

© КОВАЛЕВА А. Я., НИКОЛАЕВ К. Ю., АГАМЯН Е. Р., ЛИФШИЦ Г. И.

УДК 616.24-002-078

DOI: 10.20333/25000136-2023-5-74-80

Роль прокальцитонина в диагностике и исходах пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией

А. Я. Ковалева¹, К. Ю. Николаев^{2,3}, Е. Р. Агамян³, Г. И. Лифшиц^{1,3}

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск 630090, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины - филиал Института Цитологии и Генетики СО РАН, Новосибирск 630089, Российская Федерация

³Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск 630090, Российская Федерация

Цель исследования. Определить роль прокальцитонина в диагностике и прогнозе у пациентов с внебольничной пневмонией при новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы. В исследование был включен 41 пациент, с внебольничной пневмонией и подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Всем пациентам было проведено клинико-инструментальное обследование, а также анализ уровня прокальцитонина тест-систем «БиоТест ПрокальцитонинТест РСТ».

Результаты. Высокие значения прокальцитонина ($\geq 0,5$ нг/мл) были определены у 20% пациентов с ковид-ассоциированной внебольничной пневмонией. Высокий уровень прокальцитонина был прямо ассоциирован с рядом клинических, лабораторных, инструментальных проявлений тяжелого течения заболевания: гидроторакс ($\chi^2=6,964$, $p=0,008$), обширный объем поражения легких ($>60\%$) по результатам КТ ($r=0,371$, $p=0,017$), нейтрофилез $\geq 5,5 \times 10^9/\text{л}$ ($r=0,344$, $p=0,028$), креатинин ($r=0,320$, $p=0,042$), КФК ($r=0,478$, $p=0,002$). По результатам многофакторного регрессионного анализа определено, что высокое значение прокальцитонина увеличивает риск наличия обширного поражения легких ($\geq 60\%$ по КТ) в 4 раза ($p=0,023$), риск повышения креатинина (≥ 119 мкмоль/л) - в 3 раза ($p=0,041$) и повышение длительности госпитализации (≥ 24 дней) - в 5 раз ($p=0,046$).

Заключение. Полученные данные подтверждают необходимость определения уровня прокальцитонина в крови в момент госпитализации у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией для назначения более эффективного лечения. Полуколичественный экспресс-тест позволяет делать это быстро при минимальных затратах.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, пневмония, прокальцитонин, бактериальная инфекция.

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

Для цитирования: Ковалева АЯ, Николаев КЮ, Агамян ЕР, Лифшиц ГИ. Роль прокальцитонина в диагностике и исходах пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2023;(5):74-80. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-74-80

Role of procalcitonin in diagnosis and prognosis of pneumonia caused by the new coronavirus infection 2019 (COVID-19)

A. Ya. Kovaleva¹, K. Yu. Nikolaev^{2,3}, E. R. Agamian³, G. I. Lifshits^{1,3}

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS, Novosibirsk 630090, Russian Federation

²Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk 630089, Russian Federation

³Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk 630090, Russian Federation

The aim of the research. To determine the role of procalcitonin in the diagnosis and prognosis of patients with pneumonia against the background of the new coronavirus infection.

Material and methods. The study included 41 patients with community-acquired pneumonia and confirmed new coronavirus infection COVID-19. All patients underwent clinical and instrumental examination, as well as procalcitonin level analysis using the "BioTest Procalcitonin Test PCT" testing system.

Results. High procalcitonin levels of ≥ 0.5 ng/ml were determined in 20% of patients with COVID-associated community-acquired pneumonia. A high level of procalcitonin was directly associated with a number of clinical, laboratory and instrumental parameters: hydrothorax ($\chi^2=6.964$, $p=0.008$), extensive lung damage ($>60\%$) CT results ($r=0.371$, $p=0.017$), neutrophilia $\geq 5.5 \times 10^9/\text{l}$ ($r=0.344$, $p=0.028$), creatinine ($r=0.320$, $p=0.042$), CPK ($r=0.478$, $p=0.002$). According to the results of multivariate regression analysis, it has been determined that a high value of procalcitonin increases the risk of extensive lung damage ($\geq 60\%$ on CT) by 4 times ($p=0.023$), the risk of increased creatinine (≥ 119 $\mu\text{mol/l}$) - by 3 times ($p=0.041$) and an increase in the duration of hospitalisation (≥ 24 days) by 5 times ($p=0.046$).

Conclusion. The data confirm the need to determine the level of procalcitonin in the blood at the time of hospitalisation in patients with COVID-associated pneumonia in order to prescribe a more effective treatment. A semi-quantitative rapid test makes it possible to do it quickly at a minimal cost.

Key words: coronavirus infection, pneumonia, procalcitonin, bacterial infection.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kovaleva AYa, Nikolaev KYu, Agamian ER, Lifshits GI. Role of procalcitonin in diagnosis and prognosis of pneumonia caused by the new coronavirus infection 2019 (COVID-19). *Siberian Medical Review*. 2023;(5):74-80. DOI: 10.20333/25000136-2023-5-74-80

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции стала серьезной проблемой для всего мира. Острый респираторный синдром, вызванный вирусом SARS-CoV-2, представляет собой крайне тяжелое заболевание со множеством осложнений и высокой вероятностью летального исхода. Существует ряд сведений, показавших пользу прокальцитонина в диагностике и прогнозе при новой коронавирусной инфекции [1, 2, 3].

Прокальцитонин (ПКТ) – гликопротеин, предшественник гормона кальцитонина, вырабатывается С-клетками щитовидной железы. При тяжелых инфекциях бактериальной, паразитарной или грибковой этиологии ПКТ значительно повышается (до 100 нг/мл) за счёт выработки вне щитовидной железы (в печени, почках, поджелудочной железе, легких, кишечнике). Хотя биологическое действие ПКТ в достаточной степени не изучено, его ассоциация с такими цитокинами, как TNF- α , IL-6 подтверждает, что он является одним из медиаторов воспаления. Однако при вирусных инфекциях повышения уровня ПКТ не наблюдается, это связывают с регулирующим действием интерферона-гамма [1].

Уровень ПКТ у здоровых людей очень низкий (0,05 нг / мл), при воспалении ПКТ продуцируется в основном двумя путями: прямой путь, индуцированный липополисахаридом или другим токсичным метаболитом микроба, и непрямой путь, индуцированный различными медиаторами воспаления, такими как IL-6, TNF- α и т. д. Во время сепсиса микробы и их антигены стимулируют множество противовоспалительных медиаторов, которые запускают иммунный ответ хозяина. Предшественники, активные формы и продукты распада этих медиаторов проникают в кровотоки. Предполагается, что бактериальные липополисахариды и цитокины, выделяемые при сепсисе, модулируют мононуклеарные клетки печени и периферической крови для выработки ПКТ. Микробная инфекция вызывает повышенную экспрессию гена CALC-1 с последующим высвобождением продукта ПКТ, что коррелирует с тяжестью заболевания и смертностью. ПКТ $\geq 0,1$ нг/мл предсказывает бактериальную пневмонию с 90% чувствительностью и 59% специфичностью, ПКТ ≥ 1 нг/мл показывает 43% чувствительность и 96% специфичность [3]. Также имеются сведения о том, что ПКТ $> 0,5$ нг/мл ассоциирован с более тяжелым течением заболевания, тогда как уровень лейкоцитов может оставаться в рамках референсных значений или быть снижен [4]. В эксперименте Linscheid и др. после добавления к культивированным клеткам ИЛ-1 повышается выработка ПКТ. После добавления к этим же клеткам интерферона-гамма ПКТ перестает синтезироваться [2].

ПКТ остается в пределах референсных значений при неосложненной коронавирусной инфекции, любое повышение говорит о присоединении бактериальной инфекции, что также помогает предсказать тяжесть течения заболевания [1, 5]. В мета-анализе Langford и др. среди пациентов с COVID-19, бактериальная коинфекция встречалась у 3,5% пациентов, вторичная - у 14,3%.

Чаще всего бактериальная инфекция встречается у тяжелых пациентов. При этом большинство пациентов с подтвержденным COVID-19 в стационаре получают антибактериальную терапию сразу же после госпитализации, без подтверждения наличия бактериальной коинфекции [3]. Нет однозначного ответа на вопрос, когда стоит прекращать дачу антибиотиков из-за таких факторов, как стойкий гиперовоспалительный статус, продолжающиеся или усиливающиеся инфильтраты в легких с необходимостью продолжения искусственной вентиляции легких, а также частично из-за отсутствия надежного индикатора успешности антибактериальной терапии [6]. Имеющиеся исследования предлагают следующую схему назначения антибиотиков: ПКТ 0,25–0,49 нг/мл – показано назначение антибиотика, ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл – настоятельно рекомендуется назначение антибиотика. ПКТ $< 0,1$ нг/мл – антибиотики строго не показаны, ПКТ 0,1–0,24 $\mu\text{g/L}$ – антибиотики не показаны [7]. Таким образом, анализ на прокальцитонин помогает принять решение о целесообразности назначения антибактериальной терапии и оценить её эффективность. Поиск биомаркеров, позволяющих сделать прогноз, выделить пациентов высокого риска и выбрать эффективную тактику лечения, является важной задачей и по сей день. Новый отечественный тест «БиоТест ПрокальцитонинТест РСТ», позволяющий провести полуколичественную оценку уровня прокальцитонина в течение 30 минут, ранее не оценивался в подобных исследованиях.

Материал и методы

Работа выполнена на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины, филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» в период с 2020 по 2022 гг. С 2021 по 2022 гг. проводился набор материала на клинической базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 11». В исследование был включен 41 пациент, с внебольничной пневмонией при установленной новой коронавирусной инфекции. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН. Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие. Средний возраст пациентов составил $64,2 \pm 14,9$ лет. В соответствии с показателями уровня прокальцитонина, пациенты были разделены на две группы: с нормальным показателем прокальцитонина ($< 0,5$ нг/мл) и с повышенным прокальцитонином ($\geq 0,5$ нг/мл).

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет;
2. Подтвержденная внебольничная пневмония (по данным МСКТ органов грудной клетки);
3. Лабораторно подтвержденная новая коронавирусная инфекция COVID-19;
4. Подписанное информированное добровольное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Беременность;
2. Наличие психических заболеваний;
3. Невозможность отследить прогноз пациента

при переводе в другое учреждение.

Дизайн исследования - обсервационное исследование по типу «серия случаев» (рис. 1).

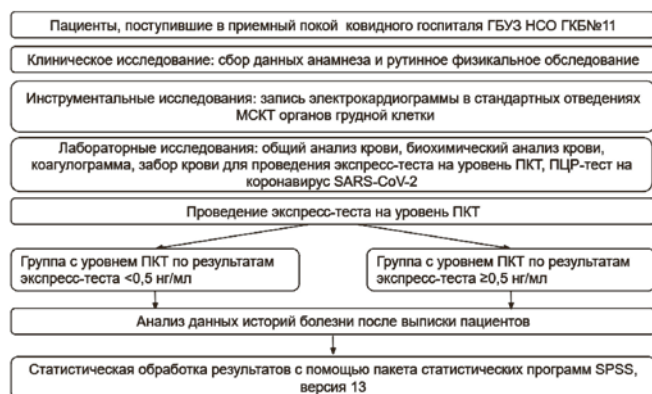


Рисунок 1. Дизайн исследования.

Figure 1. Study design.

У всех пациентов при поступлении была проведена оценка жалоб, собран полный медицинский, профессиональный и эпидемиологический анамнез, включая наличие ранее перенесенного COVID-19, данные о вакцинации от вируса SARS-CoV-2, контакты с больными с подозрением или лабораторно подтвержденным COVID-19, данные о недавних зарубежных поездках. В процедурном кабинете приемного покоя всем пациентам с подозрением на пневмонию проводился забор крови для общего анализа, биохимического анализа, анализа системы гемостаза, а также для проведения экспресс-теста на уровень прокальцитонина. Также пациентам проводился мазок из ротоносоглотки для ПЦР-теста на коронавирус SARS-CoV-2. Также всем пациентам с подозрением на пневмонию была проведена МСКТ ОГК, электрокардиография (ЭКГ) и пульсоксиметрия.

Все клинические, функционально-диагностические и лабораторные исследования проводились согласно стандартам оказания помощи по Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) версии 14 (27.12.2021).

Выявление РНК вируса SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) (качественный на тест-системе АО «Вектор-Бест» RT-PCR) использовался для верификации диагноза новой коронавирусной инфекции. Микробиологическое исследование на выявление других возбудителей внебольничной пневмонии не проводилось.

Анализ уровня прокальцитонина в цельной венозной крови с помощью тест-систем «БиоТест ПрокальцитонинТест РСТ». Уровень прокальцитонина: <0.5 мкг/л – низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода; ≥0.5 мкг/л – пациенты с высоким риском, вероятно бактериальная коинфекция.

Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки на аппарате Philips Ingenuity CT64 (Россия). Основными КТ признаками двусторонней полисегментарной пневмонии вирусной этиологии являются участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», на фоне интерстициальных изменений в виде утолщения междольковых перегородок и формирования линейных фиброзных тяжей, а также участки консолидации легочной ткани без четких контуров.

Запись электрокардиограммы (ЭКГ) проводилась в стандартных отделениях электрокардиографом Cardiovit AT-2, Schiller AG (Швейцария) для оценки электромеханической деятельности сердца.

Сатурация крови определялась пульсоксиметром «МАР-02-КАРДЕКС» (Россия). Пульсоксиметрия применялась в качестве критерия оценки степени тканевой гипоксии у больных пневмонией.

Материал и методы

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета статистических программ SPSS, версия 13. Нормальность распределения количественных признаков определялась методом Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении двух нормально распределённых выборок использовался t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля. Связи между признаками оценивались путём вычисления коэффициента корреляции Спирмана (r). При оценке качественных признаков использовался критерий χ^2 . Кроме того, проведен многофакторный анализ с помощью бинарной логистической регрессии. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 41 пациент, госпитализированные в терапевтический стационар с внебольничной пневмонией и подтвержденной с помощью ПЦР-теста новой коронавирусной инфекцией. Госпитализация пациентов в среднем происходила на 5-7 сутки от начала первых симптомов заболевания. Медиана объема поражения легких по данным КТ составила 25% (Me=25[25%=20;75%=60]), также у большинства пациентов наблюдалась субфебрильная температура, сниженная сатурация. Выше референсных значений оказались медианы таких показателей, как СРБ, ферритин, глюкоза венозной крови, СОЭ, количество нейтрофилов. Основные МСКТ признаки, определяющиеся у пациентов: участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», на фоне интерстициальных изменений в виде утолщения междольковых перегородок и формирования линейных фиброзных тяжей, а также участки консолидации легочной ткани без четких контуров. Также по данным МСКТ ОГК были определены: обширный объем поражения легких (ООПЛ) и наличие

осложнения – гидроторакс (табл. 1). За большой объемом поражения легких было принято значение $\geq 60\%$ по данным МСКТ ОГК.

Уровень ПКТ в пределах референсных значений ($<0,5$ нг/мл) выявлен у 80% пациентов с внебольничной пневмонией при новой коронавирусной инфекции COVID-19 (табл. 2).

Оценка ассоциации клинико-лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции COVID-19 со значениями полуколичественного экспресс-теста на прокальцитонин.

Определена статистически значимая связь уровня ПКТ с осложнением в виде гидроторакса. Уровень ПКТ был выше референсных значений (>2 нг/мл) у 50% пациентов с пневмонией, осложненной гидротораксом ($\chi^2=6,964, p=0,008$). Повышенный уровень ПКТ ($\geq 0,5$ нг/мл) наблюдался у 41,7% пациентов с обширным объемом поражения легких (ООПЛ) ($\chi^2=5,302, p=0,021$). За большой объем поражения легких было принято значение $\geq 60\%$ по данным МСКТ ОГК. Кроме того, в соответствии со значениями 25-го и 75-го перцентилей, установлены высокие уровни для следующих переменных:

- высокий фибриноген (≥ 6 г/л)
- высокая КФК (≥ 123 ед/л)
- высокий ферритин (≥ 668 мкг/л)
- высокая СОЭ (≥ 42 мм/ч)
- высокие лейкоциты ($\geq 11 \cdot 10^9/л$)
- низкие лимфоциты ($\leq 0,6 \cdot 10^9/л$)
- высокие нейтрофилы ($\geq 10 \cdot 10^9/л$)
- высокие СРБ (≥ 90 мг/л)
- высокий креатинин (≥ 119 мкмоль/л)
- обширный объем поражения легких ($\geq 60\%$ по данным КТ)
- длительный период госпитализации (≥ 24 дней)

Статистически значимые корреляции были определены между уровнем ПКТ и значениями креатинина, КФК, обширным объемом поражения легких ($>60\%$ по данным КТ), нейтрофилезом ($>5,5 \cdot 10^9/л$). Кроме того, была обнаружена ассоциация ООПЛ с уровнем АЛТ ($r=0,406, p=0,008$) (табл. 3).

Определение связей прокальцитонина с показателями тяжести новой коронавирусной инфекции при помощи многофакторного регрессионного анализа

В качестве маркера тяжести пневмонии при новой коронавирусной инфекции принят показатель ООПЛ (зависимая переменная). Как независимые перемен-

Таблица 1

Данные мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК)

Table 1

Multi-slice spiral computed tomography (MSCT) of the chest

	Гидроторакс	Обширный объем поражения легких
Кол-во пациентов, n	5	3

Таблица 2

Уровень ПКТ у пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией

Table 2

PCT level in patients with COVID-associated pneumonia

Уровень прокальцитонина по результатам полуколичественного теста (нг/мл)	Количество пациентов, n
≥ 2	4
$\geq 0,5$	4
$<0,5$	33

Таблица 3

Корреляционные пары ПКТ со специально закодированными переменными

Table 3

Correlation pairs of PCT with specially coded variables

		выс_фибриноген	выс_кфк	выс_ферритин	выс_соэ	выс_срб	ООПЛ	выс_креат	Госп	Нейтрофилез
ПКТ	R	-0,161	0,478†	0,065	-0,020	-0,122	0,371*	0,320*	0,256	0,344*
	P	0,315	0,002	0,685	0,900	0,449	0,017	0,042	0,106	0,028
ПКТ_бинарный	R	-0,162	0,460†	0,046	-0,159	0,007	0,360*	0,150	0,119	0,334*
	P	0,312	0,002	0,777	0,320	0,965	0,021	0,348	0,460	0,033

Примечание: * значимая корреляция $p < 0,05$; † значимая корреляция $p < 0,01$

* correlation $p < 0,05$; † correlation $p < 0,01$

ООПЛ - обширный объем поражения легких; ПКТ – прокальцитонин

Note: * significant correlation at $p < 0.05$; † significant correlation at $p < 0.01$

* ООПЛ (ELD) – extensive lung damage; ПКТ (PCT) – procalcitonin

ные в многофакторный анализ включены: ПКТ, возраст, пол. Бинарная регрессионная модель корректно сгруппировала 73,2% рассматриваемых случаев. Ассоциации зависимой переменной с независимыми показателями представлены в табл. 4.

По результатам многофакторного бинарного регрессионного анализа выявлено, что повышение уровня ПКТ увеличивает вероятность обширного объема поражения легких (>60% по КТ) в 4 раза независимо от пола и возраста пациентов.

Также в качестве маркера органного поражения при новой коронавирусной инфекции исследовался креатинин ≥ 119 мкмоль/л (зависимая переменная). Как независимые переменные в многофакторный анализ включены: ПКТ, возраст, пол. Бинарная регрессионная модель корректно сгруппировала 78% рассматриваемых случаев. Ассоциации зависимой

переменной с независимыми показателями представлены в табл. 5.

Было выявлено повышение прокальцитонина по результатам экспресс-теста вне зависимости от пола и возраста прямо ассоциировано с высоким креатинином.

Методом бинарной логистической регрессии исследовалась связь длительной госпитализации (зависимая переменная) и высокого уровня ПКТ пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции при повышенных значениях глюкозы и мочевины. Как независимые переменные в многофакторный анализ включены: ПКТ, возраст, глюкоза, мочевина. Бинарная регрессионная модель корректно сгруппировала 85,4% рассматриваемых случаев. Ассоциации зависимой переменной с независимыми показателями представлены в табл. 6.

Таблица 4

Ассоциации ПКТ и обширный объем поражения легких

Table 4

Associations between PCT and extensive lung damage

	B	S.E.	p	Exp (B)	95% дов. интервал для Exp(B)	
					Нижняя	Верхняя
ПКТ	1,394	0,614	0,023	4,031	1,209	13,441
Возраст	-0,049	0,029	0,088	0,052	0,899	1,007
Пол	-0,584	0,796	0,463	0,558	0,117	2,654
Константа	1,193	1,981	0,547	3,397		

Примечание: ПКТ – прокальцитонин.

Note: ПКТ (PCT) – procalcitonin.

Таблица 5

Ассоциации ПКТ и уровня креатинина

Table 5

Associations between PCT and creatinine levels

	B	S.E.	p	Exp (B)	95% дов. интервал для Exp(B)	
					Нижняя	Верхняя
ПКТ	1,163	0,569	0,041	3,199	1,049	9,756
Возраст	-0,021	0,028	0,449	0,979	0,927	1,034
Пол	-0,735	0,816	0,368	0,479	0,097	2,375
Константа	-0,281	1,988	0,888	0,755		

Примечание: ПКТ – прокальцитонин.

Note: ПКТ (PCT) – procalcitonin.

Таблица 6

Ассоциации длительной госпитализации и биохимических показателей

Table 6

Associations between long-term hospitalisation and biochemical parameters

	B	S.E.	p	Exp (B)	95% дов. интервал для Exp(B)	
					Нижняя	Верхняя
ПКТ	1,732	0,867	0,046	5,652	1,033	30,924
Возраст	0,053	0,044	0,231	1,055	0,967	1,151
Глюкоза	0,662	0,268	0,014	1,939	1,146	3,280
Мочевина	0,262	0,101	0,010	1,300	1,066	1,586
Константа	-14,706	5,540	0,008	<0,001		

Примечание: ПКТ – прокальцитонин.

Note: ПКТ (PCT) – procalcitonin.

По результатам многофакторного бинарного регрессионного анализа выявлено, при высоком уровне прокальцитонина риск длительной госпитализации (≥ 24 дней) повышался в 5 раз независимо от возраста. Значимыми для данной переменной оказались показатели глюкозы и мочевины.

Результаты и обсуждение

Ранее проводились единичные небольшие исследования по определению уровня ПКТ при COVID-19 [6, 8, 9]. Так в исследовании, проведенном в Ухане, выявлена прямая связь высокого уровня прокальцитонина с летальным исходом заболевания при анализе случаев COVID-19 [9]. В ранее проведенных исследованиях критериями тяжести течения заболевания были: частота дыхательных движений, сатурация, парциальное давление кислорода, количество лейкоцитов, шок и полиорганная недостаточность [6, 9]. Мы обнаружили ассоциацию уровня прокальцитонина с такими показателями, как обширный объем поражения легких по данным КТ, высокий креатинин, длительный срок госпитализации. Нами определено, что повышенный уровень при новой коронавирусной инфекции прямо ассоциирован с одним из осложнений ковид-ассоциированной пневмонии (гидротораксом). Кроме того, повышение уровня ПКТ увеличивало вероятность развития большого объема поражения легких ($>60\%$) в 4 раза. Как указывалось выше, повышение ПКТ в таких случаях связано с присоединением бактериальной коинфекции.

Обнаруженная корреляция уровня креатинина с уровнем прокальцитонина, указывает на почечное повреждение при тяжелом течении ковид-ассоциированной пневмонии с присоединением бактериальной инфекции. Ранее были получены данные об остром почечном повреждении у 25% пациентов с тяжелым течением COVID-19, особенно при наличии коморбидной патологии [10]. Патогенетический механизм повреждения почек включает в себя прямое повреждение клеток с рецепторами к АПФ-2 вирусом SARS-Cov-2, дисбаланс ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы, синдром системного воспалительного ответа, тромботические события в сосудах почек, а также гипотонию, применение нефротоксичных препаратов, сепсис.

В доступной нам литературе нет сведений об обнаруженной нами ассоциации высоких показателей ПКТ, глюкозы и мочевины с длительным периодом госпитализации пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Обнаруженная корреляция вероятно связана с почечным повреждением, тяжелым течением заболевания у пациентов с такой коморбидной патологией, как СД 2 типа, хроническая болезнь почек, а также большой вероятностью развития стероидного СД на фоне терапии глюкокортикостероидами, нефротоксичным действием антибиотиков. Хроническое воспаление, повышенная свертываемость крови, нарушение иммунного ответа и потенциальное прямое повреждение поджелудочной железы SARS-CoV-2 могут быть

одними из основных механизмов связи между диабетом и COVID-19 [11]. Было выявлено повышение КФК в группе пациентов с обширным поражением легких, предположительно вызванное усилением работы дыхательной мускулатуры [12, 13, 14, 15].

Таким образом, высокий уровень прокальцитонина по данным экспресс-теста обнаруживается у 20% пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции. Повышенный ПКТ ассоциирован с рядом клинико-лабораторных и инструментальных показателей тяжести заболевания. С помощью многофакторного анализа установлено, что высокий ПКТ увеличивает риск наличия обширного поражения легких в 4 раза, риск повышения креатинина (маркера почечного повреждения) в 3 раза, длительной госпитализации в 5 раз.

Заключение

1. Высокие значения прокальцитонина ($\geq 0,5$ нг/мл) определены у 20% пациентов с ковид-ассоциированной внебольничной пневмонией.

2. Высокий уровень прокальцитонина ($\geq 0,5$ нг/мл) у пациентов с пневмонией при новой коронавирусной инфекции прямо ассоциирован с рядом клинических, лабораторных, инструментальных проявлениями тяжелого течения заболевания: гидроторакс ($\chi^2=6,964$, $p=0,008$), обширный объем поражения легких ($>60\%$) по результатам КТ ($r=0,371$, $p=0,017$), нейтрофилез $\geq 5,5 \times 10^9/\text{л}$ ($r=0,344$, $p=0,028$), креатинин ($r=0,320$, $p=0,042$), КФК ($r=0,478$, $p=0,002$).

3. По результатам многофакторного регрессионного анализа определено, что высокий ПКТ увеличивает риск наличия обширного поражения легких ($\geq 60\%$ по КТ) в 4 раза ($p=0,023$), риск высокого креатинина (≥ 119 мкмоль/л) - в 3 раза ($p=0,041$), длительной госпитализации (≥ 24 дней) - в 5 раз ($p=0,046$).

Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы ИХБФМ СО РАН «Фундаментальные основы здоровьесбережения» № 121031300045-2 и бюджетной темы НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

Литература / References

1. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozbun T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(6):389-399. DOI: 10.1080/10408363.2020.1770685
2. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2020;(505):190-191. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.004
3. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clini-*

cal Microbiology And Infectious Diseases. 2020;26(12):1622-1629. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.016

4. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, Jiang C, Zhou Y, Liu S, Ye C, Zhang P, Xing Y, Guo H, Tang W. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infectiology*. 2020;81(2):e16-e25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021

5. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):568-576. DOI: 10.1002/jmv.25748

6. Heesom L, Rehnberg L, Nasim-Mohi M, Jackson AIR, Celinski M, Dushianthan A, Cook P, Rivinberg W, Saeed K. Procalcitonin as an antibiotic stewardship tool in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2020;(22):782-784. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.07.017

7. Covington EW, Roberts MZ, Dong J. Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature. *Pharmacotherapy*. 2018;38(5):569-581. DOI: 10.1002/phar.2112

8. Waris A, Din M, Iqbal N, Yar L, Khalid A, Nawaz M, Baset A, Ali M. Evaluation of serum procalcitonin level as a biomarker for disease severity in COVID-19 patients. *New Microbes And New Infections*. 2021; (43):100922. DOI: 10.1016/j.nmni.2021.100922

9. Han J, Gatheral T, Williams C. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clinical Medicine (London, England)*. 2020;20(3):e47. DOI: 10.7861/clinmed.Let.20.3.3

10. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(7):1339-1348. DOI: 10.1007/s00134-020-06153-9

11. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research And Clinical Practice*. 2020;(162):108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142

12. Dupuy O, Douzi W, Theurot D, Bosquet L, Dugué B. An Evidence-Based Approach for Choosing Post-exercise Recovery Techniques to Reduce Markers of Muscle Damage, Soreness, Fatigue, and Inflammation: A Systematic Review With Meta-Analysis. *Frontiers In Physiology*. 2018;(26):9:403. DOI: 10.3389/fphys.2018.00403

13. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, Ceirano A, Espi-

nosa F, Saavedra E, Sanguine V, Tassara A, Cid C, Catalano HN, Agarwal A, Foroutan F, Rada G. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *Public Library Of Science One*. 2020; 17;15(11):e0241955. DOI: 10.1371/journal.pone.0241955

14. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *The Journal of Gene Medicine*. 2021;23(2):e3303. DOI: 10.1002/jgm.3303

15. Ahmadi S, Bazargan M, Elahi R, Esmaeilzadeh A. Immune evasion of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2); molecular approaches. *Molecular Immunology*. 2022;(24):156:10-19. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.11.020

Сведения об авторах

Ковалева Анна Ярославовна, врач-кардиолог, младший научный сотрудник, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект ак. Лаврентьева, 8; e-mail: a.kovaleva@inbox.ru; тел: +7(913)9101477, <https://orcid.org/0000-0002-7041-5071>

Николаев Константин Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, филиал Института Цитологии и Генетики СО РАН; адрес: Российская Федерация, 630089, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1; e-mail: nikolaevky@yandex.ru; тел: +7(913)9294443, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>

Агамян Екатерина Рубеновна, студентка 6 курса медицинского факультета, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1; e-mail: e.agamian@g.ngs.ru; тел: +7(913)9231718

Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией персонализированной медицины, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН; адрес: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект ак. Лаврентьева, 8; e-mail: gl62@mail.ru; тел: +7(913)9071619, <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

Author information

Anna Ya. Kovaleva, cardiologist, junior researcher of the laboratory of personalized medicine, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS; Address: 8, ac. Lavrentiev, Novosibirsk, Russian Federation 630090; e-mail: a.kovaleva@inbox.ru; Phone: +7(913)9101477, <https://orcid.org/0000-0002-7041-5071>

Konstantin Yu. Nikolaev, Dr. Med. Sci., Professor, head of the laboratory of emergency therapy, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - Branch of the Institute of Cytology and Genetics Institute, SB RAS; Address: 175/1 st. B. Bogatkova, Novosibirsk, Russian Federation 630089; e-mail: nikolaevky@yandex.ru; Phone: +7(913)9294443, <https://orcid.org/0000-0003-4601-6203>

Ekaterina R. Agamian, student of the Medical Faculty, Novosibirsk National Research State University; Address: 1 st. Pirogova, Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(913)9231718; e-mail: e.agamian@g.ngs.ru

Galina I. Lifshits, Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, SB RAS; Address: 8, ac. Lavrentiev, Novosibirsk, Russian Federation 630090; Phone: +7(913)9071619; e-mail: gl62@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

Дата поступления: 21.03.2023
Дата рецензирования: 23.08.2023
Принято к публикации: 28.09.2023

Received 21 March 2023
Revision Received 23 August 2023
Accepted 28 September 2023