней ферритина, С-реактивного белка (СРБ), IL-6, D-димера, активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ)], электрокардиограмму, при необходимости использовали дополнительные инструментальные методики.

**Статистический анализ.** Полученные данные оценивали средствами системы Statistica for Windows (версия 10, лиц. ВХХR310F964808FA-V). Сравнение количественных параметров (возраст, индекс NEWS, уровни D-димера, СРБ, IL-6 и др.), определение нормальности распределения выборки в группах пациентов осуществляли с применением критериев Манна – Уитни, Колмогорова – Смирнова, медианного  $\chi^2$  и модуля ANOVA, так как 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) [3].

Относительный риск ЦШ: отношение вероятностей развития определенного исхода в группах сравнения изучали путем построения четырехпольной таблицы сопряженности, расчета стандартной формулы и границ доверительного интервала. При наличии в таблице нулевых значений для расчета использовали поправку Халдейна.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Характеристика групп пациентов при поступлении в стационар.** Демографические данные, данные эпидемиологического анамнеза и сопутствующие заболевания пациентов исследуемой когорты представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Демографические, эпидемиологические и анамнестические данные пациентов**Table 1.** Demographic, epidemiological and anamnestic data of the patients

Показатель	n (%)
Возраст, лет:	
≤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», то есть лихорадки, кашля, слабости	44 (9,61 %)
Заболевания в анамнезе:	
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 III–V 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 %)

Распространенность сопутствующих заболеваний у наших пациентов существенно превышает этот показатель у взрослых пациентов с COVID-19 по литературным данным (31 %) [7]. Высокая частота сочетанной патологии у обследованных пациентов связана с определенной профилизацией корпуса, а именно лечением пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни. В отделение реанимации и интенсивной терапии из других отделений и стационаров переведен 221 (48 %) больной в связи с прогрессирующим течением COVID-19.

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

Больные были разделены на две группы, сравнимые по возрасту. Первую группу составили 100 (21,8 %) пациентов с клинико-рентгенологическими особенностями, характерными для стабильного течения заболевания средней степени тяжести, вторую — 358 (78,2 %) человек

с прогрессирующим среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением болезни (табл. 2). Лечение COVID-19 и ее осложнений в первой группе включало антибактериальные и противовирусные препараты, профилактику гиперкоагуляции и ДВС-синдрома, симптоматическое лечение, кислородную терапию. Во второй группе в соответствии с тяжестью состояния для предупреждения или лечения ЦШ стандартная терапия была дополнена назначением реконвалесцентной патогенредуцированной плазмы, антицитокиновых препаратов: ингибиторов рецептора IL-6 (тоцилизумаба, олокизумаба, левелимаба), IL-1 (канакинумаба, RH104), JAK-киназ (тофацитиниба, руксолитиниба, барицитиниба), тирозинкиназы Vcr-Abl (радотиниба), в ряде случаев — глюкокортикоидов. По показаниям проводили этапную респираторную терапию, модифицированную антибактериальную терапию, экстракорпоральную мембранную оксигенацию, лечение сепсиса и септического шока (экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция и др.) [1].

При поступлении у пациентов первой группы достоверно чаще встречалась форма заболевания КТ-1, тогда как у пациентов второй группы чаще наблюдались более тяжелые формы — КТ-2, КТ-3 и КТ-4. Несмотря на преобладание во второй группе КТ-признаков среднетяжелого поражения легких (КТ-2), при поступлении

**Таблица 2.** Характеристика тяжести течения заболевания в группах пациентов**Table 2.** Characteristics of the disease severity in the patients' groups

Показатель	Первая группа		Вторая группа		Всего	p
	n	%	n	%		
Женщины	58	58,0	159	44,4	217	0,016
Мужчины	42	42,0	199	55,6	241	
Степень тяжести течения заболевания:						
средняя	100	100,00	153	42,74	253	0,000
тяжелая и крайне тяжелая	0	0,00	205	57,26	205	
Форма заболевания по КТ-1–4 при поступлении						
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	
Исходы заболевания:						
выжившие	100	100,0	255	71,2	355	0,000
умершие	0	0,0	103	28,8	103	

**Таблица 3.** Сравнение групп пациентов по шкале NEWS, срокам поступления в стационар и длительности госпитализации**Table 3.** Comparison of the patients' groups according to the NEWS scale, admission time and length of hospital stay

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

у пациентов отмечались явления прогрессирующей дыхательной недостаточности и лихорадки (табл. 3). Заметна достоверная разница по шкале NEWS: в первой группе индекс NEWS при поступлении составил в среднем 2 балла, средняя продолжительность госпитализации — 11 дней; во второй группе 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 второй 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 активности ЛДГ, уровней СРБ, ферритина, D-димера, IL-6 иллюстрируют картину инфекционного процесса вирусной этиологии как развивающийся ЦШ (лимфопения, гиперцитокинемия, гипервоспаление) [2, 8].

При сравнительном анализе клинико-инструментальных и лабораторных данных в выделенных группах пациентов обозначены наиболее важные показатели, характеризующие признаки развития ЦШ (табл. 4).

**Таблица 4.** Основные показатели, имеющие значение в диагностике цитокинового шторма, к началу упреждающей противовоспалительной терапии**Table 4.** The main indicators for diagnosing a cytokine storm, by the time of proactive anti-inflammatory therapy

Показатель	Первая группа		Вторая группа		P
	n	M ± SD min-max	n	M ± SD min-max	
Возраст, лет	100	57,53 ± 15,06 21–86	358	60,5 ± 13,37 24–89	0,05
Лимфоциты, 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, ЕД/л	27	357,78 ± 155,3 169–914	149	410,17 ± 191,24 134–1492	<0,1
C-реактивный белок, мг/л	91	54,61 ± 64,92 0,5–274,9	346	106,71 ± 79,58 0,8–361,9	<0,001
Ферритин, 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
Интерлейкин-6, 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

Динамика индекса по шкале NEWS качественно отличалась у пациентов разных групп: в первой группе индекс уменьшался [динамика -1 (-2; 0) балл], а у пациентов второй группы с прогрессирующим течением заболевания индекс увеличивался [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 второй группы (табл. 6). В дальнейшем выполняли комплексную оценку риска ЦШ с ранжированием показателей, которыми в соответствии с рангом прогностической значимости, полученным методом построения «деревьев классификации», к началу терапии ЦШ оказались: динамика индекса по шкале NEWS, уровень IL-6 выше 23 пг/мл; уровень СРБ, равный или выше 50 мг/л; абсолютное количество лимфоцитов меньше  $0,72 \cdot 10^9$ /л; положительный результат теста на РНК SARS-CoV-2; возраст пациентов 40 лет и старше. Эти биомаркеры могут быть использованы в качестве критериев для оценки риска ЦШ. Необходимо отметить, что гендерные различия

не существенны в дальнейшей комплексной оценке риска развития ЦШ.

Рис. 1 иллюстрирует возрастание риска ЦШ 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 повышал риск развития ЦШ.

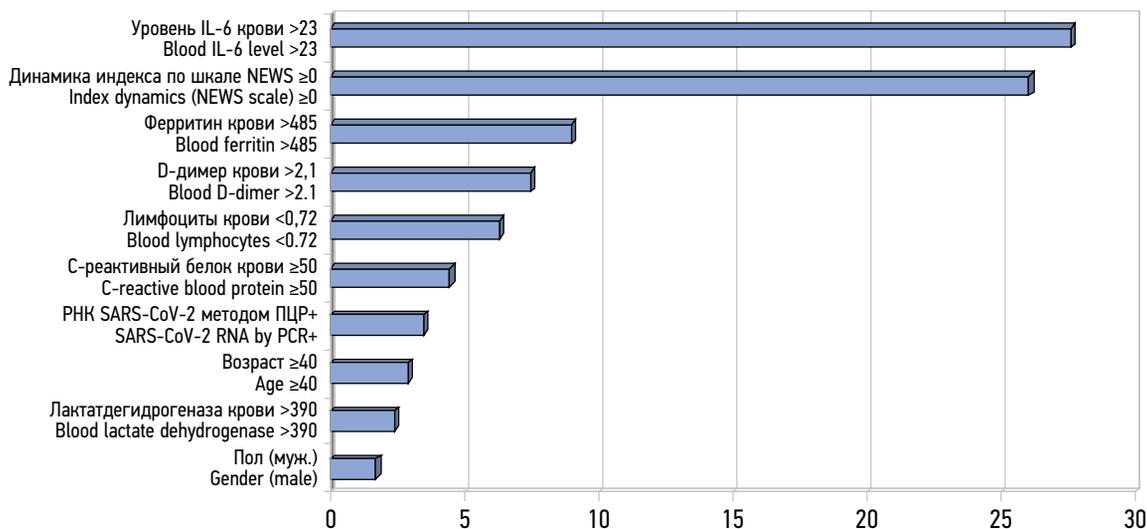
Для практического применения нашей прогностической модели выделены следующие категории риска: первая категория (0–1 фактор) — риск ЦШ практически отсутствует; вторая категория (2–3 фактора) — риск ЦШ резко возрастает до 55 %, увеличивается в 35,5 раза по сравнению с первой категорией; третья категория (4 фактора и более) — риск ЦШ достигает 96 %, увеличивается в 718 раз по сравнению с первой категорией. Результаты нашего исследования согласуются с оценкой факторов риска ЦШ при COVID-19 других авторов [4, 10] и позволяют обосновать выбор лечебной тактики с ранним назначением упреждающей противовоспалительной терапии и антиковидной плазмы реконвалесцентов для пациентов с высоким риском развития ЦШ.

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 для изучения клинических,

**Таблица 5.** Пороговые значения предикторов развития цитокинового шторма в первой и во второй группах на момент начала упреждающей противовоспалительной терапии

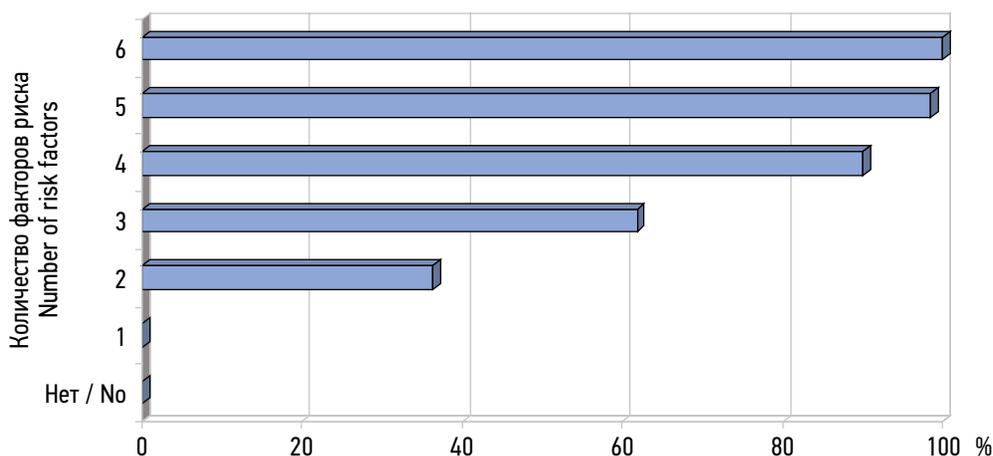
**Table 5.** Threshold values of predictors of cytokine storm development in the first and second groups at the beginning of proactive anti-inflammatory therapy

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



**Рис. 1.** Увеличение риска развития цитокинового шторма при неблагоприятных значениях показателей

**Fig. 1.** Increased risk of developing a cytokine storm with unfavorable indicator values



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

**Fig. 2.** The incidence of cytokine storms with different number of risk factors

**Таблица 6.** Частота случаев цитокинового шторма при различном числе факторов риска

**Table 6.** The incidence of cytokine storms with different number of risk factors

Количество факторов риска цитокинового шторма	Первая группа		Вторая группа		Всего
	n	%	n	%	
Нет	2	100,00	0	0,00	2
Один	12	100,00	0	0,00	12
Два	14	63,64	8	36,36	22
Три	21	37,50	35	62,50	56
Четыре	6	9,68	56	90,32	62
Пять	2	1,64	120	98,36	122
Шесть	0	0,00	34	100,00	34
Всего	57	18,39	253	81,61	310

инструментальных и лабораторных параметров, стремясь найти когерентные группы или кластеры тех из них, которые полезны для формулирования прогноза, и установить их прогностическую силу. Для этого регистрировали клинические признаки и симптомы при поступлении в стационар и в анамнезе, демографические, эпидемиологические сведения, клинические характеристики, оценивали тяжесть состояния по шкале NESW, степень тяжести COVID-19, коморбидность, анализировали изменения в динамике легочной ткани («матовое стекло» ± консолидация) на КТ легких по стандартному протоколу без внутривенного контрастирования [1], а также значения лабораторных показателей крови [9] в пределах 24 ч до или после установления диагноза ЦШ и в течение последующих 7 дней госпитализации. На протяжении последующих 10 дней оценивали результаты определения РНК SARS-CoV-2; продолжительность лечения в стационаре и исходы болезни. При сравнительной характеристике пациентов с клинико-рентгенологическими признаками ЦШ и пациентов без признаков ЦШ выявлены потенциальные факторы риска развития ЦШ.

Увеличение показателя по шкале NEWS характеризует клиническую тяжесть заболевания и прогрессирование гемодинамических нарушений. Так, в первой группе у пациентов при поступлении индекс был не более 4 баллов, затем он уменьшался на фоне терапии на 1–2 балла, в то же время у пациентов второй группы число баллов увеличивалось на  $1,24 \pm 1,86$  при исходном более высоком значении индекса. Достоверные различия между первой и второй группами получены при анализе уровней IL-6, СРБ, ферритина, количества лимфоцитов.

Таким образом, при прогрессирующем течении заболевания наблюдается увеличение показателей биомаркеров, которые участвуют в реализации клинической картины ЦШ.

## ВЫВОДЫ

1. К основным факторам риска развития цитокинового шторма у больных COVID-19 относятся мужской пол, активность ЛДГ, возраст старше 40 лет, положительный тест на РНК SARS-CoV-2, уровень лимфоцитов,

- D-димера, ферритина, динамика индекса по шкале NEWS и концентрация IL-6.
2. Лабораторными критериями для диагностики и динамического контроля за течением цитокинового шторма являются абсолютное количество лимфоцитов, активность ЛДГ, уровень СРБ, ферритина, D-димера и IL-6.

3. Разработанная прогностическая шкала позволяет выделить пациентов с высоким риском развития цитокинового шторма для раннего назначения противовоспалительной терапии.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020) [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v9%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf). Дата обращения: 11.04.2021.
2. Лабораторная диагностика COVID-19. Методические рекомендации МР 3.1.0169-20 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.rosпотреbnadzor.ru/upload/iblock/884/metod\\_recomed\\_3.1.0169\\_20\\_v\\_1.pdf](https://www.rosпотреbnadzor.ru/upload/iblock/884/metod_recomed_3.1.0169_20_v_1.pdf). Дата обращения: 11.04.2021.
3. Asafu-Adjei J.K., Sampson A.R. Covariate adjusted classification trees // *Biostatistics*. 2018. Vol. 19, No. 1. P. 42–53. DOI: 10.1093/biostatistics/kxx015
4. Caricchio R., Gallucci M., Dass C. et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm // *Ann. Rheum. Dis*. 2021. Vol. 80, No. 1. P. 88–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218323
5. 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. Vol. 19, No. 5. P. 102524. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102524
6. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 // *J. Clin. Invest*. 2020. Vol. 130, No. 5. P. 2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244
7. Jutzeler C.R., Bourguignon L., Weis C.V. et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pe-

- diatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Travel Med. Infect. Dis*. 2020. Vol. 37. P. 101825. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101825
8. Kivela P. Paradigm shift for COVID-19 response: identifying high-risk individuals and treating inflammation // *West J. Emerg. Med*. 2020. Vol. 21, No. 3. P. 473–476. DOI: 10.5811/westjem.2020.3.47520
9. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection // *Clin. Chem. Lab. Med*. 2020. Vol. 58, No. 7. P. 1131–1134. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198
10. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 // *Science*. 2020. Vol. 368, No. 6490. P. 473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925
11. National Early Warning Score (NEWS)2: NEWS2 and deterioration in COVID-19 [Электронный ресурс]. London: Royal College of Physicians; 2020. Режим доступа: <https://www.rcplondon.ac.uk/news/news2-and-deterioration-covid-19>. Дата обращения: 11.04.2021.
12. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review // *JAMA*. 2020. Vol. 324, No. 8. P. 782–793. DOI: 10.1001/jama.2020.12839
13. Zachariah P., Johnson C.L., Halabi K.C. 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. Vol. 174, No. 10. P. e202430. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430

## REFERENCES

1. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava RF "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)" Versiya 9 (26.10.2020). [Internet]. Available from: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_%28v9%29.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf). Accessed: April 11, 2021. (In Russ.)
2. Laboratornaya diagnostika COVID-19. Metodicheskie rekomendatsii MP 3.1.0169-20 [Internet]. Available from: [https://www.rosпотреbnadzor.ru/upload/iblock/884/metod\\_recomed\\_3.1.0169\\_20\\_v\\_1.pdf](https://www.rosпотреbnadzor.ru/upload/iblock/884/metod_recomed_3.1.0169_20_v_1.pdf). Accessed: April 11, 2021. (In Russ.)
3. Asafu-Adjei JK, Sampson AR. Covariate adjusted classification trees. *Biostatistics*. 2018;19(1):42–53. DOI: 10.1093/biostatistics/kxx015
4. 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
5. 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

6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473–474. DOI: 10.1126/science.abb8925
11. National Early Warning Score (NEWS)2: NEWS2 and deterioration in COVID-19 [Internet]. London: Royal College of Physicians; 2020. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/news/news2-and-deterioration-covid-19>. Accessed: April 11, 2021.

12. 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: 10.1001/jama.2020.12839

13. 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

## ОБ АВТОРАХ

**Анна Юрьевна Анисенкова**, канд. мед. наук, доцент;  
e-mail: anna\_anisenkova@list.ru

**Светлана Вячеславовна Апалько**, канд. биол. наук;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3853-4185>;  
eLibrary SPIN: 7053-2507; e-mail: Svetlana.apalko@gmail.com

**Захар Павлович Асауленко**;  
e-mail: zakhariy@list.ru

**Александр Николаевич Богданов**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1964-3690>;  
Scopus Author ID: 7201674748; ResearcherID: M-5163-2015;  
e-mail: anbmapo2008@yandex.ru

**Дмитрий Александрович Вологжанин**, д-р мед. наук;  
e-mail: volog@bk.ru

**Евгений Юльевич Гарбузов**;  
e-mail: eugarbouzov@mail.ru

\***Александр Сергеевич Голота**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 197706, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9Б;  
e-mail: golotaa@yahoo.com

**Татьяна Аскарровна Камилова**, канд. биол. наук;  
e-mail: kamilovaspb@mail.ru

**Ольга Анатольевна Клиценко**, канд. биол. наук, доцент;  
e-mail: olkl@yandex.ru

**Евдокия Михайловна Минина**;  
e-mail: dulsik@list.ru

**Сергей Викторович Мосенко**, канд. мед. наук;  
e-mail: neurologist@mail.ru

**Станислав Петрович Уразов**;  
e-mail: urasta@list.ru

**Дмитрий Николаевич Хоботников**;  
e-mail: Xobotnikov@bk.ru

**Сергей Григорьевич Щербак**, д-р мед. наук;  
e-mail: sgsherbak@mail.ru

## AUTHORS INFO

**Anna Yu. Anisenkova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;  
E-mail: anna\_anisenkova@list.ru

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

**Zakhar P. Asaulenko**, MD;  
e-mail: zakhariy@list.ru

**Aleksandr N. Bogdanov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1964-3690>;  
Scopus Author ID: 7201674748; ResearcherID: M-5163-2015;  
e-mail: anbmapo2008@yandex.ru

**Dmitriy A. Vologzhanin**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: volog@bk.ru

**Evgenii Yu. Garbuzov**, MD;  
e-mail: eugarbouzov@mail.ru

\***Aleksandr S. Golota**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 9B Borisov str., Sestroretsk, 197706, Russia;  
e-mail: golotaa@yahoo.com

**Tatyana A. Kamilova**, MD, Cand. Sci. (Biol.);  
e-mail: kamilovaspb@mail.ru

**Olga A. Klitsenko**, MD, Cand. Sci. (Biol.), Assistant Professor;  
e-mail: olkl@yandex.ru

**Evdokiya M. Minina**, MD;  
e-mail: dulsik@list.ru

**Sergey V. Mosenko**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: neurologist@mail.ru

**Stanislav P. Urazov**, MD;  
e-mail: urasta@list.ru

**Dmitriy N. Xobotnikov**, MD;  
e-mail: Xobotnikov@bk.ru

**Sergey G. Sherbak**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: sgsherbak@mail.ru