

ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМНЫХ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПАЦИЕНТОВ COVID-19

С.П.Казаков^{1,2}, С.Б.Путков¹, В.П.Мудров^{2,3}, А.А.Зайцев^{1,4}, В.Н.Троян¹

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н.Бурденко» Минобороны России, г. Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

³ГБУЗ «Диагностический клинический центр №1 Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, Россия

⁴ФГБОУ ВО «МГУПП» Медицинский институт непрерывного образования Министерства Образования Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

В проведенном исследовании изучается связь степени тяжести течения COVID-19, повреждения легких по данным компьютерной томографии с уровнями прокальцитонина и проадреномедулина в целях улучшения возможностей лабораторной диагностики, мониторинга состояния пациентов и возможного прогноза этого заболевания.

Представлены данные об уровнях прокальцитонина и проадреномедулина при разной степени тяжести у пациентов с COVID-19.

Анализ результатов изучения уровней прокальцитонина и проадреномедулина в зависимости от степени повреждения лёгочной ткани, оцененной по результатам компьютерной томографии лёгких, продемонстрировал повышение данных биомаркеров по мере увеличения объемов повреждения лёгочной ткани, что может быть связано с присоединением бактериальной инфекции у данных пациентов.

Динамика количества проадреномедулина, в отличие от прокальцитонина, характеризовалась тенденцией к линейному увеличению этого маркера в зависимости от степени повреждения лёгочной ткани пациентов.

Результаты исследования показывают, что проадреномедулин является наиболее чувствительным биомаркером в диагностике бактериальных осложнений у больных с COVID-19, является важным прогностическим параметром, и позволяет проводить сепарацию пациентов нуждающихся в назначении антимикробной химиотерапии.

Так же результаты исследования исходного значения проадреномедулина позволяют эффективно прогнозировать течение новой коронавирусной инфекции у поступающих в стационар больных. Исходный пороговый уровень проадреномедулина выше 1 нг/мл является прогностически неблагоприятным фактором риска при ухудшении течения заболевания (присоединение бактериальной инфекции).

Ключевые слова: воспаление, новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, прокальцитонин, проадреномедулин, диагностика, мониторинг, прогноз.

DOI: 10.58953/15621790_2022_13_7

SYSTEMIC MARKERS VALUES OF INFLAMMATION IN ASSESSING THE SEVERITY OF COVID-19 PATIENTS

S.P.Kazakov^{1,2}, S.B.Putkov¹, V.P.Mudrov^{2,3}, A.A.Zaitsev¹, V.N.Troyan¹

¹Main Military Clinical Hospital n. a. academician N.N. Burdenko, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

³Diagnostic Clinical Center No.1 of the Moscow Department of Health, Moscow, Russia

⁴Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Moscow State University of Food Production», Moscow, Russia

Abstract

The study examines the relationship between the severity of COVID-19, lung damage according to computed tomography data associated with the addition of bacterial infection and the levels of procalcitonin (PCT) and Proadrenomedullin (MR-proADM) to improve diagnostic capabilities, monitoring the condition of patients and prognosis of the course of this disease.

Data on the levels of PCT and MR-proADM with varying degrees of severity in patients with COVID-19 are presented.

Analysis of the results of studying the levels of PCT and MR-proADM depending on the degree of lung tissue damage assessed by the results of computed tomography of the lungs demonstrated an increase in these biomarkers as the volume of lung tissue damage increases, which is associated with the addition of bacterial infection in these patients.

The dynamics of the amount of MR-proADM, unlike PCT, was characterized by a tendency to a linear increase in this marker depending on the degree of damage to the lung tissue of patients.

The results of the study show that MR-proADM is the most sensitive biomarker in the diagnosis of bacterial complications in patients with COVID-19, is an important prognostic parameter, and allows for the separation of patients in need of antimicrobial chemotherapy.

Also, the results of the study of the initial value of MR-proADM make it possible to effectively predict the course of a new coronavirus infection in patients admitted to the hospital. The initial threshold level of MR-proADM up to 1 ng /ml is a prognostically unfavorable risk factor for worsening the course of the disease (attachment of bacterial infection).

Keywords: inflammation, COVID-19, SARS-CoV-2, procalcitonin, proadrenomedullin, diagnosis, monitoring, prognosis.

Введение

Исследование маркеров воспаления в ходе диагностики септических, гнойно-септических состояний, в том числе развивающихся при COVID-19 носит не только научный, но и практический интерес [4,7,8, 11,15,18,19]. Среди большого количества маркеров, используемых в диагностике этих состояний, выделяют прокальцитонин, С-реактивный белок и др., которые при адекватном применении позволяют своевременно диагностировать развитие названных патологических состояний [3,7,11,12,15].

Пандемия новой коронавирусной инфекции, начавшаяся в 2020 году, показала, что среди лабораторных показателей ключевым для диагностики бактериальной инфекции и развития септического состояния у больных с COVID-19 является маркер-предшественник кальцитонина — прокальцитонин (ПКТ)[8]. Повышение уровня ПКТ ассоциировано с генерализацией процесса, присоединения бактериальной флоры на фоне длительного воспалительного ответа и мощной иммунокомпрометированной дисрегуляции иммунной системы. Высокие уровни ИЛ-6, С-реактивного белка (СРБ) и ферритина в начальном периоде заболевания являются маркерами активности иммунной системы и ее дисрегуляции[8,14]. Механизмы значительного увеличения их уровня продолжают обсуждаться в ряде научных публикаций [1,6,8,9].

Прокальцитонин был открыт в 1984 году как предшественник (прогормон) кальцитонина. Кальцитонин — пептидный гормон, синтезируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы (ЩЖ), а также в небольшом количестве и в других органах, наиболее заметно — в лёгких [2]. Кальцитонин обладает гипокальциемическим эффектом. Функционально французскими военными врачами было выяснено, что высокие уровни ПКТ при ожогах и повреждениях лёгких ассоциируются с развитием инфекционных осложнений и в том числе развитием сепсиса и септического шока [4,5]. Разработки этого маркера позволили охарактеризовать его роль в развитии воспаления при разных патологических состояниях, вызванных бактериальной, грибковой инфекцией, а также простейшими, что особенно актуально у больных COVID-19 [16]. Синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами (бактериальными липосахаридами) с предшествующим повышением провоспалительных цитокинов, в особенности такими как ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α , стимулирующими экспрессию мРНК, кодирующей ген ПКТ. При инфекционных процессах ПКТ вырабатывается вне щитовидной железы: в печени, почках, лёгких, адипоцитах и мышцах. Прокальцитонин, вырабатываемый в ходе инфекционных

процессов, отличается по своему аминокислотному составу от кальцитонина, поэтому их связь не абсолютная, а относительная. Так, ПКТ, вырабатываемый при развитии инфекции, не влияет на уровень и активность кальцитонина. Референсные значения ПКТ составляют менее 0,042 нмоль/л.

Еще одним маркером-предшественником кальцитонина является проадреномедуллин (про-АДМ), который по данным литературы является более волатильным. В ряде исследований представлены данные по значению изменений его концентрации (>0,87-0,97 нмоль/л) у больных с COVID-19 [10,13,17].

Про-АДМ вырабатывается в мозговом слое надпочечников, также была установлена возможность его синтеза в тканях сердца, лёгких, аорты и почек. Подобно ПКТ экспрессия генов провоспалительных цитокинов и липополисахарида контролирует синтез про-АДМ в различных органах и тканях. При сепсисе в условиях снижения периферического кровотока вследствие вазоконстрикторных эффектов катехоламинов про-АДМ обеспечивает компенсаторное восстановление тканевой перфузии и снижение процесса капиллярной проницаемости прежде всего в местах его повышенной секреции. Наряду с вазодилатирующим действием про-АДМ оказывает некоторые метаболические эффекты, обладает иммуномодулирующим и прямым бактерицидным влиянием на развитие инфекции. Полагают, что увеличение концентрации про-АДМ в крови связано также со снижением его экскреции почками. У здоровых лиц концентрация про-АДМ составляет 0,4 нмоль/л (0,2-0,87) [13].

Целью исследования явилось изучение уровней ПКТ и про-АДМ в зависимости от степеней тяжести течения заболевания у пациентов с COVID-19, повреждения лёгочной ткани для улучшения возможностей лабораторной диагностики, мониторинга состояния пациентов и прогноза течения заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 138 пациентов, наблюдавшихся в 81-м инфекционном и 48-м отделении реанимации и интенсивной терапии ГВКГ им. акад. Н. Н. Бурденко. Из них 26 женщин и 112 мужчин, средний (ОРИТ) возраст которых 48,6 \pm 25,4 лет, перенесших COVID-19 в период с марта 2020 года по сентябрь 2020 года. Все пациенты имели подтвержденный статус COVID-19 на основании выявления РНК возбудителя SARS-CoV-2 методом ПЦР (набор реагентов АмплиСенс® COVID-19-FL производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). В соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирус-

ной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ от 18.08.2022 все пациенты были разбиты на группы по степени тяжести течения заболевания COVID-19: пациенты с легкой степенью тяжести (n=14); находящиеся на стационарном лечении со средней степенью тяжести (n=68); находящиеся на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (n=25). Отдельную группу (n=31, возраст Me=57,5±12,5 лет) составили пациенты с неблагоприятным развитием заболевания (летальный исход).

Так же все пациенты были сгруппированы по

Compact Plus («Термо Фишер», США).

Статистическая обработка данных проводилась непараметрическим методом по Крускал–Уоллис (Kruskal–Wallis) с расчетом статистически значимых достоверных показателей при оценке влияния уровня биомаркеров (ПКТ и про-АДМ) на степень тяжести и поражения лёгочной ткани по данным компьютерного тестирования (КТ) у пациентов с COVID-19. Данный метод используется для сравнения трех и более выборок и наиболее точно позволяет оценивать представленные в таблице параметры. Кроме того,

Таблица 1.

Сравнительная характеристика уровня биомаркеров воспаления и степени тяжести пациентов с COVID-19

Биомаркер воспаления, референсные значения	Выздоровевшие			Умершие пациенты, n=31
	Пациенты на амбулаторном лечении	Пациенты на стационарном лечении и после него		
		с легкой степенью тяжести (n=14)	со средней степенью тяжести (n=68)	
Прокальцитонин, до 0,042 нг/мл	0,035±0,015	0,148±0,373	0,186±0,5	8,1±22,6 ^{^,^^,^^^}
Проадреномедуллин, до 0,4 нмоль/л	0,329±0,097	0,517±0,23*	0,688±0,377**	2,342±2,97***

[^]Достоверные отличия от группы легкой степени – p=0,0001; ^{^^}достоверные отличия от группы средней степени – p=0,00001; ^{^^^}достоверные отличия от группы тяжелой степени – p=0,024; *достоверные отличия от группы легкой степени – p=0,025; **достоверные отличия от группы легкой степени – p=0,002; ***достоверные отличия от группы легкой степени – p=0,0007.

степени повреждения легких по данным лучевой диагностики и разделены на пациентов со степенью повреждения легких КТ-1 (легкая форма пневмонии с участками «матового стекла», выраженность патологических изменений менее 25%; n=14, возраст Me=47,3±14,5 лет); со степенью поражения легких КТ-2 (умеренный пневмонит, поражено 25-50% легких; n=68, возраст Me=51,3±15,2 лет) и пациенты со степенью поражения легких КТ-3 – среднетяжелый пневмонит, поражено 50-75% легких и КТ-4 (тяжелая форма пневмонита, поражено >75% легких; n=25, возраст Me=60±13,2 лет).

При обращении (поступлении) пациентов исследовали уровень ПКТ на иммунохимическом анализаторе Е-170 («Рош Диагностик», Швейцария). Уровень про-АДМ – на иммунохимическом анализаторе КRYPTOR

проводились сравнения получаемых уровней биомаркеров – ПКТ и про-АДМ и их корреляции в каждой из групп разной степени тяжести пациентов методом корреляционного анализа по Спирмену. Для получения показателей диагностической эффективности (порогового значения, достоверности, точности, чувствительности и специфичности) про-АДМ и ПКТ, а также определения стратификации риска у пациентов, применяли ROC-анализ.

Результаты исследования

Сравнительная характеристика основных биомаркеров воспаления в зависимости от степени тяжести течения заболевания у пациентов с COVID-19 показывает тенденцию к увеличению ПКТ и про-АДМ (табл. 1). Так, средний уровень ПКТ у пациентов, на-

ходящихся на стационарном лечении в инфекционном отделении и в ОРИТ $0,148 \pm 0,373$ нг/мл и $0,186 \pm 0,5$ нг/мл, был значительно выше уровня этого биомаркера у больных, проходящих лечение в амбулаторных условиях $0,035 \pm 0,015$ нг/мл, и значительно превышал уровень референсного значения этого показателя для ПКТ – $0,042$ нг/мл. Отмечается тенденция к увеличению количества ПКТ у пациентов, находившихся в отделениях реанимации в сравнении с пациентами, получающими лечение в инфекционном отделении стационара. Исследование уровня про-АДМ (в отличие от уровня ПКТ) позволило выделить обследуемые группы пациентов со статистически достоверными различиями.

Таблица 2.

Дифференциально-диагностическая эффективность показателя проадреномедуллина у пациентов с COVID-19 на амбулаторном (n=14) и стационарном лечении (n=106)

Наименование биомаркера, достоверность	Точность метода – AUC	Значение показателя	Чувствительность, %	Специфичность, %
Проадреномедуллин, нмоль/л, $p=0,0001$	0,909	менее 0,248	99,1	84,6
		менее 0,261	99,1	76,9
		менее 0,293	99,1	61,5
		менее 0,331	97,2	46,2

Так, уровень про-АДМ $0,329 \pm 0,097$ был в пределах референсного значения этого биомаркера (до $0,4$ нмоль/л) у пациентов, проходящих амбулаторное лечение, и статистически достоверно ($p=0,025$) отличался от уровня этого маркера ($0,517 \pm 0,23$ нмоль/л) у больных, находящихся в стационарных отделениях инфекционного центра. Выявлены также статистические различия ($p=0,002$) уровня про-АДМ ($0,688 \pm 0,377$ нмоль/л) у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ, в сравнении с пациентами, получающими лечение в амбулаторных условиях. Отмечается тенденция к увеличению количества про-АДМ у пациентов, находящихся на стационарном лечении в инфекционном отделении ($0,517 \pm 0,23$ нмоль/л), и пациентов, проходящих лечение в ОРИТ – $0,688 \pm 0,377$ нмоль/л. Однако статистически значимых различий в группах выявлено не было.

Сравнительная характеристика умерших и выживших пациентов показывает значительное нарастание уровней биомаркеров, как ПКТ, так и про-АДМ. В группе с неблагоприятным развитием заболевания, уровень ПКТ составил $8,1 \pm 22,6$ нг/мл и достоверно отличался от всех трех исследуемых групп выживших пациентов по степени тяжести – от уровня этого биомаркера в группе пациентов, находящихся на

амбулаторном ($p=0,0001$) и стационарном лечении, в инфекционном отделении стационара ($p=0,00001$) и в ОРИТ ($p=0,024$). Наиболее высокие статистически достоверные различия ($p=0,0007$) по уровню про-АДМ получены при сравнении группы умерших пациентов и пациентов, находящихся на амбулаторном лечении с легкой степенью тяжести заболевания COVID-19.

Нами проведен корреляционный анализ уровня исследуемых биомаркеров воспаления ПКТ и про-АДМ в группах пациентов с разной степенью тяжести заболевания (легкой, средней, тяжелой), выживших и умерших пациентов с COVID-19. Результаты анализа показали, что имеется устойчивая корреляционная связь между уровнями ПКТ и про-АДМ в группе

пациентов, находящихся на стационарном лечении со средней степенью тяжести ($r=0,567$), и в группе с тяжелым течением ($r=0,8$). Высокая корреляционная зависимость в группе пациентов с тяжелым состоянием и находящихся в ОРИТ позволяет рекомендовать оба эти маркера для оценки степени развития воспалительных изменений.

С учетом полученных данных по возможности использования ПКТ и про-АДМ в оценке степени тяжести пациентов с COVID-19 и выявлении лишь одного маркера про-АДМ, статистически достоверно имевшего различия в сравниваемых группах, нами проведено исследование пороговых уровней этого маркера с использованием ROC-анализа.

Анализ данных (табл. 2) по оценке дифференциально-диагностической эффективности с использованием разных уровней про-АДМ между пациентами, проходившими лечение в амбулаторных условиях и находившихся на стационарном лечении, позволяет рекомендовать данный маркер как один из маркеров, который может наряду с другими, в том числе клиническими показателями, использоваться для принятия решения о госпитализации пациента. Уровень этого биомаркера менее $0,248$ нмоль/л достоверно ($p=0,001$) при высокой точности метода – $0,909$, чувствительности

Таблица 3.

Сравнительная характеристика уровня биомаркеров воспаления и степени поражения лёгких пациентов с COVID-19

Наименование биомаркера воспаления, референсные значения	Степень поражения лёгких по данным КТ, n=66			
	КТ-1, n=19	КТ-2, n=16	КТ-3, n=17	КТ-4, n=14
Прокальцитонин, до 0,042 нг/мл	0,065±0,009	0,374±0,173 [^]	0,121±0,032 ^{^^}	0,286±0,115 ^{^^^}
Проадреномедуллин, до 0,4 нмоль/л	0,542±0,030	0,649±0,099	0,747±0,089*	1,021±0,166**

[^]Достоверные отличия от группы КТ-1 – $p=0,02$; ^{^^}достоверные отличия от группы КТ-1 – $p=0,035$; ^{^^^}достоверные отличия от группы КТ-1 – $p=0,007$; *достоверные отличия от группы КТ-1 – $p=0,002$; **достоверные отличия от группы КТ-1 – $p=0,001$.

и специфичности – 99,1 и 84,6% соответственно, может являться одним из критериев, позволяющим пациентам с COVID-19 проходить лечение на дому, при безусловном его наблюдении со стороны медицинского персонала поликлиник. Повышение уровня про-АДМ, который может использоваться в дифференциально-диагностическом направлении, будет приводить к снижению показателей диагностической эффективности – чувствительности и, особенно, специфичности, что может негативно сказаться на использовании его в качестве диагностического критерия.

Анализ результатов уровней ПКТ и про-АДМ в зависимости от степени повреждения лёгочной ткани, оцененной по результатам компьютерной томографии лёгких, показывает повышение данных биомаркеров по мере увеличения объемов повреждения лёгочной ткани (табл. 3).

Уровень ПКТ при повреждении лёгких от 25 до 99% достоверно отличался от значений этого показателя при повреждении лёгких менее 25% лёгочной ткани.

Так, уровень ПКТ составлял $0,065\pm 0,009$ нг/мл при поражении лёгких менее 25% и был выше референсных значений этого показателя (0,042 нг/мл). Динамика количества ПКТ при повреждениях лёгких более 25% не имела линейности, и наиболее выраженный показатель ПКТ ($0,374\pm 0,173$ нг/мл) выявлен при повреждении лёгких от 25 до 50%, что соответствовало показателю КТ-2. При повреждениях лёгких от 50 до 99%, что соответствовало рентгенологическим результатам КТ-3, КТ-4, выявлены нелинейные и недостоверные изменения уровня ПКТ – $0,121\pm 0,032$

и $0,286\pm 0,115$ нг/мл соответственно.

Динамика количества про-АДМ в зависимости от степени повреждения лёгочной ткани и в отличие от ПКТ характеризовалась тенденцией к линейному увеличению этого маркера в зависимости от рентгенологической степени повреждения лёгочной ткани у пациентов с COVID-19.

Так, отмечалось динамичное увеличение количества про-АДМ по мере увеличения степени повреждения лёгочной ткани. Наиболее высокие количественные показатели уровня про-АДМ, характерные для рентгенологического уровня КТ-3, КТ-4, отмечены при повреждении лёгочной ткани пациентов и составили $0,747\pm 0,089$ и $1,021\pm 0,166$ нмоль/л соответственно. Однако статистически достоверные различия по уровню про-АДМ получены для этого показателя только в группах КТ-2,-3 и -4 по сравнению с уровнем про-АДМ, определяемым в группе КТ-1. Достоверных различий по уровню про-АДМ в группах КТ-2, -3 и -4 не выявлено. Средний уровень про-АДМ в группе КТ-1 составил $0,542\pm 0,030$ нмоль/л и был выше референсного уровня этого биомаркера – 0,4 нмоль/л.

Таким образом, оценивая нарастание повреждения лёгких по данным компьютерной томографии наиболее оптимальным показателем степени повреждения лёгких, на который можно ориентироваться по нашим данным, является биомаркер про-АДМ.

Наши исследования показывают, что такой биомаркер системного воспаления, как ПКТ может использоваться в качестве дополнительного критерия прогноза развития заболевания у стационарных больных в зависимости от его исходного уровня (табл. 4).

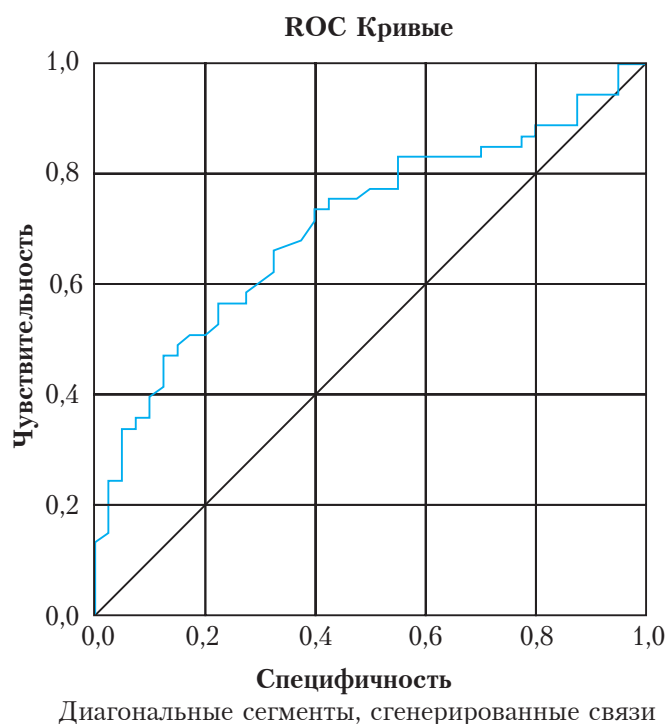
Таблица 4.

Исходное значение уровня прокальцитонина при поступлении в стационар пациентов с COVID-19

Группа пациентов на стационарном лечении: степень тяжести, количество больных	Средний возраст, лет		Среднее исходное значение прокальцитонина, нг/мл		Исход заболевания
В коечных инфекционных отделениях: средняя степень тяжести, n=53	55,1		0,197		Выздоровление (n=53)
В отделениях ОРИТ: степень тяжести - крайне тяжелая n=40	57,3	55,2	3,629	0,167	Выздоровление (n=17)
		54,3		6,187	Умершие (n=23)
Всего: n=93	54,35±14,5		1,673±11,145		(n=70) (n=23)

Рисунок 1.

ROC-кривая при прогнозе степени тяжести больных COVID-19 в качестве независимого фактора исходного значения ПКТ (n=93)



Анализ проведенных исследований у 93 пациентов показывает, что исходный уровень ПКТ у больных, находящихся на стационарном лечении, был выше референсного уровня, что косвенно отражало развитие системного воспалительного ответа у этой группы пациентов. Наиболее высокий исходный уровень ПКТ коррелировал с неблагоприятным прогнозом заболевания.

Так, средний исходный уровень ПКТ составил 3,629 нг/мл, а с учетом развившегося неблагоприятного состояния и выделения отдельной группы этот показатель был еще выше и составил 6,187 нг/мл. Оценка среднего значения ($1,673 \pm 11,145$ нг/мл) исходного уровня ПКТ в группе всех стационарных больных позволяет предположить статистические методы ROC-анализа (рис. 1) для получения порогового значения с определенными показателями чувствительности, специфичности и достоверности исходного уровня ПКТ, выше которого высока вероятность развитие

неблагоприятного прогноза заболевания.

Обсуждение результатов

Высокий уровень ПКТ является неблагоприятным показателем у больных с COVID-19, что позволяет использовать этот параметр не только в качестве маркера присоединения бактериальной инфекции, но и в качестве маркера возможного прогноза заболевания, что согласуется некоторыми исследованиями [14].

Результаты корреляционного анализа значений двух биомаркеров воспаления ПКТ и про-АДМ в группах пациентов с разной степенью тяжести заболевания (легкой, средней, тяжелой), выживших и умерших пациентов с COVID-19 показали, что имеется устойчивая корреляционная связь между уровнями ПКТ и про-АДМ в группе пациентов, находящихся на стационарном лечении со средней степенью тяжести ($r=0,567$) и в группе с тяжелым течением ($r=0,8$).

Высокий уровень корреляции данных лучевой ди-

Таблица 5.

Дифференциально-диагностическая эффективность оценки порогового значения, чувствительности и специфичности прокальцитонина в прогнозе развития тяжести заболевания

Наименование биомаркера, достоверность	Точность метода – AUC	Значение показателя	Чувствительность, %	Специфичность, %
Прокальцитонин, нг/мл, $p=0,001$	0,708	Менее 0,2220	88,7	85,0
		Менее 0,2510	88,7	87,5
		Менее 0,4450	90,6	87,5
		Менее 0,6595	92,5	87,5
		Менее 0,9160	94,3	87,5
		Менее 1,2750	94,3	90,0
		1,4350	94,3	92,5
		1,6250	94,3	95,0
		1,7950	96,2	95,0

неблагоприятного прогноза.

Анализ некоторых дифференциально-диагностических показателей, представленных в таблице 5, показывают, что с высокой достоверностью ($p=0,001$) точность исследуемого метода – 0,708, значение исходного уровня ПКТ как неблагоприятного маркера прогноза развития заболевания будет начинаться с порогового уровня менее 0,916 нг/мл при чувствительности и специфичности метода 94,3 и 87,5% соответственно, или порогового значения менее 1,275 нг/мл при чувствительности и более высокой специфичности метода 94,3 и 90,0% соответственно. Повышение уровня ПКТ, как представлено в таблице 5, будет значительно увеличивать специфичность и чувствительность данного метода диагностики в качестве независимого фактора

агностики и уровней ПКТ, про-АДМ в группе пациентов с тяжелым состоянием и находящихся в ОРИТ позволяет рекомендовать оба эти маркера для оценки степени развития воспалительных изменений.

Прослеживаемая достоверная динамика показателей про-АДМ позволяет рассматривать данный биомаркер воспаления как перспективный показатель и может быть рекомендован для отбора пациентов, которые могут проходить терапию в амбулаторных условиях, без госпитализации в стационар, при наличии минимальной клинической симптоматики, постоянного наблюдения за пациентами и отсутствия осложнений, встречающихся при COVID-19.

Результаты исследования показывают, что биомаркер про-АДМ используется в диагностике оценки тя-

жести состояния пациентов с COVID-19 и позволяет с достаточно хорошими показателями диагностической эффективности (чувствительности и специфичности) наряду с другими показателями оценки тяжести состояния проводить сепарацию пациентов с легкой степенью, что очень важно в период эпидемии для предотвращения перегрузки госпитального звена.

Представленные данные по оценке степени повреждения лёгких, основанные на данных компьютерной томографии, показывают, что из двух исследуемых провоспалительных маркеров наибольшей линейностью обладает про-АДМ. Исследование про-АДМ рекомендовано для оценки динамики степени повреждения лёгочной ткани у пациентов с COVID-19.

Необходимо также заключить, что уровни биомаркеров ПКТ и про-АДМ могли достоверно использоваться для диагностики степени повреждения лёгких, характерных для КТ-1. Уровни этих биомаркеров при повреждении лёгких, соответствующих рентенологическим показателям КТ-2, -3 и -4, не позволяли достоверно разделить группы пациентов по степени повреждения лёгочной ткани, что свидетельствует о наличии иных механизмов, задействованных в повреждении лёгочной ткани, которые необходимо исследовать и изучать.

Представленные данные по исходному значению ПКТ позволяют эффективно прогнозировать течение новой коронавирусной инфекции у поступающих в стационар больных, при этом исходный пороговый уровень ПКТ выше 1 нг/мл является прогностически неблагоприятным фактором риска при ухудшении течения заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Список литературы

1. Алексеева Е.И., Теплаев Р.Ф., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М., Сурков А.Г., Криулин И.А. COVID-19-индуцированный «цитокиновый шторм» – особая форма синдрома активации макрофагов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76. – № 1. – С. 51–66.
2. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. – М.: Диакон-лаб, 2015. – 117 с.
3. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022). – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. – 249 с.
4. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бражник Т.Б., Сергеева Н.А., Бурневич С.З. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 2. – С. 37–44.
5. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б.,

Бражник Т.Б., Сергеева Н.А. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса // Инфекция в хирургии. – 2007. – №1. С. 17–24.

6. Гончар И.В., Овчинников Р.Н., Ершов А.В., Сухотерин А.Ф. Клиническая значимость уровня прокальцитонина и С-реактивного белка у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // Военно-медицинский журнал. – 2022. – № 5. – С. 35–39.

7. Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии // Consilium Medicum. 2014. – № 11. – С. 36–41.

8. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В., Ключников И.В., Семенов В.Ю., Орлов И.Н. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // КМАХ. – 2020. – № 2. – С. 88 – 91. DOI: 10.36488/спас.2020.2.88–91

9. Ковальчук М.С., Берестовская В.С., Власов В.С., Жиленков Ю.И. Повышенный уровень ферритина у стационарных пациентов // Медицинский алфавит. – 2022. – № 6. – С. 25–29.

10. Малинина Д.А., Шлык И.В., Полушин Ю.С., Афанасьев А.А., Станевич О.В., Бакин Е.А. Информативность проадренomedулина у больных COVID-19 тяжелого течения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – № 6. – С. 31–38.

11. Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы: руководство для врачей / Под ред. А.И. Карпищенко; 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 692 с.

12. Паценко М.Б., Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., Кудряшов О.И., Давыдов Д.В., Чернецов В.А., Крюков Е.В. Практические подходы к лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Военно-медицинский журнал. – 2022. – № 8. – С. 20–27.

13. Попов Д.А., Боровкова У.Л., Рыбка М.М., Рамненко Т.В., Голухова Е.З. Прогностическая ценность проадренomedулина при COVID-19 // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 6, вып. 2. – С. 6–12.

14. Путков С.Б., Давыдова Н.В., Гузеева О.Е., Казаков С.П. Пороговые значения исходных лабораторных маркеров в оценке прогноза степени тяжести и исхода COVID-19 // Сборник тезисов научно-практической конференции в рамках VII Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2021); Москва, 19–21 октября 2021 года. – М.: У Никитских ворот, 2021. – С. 168.

15. Соколов А.А., Костюченко А.Л., Казаков С.П. Острый эндотоксикоз: учебное пособие; 2-е изд., перераб. и доп. – СПб.: ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2017. – 76 с.

16. Эсауленко Н.Б., Ткаченко О.В., Казаков С.П. Исследование особенностей микробного пейзажа и резистентности микроорганизмов у больных COVID-19 // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – 2021. – №2 (4). – С. 54–58.

17. Castillo J., Clemente-Callejo C., Llopis F. et al. Midregional proadrenomedullin safely reduces hospitalization in a low severity cohort with infections in the ED: a randomized controlled multi-centre interventional pilot study // Eur. J. Int. Med. – 2021. – Vol. 88. – P. 104–113.

18. Kryukov E.V., Ivanov A.V., Karpov V.O. et al. Association of low molecular weight plasma aminothiols with the severity of coronavirus disease 2019 // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2021. – Vol. 2021. – Art. 9221693.

19. Kryukov E.V., Ivanov A.V., Karpov V.O. et al. Plasma S-Adenosylmethionine is Associated with Lung Injury in COVID-19 // Dis. Markers. – 2021. – Vol. 2021. – Art. 7686374.