

Возможности прогнозирования развития летального исхода при тяжелой внебольничной пневмонии

Е.В. Волчкова¹, О.Н. Титова², Н.А. Кузубова², Е.С. Лебедева²,
В.Д. Куликов², Ю.С. Александрович¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Possibilities of predicting the death development in severe community-acquired pneumonia

E. Volchkova¹, O. Titova², N. Kuzubova², E. Lebedeva²,
V. Kulikov², Yu. Aleksandrovich¹

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Внебольничная пневмония (ВП) считается ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний во всем мире. Наиболее сложной задачей является стратификация риска больных тяжелой формой ВП. Ранний объективный прогноз течения и исхода ВП на основании измерения сывороточных биомаркеров имеет особое значение для снижения смертности. **Цель исследования:** разработать модель для раннего прогнозирования исхода тяжелой ВП при поступлении пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). **Материалы и методы.** С использованием метода пошагового дискриминантного анализа были проанализированы данные обследования 67 пациентов с тяжелой ВП при их поступлении в ОРИТ, из которых 45 выжили и 22 впоследствии умерли. Методом иммуноферментного анализа в пробах крови определяли содержание 12 молекулярных биомаркеров. **Результаты.** Из восьми факторов, для которых выявлены достоверные различия между группами выживших и умерших, с помощью пошагового дискриминантного анализа был составлен информативный

набор из пяти показателей для линейной дискриминантной модели прогнозирования летального исхода: сурфактантного протеина D, гипоксия-индуцибельного фактора 1α, ангиотензин-превращающего фермента 2, интерлейкинов 6 и 10. **Заключение.** Модель линейного дискриминантного анализа, построенная на основе определения пяти сывороточных маркеров, позволяет с высокой точностью прогнозировать вероятность летального исхода у пациентов с тяжелой ВП при их поступлении в ОРИТ. Представленная прогностическая модель может быть использована для дифференциации пациентов непосредственно при их госпитализации в ОРИТ с целью обоснованного определения дальнейшей лечебной тактики и предотвращения неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: тяжелая внебольничная пневмония, модель прогноза, сывороточные биомаркеры

Summary

Community-acquired pneumonia (CAP) is considered the leading cause of death from infectious diseases

worldwide. The most difficult task is to stratify the risk of patients with severe CAP. Early objective prognosis of the course and outcome of CAP based on the measurement of serum biomarkers is of particular importance for reducing mortality. **Aim:** to develop a model for early prediction of the outcome of severe CAP upon admission of patients to the intensive care unit (ICU). **Materials and methods.** Using the method of step-by-step discriminant analysis, examination data of 67 patients with severe CAP at their admission to the ICU were analyzed, of which 45 survived and 22 subsequently died. The content of 12 molecular biomarkers was determined in blood samples by enzyme immunoassay. **Results.** Of the eight factors for which significant differences were revealed between survivors and the deceased, an informative set of five indicators was

compiled using step-by-step discriminant analysis for a linear discriminant model for predicting death: surfactant protein D, hypoxia-inducible factor 1 α , angiotensin converting enzyme 2, interleukins 6 and 10. **Conclusion.** The linear discriminant analysis model, based on the determination of five serum markers, makes it possible to predict with high accuracy the probability of death in patients with severe CAP upon their admission to the ICU. The presented prognostic model can be used to differentiate patients directly during their hospitalization in the ICU in order to reasonably determine further treatment tactics and prevent adverse outcomes.

Keywords: severe community-acquired pneumonia, prognosis model, serum biomarkers

Введение

Внебольничная пневмония (ВП) остается ведущей причиной смертности от инфекционных заболеваний во всем мире, несмотря на достижения в области профилактики с помощью вакцин, новых экспресс-диагностических тестов и антибиотикотерапии [1–3]. Внутрибольничная смертность при тяжелом течении ВП может достигать 40% [4]. Примерно 23% пациентов с тяжелой ВП нуждаются в лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), 24% из них требуется инвазивная искусственная вентиляция легких и 20% — неинвазивная искусственная вентиляция легких, а у 29% пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [4, 5]. Наиболее сложной задачей является стратификация риска больных тяжелой формой ВП, и ранний прогноз возможной динамики развития заболевания и его исхода имеет особое значение для снижения смертности пациентов с тяжелой ВП [6]. В последнее время активизировался поиск молекулярных маркеров, по содержанию которых, измеренному в крови при поступлении пациента в стационар, можно было бы с высокой точностью предсказать тяжесть течения и исход пневмонии [7]. Объективный прогноз позволит выработать оптимальную персонализированную лечебную тактику для коррекции необратимого ухудшения жизненно важных функций больного и предотвращения неблагоприятного исхода.

Цель исследования

Разработать модель для раннего прогнозирования исхода тяжелой внебольничной пневмонии при поступлении пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы исследования

Для разработки линейной дискриминантной модели прогнозирования исходов тяжелой ВП использовали метод пошагового дискриминантного анализа (пакет прикладных программ SPSS Discriminant Analysis). Анализировались данные, полученные в результате обследования 67 пациентов с тяжелой ВП при их поступлении в ОРИТ, из которых 45 выжили и 22 впоследствии умерли. Возможные прогностические критерии были определены экспертным путем на основании анализа научных публикаций, касающихся биомаркеров, позволяющих объективно оценить тяжесть течения ВП и прогнозировать исход заболевания. Систематический поиск проведен в электронных базах данных PubMed и Medline за последние пять лет.

При поступлении пациента с тяжелой ВП в стационар определяли газовый состав артериальной крови (p_aO_2 и p_aCO_2), насыщение крови кислородом пульсоксиметрией (S_pO_2), индекс оксигенации (p_aO_2/FiO_2), содержание лейкоцитов (Leu) и лимфоцитов (Lym) в крови, С-реактивный белок (СРБ). Методом иммуноферментного анализа (ELISA) в пробах крови определяли содержание ангиотензина-2 (ANG-2), ангиотензин-превращающего фермента-2 (ACE-2), моноцитарного хемотаксического протеина (MCP), матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), пресепсина (Presep), гипоксия-индуцибельного фактора 1 α (HIF-1 α), интерлейкинов 6 и 10 (IL-6 и IL-10), катепсина G (CatG), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и сурфактант-ассоциированного протеина D (SP-D).

Результаты и их обсуждение

Основные предикторные факторы, использованные для разработки модели прогнозирования исхода

тяжелой ВП, представлены в табл. 1. На стадии анализа использовали наблюдения, не содержащие системных и пользовательских пропущенных значений в переменных-предикторах.

Клинико-статистический анализ позволил сформировать набор из 12 молекулярных маркеров иммунного ответа организма, значимых для риска развития летального исхода и объективно определяемых при госпитализации пациентов с тяжелой ВП в ОРИТ (см. табл. 1). По четырем показателям (СРБ, ACE-2, MMP-9 и VEGF) не было выявлено достоверных различий между группами выживших пациентов и умерших (см. табл. 1). Вместе с тем в клинических условиях С-реактивный белок до сих пор остается наиболее востребованным лабораторным маркером тяжести ВП [8, 9]. Никакой связи между значениями СРБ, измеренными в первый день госпитализации, и выживаемостью пациентов с ВП не удалось установить в исследовании A. Travlos и соавт. [10]. Эффективность СРБ как раннего предиктора тяжести и исхода ВП ограничена от-

сроченной секрецией в ответ на патогенный стимул и низкой специфичностью, поскольку он повышается при различных патологиях [7, 11]. Относительно предикторной роли ACE-2, MMP-9 и VEGF поступают противоречивые сведения, полученные в основном при обследовании пациентов с тяжелой SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией [12–16], что ограничивает их клиническую полезность в качестве биомаркеров первого дня госпитализации, позволяющих оценить риск летального исхода.

Из восьми показателей, для которых были выявлены достоверные различия между группами выживших и умерших, методом включения при пошаговом дискриминантном анализе был составлен наиболее информативный набор из пяти признаков (SP-D, HIF-1 α , IL-10, ANG-2, IL-6) для прогнозирования при помощи линейной дискриминантной модели летального исхода при поступлении пациента с тяжелой ВП в ОРИТ. Включение признаков в линейную дискриминантную модель осуществлялось на основе ковариационного

Таблица 1

Статистика исходных показателей при поступлении в ОРИТ в группах выживших и умерших пациентов и значимость их различий

Показатели	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	Критерии равенства групповых средних	
	выжившие (n=45)		умершие (n=22)		F	знач.
Возраст, годы	52,7556	12,39163	60,1818	14,09369	4,8	0,03
Пол	1,4222	0,49949	1,2727	0,45584	1,4	0,24
S _p O ₂ , %	90,6889	6,452	85,4091	7,78068	8,6	0,00
p _a O ₂ , мм рт.ст.	74,5333	13,36141	57,3182	9,87728	28,7	0,00
p _a CO ₂ , мм рт.ст.	35,5556	4,2349	33,6818	5,48927	2,4	0,13
p _a O ₂ /FiO ₂	268,2222	64,52374	190,0455	22,22071	30,3	0,00
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, абс.	7,6138	3,36224	9,2741	6,73918	1,8	0,18
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, абс.	1,1696	0,50491	1,0214	0,45433	1,4	0,2
<i>Молекулярные факторы риска развития летального исхода</i>						
С-реактивный белок, мг/дл	10,2833	8,88845	12,3041	6,32964	0,9	0,3
ANG-2, пг/мл	798,4857	175,71655	1125,7576	526,72815	14,3	0,0
ACE-2, пг/мл	9,6824	1,28118	9,6694	1,08669	0,0	1,0
MCP, пг/мл	860,6242	167,91366	1076,5966	264,21116	16,6	0,0
MMP-9, пг/мл	140,4637	110,26384	105,0679	90,26084	1,7	0,2
Presep, пг/мл	1,7086	0,26688	2,0073	0,48929	10,5	0,0
HIF-1 α , пг/мл	1,6309	0,5028	2,8551	0,75546	62,3	0,0
IL-6, пг/мл	32,0089	26,41424	97,9821	69,10439	31,9	0,0
IL-10, пг/мл	83,5435	29,02758	47,9738	16,10557	28,6	0,0
Cat G, нг/мл	2,4837	0,65066	3,5239	0,606	39,5	0,0
VEGF, пг/мл	3274,1788	986,95726	3155,2121	946,2626	0,2	0,6
SP-D, нг/мл	14,0689	3,10836	26,1855	8,5314	72,2	0,0

Таблица 2

Порядок включения признаков в модель прогноза летального исхода при тяжелой внебольничной пневмонии

Шаг	Введенные признаки	Лямбда Уилкса*							
		статистика	ст.св. 1	ст.св. 2	ст.св. 3	Точное значение F			
						статистика	ст.св. 1	ст.св. 2	знач.
1	SP-D	0,474	1	1	65	72,177	1	65	0,00
2	HIF-1 α	0,270	2	1	65	86,491	2	64	0,00
3	IL-10	0,224	3	1	65	72,665	3	63	0,00
4	ANG-2	0,186	4	1	65	67,912	4	62	0,00
5	IL-6	0,168	5	1	65	60,467	5	61	0,00

* На каждом шаге вводится переменная, минимизирующая общую статистику лямбда Уилкса.

Примечание: ст.св. — степень свободы.

анализа, при котором на каждом последующем шаге к ранее отобранному признаку добавлялся признак, наиболее улучшающий дискриминацию групп (табл. 2).

Повышенный сывороточный уровень SP-D в ранней острой фазе заболевания является специфическим индикатором повреждения легких, коррелируя с показателями тяжести ВП, включая искусственную вентиляцию легких, гипоксию, ОРДС и смертность [17–19]. Учитывая крайне низкую проницаемость SP-D для альвеолокапиллярной мембраны и его слабую экспрессию во внелегочных тканях, этот эффект связывают с повреждением альвеолярного эпителия вследствие воспаления [19, 20]. Недавние исследования пациентов с диагнозом тяжелой SARS-CoV-2-пневмонии подтвердили роль SP-D как прогностического маркера, позволяющего на ранней стадии дифференцировать пациентов по тяжести и исходу заболевания и определять персонализированные протоколы лечения [19, 21].

Определяющей чертой тяжелого течения ВП является системный низкий уровень кислорода (гипоксемия), о чем свидетельствуют значения p_aO_2 , измеренные при поступлении пациентов в ОРИТ (см. табл. 1). По общему мнению, основным регулятором клеточного ответа на дефицит кислорода считается активируемый гипоксией HIF-1 α , который стимулирует транскрипцию многочисленных генов, кодирующих белки, нацеленные на адаптацию к сниженной доступности кислорода. HIF-1 α играет важную роль в очаге воспаления, индуцируя выработку провоспалительных цитокинов иммунными клетками. Показано, что в легких пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2-пневмонии преобладают воспалительные M₁-макрофаги с повышенной экспрессией HIF-1 α и провоспалительных цитокинов, продукцией активных форм кислорода и азота, что ведет к деструктивному воспалению легочной ткани [22]. Относительно возможной роли HIF-1 α как раннего предиктора исхода тяжелого течения пневмонии в доступных источниках сведения отсутствуют.

В последние годы в связи со значительным ростом числа случаев тяжелой, часто фатальной, SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии большое внимание уделялось изучению предикторной роли цитокинов, секретируемых активированными моноцитами и макрофагами, — провоспалительного IL-6 и противовоспалительного IL-10. Преимуществом IL-6 является его немедленная реакция на инфекционный фактор, запускающая множественные иммунные реакции. В то время как особая функция IL-10 заключается в предотвращении чрезмерной воспалительной реакции, связанной с повреждением клеток и тканей, IL-6 непосредственно воздействует на сосудистые эндотелиальные клетки, активируя каскад свертывания крови [23]. Содержание IL-6 в крови, измеренное при поступлении в больницу тяжелых пациентов с пневмонией COVID-19, было значительно выше в группе с летальным исходом, чем у выздоровевших [24]. Высокие исходные уровни IL-6 у пациентов с тяжелой формой пневмонии COVID-19 были связаны с выраженным повреждением легких, выявляемым при компьютерной томографии, необходимостью искусственной вентиляции легких и гипоксемией [25]. Рассчитанные пороговые значения IL-6 позволили авторам дифференцировать пациентов по тяжести состояния и вероятности летального исхода. Так, концентрации IL-6 выше 83 пг/мл служили предиктором трехдневной смертности [25]. Значительные концентрации IL-10 в крови определялись в первый день госпитализации пациентов с тяжелой ВП, при этом уровни IL-10 статистически значимо различались между группами с высокой и низкой сатурацией [26]. Сочетание исходно высоких уровней IL-6 и IL-10 предсказывало высокую летальность у пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией [27, 28]. Применение методов искусственного интеллекта для стратификации пациентов с пневмонией COVID-19, находящихся в критическом и некротическом состоянии, показало, что сочетанное повышение уровней IL-10 и IL-6 является наиболее важным прогностическим индикатором тяжести заболевания и риска летальности [29].

Информация о статусе вазоконстрикторного ANG-2 как потенциального прогностического индикатора тяжести и исхода тяжелой формы пневмонии довольно скудна. Прямая зависимость между концентрацией ANG-2 в плазме крови и тяжестью пневмонии была обнаружена у нормотензивных пациентов с COVID-19 [30]. Высокое содержание ANG-2 определялось в крови пациентов, умерших от SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии, несмотря на высокую активность фермента ACE-2, конвертирующего его до ANG-(1-7), оказывающего сосудорасширяющее и противовоспалительное действие [31]. По мнению авторов, дисбаланс в системе ANG-2/ACE-2/ANG-(1-7) при тяжелой форме

SARS-CoV-2-пневмонии может отражать негативные эффекты ANG-2, связанные с его локальной гиперактивностью, способствовать прогрессированию воспалительных и тромботических процессов и указывать на фатальный исход заболевания [31].

Для отобранных наиболее информативных пяти признаков были рассчитаны коэффициенты и константы линейных дискриминантных функций модели прогнозирования летального исхода при тяжелой ВП (табл. 3).

При поступлении пациента в ОРИТ и определении сывороточных концентраций выявленных предикторных показателей решение по индивидуальному

Таблица 3

Коэффициенты и константы классифицирующих функций

Показатели	Исход	
	выжившие	умершие
ANG-2	0,009	0,016
HIF-1 α	6,210	11,746
IL-6	0,008	0,044
IL-10	0,087	-0,008
SP-D	0,657	1,238
Константа	-17,638	-44,425

Таблица 4

Линейные дискриминантные функции Фишера

ЛДФ1 (выжившие)	ЛДФ2 (умершие)
$(ANG-2) \times 0,009 + (HIF-1\alpha) \times 6,21 + (IL-6) \times 0,008 + (IL-10) \times 0,087 + (SP-D) \times 0,657 - 17,638$	$(ANG-2) \times 0,016 + (HIF-1\alpha) \times 11,746 + (IL-6) \times 0,044 + (IL-10) \times (-0,008) + (SP-D) \times 1,238 - 44,425$

Таблица 5

Результаты прогнозирования с использованием линейных классифицирующих функций модели прогнозирования летального исхода при тяжелой внебольничной пневмонии

Результаты классификации ^{a,c}					
		исход	предсказанная принадлежность к группе		всего, %
			выжившие	умершие	
Исходные	Количество	выжившие	45	0	45
		умершие	0	22	22
	%	выжившие	100,0	0	100,0
		умершие	0,0	100,0	100,0
Перекрестно проверено ^b	Количество	выжившие	45	1	46
		умершие	0	22	22
	%	выжившие	97,8	2,2	100,0
		умершие	0,0	100,0	100,0

Примечания: ^a 100,0% исходных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно; ^b При анализе перекрестная проверка производится только для этих наблюдений. При перекрестной проверке каждое наблюдение классифицируется с помощью функций, полученных из всех остальных наблюдений, кроме данного; ^c 98,5% перекрестно проверенных сгруппированных наблюдений классифицированы правильно.

прогнозу отнесения пациента к группе выживших или к группе с высоким риском летального исхода (умершие) принимается при сравнении рассчитанного для него значения линейной дискриминантной функции Фишера (ЛДФ). В соответствии с моделью прогноза пациента следует отнести к той группе, для которой значение ЛДФ окажется больше (табл. 4).

Результаты проверки правильности прогнозирования с помощью разработанной модели на обучающей выборке (исходные данные) и при контрольной проверке специальной процедурой несмещенной оценки (кросс-проверка) представлены в табл. 5. Результаты проверки работоспособности модели показали ее исключительно высокую надежность (100% точность прогнозирования по обучающей выборке и 98,5% при контрольной оценке), что позволяет рекомендовать ее к применению в клинической практике.

Заключение

При поступлении пациента с тяжелой формой ВП в отделение реанимации и интенсивной терапии определение сывороточных концентраций пяти биомаркеров (ангиотензин-превращающего фермента 2, гипоксия-индуцибельного фактора 1 α , интерлейкинов 6 и 10, сурфактант-ассоциированного протеина D) и использование модели линейного дискриминантного анализа позволяют с высокой точностью прогнозировать вероятность развития летального исхода. Предлагаемая модель прогноза, включающая пять факторов риска смертности от тяжелой ВП, может быть использована для дифференциации пациентов непосредственно при их госпитализации в ОРИТ с целью обоснованного определения дальнейшей лечебной тактики и предотвращения неблагоприятного исхода.

Список литературы

1. Ferreira-Coimbra J., Sarda C., Rello J. Burden of community-acquired pneumonia and unmet clinical needs. *Adv. Ther.* 2020; 37 (4): 1302–1318. doi: 10.1007/s12325-020-01248-7.
2. Anderson R., Feldman C. The global burden of community-acquired pneumonia in adults, encompassing invasive pneumococcal disease and the prevalence of its associated cardiovascular events, with a focus on pneumolysin and macrolide antibiotics in pathogenesis and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (13): 11038. doi: 10.3390/ijms241311038.
3. Cilloniz C., Dela Cruz C., Curioso W.H. et al. World pneumonia day 2023: the rising global threat of pneumonia and what we must do about it. *Eur. Respir. J.* 2023; 62 (5): 2301672. doi: 10.1183/13993003.01672-2023.
4. Niederman M.S., Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31 (166): 220123. doi: 10.1183/16000617.0123-2022.
5. Mo J., Ling S., Yang M., Qin H. Risk of acute respiratory distress syndrome in community-acquired pneumonia patients: Use of an artificial neural network model. *Emerg. Med. Int.* 2023; (2023): 2631779. doi: 10.1155/2023/2631779.
6. Huang Y., Liu A., Liang L. et al. Diagnostic value of blood parameters for community-acquired pneumonia. *Int Immunopharmacol.* 2018; 64: 10–15. doi: 10.1016/j.intimp.2018.08.022.
7. Karakioulaki M., Stolz D. Biomarkers in pneumonia — beyond procalcitonin. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (8): 2004. doi: 10.3390/ijms20082004.
8. Colak A., Yilmaz C., Toprak B., Aktoğu S. Procalcitonin and CRP as biomarkers in discrimination of community-acquired pneumonia and exacerbation of COPD. *J. Med. Biochem.* 2017; 36 (2): 122–126. doi: 10.1515/jomb-2017-0011.
9. Carbonell R., Moreno G., Martin-Loeches I. et al. The role of biomarkers in influenza and COVID-19 community-acquired pneumonia in adults. *Antibiotics (Basel)* 2023; 12 (1): 161. doi: 10.3390/antibiotics12010161.
10. Travlos A., Bakakos A., Vlachos K.F. et al. C-reactive protein as a predictor of survival and length of hospital stay in community-acquired pneumonia. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (10): 1710. doi: 10.3390/jpm12101710.
11. Morley D., Torres A., Cilloniz C., Martin-Loeches I. Predictors of treatment failure and clinical stability in patients with community acquired pneumonia. *Ann. Transl. Med.* 2017; 5 (22): 443. doi: 10.21037/atm.2017.06.54.
12. Duda I., Krzych Ł., Jędrzejowska-Szypulka H., Lewin-Kowalik J. Plasma matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 as prognostic biomarkers in critically ill patients. *Open Med. (Wars.)* 2020; 15 (1): 50–56. doi: 10.1515/med-2020-0008.
13. D'Avila-Mesquita C., Couto A.E.S., Campos L.C.B. et al. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 142: 112067. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112067.
14. Birnhuber A., Fließer E., Gorkiewicz G. et al. Between inflammation and thrombosis: endothelial cells in COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 58 (3): 2100377. doi: 10.1183/13993003.00377-2021.
15. Díaz-Troyano N., Gabriel-Medina P., Weber S. et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 as a prognostic biomarker for disease progression in patients infected with SARS-CoV-2. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12 (4): 886. doi: 10.3390/diagnostics12040886.
16. Gelzo M., Cacciapuoti S., Pinchera B. et al. Matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as biomarkers of severity in COVID-19 patients. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 1212. doi: 10.1038/s41598-021-04677-8.
17. Tong M., Xiong Y., Zhu C. et al. Serum surfactant protein D in COVID-19 is elevated and correlated with disease severity. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21 (1): 737. doi: 10.1186/s12879-021-06447-3.
18. Saleh N.Y., Ibrahim R.A.L., Saleh A.A. et al. Surfactant protein D: a predictor for severity of community acquired pneumonia in children. *Pediatr Res.* 2022; 91 (3): 665–671. doi: 10.1038/s41390-021-01492-9.
19. Salvioni L., Testa F., Sulejmani A. et al. Surfactant protein D (SP-D) as biomarker of SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chim. Acta.* 2022; 537: 140–145. doi: 10.1016/j.cca.2022.10.013.
20. Sorensen G.L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases. *Front Med. (Lausanne)* 2018; (5): 18. doi: 10.3389/fmed.2018.00018.
21. Takenaka H., Saito A., Kuronuma K. et al. The soluble lectin families as novel biomarkers for COVID-19 pneumonia. *In Vivo* 2023; 37 (4): 1721–1728. doi: 10.21873/invivo.13259.

22. *AbdelMassih A., Yacoub E., Husseiny R.J. et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF): The link between obesity and COVID-19. *Obes Med.* 2021; 22: 100317. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100317.
23. *Kang S., Kishimoto T.* Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms. *Exp. Mol. Med.* 2021; 53 (7): 1116–1123. doi: 10.1038/s12276-021-00649-0.
24. *Chen R., Sang L., Jiang M. et al.* Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 89–100. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.003.
25. *Sayah W., Berkane I., Guermache I. et al.* Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19. *Cytokine* 2021; (141): 155428. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155428.
26. *Kapanadze N., Pantsulaia I., Chkhaidze I.* Cytokines profile and its connection with disease severity in community acquired pediatric pneumonia. *Georgian Med. News* 2018; (284): 103–108.
27. *Han H., Ma Q., Li C. et al.* Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 1123–1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
28. *Jiménez-Gastélum G.R., Espinoza-Ortega A.M., Ramos-Payán R. et al.* More evidence of the link of interleukin-6 and interleukin-10 with critical COVID-19: a report in mexican parients. *Iran J. Immunol.* 2021; 18 (4): 331–337. doi: 10.22034/IJI.2021.89905.1978.
29. *Hong W., Zhou X., Jin S. et al.* A comparison of XGBoost, random forest, and nomograph for the prediction of disease severity in patients with COVID-19 pneumonia: implications of cytokine and immune cell profile. *Front Cell Infect. Microbiol.* 2022; (12): 819267. doi: 10.3389/fcimb.2022.819267.
30. *Wu Z., Hu R., Zhang C. et al.* Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit. Care.* 2020; 24 (1): 290. doi: 10.1186/s13054-020-03015-0.
31. *Amezcu-Guerra L.M., Del Valle L., González-Pacheco H. et al.* The prognostic importance of the angiotensin II/angiotensin-(1-7) ratio in patients with SARS-CoV-2 infection. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2022; (16): 17534666221122544. doi: 10.1177/17534666221122544.

Поступила в редакцию: 04.12.2023 г.

Сведения об авторах

Волчкова Елизавета Владимировна — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: elizavetavolch@mail.ru; ORCID 0000-0001-6712-5121;

Титова Ольга Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: titova-on@mail.ru; ORCID 0000-0003-4678-3904;

Кузубова Наталия Анатольевна — доктор медицинских наук, заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: kuzubova@mail.ru; ORCID 0000-0002-1166-9717;

Лебедева Елена Сергеевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: osmelena@mail.ru; ORCID 0000-0001-6887-0166;

Куликов Валерий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: vdkulikov@mail.ru; ORCID 0000-0002-1551-90380;

Александрович Юрий Станиславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: jalex1963@mail.ru; ORCID 0000-0002-2131-4813.