

Информативность фенотипирования лимфоцитов и шкалы cHIS как предикторов тяжелого течения COVID-19 при применении блокаторов рецептора интерлейкина-6

Т.С. Круглова^{✉1}, Д.С. Фомина^{1,2}

¹ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Клинико-лабораторные признаки гипервоспалительного ответа при COVID-19 могут служить прогностическими маркерами сценария заболевания. В реальной клинической практике не удовлетворена потребность в определении оптимальных сроков идентификации предикторов развития неблагоприятных исходов SARS-CoV-2 в контексте стратификации пациентов для повышения эффективности применения анти-интерлейкин (ИЛ)-6R терапии. Если лимфопения достоверно информативна для негативного прогноза течения COVID-19, то информативность показателей CD3+CD4+, CD3+CD8+ Т-клеток остается под вопросом. Помимо фенотипирования лимфоцитов в исследование включена шестикритериальная аддитивная шкала (сHIS).

Цель. Изучить информативность фенотипирования CD3+CD4+, CD3+CD8+ Т-клеток и шкалы cHIS как предикторов тяжелого течения COVID-19 при применении блокаторов ИЛ-6R.

Материалы и методы. В одноцентровое двунаправленное исследование включены 179 пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, с признаками выраженного острого воспаления, нарастающей дыхательной недостаточности. Источник данных – электронные истории болезни пациентов. Дополнительно к стандартной терапии в когортах назначалась анти-ИЛ-6R. При определении информативности изучаемых показателей использовались исходы заболевания: летальность и выписка из стационара. Воспалительные маркеры определяли перед и после введения анти-ИЛ-6R с последующим мониторингом. Статистический анализ проводился с помощью SPSS (версия 25.0). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и межквартильного размаха. Сравнение количественных показателей выполняли непараметрическими методами: U-критерия Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Анализ связей количественных показателей выполнен с помощью ранговой корреляции Спирмена. Для дополнительного анализа шкалы cHIS применялись методы соотношения шансов и «деревьев решений». Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Иммунофенотипирование лимфоцитов как предиктора тяжелого течения SARS-CoV-2 требует дальнейших исследований. Шкала cHIS может быть рекомендована для внедрения в рутинную клиническую практику в связи с высокой прогностической значимостью. Критическим рубежом для усиления и пересмотра терапии является показатель cHIS ≥ 2 баллов в первые сутки госпитализации. Прогноз с помощью cHIS логически актуален в первые 3 дня госпитализации.

Заключение. Основное значение результатов этой работы заключается в определении целевых групп пациентов с внебольничной пневмонией SARS-CoV-2 для применения препаратов блокаторов ИЛ-6R с учетом сроков их эффективного применения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: предикторы, COVID-19, цитокиновый шторм, Анти-ИЛ-6R терапия, иммунофенотипирование лимфоцитов, CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-клетки, шестикритериальная аддитивная клиническая шкала (сHIS)

Для цитирования: Круглова Т.С., Фомина Д.С. Информативность фенотипирования лимфоцитов и шкалы cHIS как предикторов тяжелого течения COVID-19 при применении блокаторов рецептора интерлейкина-6. Терапевтический архив. 2022;94(11):1294–1302. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.202002

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Введение

Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19) характеризуется огромным спектром клинических проявлений – от бессимптомных до тяжелобольных пациентов с непредсказуемым исходом. Синдром гипервоспаления при тяжелом COVID-19, известный как синдром цитокинового шторма, имеет общие клинические проявления, общий путь активации макрофагов, каскадную реакцию выработки цитокинов с вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, синдромом активации макрофагов, синдромом высвобождения цитокинов, но количественные концентрации циркулирующих цитокинов могут быть значительно ниже при COVID-19 [1–3].

Поскольку гипервоспалительный синдром во многом определяет тяжесть патологии при COVID-19, актуально детализировать подходы применения таргетных биологических методов лечения с целью подавления повреждения дыхательных путей и развития цитокинового шторма [4, 5]. По мере прогрессирования тяжести течения COVID-19 наблюдается понижение клеток Т- и В-лимфоцитов, а уровни воспалительных цитокинов и D-димера растут. Эта тенденция заставила некоторых авторов предположить, что иммуносупрессивное лечение показано в начале острой фазы для более эффективного подавления воспалительных бурь [6, 7].

Наиболее существенные доказательства получены в отношении эффективности блокирования интерлейкина

Информация об авторах / Information about the authors

Круглова Татьяна Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог, зав. отделением аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. Тел.: +7(499)196-45-65; e-mail: surckova.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4949-9178

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, врач – аллерголог-иммунолог, рук. центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52; доц. каф. клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-5083-6637

Tatiana S. Kruglova. E-mail: surckova.t@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4949-9178

Daria S. Fomina. ORCID: 0000-0002-5083-6637

The informative value of CD3+CD4+ and CD3+CD8+ T-cell count and cHIS scale as predictors of severe COVID-19 when using interleukin-6 receptor blockers in the in-hospital setting

Tatiana S. Kruglova^{✉1}, Daria S. Fomina^{1,2}

¹City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Background. Clinical and laboratory signs of hyperinflammatory response in COVID-19 may serve as prognostic markers of the disease scenario. In real-world practice, there is an unmet need to determine the optimal timing of identifying predictors of SARS-CoV-2 adverse outcomes in the context of patient stratification to improve the effectiveness of anti-IL-6R therapy. Lymphopenia has a high informative value for the adverse prognosis of the COVID-19 course; however, the informative value of CD3+CD4+, CD3+CD8+ T-cell count remains questionable. In addition to lymphocyte phenotyping, a six-criterion additive scale (cHIS) was used in the study.

Aim. To study the informative value of CD3+CD4+, CD3+CD8+ T-cell phenotyping and cHIS scale as predictors of severe COVID-19 when using IL-6R blockers.

Materials and methods. A single-center, bi-directional study included 179 patients with SARS-CoV-2-induced community-acquired pneumonia with severe acute inflammation and progressing respiratory failure. Data were obtained from electronic patient records. Anti-IL-6R was administered in addition to standard therapy in the cohorts. The following disease outcomes were used to determine the informative value of the studied parameters: mortality and hospital discharge. Inflammatory markers were measured before and after administering anti-IL-6R, followed by monitoring. Statistical analysis was performed using SPSS (version 25.0). The quantitative indices were described using the median and interquartile range. Quantitative indices were compared using nonparametric methods: Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis test. The groups were compared by qualitative characteristics using Pearson's chi-square test. Correlation analysis of quantitative indicators was performed using Spearman rank correlation. For additional analysis of the cHIS scale, odds ratio and decision tree methods were used. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0,05$.

Results. Immunophenotyping of lymphocytes as a predictor of the severe SARS-CoV-2 requires further research. The cHIS scale may be implemented in routine clinical practice due to its high predictive value. A cHIS score of ≥ 2 on the first day of admission is a critical threshold for intensification and revision of therapy. The prognosis with cHIS is logically relevant in the first three days of hospitalization.

Conclusion. The main result of the study is the definition of target groups of patients with community-acquired SARS-CoV-2 pneumonia for the IL-6R-blockers, considering the timing of their effective use in real clinical practice.

Keywords: predictors, COVID-19, cytokine storm, anti-IL-6R therapy, immunophenotyping of lymphocytes, CD3+CD4+ and CD3+CD8+ T cells, six-criterion additive clinical scale (cHIS).

For citation: Kruglova TS, Fomina DS. The informative value of CD3+CD4+ and CD3+CD8+ T-cell count and cHIS scale as predictors of severe COVID-19 when using interleukin-6 receptor blockers in the in-hospital setting. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(11):1294–1302. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.202002

(ИЛ)-6R с помощью тоцилизумаба (ТЦЗ) и сарилумаба (САР) для лечения COVID-19 [8]. Применение антител против ИЛ-6R снижает вероятность механической вентиляции легких и смерти пациентов [9–11]. Оба препарата включены в рекомендации Всемирной организации здравоохранения [12] и Минздрава России для лечения COVID-19 тяжелого и критического течения [13]. Кроме того, показание лечения COVID-19 включено в российскую инструкцию по применению препарата ТЦЗ.

При назначении первоначальной терапии пациентам с COVID-19 особенно ценным является раннее выявление предикторов тяжелого течения болезни. В лабораторных характеристиках у пациентов с COVID-19 наблюдается ряд гематологических отклонений, таких как лимфопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, а также повышение уровня ИЛ-6, ферритина, D-димера, аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и С-реактивного белка (СРБ) как показателей тяжелых и смертельных случаев COVID-19. В условиях реальной клинической практики ранними предикторами начала цитокинового шторма являются сочетание лимфопении менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и уровень СРБ выше 50 мг/л [14]. Также значимыми прогностическими биомаркерами являются ферритин и ИЛ-6, и повышение уровня любого из них можно считать сигналом системного воспаления и плохого прогноза при COVID-19, особенно у пожилых и коморбидных пациентов [15].

В ходе поиска публикаций о возможных путях прогнозирования развития критического течения и тяжелых исходов SARS-CoV-2 решили изучить информативность двух сравнительно новых направлений: фенотипирования лимфоцитов и адаптированную под COVID-19 шестикритериальную шкалу гипервоспалительного синдрома – covid Hyper Inflammation Syndrome (cHIS).

CD4+ и CD8+ Т-клетки играют фундаментальную роль в поддержании клеточных, гуморальных, цитотоксических иммунных реакций при вирусных инфекциях [16].

Неоднократно сообщалось об изменениях субпопуляции лимфоцитов и их связи с тяжестью и исходом COVID-19 [17]. Z. Liu и соавт. сообщили, что у пациентов с тяжелым критическим течением COVID-19 количество CD4+ и CD8+ Т-клеток связано с тяжестью заболевания [18]. G. Chen и соавт. отмечали значительное снижение общего количества Т-клеток, а также CD4+ и CD8+ Т-клеток при тяжелом течении по сравнению с более умеренными случаями, причем прогрессирующее истощение Т-клеток коррелировало с тяжестью заболевания [19]. В дальнейшем согласно проведенному метаанализу не обнаружено значимой связи субпопуляций CD4+ и CD8+ Т-клеток с прогрессированием COVID-19 и смертностью [20]. Таким образом, если лимфопения (менее $1 \times 10^9/\text{л}$) достоверно информативна для негативного прогноза течения COVID-19 как в моноварианте, так и в композиционных критериях,

*Инструкция по медицинскому применению препарата Актэпра (ПУ ЛСР-003012/09, ЛП-003186), сайт ГРЛС России. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=64176600-d7d9-4777-883e-0f66bf796003. Ссылка активна на 14.04.2022.

то информативность показателей CD3+CD4+, CD3+CD8+ Т-клеток остается под вопросом.

В. Webb и соавт. в своем исследовании разработали шкалу из 6 критериев, характеризующих цитокиновый шторм при COVID-19 (сHIS): лихорадка, активация макрофагов (гиперферритинемия), гематологическая дисфункция (соотношение нейтрофилов к лимфоцитам), повреждение печени (ЛДГ или АСТ), коагулопатия (D-димер) и цитокинемия (СРБ, ИЛ-6 или триглицериды), а также проверили связь шкалы сHIS с госпитальной летальностью и потребностью в искусственной вентиляции легких [21]. С учетом вышесказанного сформулирована цель данной работы.

Цель исследования – изучить информативность фенотипирования CD3+CD4+ и CD3+CD8+ Т-клеток и шкалы сHIS как предикторов тяжелого течения COVID-19 при применении блокаторов ИЛ-6R.

Материалы и методы

В одноцентровом когортном двунаправленном исследовании проанализировано два различных параметра возможных предикторов развития тяжелых форм SARS-CoV-2: фенотипирование лимфоцитов и адаптированная под COVID-19 шестикритериальная аддитивная шкала (сHIS).

Информация получена из электронных историй болезни пациентов с COVID-19.

В 1-й когорте пациентов проспективно определялись субпопуляции лимфоцитов (CD3+CD8+, CD3+CD4+) у 33 пациентов, госпитализированных в период с начала ноября по конец декабря 2020 г. Во 2-й когорте ретроспективно проведена оценка шкалы сHIS у 146 пациентов, госпитализированных в период с начала июля по конец сентября 2021 г. Первая группа (33 человека) в дополнение к стандартной терапии получала ТЦЗ, а 2-я когорта (146 пациентов) – ТЦЗ и САР (94 – ТЦЗ, а 52 – САР).

В 1-й группе пациентов иммунофенотипирование лимфоцитов проводили методом проточной цитометрии аппаратом Beckman Coulter Navios, используя две отдельные комбинации из четырех панелей моноклональных антител. Ежедневный динамический мониторинг включал: температуру тела, уровень сатурации и тяжесть состояния пациента по шкале раннего реагирования (National Early Warning Score – NEWS2) [22].

Объем поражения легочной ткани (I–IV степени) оценивался по данным компьютерной томографии (КТ) каждые 5–7 дней. Исходно, а также на 3, 5-й дни после генно-инженерной биологической терапии определяли: уровень абсолютных значений лимфоцитов и субпопуляции лимфоцитов: CD3+CD8+, CD3+CD4+; иммунорегуляторный индекс (соотношение абсолютного количества CD4/CD8). Лабораторные стандарты нормы применяемого метода составляли абсолютные значения: лимфоцитов – $1,2-3,0 \times 10^9/\text{л}$; Т-лимфоцитов – $1,0-2,4 \times 10^9/\text{л}$; цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+CD8+ – $0,30-1,00 \times 10^9/\text{л}$; Т-хелперов CD3+CD4+ – $0,60-1,70 \times 10^9/\text{л}$; иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+) = $1,00-3,50$.

Шкала сHIS как прогностический критерий тяжести и смертности применялась с учетом оценки следующих синдромов: лихорадка более 38°C , активация макрофагов (концентрация ферритина ≥ 700 мкг/л), гематологическая дисфункция (соотношение нейтрофилов к лимфоцитам ≥ 10 , или концентрация гемоглобина ≤ 92 г/дл, или количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$), коагулопатия (D-димер $\geq 1,5$ мкг/мл), повреждение печени (ЛДГ ≥ 400 Ед/л или АСТ ≥ 100 Ед/л), цитокинемия (СРБ ≥ 15 мг/дл).

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики 1-й когорты (n=33)

Table 1. Clinical-demographic characteristics of 1st cohort (n=33)

Характеристики	Значения	p
Возраст, лет	57 (51–68)	
Длительность болезни, сут	9 (6–10)	
Пол (мужской), абс. (%)	19 (58)	
КТ при поступлении, абс. (%)		
• КТ-2	29 (88)	
• КТ-3	4 (12)	
Сопутствующие заболевания, абс. (%)		
• сердечно-сосудистые заболевания	17 (52)	
• СД	7 (21)	
• ожирение	15 (45)	
Сатурация (1-й день), %	95 (94–97)	
Сатурация (2-й день)	96 (95–97)	0,001
Сатурация (3-й день)	96 (95–97)	
NEWS2 (1-й день), баллы	2 (1–3)	
NEWS2 (2-й день)	1 (0–3)	0,001
NEWS2 (3-й день)	1 (0–3)	
NEWS2 (5-й день)	0 (0–2)	
Температура (1-й день), °C	38,3 (37,7–38,8)	
Температура (2-й день)	36,8 (36,7–37,1)	<0,001
Температура (3-й день)	36,6 (36,5–36,7)	
Температура (5-й день)	36,6 (36,5–36,6)	
Лимфоциты (1-й день) $\times 10^9/\text{л}$	1 (0,9–1,3)	
Лимфоциты (2-й день)	1 (0,9–1,3)	0,011
Лимфоциты (3-й день)	1,1 (0,7–1,4)	
Лимфоциты (5-й день)	1,4 (1,05–1,9)	
СРБ (1-й день), мг/л	51 (26–80)	
СРБ (2-й день)	34,5 (22–94,4)	<0,001
СРБ (3-й день)	16 (12–28)	
СРБ (5-й день)	7 (4–10)	
Фибриноген (1-й день), г/л	6,8 (5,9–8,6)	
Фибриноген (2-й день)	5,4 (5,2–6,1)	<0,001
Фибриноген (3-й день)	5,3 (4,1–6)	
Фибриноген (5-й день)	3,7 (3,05–4)	
CD3+CD4 (1-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,45 (0,35–0,57)	
CD3+CD4 (3-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,42 (0,34–0,69)	0,007
CD3+CD4 (5-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,61 (0,46–0,93)	
CD3+CD8 (1-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,22 (0,15–0,31)	
CD3+CD8 (3-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,26 (0,14–0,38)	0,025
CD3+CD8 (5-й день) $\times 10^9/\text{л}$	0,33 (0,23–0,52)	

Примечание. Здесь и далее в табл. 2–6: данные представлены как медиана и межквартильный интервал (interquartile range – IQR), различия достоверны при $p < 0,05$.

Таблица 2. Данные сравнения показателей фенотипирования лимфоцитов и абсолютного числа лимфоцитов, ранжирование по Спирмену ($n=33$)

Table 2. Data comparing the phenotyping of lymphocytes and the absolute number of lymphocytes, Spirmen ranking ($n=33$)

День	Корреляция абсолютного числа лимфоцитов и CD3+CD4+ или CD3+CD8+	p
1-й	Lym & CD3+CD4+ = 0,6	0,01
	Lym & CD3+CD8+ = 0,345	0,05
	CD3+CD4+ & CD3+CD8+ = 0,45	0,01
3-й	Lym & CD3+CD4+ = 0,678	0,01
	Lym & CD3+CD8+ = 0,726	0,001
	CD3+CD4+ & CD3+CD8+ = 0,680	0,01
5-й	Lym & CD3+CD4+ = 0,822	0,01
	Lym & CD3+CD8+ = 0,636	0,001
	CD3+CD4+ & CD3+CD8+ = 0,609	0,01

Примечание. Lym – лимфоциты, различия достоверны при $p < 0,05$.

В адаптированном варианте сHIS является более емкой по количеству критериев и характеристик гипериммунной реакции, чем ставшая уже рутинной шкала NEWS2.

Критерии включения:

- пациенты в возрасте старше 18 лет с COVID-19;
- средне-тяжелое и тяжелое течение заболевания (КТ-1–3, сатурация ≤ 93 –95% на атмосферном воздухе);
- лабораторные признаки острого воспаления (нарастание уровней СРБ, ЛДГ, АСТ, ферритина, снижение уровня гемоглобина, тромбоцитопения, лимфопения);
- терапия блокаторами рецептора ИЛ-6.

Подтверждение диагноза COVID-19 в стационаре проводилось в соответствии с «Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [13].

В качестве лабораторных признаков острого воспаления регистрировали значения концентрации СРБ, D-димера, ферритина, фибриногена, активности ЛДГ. Лабораторные исследования проводили в день применения блокатора рецептора ИЛ-6 перед инъекцией и после введения препарата с последующим мониторингом на 3 и 5-й дни госпитализации.

Блокаторы рецептора ИЛ-6 назначали в 1-е сутки госпитализации, при необходимости с повторным введением через 24 ч в соответствии с внутренним протоколом.

Критерии неключения:

- пациенты младше 18 лет;
- пациенты с подтвержденным COVID-19, не имеющие признаков прогрессирующей дыхательной недостаточности и острого воспаления в 1-й день госпитализации;
- наличие присоединения клинически значимой бактериальной и/или грибковой инфекции.

Статистические методы

Статистический анализ проводился с помощью SPSS (версия 25.0). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы и межквартильного размаха. Сравнение количественных показателей выполняли непараметрическими методами: U-критерия Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса. Сравнение групп по качественным признакам проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Анализ связей количественных показателей выполнен с помощью ранговой корреляции Спирмена. Для дополнительного анализа шкалы сHIS применялись методы соотношения шансов и «деревьев решений». Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Основные демографические и клинико-лабораторные характеристики 1-й исследуемой когорты (33 пациента с COVID-19) обобщены в **табл. 1**. Средний возраст группы составил 57 лет (51–68 лет). Отмечено преобладание мужчин – 19 (58%). У большинства пациентов отмечалась лихорадка выше 38,3°C в день госпитализации (межквартильный интервал – interquartile range – IQR 37,7–38,8, $p < 0,001$) с нормализацией показателей ко 2-му (IQR 36,7–37,1, $p < 0,001$) и 3-му (IQR 36,5–36,7, $p < 0,001$) дням. Оценка шкалы NEWS2 достоверно выше в день госпитализации (до лечения), равна 2 (IQR 1–3, $p < 0,001$) и достигала 1 ко 2 и 3-му дням (IQR 0–3, $p < 0,001$). Сатурация до лечения оказалась достоверно ниже 95% (IQR 94–97, $p < 0,001$) и нормализовалась практически на следующий день после проведения генно-инженерной биологической терапии – 95–96% ко 2–3-му дням (IQR 95–97, $p < 0,001$). Почти все пациенты 1-й когорты имели отягощенный преморбидный фон. Большинство пациентов поступили в стационар на 9-й день болезни (8,42±2,39).

В 1-й группе при лабораторном обследовании в день госпитализации определялись выраженная лимфопения $1 \times 10^9/\text{л}$ (IQR 0,90–1,30, $p = 0,011$), повышение уровня СРБ до лечения 51,00 мг/л (IQR 26,00–80,00) с его нормализацией к 5-му дню – IQR 7,00 (4,00–10,00, $p < 0,001$), аналогично СРБ высокие показатели фибриногена в день госпитализации 6,79 г/л (IQR 5,91–8,50) нормализовались лишь к 5-му дню госпитализации – 3,7 г/л (IQR 3,05–4).

CD3+CD4+ (Т-хелперы) и CD3+CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты) достоверно снижены в день госпитализации: $0,45 \times 10^9/\text{л}$ (IQR 0,35–0,57, $p = 0,007$) и $0,22 \times 10^9/\text{л}$ (IQR 0,15–0,31, $p = 0,025$) соответственно, значение показателей достигало верхней границы нормы лишь к 5-му дню госпитализации: $0,61 \times 10^9/\text{л}$ (IQR 0,46–0,93, $p = 0,007$) для CD3+CD4+, $0,33 \times 10^9/\text{л}$ (IQR 0,23–0,52, $p = 0,025$) для CD3+CD8+. Важно отметить, что по коэффициентам ранговой корреляции Спирмена значения абсолютного количества лимфоцитов с большой достоверностью связаны с субпопуляциями Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов с 1-го по 3-й день мониторинга (**табл. 2**).

Характеристики 2-й когорты представлены в **табл. 3**. Пациенты этой группы несколько старше по сравнению с 1-й группой, медиана возраста составила 62 года (51–73), в этой группе преобладали женщины. Спектр сопутствующих заболеваний отличался от пациентов 1-й когорты. У пациентов с одинаковой частотой встречались ожирение (60, 41,1%) и сахарный диабет – СД (60, 41%), распространенность сердечно-сосудистых заболеваний соизмерима с 1-й группой и составила 89 (61%), в отличие от 1-й когорты присутствовали хронические заболевания дыхательной системы – 17 (11,6%) и заболевания почек – 18 (12,3%).

При анализе результатов по шкале сHIS выяснено, что при поступлении в 1-й день госпитализации практически 100% пациентов не нуждались в кислородной поддержке. Однако в дальнейшем прослеживается связь индекса шкалы сHIS с потребностью в кислороде (O_2). При сHIS ≥ 2 начинает расти потребность в O_2 вне зависимости от дня госпитализации (**рис. 1; табл. 4**). Особенно эта тенденция прослеживалась на 3 и 5-й дни госпитализации ($p < 0,001$), т.е. чем выше балл шкалы сHIS, тем выше потребление O_2 .

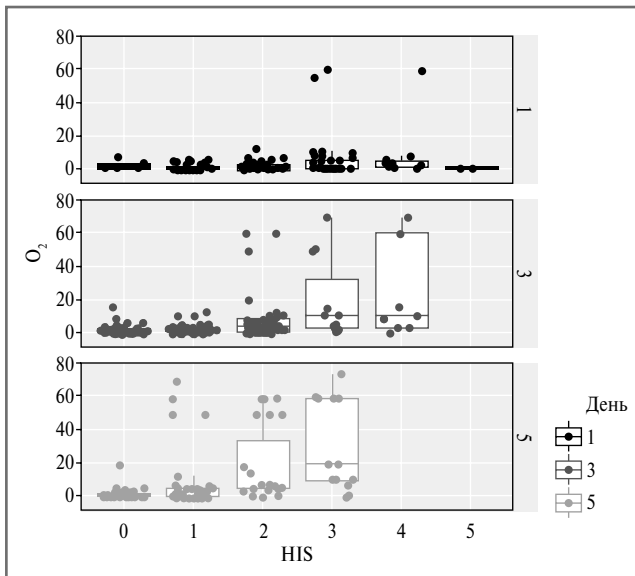


Рис. 1. Зависимость cHIS и потребности в O_2 (л).
Fig. 1. cHIS dependency and O_2 (l) requirement.

Таблица 3. Клинико-демографические характеристики 2-й когорты с учетом мониторинга по дням госпитализации (анализ адаптированной системы cHIS; $n=146$)

Table 3. Clinical-demographic characteristics of the 2nd cohort with monitoring of the days of hospitalization (analysis of the adapted cHIS system; $n=146$)

Характеристика	Значение
Возраст, лет	62 (51–73)
Пол, абс. (%)	
Мужчины	54 (37)
Женщины	92 (63)
Сопутствующие заболевания, абс. (%)	
Сердечно-сосудистые заболевания	89 (61)
СД	60 (41)
БА/ХОБЛ	17 (11,6)
Ожирение	60 (41,1)
Заболевания почек	18 (12,3)
КТ при поступлении, абс. (%)	
КТ-1	14 (10)
КТ-2	114 (78)
КТ-3	18 (12)
ТЕРАПИЯ, абс. (%)	
ТЦЗ	94 (67,1)
САР	52 (32,9)
1-й день госпитализации	
Сатурация, %	95 (92–97)
Температура, °С	37,1 (36,7–37,8)
NEWS2, баллы	2 (1–3)
Лейкоциты, $10^9/л$	5,2 (3,9–7,1)
Лимфоциты, $10^9/л$	0,9 (0,7–1,4)
ЛДГ, Ед/л	311 (245–409)

Таблица 3. Клинико-демографические характеристики 2-й когорты с учетом мониторинга по дням госпитализации (анализ адаптированной системы cHIS; $n=146$) (Окончание)
Table 3. Clinical-demographic characteristics of the 2nd cohort with monitoring of the days of hospitalization (analysis of the adapted cHIS system; $n=146$) (End)

Характеристика	Значение
СРБ, мг/л	54 (25–92)
Фибриноген, г/л	6,75 (5,7–7,5)
Нейтрофилы/лимфоциты, %	3,5 (2,2–6,5)
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	159 (134–204)
cHIS, баллы	2 (1–3)
3-й день госпитализации	
Сатурация, %	95 (93–97)
Температура, °С	36,6 (36,4–36,8)
NEWS2, баллы	2 (1–3)
Лейкоциты, $10^9/л$	5,6 (3,4–8,5)
Лимфоциты, $10^9/л$	0,8 (0,6–1,1)
ЛДГ, Ед/л	306 (246,5–393,3)
СРБ, мг/л	18 (11–35)
Фибриноген, г/л	5 (4,2–6)
Нейтрофилы/лимфоциты, %	5,6 (2,8–10,1)
Тромбоциты, $10^9/л$	204 (160–261)
cHIS, баллы	1 (0–2)
5-й день госпитализации	
Сатурация, %	95 (93–97)
Температура, °С	36,6 (36,5–36,7)
NEWS, баллы	1 (0–3)
Лейкоциты, $10^9/л$	8,3 (5,1–10,9)
Лимфоциты, $10^9/л$	0,9 (0,6–1,3)
ЛДГ, Ед/л	320 (250,5–441)
СРБ, мг/л	6,5 (3,7–12,7)
Фибриноген, г/л	3,6 (3–4,8)
Нейтрофилы/лимфоциты, %	7 (3–11,5)
Тромбоциты, $10^9/л$	242 (174–300)
cHIS, баллы	1 (0–2)

Примечание. БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Следующий блок исследования посвящен поиску наличия связи уровня смертности госпитализированных пациентов с COVID-19 от баллов шкалы cHIS. На основании данных, представленных в табл. 5, видно, что показатель смертности в процентах нарастает начиная со значения cHIS, равного 2 баллам в любой из дней госпитализации, при $p=0,003$ в 1-й день госпитализации и $p<0,001$ в 3 и 5-й дни.

На рис. 2 построен график зависимости баллов шкалы cHIS в 1-й день госпитализации у выживших и умерших. В случае летальных исходов уже в 1-й день и последующие дни раннего периода госпитализации зафиксированы более высокие значения шкалы cHIS по сравнению с пациентами с более благоприятными последствиями. При зна-

Таблица 4. Зависимость значения индекса cHIS от потребности в O₂

Table 4. Dependence of cHIS index value on O₂ requirement

HIS (1-й день), баллы	0	1	2	3	4	5	<i>p</i>
O ₂ (1-й день), л/мин	0,0 (0,0–2,2)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–3,0)	0,0 (0,0–5,0)	3,0 (1,0–3,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,043
HIS (3-й день), баллы	0	1	2	3	4	–	
O ₂ (3-й день), л/мин	0,0 (0,0–2,0)	0,0 (0,0–3,0)	3,0 (0,0–6,2)	4,5 (1,5–10,0)	5,5 (3,0–9,5)	–	<0,001
HIS (5-й день), баллы	0	1	2	3	–	–	<i>p</i>
O ₂ (5-й день), л/мин	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–5,0)	6,0 (5,0–34,0)	20,0 (10,0–60,0)	–	–	<0,001

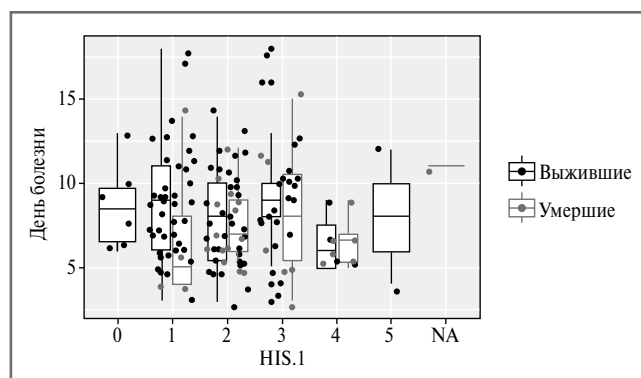


Рис. 2. График зависимости значений баллов cHIS в 1-й день госпитализации у выживших и у умерших.

Fig. 2. Chart of cHIS scores on the first day of hospitalization for survivors and deceased.

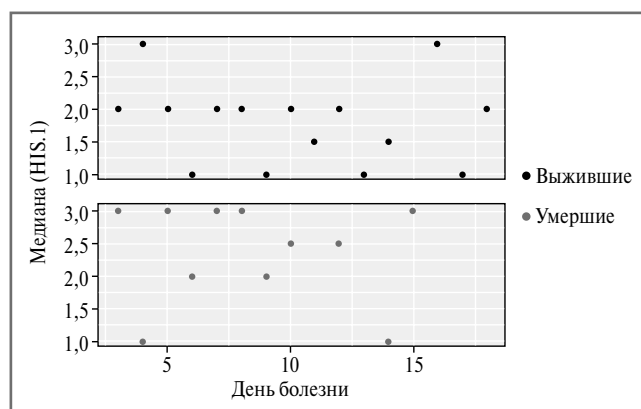


Рис. 3. Зависимость числа выживших и умерших от значения медианы cHIS в 1-й день госпитализации.

Fig. 3. Dependency of the number of survivors and deaths on the median cHIS on the first day of hospitalization.

чениях cHIS, равных 2–4 баллам, показатель смертности нарастал в 1-й день госпитализации, а на 6–8-й день госпитализации этот показатель достигал своего максимума.

На рис. 3 построен график зависимости числа выживших и умерших от значения медианы шкалы cHIS в 1-й день госпитализации. Значение cHIS 2 и более баллов в 1-й день госпитализации определяло негативный прогноз. Наоборот, в группе выживших пациентов показатель медианы cHIS в 1-й день госпитализации в большинстве случаев не превышал 2 баллов. Проиллюстрированная информация на рис. 3 дополнительно подтверждается данными табл. 6: при значениях cHIS ≥ 2 баллов случаи с летальными исходами составили 51,4%, при баллах ниже 2 умерли 48,6%

Таблица 5. Зависимость значения смертности от cHIS, баллы (n=146)

Table 5. Mortality dependence on cHIS, points (n=146)

День cHIS, баллы	Выжили, абс. (%)	Умерли, абс. (%)	<i>p</i>	
cHIS день 1	0	6 (5,4)	0 (0,0)	0,003
	1	41 (36,9)	4 (11,4)	
	2	35 (31,5)	14 (40,0)	
	3	23 (20,7)	11 (31,4)	
	4	4 (3,6)	6 (17,1)	
cHIS день 3	0	39 (35,1)	3 (8,6)	<0,001
	1	38 (34,2)	8 (22,9)	
	2	24 (21,6)	13 (37,1)	
	3	7 (6,3)	4 (11,4)	
cHIS день 5	0	59 (53,2)	2 (5,7)	<0,001
	1	39 (35,1)	7 (20,0)	
	2	8 (7,2)	16 (45,7)	
	3	5 (4,5)	10 (28,6)	

(*p*=0,021). Примечательно, что медиана cHIS в 1-й день госпитализации и у выживших, и умерших равна 2, но IQR у выживших составлял 1–3, а у умерших – 2–3 (*p*<0,001), умирали такие пациенты в ранние сроки болезни (7-й день).

Учитывая полученные данные, в ходе исследования решили использовать метод соотношения шансов, который позволяет сравнить группы исследуемых по частоте выявления определенного исхода. В этой модели ежедневные значения шкалы cHIS включены в качестве зависящей от времени порядковой переменной с уровнями 0, 1 и 2 или более (упрощенно для всех значений шкалы, чтобы унифицировать модель). В процесс подсчета не включены конфаундеры. Оценен коэффициент отношения шансов (ОШ). Для рассчитанного ОШ определен 95% доверительный интервал (95% ДИ), т.е. ОШ и 95% ДИ – для значения cHIS соответственно каждому переходному состоянию.

Схематичные графики на рис. 4–6 показывают влияние изменения значения cHIS на выживаемость в зависимости от первых дней госпитализации: 2, 3, 5, cHIS день 1, cHIS день 3, cHIS день 5 соответственно. На первом графике – для cHIS дня 1 значение, равное 1, не меняет шанса смертности по сравнению со значением 0, для значения 2 ОШ 4,1 [ДИ (1,33; 15,5), *p*=0,021] статистически значимо увеличился шанс летального исхода. Для cHIS дня 1 = 4 значение

Таблица 6. Сравнение показателей cHIS среди выживших и умерших пациентов (n=146)
Table 6. Comparison of cHIS rates between survivors and deceased patients (n=146)

	Баллы	Выжившие	Умершие	p
cHIS	≤2	82 (73,9)	18 (51,4)	0,021
	>2	29 (26,1)	17 (48,6)	
cHIS день 1		2,0 (1,0–3,0)	2,0 (2,0–3,0)	<0,001
День болезни		8,0 (6,0–10,0)	7,0 (5,0–9,0)	0,05

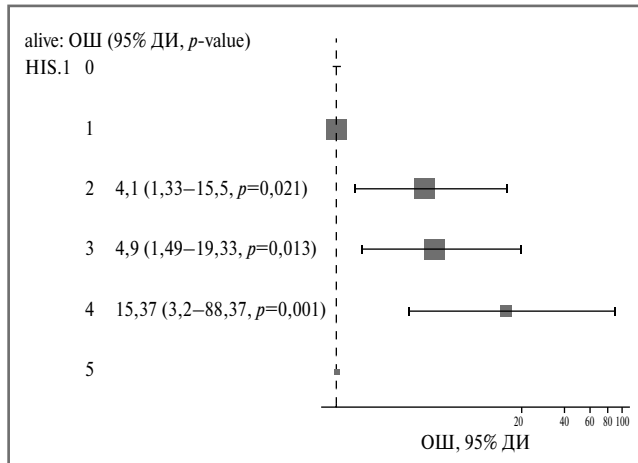


Рис. 4. Влияние изменения значения cHIS на выживаемость в 1-й день госпитализации.

Fig. 4. Effect of cHIS change on survival on day 1 of hospitalization.

ОШ 15,37 ДИ (3,2; 88,37), $p=0,001$; для cHIS дня 3 = 1 значение ОШ 5,29 ДИ (1,21; 38,8), $p=0,044$, для HIS дня 5 = 2 и HIS день 5 = 3 значение ОШ 59 ДИ соответственно (13,7; 422,1) и (11,89; 466,28) с $p<0,001$, т.е. чем больше балл cHIS, тем больше значение ОШ, тем выше шанс летального исхода.

Из методов предсказательной аналитики использован метод «деревьев решений» (decision tree); рис. 7. В результате схемы получилось построить для cHIS день 3 и cHIS день 5, так как cHIS дня 1 дерево решений выглядит как корневое значение 0,24 100% – независимо от значения cHIS дня 1 вероятность смертности 0,24. Для cHIS дня 3 программа разбивает данные на группы, в которых cHIS дня 3 равно 0 и 1 (60% пациентов, вероятность смертности 0,12), с HIS дня 3 равно 2 и 3 (33% пациентов, вероятность смертности 0,35) и cHIS дня 3 равно 4 (7% пациентов, вероятность смертности 0,7). Для cHIS дня 5 две группы cHIS день 5, равное 0 и 1 (73% пациентов, вероятность смертности 0,08), и cHIS день 5, равное 2 и 3 (27% пациентов, вероятность смертности 0,67).

Также проведен анализ корреляции шкалы cHIS с NEWS2 в зависимости от дня заболевания: в когортах выживших и общей группе пациентов корреляция cHIS с NEWS2 достоверна [cHIS<2 и ≥2 коррелирует с NEWS2 (вне зависимости от баллов шкалы NEWS2) в 1, 3 и 5-й дни госпитализации с достоверностью 0,001 в общей когорте пациентов], однако в группе умерших пациентов данные недостоверны в те же дни госпитализации, возможно, из-за небольшой величины выборки в каждый из дней болезни.

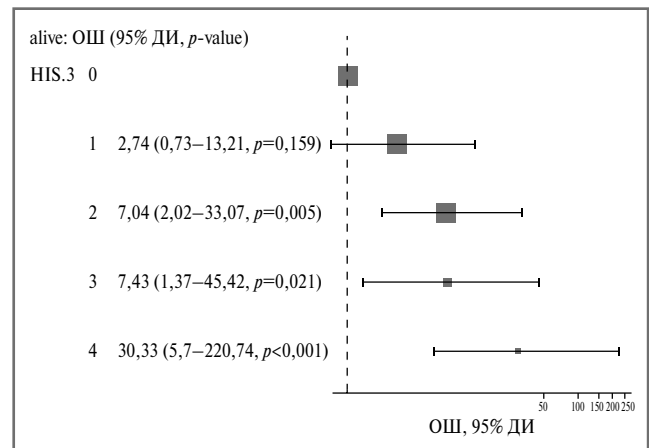


Рис. 5. Влияние изменения значения cHIS на выживаемость на 3-й день госпитализации.

Fig. 5. Effect of cHIS change on survival on 3rd day of hospitalization.

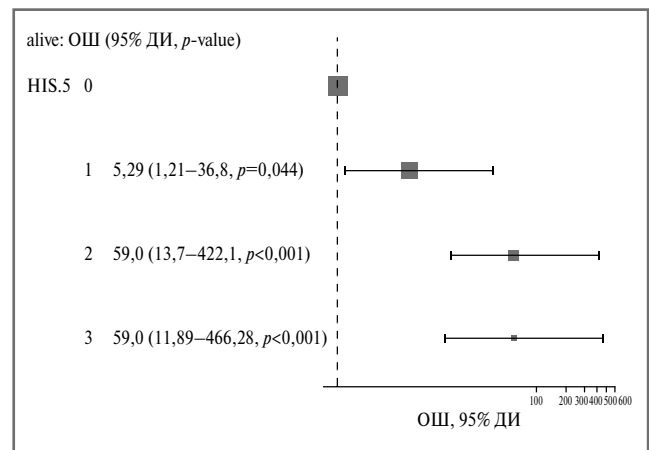


Рис. 6. Влияние изменения значения cHIS на выживаемость на 5-й день госпитализации.

Fig. 6. Effect of cHIS change on survival on 5th day of hospitalization.

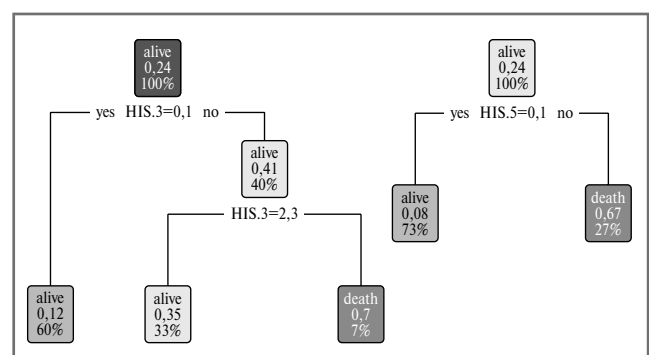


Рис. 7. Дерево решений в зависимости от значения cHIS на 3-й и 5-й день госпитализации.

Fig. 7. Decision tree depending on cHIS value on the 3rd and 5th day of hospitalization.

Однако данные корреляции cHIS и NEWS2 также недостоверны и в общей группе умерших. Следовательно, шкала NEWS2 не может быть использована как прогностическая модель течения COVID-19 и сравнивать ее с cHIS некорректно. Шкала NEWS2 создана для оценки тяжести боль-

ных с острыми респираторными синдромами и направлена в большей степени на оценку текущего состояния больного и в меньшей – на оценку прогноза болезни.

Обсуждение

В данной работе тестировались два разноплановых по оценочно-критериальным подходам блока признаков тяжелого течения COVID-19. В процессе поиска достоверных предикторов жизнеугрожающих состояний при новой коронавирусной инфекции определены единичные научные публикации как по группам субпопуляций лимфоцитов, так и по шестикритериальной адаптированной клинической шкале cHIS, свидетельствующие об их прогностической информативности [18, 21]. Прежде всего результаты, полученные в условиях реальной клинической практики, могут улучшить понимание иммунной дисрегуляции COVID-19 и предоставить новые данные по прагматизации применения биологической терапии при тяжелых жизнеугрожающих состояниях инфекции.

При анализе 1-й когорты выявлялась гипертрофическая реакция: высокий СРБ (больше 50 г/л) и лимфопения $\leq 1 \times 10^9/\text{л}$, с достоверной прямой корреляцией с субпопуляциями Т-хелперов и цитотоксичных Т-лимфоцитов с 1 по 3-й день мониторинга.

Метод проточной цитометрии является дорогостоящим и не всегда доступным анализом, поэтому целесообразно в обычной рутинной практике использовать определение абсолютного числа лимфоцитов крови. Тем более при применении блокаторов ИЛ-6R этот маркер вместе с СРБ стали уже «классическими» ранними предикторами цитокинового шторма [12, 14].

Это несколько не умаляет научной значимости определения популяционного спектра лимфоцитов при изучении патогенеза гиперинфламационных синдромов. В нашем исследовании соотношение $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ оказалось недостоверно, возможно, вследствие проспективности исследования и малой выборки. В ряде работ показано, что соотношение $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ в тяжелых случаях выше, чем в легких случаях, что указывало на то, что по сравнению с $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ и $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ Т-лимфоциты у пациентов с тяжелым заболеванием имеют большую степень лимфатического снижения [23]. Этот феномен может быть связан с рекрутированием лимфоцитов в окружающие ткани и/или подавлением функций костного мозга в ходе вирусной инфекции SARS-CoV-2.

Вторая когорта госпитализированных пациентов с COVID-19 тестировалась по шкале cHIS. Критерии cHIS охватывают весь спектр патофизиологических синдромов, характерных для развития цитокинового шторма при коронавирусной инфекции, тем самым помогая идентифицировать гиперинфламационный фенотип пациента и детализировать специфические особенности COVID-19 в контексте спектра других гиперинфламационных или цитокиновых расстройств [13].

В данной работе шкала cHIS наглядно продемонстрировала достоверную прогностическую ценность как предиктора тяжелого течения COVID-19 с вероятностью летального исхода, а значит и эффективность применения анти-ИЛ-6R терапии. Определены числовые и временные критерии ее применения в рутинной практике. Для большей валидности показателей cHIS применен широкий спектр статистических методов, позволяющих дифференцированно решить поставленную задачу с точки зрения прогрессивного течения инфекции, на фоне оптимальных сроков применения анти-ИЛ-6R терапии. В итоге важно подчеркнуть, что про-

гноз эффективности анти-ИЛ-6R терапии зависит от дня болезни, который часто затруднительно определить ввиду индивидуальной особенности течения инфекции и разброса обращаемости на этапе первичной медицинской помощи.

Клиническое применение

С учетом всего вышесказанного можно сформулировать несколько практических обобщений:

- Пока в реальной клинической практике основным предиктором тяжести течения и одним из показателей для назначения блокаторов ИЛ-6R остается лимфопения ниже $1 \times 10^9/\text{л}$, так как изучение иммунофенотипирования лимфоцитов как предиктора тяжелого течения инфекции SARS-CoV-2 требует дальнейших исследований.
- Внедрение в реальную клиническую практику шкалы cHIS имеет и побочное благотворное влияние, а именно более расширенный алгоритм первичного обследования пациента в день госпитализации и определение начала цитокинового шторма. Это имеет практическое значение при применении блокаторов ИЛ-6, так как не всегда можно определить день болезни, и как можно ранее введение анти-ИЛ-6R повышает приверженность лечению.
- Балльная система шкалы cHIS показана для внедрения в рутинную клиническую практику стационаров, профилированных по оказанию помощи госпитализированным пациентам с SARS-CoV-2.
- В связи с трудоемкостью проведения оценки cHIS данное обследование может проводиться 1 раз, преимущественно в первые сутки госпитализации, повтор возможен на 3-и сутки для коррекции терапии.
- Прогноз с помощью cHIS логически возможен только в первые 3 дня госпитализации, так как теряется смысл прогноза эффективности анти-ИЛ-6R терапии в дальнейшем.
- Критическим рубежом для усиления и пересмотра терапии является показатель $\text{cHIS} \geq 2$ баллов в первые сутки госпитализации, так как не всегда представляется возможным точно определить день болезни, кроме того, это определяет целесообразность применения блокаторов ИЛ-6R в 1-й день госпитализации.

Заключение

Основное значение результатов этой работы заключается в определении информативности выбранных воспалительных маркеров для целевых групп пациентов с внебольничной пневмонией SARS-CoV-2 при применении препаратов блокаторов ИЛ-6R. Полученные данные могут улучшить понимание иммунной дисрегуляции COVID-19 и предоставить новые идеи для иммунотерапии.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All 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. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

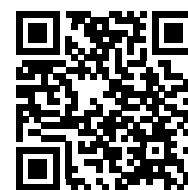
АСТ – аспаргатаминотрансфераза
ДИ – доверительный интервал
ИЛ – интерлейкин
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ОШ – отношение шансов
САР – сарилумаб
СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок
ТЦЗ – тоцилизумаб
сHIS (covid Hyper Inflammation Syndrome) – шестикритериальная шкала гипервоспалительного синдрома
NEWS2 (National Early Warning Score) – шкала раннего реагирования
O₂ – кислород
IQR (interquartile range) – межквартильный интервал

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sen A, Nigam A, Vachher M. Role of Polypeptide Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis and Monitoring of COVID-19. *Int J Pept Res Ther.* 2022;28(2):59. DOI:10.1007/s10989-022-10366-5
- Масчан М.А., Новичкова Г.А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. *ВСП.* 2009;3. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gemofagotsitarnyy-limfogistiotsitoz-1>. Ссылка активна на 28.04.2022 [Maschan MA, Novichkova GA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *VSP.* 2009;3. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gemofagotsitarnyy-limfogistiotsitoz-1>. Accessed: 28.04.2022 (in Russian)].
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):102537. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102537
- Schijns V, Lavelle EC. Prevention and treatment of COVID-19 disease by controlled modulation of innate immunity. *Eur J Immunol.* 2020;50(7):932-8. DOI:10.1002/eji.202048693
- Buckley LF, Wohlford GF, Ting C, et al. Role for Anti-Cytokine Therapies in Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2020;2(8):e0178. DOI:10.1097/CCE.0000000000000178
- Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection – a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727-32. DOI:10.1080/22221751.2020.1746199
- Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-25. DOI:10.1016/j.jinf.2020.04.021
- Nasir N, Tajuddin S, Khaskheli S, et al. Clinical outcomes of immunomodulatory therapies in the management of COVID-19: A tertiary-care experience from Pakistan. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262608. DOI:10.1371/journal.pone.0262608
- Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *New Eng J Med.* 2021;384(1):20-30. DOI:10.1056/NEJMoa2030340
- Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40. DOI:10.1001/jamainternmed.2020.6820
- Perrone F, Piccirillo MC, Ascierio PA, et al. Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCOVID-19 prospective trial. *J Transl Med.* 2020;18(1):405. DOI:10.1186/s12967-020-02573-9
- Clinical management of COVID-19: Living guideline, 15 September 2022. Available at: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/covid-19>. Accessed: 23.11.2022.
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 4 (27.03.2020). М.: Министерство здравоохранения РФ, 2020 [Vremenniiie metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lecheniie noiui koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". Versiia 4 (27.03.2020). Moscow: Ministerstvo zdravookhraneniia RF, 2020 (in Russian)].
- Круглова Т.С., Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., и др. Критерии оптимального применения блокаторов рецепторов интерлейкина-6 у пациентов с COVID-19. *Терапевтический архив.* 2021;93(11):1316-24 [Kruglova TS, Fomina DS, Poteshkina NG, et al. Criteria for the optimal use of interleukin-6 receptor blockers in patients with COVID-19. *Terapevticheskii Arkhiv(Ter.Arkh.).* 2021;93(11):1316-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.11.201248
- Melo AKG, Milby KM, Caparroz ALMA, et al. Biomarkers of cytokine storm as red flags for severe and fatal COVID-19 cases: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253894. DOI:10.1371/journal.pone.0253894
- Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:543-58. DOI:10.1038/s41569-020-0413-9
- Rezaei M, Marjani M, Mahmoudi S, et al. Dynamic changes of lymphocyte subsets in the course of covid-19. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182:1-9. DOI:10.1159/000514202
- Liu Z, Long W, Tu M, et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81:318-56. DOI:10.1016/j.jinf.2020.03.054
- 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):2620-9. DOI:10.1172/JCI137244
- Lu Q, Wang Z, Yin Y, et al. Association of peripheral lymphocyte and the subset levels with the progression and mortality of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2020;7:558545. DOI:10.3389/fmed.2020.558545
- Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(12):e754-63. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30343-X
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30-566-3
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e325-31. DOI:10.1016/S2665-9913(20)30127-2

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.11.2022



OMNIDOCTOR.RU