

*На правах рукописи*



**Квасников Артем Михайлович**

**Прогностическая значимость маркеров воспаления и апоптоза у пациентов с вирусной  
пневмонией, вызванной SARS-CoV-2**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор РАН

**Попугаев Константин Александрович**

доктор медицинских наук

**Боровкова Наталья Валерьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Проценко Денис Николаевич**, доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий кафедрой; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», директор

**Солодов Александр Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, заведующий кафедрой; Клинический медицинский центр «Кусково», главный врач

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» июня 2023 года в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета ДСУ 208.001.30 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 101000, г. Москва, Сверчков переулок, д. 5, Научно практический центр интервенционной кардиоангиологии Клинического центра.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



**Бабунашвили Автандил Михайлович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В конце 2019 года произошла вспышка новой коронавирусной инфекции. Всемирная организация здравоохранения охарактеризовала принявшее мировой масштаб распространение болезни как пандемию (WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [Accessed 13.02.2023]). Коронавирусная инфекция COVID-19 - потенциально жизненно угрожающая инфекция, представляющая собой заболевание, протекающее в тяжёлой форме, приблизительно у 15%–25% и возможностью развития летального исхода в 4%–15% наблюдений (С.С. Петриков и соавт., 2022; А.Н. Attaway et. al., 2021). Клиническая картина вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, включает ухудшение состояния пациентов через 5–12 дней после появления первых симптомов и создает гипотезу о том, что это заболевание обусловлено уникальным паттерном иммунной дисфункции который, вероятно, отличается от других известных вариантов вирусного и бактериального воспаления (С.С. Петриков и соавт., 2022, N. Fathi. et. al., 2020). Иммунная дисфункция характеризуется IL-6-опосредованной низкой экспрессией человеческого лейкоцитарного антигена D (HLA-DR+) на моноцитах CD14+ и лимфопенией, связанной с устойчивой продукцией цитокинов, гипервоспалением и индукцией апоптоза (И.Б. Заболотских и соавт., 2022, J. Wang et al., 2020). На сегодняшний день недостаточно полно изучена прогностическая значимость маркеров воспаления и апоптоза у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. В связи с этим изучение прогностической значимости маркеров апоптоза и воспаления у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, является актуальной проблемой, требующей решения.

### Степень разработанности темы исследования

Предотвращение развития осложнений при новой коронавирусной инфекции является основной задачей и предметом многочисленных исследований. Несмотря на применение разнообразных шкал и маркеров с целью стратификации риска развития осложнений и неблагоприятного исхода у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, не разработан достоверный прогностический комплекс маркеров, затрагивающих различные системы иммунного ответа. Большинство авторов использовали отдельные маркеры с целью маршрутизации и определения тактики ведения пациентов, с новой коронавирусной инфекцией, однако, мультисистемного прогностического комплекса маркеров, включающего в себя показатели апоптоза, не было разработано. Отличительной чертой тяжелого течения COVID-19 является лимфопения, наблюдаемая у пациентов, вероятной причиной которой является

апоптотическая гибель лимфоцитов. С целью выявления причин развития лимфопении, оптимизации маршрутизации, тактики ведения, и улучшения исходов у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, было выполнено настоящее исследование, в результате которого был разработан прогностический комплекс маркеров, включающий в себя уровни маркеров апоптоза и воспаления.

### **Цель исследования**

Определить диагностическую значимость маркеров воспаления и апоптоза в прогнозировании осложненного течения заболевания и летального исхода у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

### **Задачи исследования**

1. Выявить структуру клинически значимых осложнений и причин летального исхода у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.
2. Определить диагностическую значимость маркеров воспаления в прогнозировании осложненного течения и летального исхода заболевания у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.
3. Определить диагностическую значимость маркеров апоптоза в прогнозировании осложненного течения и летального исхода заболевания у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.
4. Провести корреляционный анализ между маркерами апоптоза и воспаления, продемонстрировавших высокую прогностическую значимость развития осложненного течения заболевания и летального исхода, у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.
5. Создать диагностическую модель, которая на основании комбинации маркеров воспаления и апоптоза, позволит достоверно прогнозировать развитие осложненного течения заболевания и летальный исход у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

## **Научная новизна**

На основании результатов комплексного клинико-инструментального исследования, выявлена структура клинически значимых осложнений и причин летального исхода у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Впервые продемонстрированы уровни маркеров апоптоза и воспаления, их динамика при осложненном течении и неосложненном течении, благоприятном исходе и летальном исходе у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

Впервые установлен прогностический комплекс маркеров, включающий в себя уровни маркеров апоптоза и воспаления у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

## **Теоретическая и практическая значимость**

Практическая значимость проведенного исследования состоит в возможности использования маркеров воспаления и апоптоза в качестве ранней диагностики осложненного течения и летального исхода заболевания у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

С целью оптимизации маршрутизации, тактики ведения, и улучшения исходов у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, сформулированы рекомендации, на основании прогностического комплекса маркеров апоптоза и воспаления.

Разработаны и внедрены в клиническую практику показания для госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, показания для патогенетической, антибактериальной и терапии направленной на профилактику тромбоэмболических осложнений, направленные на улучшение качества медицинской помощи и исход заболевания у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2.

## **Методология и методы исследования**

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования служили работы отечественных и зарубежных авторов в области реаниматологии, иммунологии, инфекционных болезней, пульмонологии, гематологии. При проведении исследования и изложения материала были применены общенаучные подходы. При изучении способов диагностики COVID-19 у реанимационных пациентов применялись системно-структурные, описательные, статистические методы. Применение указанных методов, а также анализ клинического и статистического материала обеспечили объективность полученных результатов и выводов.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Клинически значимыми осложнениями являются: тромбозы вен верхних и/или нижних конечностей (19%), ТЭЛА (4%), клинически значимые геморрагические осложнения (5%), острая сердечно-сосудистая дисфункция (3%), нозокомиальная бактериальная пневмония (21%), сепсис (10%), полиорганная дисфункция (18%). Непосредственной причиной летального исхода у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, является: сепсис (57%), тромбоэмболия легочной артерии (28%).

2. На этапе «цитокинового шторма» наиболее высокой прогностической значимостью, свидетельствующей о развитии осложненного течения COVID-19 и летального исхода, обладают следующие маркеры воспаления и апоптоза: ЛДГ, Д-димер, СРБ, CD14+HLA-DR+ моноциты, уровень лимфоцитов на ранней стадии апоптоза и уровень проапоптотического белка BAD.

3. Комбинация СРБ 52-66 мг/л, ЛДГ 296-332 Ед/л, Д-димер 1,4-2,65 мкг/л, CD14+HLADR 55-76,3%, лимфоциты на ранней стадии апоптоза 7,21-4,7% во время «цитокинового шторма» достоверно прогнозирует развитие осложненного течения заболевания. Комбинация СРБ >66мг/л, ЛДГ >332 Ед/л, Д-димер >2,65 мкг/л, CD14+HLADR+ <55%, лимфоциты на ранней стадии апоптоза <4,7% во время «цитокинового шторма» достоверно прогнозирует развитие летального исхода заболевания. На третьей неделе заболевания летальный исход прогнозируется при значениях ЛДГ более 292 Ед/л, д-димера более 1,95 мкг/л., СРБ более 67 мг/л., фибриногена более 5,48 г/л., прокальцитонина более 1,95 нг/мл

## **Внедрение результатов исследования в практику**

В результате проведенного исследования анализ маркеров воспаления и апоптоза внедрен в рутинную клиническую практику в качестве биомаркеров осложнённого течения и летального исхода новой коронавирусной инфекции в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

## **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов определяется правильно спланированным дизайном исследования, достаточным объемом выборки пациентов, четкой постановкой цели и задач, использованием современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, применением корректных методов статистической обработки данных, соответствующих поставленным задачам.

Материалы диссертационной работы были представлены на ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «Кардиология на марше 2022» и 62 сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Работа апробирована и рекомендована к защите на заседании Проблемно-плановой комиссии №7 «Реаниматология, анестезиология и интенсивная терапия». государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол № 10 от 21.12.2022г).

### **Личный вклад автора**

Соискатель разработал дизайн исследования, определил критерии включения в исследование, самостоятельно осуществил набор клинического материала. Автор выполнил работу по систематизации и статистической обработке полученных данных, анализу и интерпретации полученных результатов, а также по подготовке материалов к публикациям. На основании полученных результатов исследования были сформулированы выводы и даны практические рекомендации

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология – области науки, занимающейся теоретическим обоснованием и практической разработкой методов защиты организма от чрезвычайных воздействий в связи с хирургическими вмешательствами, а также критическими, угрожающими жизни состояниями, вызванными различными заболеваниями, травмами, отравлениями.

## **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 5 научных работ, в том числе, 2 статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus, 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Web of Science, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 2 главы результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа проиллюстрирована 62 рисунками и 24 таблицами, 3 клиническими наблюдениями. Список литературы содержит 133 литературных источника (36 отечественных и 97 зарубежных).

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена в инфекционном корпусе на базе ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы» (протокол №12-20 от 29.07.2020 года).

### **Общий дизайн и методология исследования**

Объектом исследования являлись 93 пациента (42 мужчины, 51 женщина) в возрасте от 28 до 91 года с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. В зависимости от тяжести течения заболевания и его исхода пациенты были разделены на три группы: группа 1 – неосложненное течение заболевания, благоприятный исход (n=53); группа 2 – осложненное течение заболевания, благоприятный исход (n=26); группа 3 – осложненное течение заболевания и неблагоприятный (летальный) исход (n=14).

Критерии включения: Возраст пациентов старше 18 лет, подтвержденная вирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (ПЦР, результаты анализа IgM, IgG или характерная КТ-картина), наличие пневмонии, необходимость пребывания в ОРИТ более 48 часов. Критериями исключения являлись: возраст менее 18 лет, онкологические и



онкогематологические заболевания. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов по полу и возрасту в % (n = 93)

Характеристики	Все, n = 93	Группа 1, n = 53	Группа 2, n = 26	Группа 3, n = 14
Пол, м/ж в %	45/ 55	55/45	27/73	43/57
Средний возраст, [Q1, Q3]	58,0 [50,0, 72,0]	55,0 [49,0, 65,0]	61,5 [53,25, 71,5]	76,0 [60,5, 82,0]

### Клинический метод

Клиническую оценку состояния пациента производили ежедневно. Оценивался неврологический статус пациента. Исследование неврологического статуса включало оценку уровня сознания по шкале FOUR и шкале RASS при использовании седации, сегментарно-стволовых рефлексов, мышечной силы и мышечного тонуса, сухожильных и патологических стопных рефлексов. Оценивали состояние и цвет кожных покровов и слизистых оболочек, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки при дыхании.

### Инструментальная диагностика

Осуществляли дискретное измерение температуры тела в подмышечной впадине у пациентов с благоприятным течением заболевания. Для непрерывного мониторинга температуры тела использовался прикроватные мониторы CARESCAPE B650 (GE, США).

Уровень насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>%) измеряли неинвазивно, методом пульсоксиметрии с помощью прикроватных мониторов. CARESCAPE B650 (GE, США).

Для мониторинга гемодинамики использовали прикроватные мониторы CARESCAPE B650 (GE, США). Регистрировали основные параметры гемодинамики: частота сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) по методу Короткова. При развитии гемодинамической нестабильности и возникновении потребности в постоянной инфузии симпатомиметических и кардиотонических препаратов использовали инвазивный мониторинг АД. С целью инвазивного мониторинга АД проводили катетеризация лучевой или бедренной артерии. Использовали канюли Arterofix 22–24 G (Bbraun, Германия).

Компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки проводили при госпитализации пациента с подозрением на COVID-19, в динамическом режиме через сутки после проведения

патогенетической терапии и далее не реже 1 раза в неделю в течение пребывания пациента в ОРИТ, а также в экстренном режиме при прогрессировании клинической картины. Компьютерная томография выполнялась при помощи томографов (Toshiba, Япония). Рентгенологические исследования выполняли на передвижном рентгенологическом аппарате (Shimadzu, Япония). Ультразвуковую диагностику проводили на аппарате Sonosite (Fujifilm, Япония).

### **Лабораторная диагностика**

Забор крови для исследования маркеров воспаления и апоптоза проводили на 5–12, и 14–18 сутки от момента начала заболевания. Первая точка ассоциирована с временным интервалом развития пика «цитокинового шторма». Вторая точка исследования представляет собой период стихания клинико-лабораторной картины «цитокинового шторма» и выздоровление пациента, а в случае неблагоприятного течения, отмечается прогрессирование заболевания, присоединение гнойно-септических осложнений и дальнейшее ухудшение состояния пациента.

Проводили клинический и биохимический анализ крови, а также анализ коагулограммы и определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ). В клиническом анализе крови оценивали концентрацию гемоглобина (130-175 г/л), общее число лейкоцитов ( $4-9 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитов ( $150-370 \cdot 10^9/\text{л}$ ), относительное и абсолютное содержание лимфоцитов (19-37%,  $1,1-4,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ), относительное количество нейтрофилов (47-72%). Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Advia 2120 (Siemens, Германия). В биохимическом анализе определяли следующие показатели: мочевины (2,5-6,4 ммоль/л), креатинин (72-127 мкмоль/л), альбумин (33-50 г/л), общий белок (66-82 г/л), уровень аланинаминотрансферазы (0-65 Ед/л) и аспартатаминотрансферазы (0-37 Ед/л), уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (81-236 Ед/л), прямой билирубин (0-5 мкмоль/л), непрямой билирубин (5-17,6 мкмоль/л). Биохимический анализ крови выполняли на аппарате Olympus AU640 (Olympus, Япония). Коагулогический анализ включал в себя: международное нормализованное отношение (МНО) (0,8–1,2 нмоль/мл), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (25–31,3 с), протромбин по Квику (70–130%), протромбиновое время (9,4-12,5 с), концентрацию фибриногена (1,8-3,5 г/л), уровень Д-димера (<0,5 мкг/мл). Показатели коагулограммы определяли на анализаторе ACL TOP 700 (IL Werfen, США). Определение С-реактивного белка (СРБ) (0,8–3 мг/л) проводили на автоматическом анализаторе Atellica NEPH 630 (Siemens, Германия), прокальцитонина (ПКТ) (0,05–0,1 нг/мл) – на иммунохемилюминесцентном анализаторе Vidas (BioMerieux, Франция). Кислотно-основное состояние, газовый состав, глюкоза плазмы крови и электролиты определялись каждые 6–8 часов, а так же при необходимости, при помощи аппарата ABL 800 (Radiometer Medical, Дания).

Методом проточной цитометрии оценивали количество лимфоцитов крови, экспрессирующих CD95 (Fas-рецептор) (норма 37,3–45,4%), число лимфоцитов на ранней (Annexin V+/7AAD-) и поздней (Annexin V+/7AAD+) стадиях апоптоза (норма 1,9–5,5% и 0,01–0,06% соответственно), число антигенпрезентирующих моноцитов с фенотипом CD14+HLA-DR+ (норма  $\geq 80\%$ ). Регуляторные белки апоптоза (фосфорилированную АКТ, JNK, BAD, Bcl-2, p-53, активную каспазу 8 и 9) определяли в лизате лимфоцитов периферической крови с помощью наборов Milliplex map Kit Eryl Apoptosis 7-plex Magnetic Bead Kit на платформе Luminex. Значение каждого параметра было представлено в виде средней интенсивности флуоресценции (MFI, у. е.). Базовый уровень свечения составил: АКТ - 124, JNK – 190, BAD – 141, BCL2 – 18,6, Каспаза 8–82,4, Каспаза 9–29,0, p53 – 350 у.е.

### Статистическая обработка данных

В ходе статистической обработки данных для непрерывных и дискретных величин были рассчитаны средние, медианы, квантили уровней 25% и 75%, а также минимальные и максимальные значения. Для поиска различий между первой и второй точками был использован тест Вилкоксона для данных по пациентам с измерениями по обеим точкам. Поиск различий между группами пациентов производился при помощи следующих тестов: попарного теста Манна-Уитни и теста Крускала-Уоллиса. Корреляционный анализ основан на ранговом методе Спирмена, также были рассчитаны доверительные интервалы для коэффициента корреляции. Прогностическая значимость потенциального предиктора устанавливалась двумя способами: тест Каплан-Майера и ROC-анализ. При сравнении кривых выживаемости был использован логарифмический ранговый тест. ROC-анализ (receiver operating characteristic) - один из способов оценки точности бинарной классификации путем построения графика в координатах (чувствительность; 1-специфичность). По данному графику рассчитывается показатель AUC (area under curve), который характеризует диагностическую и прогностическую ценность потенциального предиктора. При идеальной классификации AUC равен 1, а при случайной 0,5. По этому AUC 0,9-1 - отличная классификация, 0,8-0,9 - очень хорошая, 0,7-0,8 - хорошая, 0,6-0,7 - средняя, 0,5-0,6 - плохая. В ситуациях, когда AUC был меньше 0,5, классы объектов менялись на противоположные. Точка cut-off выбиралась при помощи максимизации индекса Юдена - максимизации разницы между чувствительностью и специфичностью. Уровень значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Были использованы поправки на множественное тестирование методом Холма.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

При сравнительном анализе отмечено, что пациенты исследуемых групп отличались по необходимости проведения респираторной поддержки. Пациенты с неосложненным течением заболевания (1 группа) не нуждались в респираторной поддержке, все пациенты с осложненным течением заболевания и благоприятным исходом (2 группа) требовали неинвазивной вентиляции легких, тогда как пациенты с осложненным течением и неблагоприятным исходом (3 группа) нуждались в проведении инвазивной вентиляции легких. У пациентов 2 группы отмечалась наибольшая длительность поведения респираторной поддержки и наибольшая длительность пребывания в стационаре. Под осложненным течением заболевания мы понимали развитие клинически значимых осложнений и ситуации, когда терапия, направленная на профилактику типичных осложнений, главным образом, тромбоэмболических, оказывалась неэффективной. Осложнения манифестировали в исходе «цитокинового шторма». У пациентов с неблагоприятным исходом отмечалась наивысшая частота развития осложнений. Наиболее частыми осложнениями являлись тромбозы вен верхних и/или нижних конечностей, ТЭЛА, клинически значимые геморрагические осложнения, нозокомиальная бактериальная пневмония, сепсис и как следствие этого полиорганная дисфункция (Таблица 2).

Таблица 2 - Структура осложнений

Виды осложнений	1 группа (n=53)	2 группа (n=26)	3 группа (n=14)	p
<b>Тромботические осложнения</b>				
Тромбозы вен верхних и/или нижних конечностей	0	10 (38%)	9 (64%)	<0,05
ТЭЛА	0	1(3,84%)	4 (28%)	<0,05
Острая сердечно-сосудистая дисфункция	0	2(7,69%)	1(7,14%)	>0,05
<b>Геморрагические осложнения</b>				
Клинически значимые геморрагические осложнения	0	2 (8%)	3 (21%)	<0,05
<b>Инфекционные осложнения</b>				
Нозокомиальная бактериальная пневмония	0	7 (26,92%)	13 (92%)	<0,05
Сепсис	0	2 (7,69%)	8 (57,14%)	<0,05
Полиорганная дисфункция	0	4(15,38%)	13 (92%)	<0,05

Летальный исход, развивающийся уже после завершения «цитокинового шторма», у пациентов с COVID-19 может быть обусловлен или тяжестью повреждения легких на фоне «цитокинового шторма» или, в подавляющем большинстве наблюдений осложнениями,

развившимися уже после успешной коррекции ЦШ. Выявлены основные причины летального исхода у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2. Результаты представлены на рисунке 1.

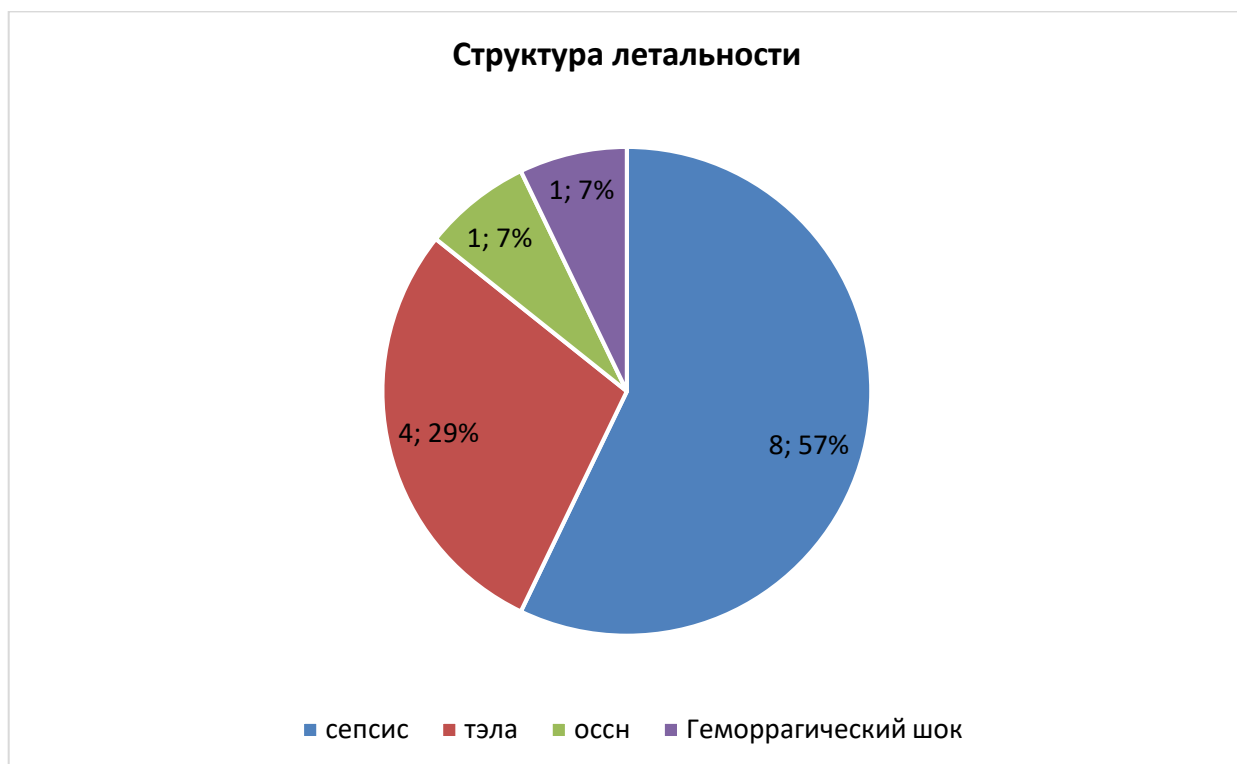


Рисунок 1 - Структура летальности

Наиболее частой причиной смерти пациентов с COVID-19 был сепсис, второй по частоте причиной летальных исходов являлась тромбоэмболия легочной артерии.

Среди лабораторных показателей, отражающих тяжесть состояния реанимационных пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 прослеживались значительные отличия. На этапе «цитокинового шторма» наиболее чувствительными и специфичными маркерами для прогнозирования осложнённого течения и неблагоприятного исхода являлись ЛДГ, Д-димер, CD14+HLADR+, СРБ. Сравнение клинико-лабораторных показатели пациентов на пике «цитокинового шторма» в соответствии с тяжестью течения заболевания представлено в таблице 3.

Проведенный ROC-анализ выявил, что уровень СРБ более 52 мг/л (чувствительность 75% и специфичность 69%. Значение AUC ROC – 0,75), уровень ЛДГ более 296 Ед/л (чувствительность 78% и специфичность 87%. Значение AUC ROC – 0,78), Д-димера более 1.4 мкг/мл (чувствительность 62% и специфичность 87%. Значение AUC ROC – 0,77), уровень CD14+HLADR+ моноцитов менее 76,3% (чувствительность 88% и специфичность 57%. Значение AUC ROC – 0,76.) на пике «цитокинового шторма» свидетельствует о развитии клинически значимых осложнений.

Таблица 3 - Сравнение клинико-лабораторных показатели пациентов на пике «цитокинового шторма» в соответствии с тяжестью течения заболевания

Показатель, Медиана (Q1; Q3)	Неосложненное течение (1 группа; n=53)	Осложненное течение (2 группа + 3 группа; n=40)	p
Клинические показатели			
Температура	37,88(37,38;38,3)	38,88(38,65;43,3)	0,0001*
NEWS	3,58(2,0;4,0)	8,98(5,0;12,5)	0,0001*
SOFA	0,96(0,0;1,25)	3,82(3,0;5,0)	0,0001*
Лабораторные показатели			
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	5,19(3,86;5,89)	7,32(3,83;9,55)	0,8
Лимфоциты, *10 <sup>9</sup> /л	1,16(0,73;1,45)	0,9(0,54;1,13)	0,46
С-реактивный белок, мг/л	44,99(5,8;56,7)	105,16(48,25;159,25)	0,0007*
Прокальцитонин, нг/мл	0,07(0,05;0,05)	0,14(0,05;0,1)	0,02*
Ферритин, мкг/л	464,52(129,5;707,0)	1163,59(540,25;1423,0)	0,01*
ЛДГ, ед./л	264,88(209,0;297,0)	368,49(314,5;409,5)	0,0001*
Д-димер, мкг/мл	0,77(0,43;0,96)	2,87(0,84;3,35)	0,0001*
Фибриноген, г/л	4,62(3,24;5,82)	5,78(4,29;7,33)	0,1
CD14+HLADR+, %	87,52(82,6;97,0)	36,59(50,12;87,72)	0,0001*

Q1; Q3 - 1 и 3 квартили;

\* - статистически различающиеся показатели (U-критерий Манна — Уитни)

Наиболее высоких значений маркеры воспаления такие как ЛДГ, Д-димер, CD14+HLADR+, СРБ достигали у пациентов с летальным исходом. Сравнение групп пациентов на пике «цитокинового шторма» в соответствии с исходом заболевания представлено в таблице 4.

Проведенный ROC-анализ выявил, что уровень СРБ более 66 мг/л (чувствительность 86% и специфичность 67%. Значение AUC ROC – 0,78), уровень ЛДГ более 332 Ед/л (чувствительность 90% и специфичность 71%. Значение AUC ROC – 0,77), Д-димера более 2,65 мкг/мл (чувствительность 92% и специфичность 96%. Значение AUC ROC – 0,96), уровень CD14+HLADR+ моноцитов менее 55% (чувствительность 92% и специфичность 71%. Значение AUC ROC – 0,8.) на пике «цитокинового шторма» свидетельствует о развитии летального исхода заболевания.

Таблица 4 - Сравнение групп пациентов на пике «цитокинового шторма» в соответствии с исходом заболевания

Показатель, Медиана (Q1; Q3)	Благоприятный исход (1 группа + 2 группа; n=79)	Летальный исход (3 группа; n=14)	p
Клинические показатели			
Температура	38,21(37,52;38,88)	38,9(38,92;39,28)	0,04*
NEWS	5,04(3,0;6,0)	10,86(10,0;14,0)	0,0003*
SOFA	1,73(1,0;3,0)	4,86(5,0;5,0)	0,0001*
Лабораторные показатели			
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	5,61(3,82;6,3)	8,56(4,06;11,95)	1,0
Лимфоциты, *10 <sup>9</sup> /л	1,14(0,7;1,42)	0,56(0,34;0,7)	0,005*
С-реактивный белок, мг/л	60,86(13,45;80,1)	127,37(70,75;181,25)	0,002*
Прокальцитонин, нг/мл	0,1(0,05;0,07)	0,1(0,05;0,1)	0,9
Ферритин, мкг/л	682,48(192,0;804,5)	1451,36(961,0;1497,5)	0,04*
ЛДГ, ед./л	295,03(217,0;360,0)	394,45(332,5;470,5)	0,04*
Д-димер, мкг/мл	1,01(0,45;1,22)	5,39(2,82;5,4)	0,0001*
Фибриноген, г/л	4,79(3,44;6,2)	6,99(5,83;8,79)	0,003*
CD14+HLADR+, %	83,78(77,75;96,0)	43,09(16,65;73,9)	0,0002*

Q1; Q3 - 1 и 3 квартили;

\* - статистически различающиеся показатели (U-критерий Манна — Уитни)

Уровни изучаемых параметров в группах во второй исследовательской точке представлены в таблице 5.

Проведенный ROC-анализ выявил, что уровень СРБ более 67 мг/л (чувствительность 75% и специфичность 93%. Значение AUC ROC – 0,88), уровень ЛДГ более 292 Ед/л (чувствительность 97% и специфичность 67%. Значение AUC ROC – 0,81), уровень прокальцитонина более 1,95 нг/мл (чувствительность 97% и специфичность 78%. Значение AUC ROC – 0,88), уровень Д-димера более 1,95 мкг/мл (чувствительность 98% и специфичность 83%. Значение AUC ROC – 0,87), уровень фибриногена более 5,48 г/л (чувствительность 77% и специфичность 80%. Значение AUC ROC – 0,78.) на пике «цитокинового шторма» свидетельствует о развитии летального исхода заболевания.

Таблица 5 - Сравнение групп пациентов на 3 неделе заболевания (14-18 сутки; вторая точка) в соответствии с исходом заболевания

Показатель, Медиана (Q1; Q3)	Благоприятный исход (1 группа + 2 группа; n=79)	Летальный исход (3 группа; n=14)	p
Клинические показатели			
Температура	37,25(36,78;37,42)	37,95(37,75;38,35)	0,162
КТ	2,48(2,0;3,0)	3,5(3,0;4,0)	0,012*
NEWS	4,44(3,0;5,25)	7,75(5,0;9,75)	0,035*
SOFA	1,77(1,0;2,0)	4,0(2,75;4,75)	0,019*
Лабораторные показатели			
Лейкоциты, *10 <sup>9</sup> /л	6,02(4,52;6,62)	6,2(4,85;7,92)	0,604
Лимфоциты, *10 <sup>9</sup> /л	1,34(0,87;1,74)	0,75(0,61;0,89)	0,034*
С-реактивный белок, мг/л	20,94(3,1;18,06)	100,5(54,25;128,75)	0,013*
Прокальцитонин, нг/мл	0,08(0,05;0,05)	12,51 (0,09;12,58)	0,007*
Ферритин, мкг/л	460,72(130,5;576,5)	1278,0(989,5;1566,5)	0,115
ЛДГ, ед./л	317,07(225,25;333;75)	402,75(358,75;460,5)	0,031*
Д-димер, мкг/мл	5,86(0,38;1,64)	3,24(2,19;4,26)	0,015*
Фибриноген, г/л	4,08(2,82;4,93)	6,62(5,34;8,12)	0,025*
CD14+HLADR+, %	81,11(75,15;95,3)	65,78(56,28;69,65)	0,117

Q1; Q3 - 1 и 3 квартили;

\* - статистически различающиеся показатели (U-критерий Манна — Уитни)

«Цитокиновый шторм» – состояние характеризующееся, прежде всего воспалением, гиперкоагуляцией и иммунной дисфункцией. Наше исследование это подтвердило и выявило наиболее тесные корреляционные взаимосвязи таких маркеров как СРБ, Д-димер, CD14HLA-DR+ клеток. Показатели Д-димера коррелируют преимущественно с клиническими показателями и отражают тяжесть состояния пациентов, значения СРБ взаимосвязаны в основном с лабораторными маркерами и отражают выраженность воспалительной реакции, тогда как показатели уровня CD14HLA-DR+ коррелируют и с лабораторными и с клиническими показателями и является интегральным показателем. Корреляционный анализ клинико-инструментальных показателей между группами пациентов представлен в таблице 6, рисунке 2.



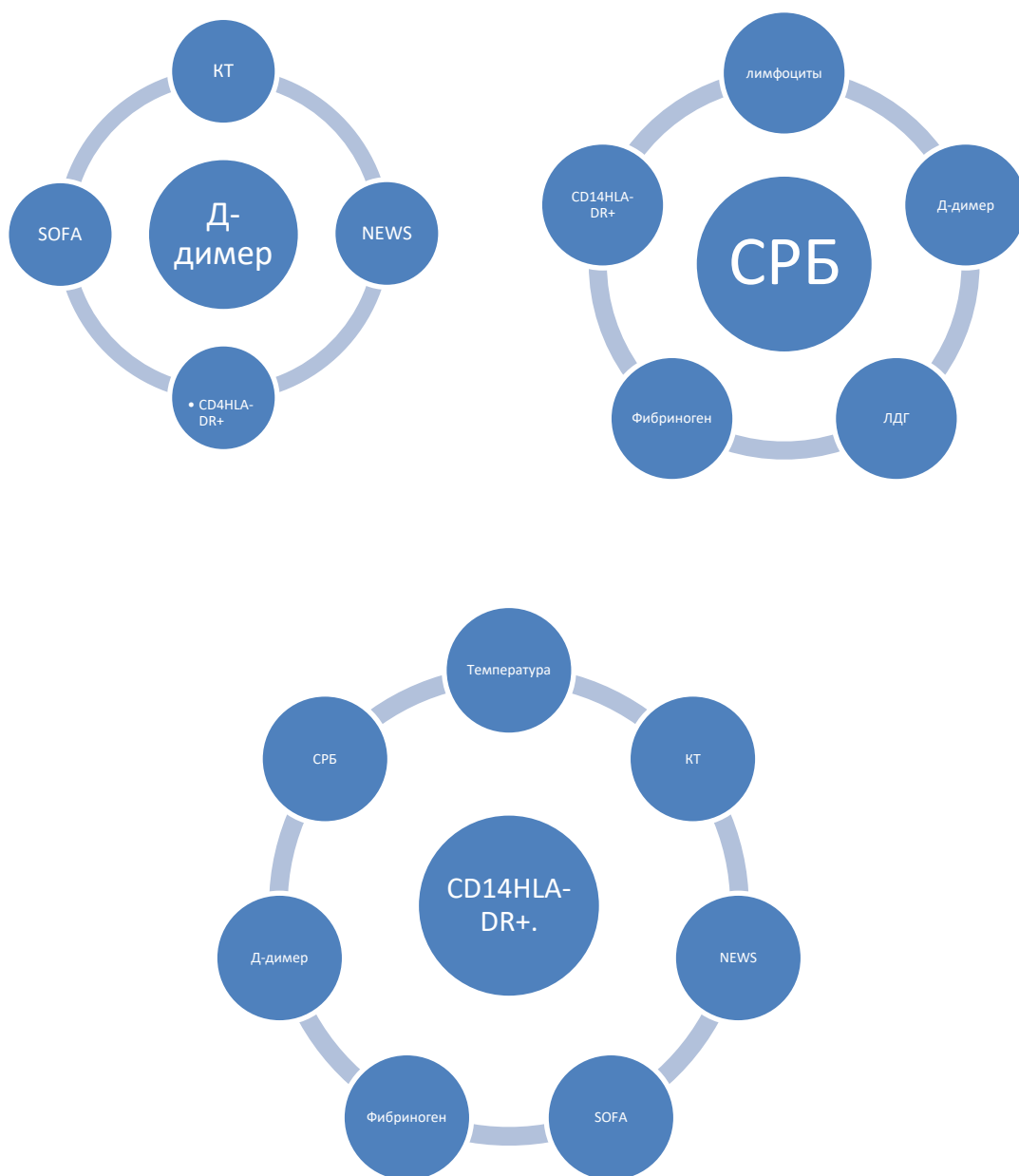


Рисунок 2 - Корреляционный анализ клинично-инструментальных показателей

Таблица 6 - Корреляционные взаимосвязи между группами пациентов

Корреляция		r	CI	p-corr
На первой точке исследования				
лимфоциты	СРБ	-0,42	-0,58; -0,24	0,007
Лимфоциты	д-димер	-0,38	-0,54;-0,2	0,047
Лимфоциты	КТ	-0,4	-0,56;-0,22	0,02
Лимфоциты	CD14+HLA-DR+	0,4	0,22;0,57	0,01
СРБ	ЛДГ	0,52	0,35;0,67	0,0001
СРБ	фибриноген	0,54	0,39;0,68	0,0001
СРБ	д-димер	0,56	0,4;0,69	0,0001
д- димер	КТ	0,54	0,38;0,67	0,0001
д-димер	NEWS	0,54	0,37;0,67	0,0001
д-димер	SOFA	0,59	0,44;0,71	0,0001
СРБ	CD14+HLA-DR+	-0,54	0,68;-0,39	0,0001
фибриноген	CD14+HLA-DR+	-0,45	-0,6;-0,28	0,001
д-димер	CD14+HLA-DR+	-0,58	-0,7;-0,43	0,0001
CD14+HLA-DR+	температура	-0,43	-0,59;-0,26	0,004
CD14+HLA-DR+	КТ	-0,63	-0,7;-0,5	0,0001
CD14+HLA-DR+	NEWS	-0,62	-0,74;-0,48	0,0001
CD14+HLA-DR+	SOFA	-0,62	-0,73;-0,48	0,001
На второй точке исследования				
СРБ	фибриноген	0,72	0,55;0,84	0,0001
лимфоциты	СРБ	-0,53	-0,71; -0,3	0,02

В таблице 7 приведены сравнительные данные анализа апоптоза лимфоцитов и лейкоцитов венозной крови пациентов на пике «цитокинового шторма», у которых данное заболевание протекало как неосложненное и осложненное. Проведенный ROC-анализ показал, что что уровень лимфоцитов на ранней стадии апоптоза менее 7,21 с чувствительностью 67% и специфичностью 72% свидетельствует об осложненном течение заболевания.

Таблица 7 - Сравнение показателей апоптоза лимфоцитов и лейкоцитов в венозной крови пациентов на пике «цитокинового шторма» с осложненным и неосложненным течением заболевания

Показатель	Неосложненное течение (1 группа; n=53) Медиана (Q1; Q3)	Осложненное течение (2 группа + 3 группа; n=40) Медиана (Q1; Q3)	p
Относительное количество погибших лейкоцитов, %	1,05(0,74;1,3)	1,35(0,78;1,6)	0,162
Абсолютное количество погибших лейкоцитов, кл/мкл	49,84(32,76;69)	123,09(39,15;117,25)	0,001*
CD95+ лимфоциты, %	37,06(29,9;43,2)	37,31(25,18;49,3)	0,84
Ранний апоптоз, %	10,81(6,3;14,9)	6,68(3,53;8,8)	0,001*
Поздний апоптоз, %	0,12(0,03;0,18)	0,12(0,06;0,17)	0,416
АКТ, у.е.	367,75(194,88;472,38)	465(183,5;620)	0,544
ВAD, у.е.	102,7(76,75;129,25)	166,73(86;245)	0,082
ВCL-2, у.е.	38,88(25,88;44,88)	34,32(24;44)	0,909
Каспаза-8, у.е.	56,3(46,62;62,62)	62,52(51,5;72)	0,086
Каспаза-9, у.е.	269,8(179,38;365,62)	330,42(181;483)	0,417
JNK, у.е.	195,68(81;121,25)	213,27(88,5;256)	0,14
P-53, у.е.	58,58(43,75;71,5)	66,41(54,5;80,5)	0,12

Q1; Q3 - 1 и 3 квартили;

\* - статистически различающиеся показатели (U-критерий Манна — Уитни)

Сравнение показателей апоптоза лимфоцитов и лейкоцитов венозной крови пациентов на пике «цитокинового шторма» в соответствии с исходом заболевания, представленные в таблице 8. Проведенный ROC-анализ показал, что абсолютное количество погибших лейкоцитов более 89 кл/мкл (чувствительность 57% и специфичность 83%, AUC ROC – 0,7), содержание лимфоцитов на ранней стадии апоптоза менее 4,7% (чувствительность 81% и специфичность 71%, AUC ROC – 0,7), уровень белка ВAD выше 145 у.е. (чувствительность 85% и специфичность 82%, AUC ROC – 0,85) являются предикторами неблагоприятного исхода заболевания.

Таблица 8 - Сравнение показателей апоптоза лимфоцитов и лейкоцитов венозной крови пациентов на пике «цитокинового шторма» в соответствии с исходом заболевания

	Благоприятный исход (1 группа + 2 группа; n=79) Медиана (Q1; Q3)	Летальный исход (3 группа; n=14) Медиана (Q1; Q3)	p
Относительное количество погибших лейкоцитов, %	1,11(0,74;1,35)	1,57(0,72;1,96)	0,336
Абсолютное количество погибших лейкоцитов, кл/мкл	64,97(32,93;73,02)	173,78(54,82;226,5)	0,01*
CD95+ лимфоциты, %	37,04(28,45;44,2)	37,87(28,78;49,28)	0,987
Ранний апоптоз, %	9,64(5,2;13,9)	5,61(2,06;5,52)	0,001*
Поздний апоптоз, %	0,12(0,03;0,18)	0,12(0,07;0,13)	0,404
АКТ, у.е.	408,08(182;573)	514,5(348;710)	0,187
ВAD, у.е.	120,58(78,25;130,5)	253,25(185,75;329)	0,004*
ВCL-2, у.е.	37,72(26;45,25)	27,42(22,25;25,5)	0,101
Каспаза-8, у.е.	59,33(47,5;68)	62,59(50,12;76,12)	0,472
Каспаза-9, у.е.	285,73(180,75;374,75)	418,83(208,5;625,25)	0,263
JNK, у.е.	202,9(83;163,5)	222(108,12;326,12)	0,222
P-53, у.е.	65,09(53;76,5)	48,83(38,38;62,38)	0,12

Q1; Q3 - 1 и 3 квартили;

\* - статистически различающиеся показатели (U-критерий Манна — Уитни)

При заболеваниях вирусной этиологии, чаще всего, развивается лимфоцитоз, что вызвано особенностями иммунного ответа, потребностью в инактивации вируса и элиминации пораженных клеток путем апоптоза, с помощью Т-цитотоксических лимфоцитов. При COVID-19 развивается лимфопения, коррелирующая с тяжестью состояния пациентов на фоне гипервоспалительной реакции организма [Тоог SM, Saleh R et. al. 2020]. Одной из причин развития глубокой лимфопении при COVID-19 является усиленный апоптоз иммунокомпетентных клеток. В исследованиях, посвященных патогенетическим особенностям коронавирусной инфекции выявлен значительный апоптоз лимфоцитов [Khan S, Shafiei MS et. al. 2021] и повышенная экспрессия Fas у пациентов с COVID-19. В своей работе мы также выявили увеличение лимфоцитов подверженных апоптозу в венозной крови пациентов с COVID-19, однако, это не коррелировало с развитием лимфопении. Также, не выявлено существенной активизации экспрессии CD95 на лимфоцитах ни в одной из изучаемых групп. Известно, что экспрессия и чувствительность к стимуляции CD95 повышается при активации Т-лимфоцитов

[Rabaan AA, Al-Ahmed SH et. al. 2020]. При этом активация лимфоцитов может быть реализована за счет суперантигенного мотива на шиповидном белке SARS-CoV-2 [Xu X, Lai Y et. al. 2020]. А реализация апоптотического сигнала Fas-рецептор происходит при активации каспазы 8, изменение уровня которой в настоящем исследовании не выявлено. Тем временем, CD-95 представляется не только передатчиком апоптотического сигнала, но также может стимулировать дифференцировку клеток через протеинкиназу АКТ. Таким образом, выполненное нами исследование показывает как сбой активации лимфоцитов в ответ на вирусную инвазию, так и дисфункцию активации апоптоза лимфоцитов через внешний путь у реанимационных пациентов с вирусной пневмонией вызванной SARS-CoV-2.

### Прогностический комплекс маркеров

Установлен комплекс маркеров воспаления и апоптоза, способный достоверно прогнозировать осложненное течение заболевания и летальный исход у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. (Таблица 9).

Таблица 9 - Прогностический комплекс маркеров воспаления и апоптоза на второй стадии заболевания COVID-19 (этап «цитокинового шторма»)

Прогностический комплекс маркеров			
Показатель	Неосложненное течение, благоприятный исход	Осложненное течение, благоприятный исход	Летальный исход
ЛДГ Ед/л	<296	296-332	>332
Д-димер мкг/л	<1,4	1,4-2,65	>2,65
CD14+HLADR%	>76,3	76,3-55	<55
СРБ мг/л	<52	52-66	>66
Лимфоциты на ранней стадии апоптоза %	>7,21	7,21-4,7	<4,7

Для ряда лабораторных параметров, оцениваемых на второй точке исследования, соответствующей третьей неделе заболевания, наступающей после завершения «цитокинового шторма», показана возможность достоверно прогнозировать летальный исход заболевания. Были определены пороговые уровни характерные уровни характерные для наступающего позднее

летального исхода. Достоверно прогнозировать летальный исход можно при выявлении у пациента на третьей неделе заболевания, после завершения «цитокинового шторма», любого из следующих критериев: ЛДГ более 292 Ед/л., д-димера более 1,95 мкг/л., СРБ более 67 мг/л., фибриногена более 5,48 г/л., прокальцитонина более 1,95 нг/мл.

## ВЫВОДЫ

1. Клинически значимыми осложнениями, у реанимационных пациентов, развивающимися после «цитокинового шторма» являются: тромбозы вен верхних и/или нижних конечностей (19%), ТЭЛА (4%), клинически значимые геморрагические осложнения (5%), острая сердечно-сосудистая дисфункция (3%), нозокомиальная бактериальная пневмония (21%), сепсис (10%), полиорганная дисфункция (18%). Непосредственной причиной летального исхода у пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, является: сепсис (57%), тромбоэмболия легочной артерии (28%).

2. На этапе «цитокинового шторма» наиболее высокой прогностической значимостью, свидетельствующей о развитии осложненного течения COVID-19 и летального исхода, обладают следующие маркеры воспаления: ЛДГ, Д-димер, СРБ CD14+HLA-DR+ моноциты.

3. На этапе «цитокинового шторма» наиболее высокой прогностической значимостью, свидетельствующей о развитии осложненного течения COVID-19, обладает уровень лимфоцитов, находящихся на ранней стадии апоптоза, а о развитии летального исхода - абсолютное количество погибших лейкоцитов, уровень лимфоцитов на ранней стадии апоптоза, а также содержание проапоптотического белок BAD.

4. На пике «цитокинового шторма» у пациентов с COVID-19 выявлены наиболее значимые корреляционные взаимосвязи:

- между Д-димером и степенью поражения легких по данным КТ, тяжестью состояния по шкале NEWS и SOFA;
- между СРБ и лимфоцитами, Д-димером, ЛДГ и фибриногеном.
- между содержанием CD14+HLA-DR+ моноцитов и фибриногеном, Д-димером, СРБ, температурой тела, степенью поражения легких по данным КТ, тяжестью состояния по шкале NEWS и SOFA

5. Во время «цитокинового шторма» достоверно прогнозировать развитие осложненного течения заболевания и летального исхода возможно на основании комбинации уровней СРБ, ЛДГ, Д-димера, CD14+HLADR 55-76,3% и лимфоцитов на ранней стадии апоптоза. На третьей неделе заболевания летальный исход возможно прогнозировать на основании комбинации уровней ЛДГ, Д-димера, СРБ, фибриногена и прокальцитонина.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты, у которых на этапе «цитокинового шторма» СРБ 52-66мг/л, ЛДГ 296-332 Ед/л, Д-димер 1,4-2,65 мкг/л, CD14+HLADR+ 55-76,3%, лимфоциты на ранней стадии апоптоза 7,21-4,7%, требуют незамедлительного перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и незамедлительного проведения всего возможного комплекса патогенетической терапии. Это обусловлено тем, что такие уровни вышеперечисленных маркеров достоверно свидетельствуют о развитии осложненного течения заболевания на следующем его этапе.

2. Пациенты, у которых на этапе «цитокинового шторма» СРБ выше 66 мг/л, ЛДГ выше 332 Ед/л, Д-димер выше 2,65 мкг/л, CD14+HLADR+ менее 55%, лимфоциты на ранней стадии апоптоза менее 4,7%, требуют незамедлительного перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и незамедлительного проведения всего возможного комплекса патогенетической терапии, а также и использования наиболее агрессивных режимов профилактики развития тромбоэмболических и инфекционных осложнений. Это обусловлено тем, что такие уровни вышеперечисленных маркеров свидетельствуют о развитии летального исхода заболевания.

3. Повышение уровня лимфоцитов более 7,21% на ранней стадии апоптоза на этапе «цитокинового шторма», является достоверным критерием благоприятного исхода заболевания, может служить дополнительным надежным показателем для перевода пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии в профильное отделение.

4. При снижении CD14+HLADR+ клеток менее 55%, повышении уровня прокальцитонина более 0,05 нг/мл на этапе «цитокинового шторма» необходимо рассмотреть целесообразность начала антибактериальной терапии. Это обусловлено тем, что уровень CD14+HLADR+ клеток и прокальцитонина во время «цитокинового шторма» достоверно свидетельствует о развитии иммунной дисфункции и бактериальных осложнений на следующем этапе заболевания с последующим развитием летального исхода вследствие сепсиса. При повышении прокальцитонина более 1,95 нг/мл на третьей неделе заболевания, при его осложненном течении, следует рассмотреть вопрос о необходимости коррекции проводимой антибактериальной терапии. Это обусловлено тем, что уровень прокальцитонина более 1,95 нг/мл на этом этапе заболевания достоверно ассоциирован с развитием летального исхода.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Влияние концентрации витамина D (25-ОН D3) на течение и исходы заболевания у пациентов с COVID-19, нуждавшихся в реанимационной помощи / **А.М Квасников., С.С. Петриков, Г.Е. Савков, М.А. Годков [и др.]** // **Анестезиология и реаниматология.**- 2022.- №5.- С.30-35. [**Scopus**]
2. Аутоантитела к интерферону альфа и их значение при COVID-19 / **А.М Квасников., С.С. Петриков, Н.В. Боровкова, К.А. Попугаев [и др.]** // **Инфекция и иммунитет.**- 2022.- Т.12, -№2.- С.279-287.[**Web of Science**]
3. Регуляция апоптоза лимфоцитов у реанимационных больных с COVID-19 / **А.М. Квасников, Н.В. Боровкова, С.С. Петриков [и др.]** // **Анестезиология и реаниматология.** -2023. -№ 1. -С. 49-55. [**Scopus**]
4. Квасников А.М., Лебедев Д.А., Савков Г.Е. Регуляция апоптоза лимфоцитов у реанимационных пациентов с COVID-19 // Актуальные вопросы неотложной медицины: материалы 5-й научно-практической конференции молодых специалистов медицинских организаций Департамента Здравоохранения г. Москвы (Москва, 22 апреля 2022 г.).- Москва: НИИ СП им. Н.В.Склифосовского ДЗМ, 2022.- (Труды института, Т.249).- С.68.
5. Квасников А.М., Лебедев Д.А., Савков Г.Е. Изучение влияния тоцилизумаба и свежезамороженной плазмы реконвалесцентов на газообменную функцию легких и параметры респираторной поддержки у реанимационных пациентов с COVID-19 // Актуальные вопросы неотложной медицины: материалы 5-й научно-практической конференции молодых специалистов медицинских организаций Департамента Здравоохранения г. Москвы (Москва, 22 апреля 2022 г.).- Москва: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, 2022.- (Труды института, Т.249).- С.68.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД	- Артериальное давление
АЛТ	- Аланинаминотрансфераза
АПФ-2	- Ангиотензин-превращающий фермент-2
АСТ	- Аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	- Активированное частичное тромбопластиновое время
ДВС	- Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ИБС	- Ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	- Искусственная вентиляция легких
КТ	- Компьютерная томография
ЛДГ	- Лактатдегидрогеназа
МНО	- Международное нормализованное отношение
НИВЛ	- Неинвазивная вентиляция легких
ОКС	- Острый коронарный синдром
ПКТ	- Прокальцитонин
РДС	- Респираторный дистресс синдром
СРБ	- С-реактивный белок
ССВО	- Синдром системного воспалительного ответа
ТЭЛА	- Тромбоэмболия легочной артерии
У. е.	- Условная единица
ФНО- $\alpha$	- Фактор некроза опухоли-альфа
ЧСС	- Частота сердечных сокращений
ЭКМО	- Экстракорпоральная мембранная оксигенация