

Определение активности хитотриозидазы для прогнозирования неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Е.С. Щелкановцева^{✉1}, О.Ю. Миронова¹, К.А. Соловьев¹, Е.А. Берестова¹, А.А. Балахонов¹, И.О. Нагорнов², В.В. Фомин¹, А.С. Панферов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Выявление ранних предикторов неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции необходимо для оптимизации алгоритмов ведения пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19.

Цель. Изучить роль хитотриозидазы (ХТЗ) как маркера неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции у госпитализированных больных.

Материалы и методы. В проспективное одноцентровое наблюдательное исследование включены 347 человек, госпитализированных в университетскую клинику с диагнозом новой коронавирусной инфекции. В день госпитализации в дополнение к стандартному обследованию (общий анализ крови, С-реактивный белок, ферритин, креатинин, международное нормализованное отношение и др.) пациентам определялась активность ХТЗ в периферической крови. Конечными точками в исследовании были смерть от любых причин и потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и/или неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ). Работа одобрена локальным этическим комитетом и зарегистрирована в системе Clinical Trial Registry под номером: NCT04752085.

Результаты. Из 347 пациентов, включенных в исследование (средний возраст 66 лет, 182 – 52,5% – женщины), за период госпитализации скончались 30 (8,6%) человек, ИВЛ/НИВЛ проводилась в 39 (11,2%) случаях. Наряду с возрастом старше 65 лет (отношение шансов – ОШ 10,81, 95% доверительный интервал – ДИ 2,64–44,22) и отношением нейтрофилов к лимфоцитам более 7 (ОШ 15,89, 95% ДИ 3,09–81,65) повышение уровня ХТЗ выше 170 нг/ч/мл (ОШ 4,23, 95% ДИ 1,45–12,35) независимо ассоциировано с повышением риска смерти в период госпитализации. В отношении перехода на ИВЛ/НИВЛ независимыми предикторами явились повышение отношения нейтрофилов к лимфоцитам более 5,6 (ОШ 11,22, 95% ДИ 2,37–53,1) и активности ХТЗ выше 151 нг/ч/мл (ОШ 3,17, 95% ДИ 1,31–7,67).

Выводы. Повышение уровня ХТЗ в периферической крови выше 151 нг/ч/мл может рассматриваться в качестве предиктора тяжелого течения и плохого прогноза новой коронавирусной инфекции у госпитализированных пациентов.

Ключевые слова: хитотриозидаса, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, биомаркеры, летальность, прогноз, CH13L1, хитиназы, ИВЛ, SARS-CoV-2

Для цитирования: Щелкановцева Е.С., Миронова О.Ю., Соловьев К.А., Берестова Е.А., Балахонов А.А., Нагорнов И.О., Фомин В.В., Панферов А.С. Определение активности хитотриозидазы для прогнозирования неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Consilium Medicum. 2023;25(3):163–167. DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202093

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Щелкановцева Екатерина Сергеевна – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: mar-shhelkanovceva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9098-4098

Миронова Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-5820-1759

Соловьев Кирилл Александрович – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: solovev_k_a@student.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2062-2232

Берестова Елизавета Алексеевна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). E-mail: e-berestova@list.ru; ORCID: 0000-0002-0908-8040

Балахонов Александр Алексеевич – аспирант каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-1166-9856

Нагорнов Илья Олегович – врач – лабораторный генетик ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова». ORCID: 0000-0001-9368-1594

Фомин Виктор Викторович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Панферов Александр Сергеевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID: 0000-0002-4324-7615

[✉]Ekaterina S. Schelkanovtseva – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: mar-shhelkanovceva@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9098-4098

Olga Iu. Mironova – D. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-5820-1759

Kirill A. Solovlev – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: solovev_k_a@student.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-2062-2232

Elizaveta A. Berestova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: e-berestova@list.ru; ORCID: 0000-0002-0908-8040

Alexander A. Balakhonov – Graduate Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-1166-9856

Ilya O. Nagornov – laboratory geneticist, Bochkov Research Centre for Medical Genetics. ORCID: 0000-0001-9368-1594

Victor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Alexandr S. Panferov – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-4324-7615

Chitotriosidase activity in prediction of poor prognosis in COVID-19 hospitalized patients

Ekaterina S. Schelkanovtseva^{✉1}, Olga Iu. Mironova¹, Kirill A. Solovlev¹, Elizaveta A. Berestova¹, Alexander A. Balakhonov¹, Ilya O. Nagornov², Victor V. Fomin¹, Alexandr S. Panferov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Bochkov Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russia

Abstract

Background. The identification of early predictors of poor outcomes of new coronavirus infection is necessary for optimizing patient management algorithms for hospitalized patients with COVID-19.

Aim. To study the role of chitotriosidase activity as a marker of unfavorable outcomes in COVID-19 hospitalized patients.

Materials and methods. The prospective observational single-center study included 347 patients with COVID-19 hospitalized in university clinic. In addition to the standard laboratory analysis (complete blood count, C-reactive protein, ferritin, creatinine, international normalized ratio, etc.) the blood serum chitotriosidase activity was determined at all the patients on admission. Primary endpoints were mortality from all causes and performing invasive ventilation (IV) and/or non-invasive ventilation (NIV). This study was approved by the Local Ethics Committee №12-21 (Clinical Trial Registry: NCT04752085). **Results.** A total of 347 patients were enrolled in this study (average age 66 years, females 182 – 52.5%), 30 patients (8.6%) died during the hospitalization, 39 (11.2%) performed IV or NIV. Along with age more than 65 (odds ratio – OR 10.81, 95% confidence interval – CI 2.64–44.22) and Neutrophil-Lymphocyte Ratio higher than 7 (OR 15.89, 95% CI 3.09–81.65) chitotriosidase activity higher than 170 ng/hr/ml (OR 4.23, 95% CI 1.45–12.35) were independent predictors of mortality during hospitalization. Neutrophil-Lymphocyte Ratio higher than 5.6 (OR 11.22, 95% CI 2.37–53.1) and chitotriosidase activity higher than 151 ng/hr/ml (OR 3.17, 95% CI 1.31–7.67) have been evaluated as predictors of performing IV/NIV.

Conclusion. Chitotriosidase level more than 151 nmol/h/mL could be considered as an early predictor of severity and poor prognosis in hospitalized patients with COVID-19.

Keywords: chitotriosidase, coronavirus, COVID-19, biomarkers, mortality, prognosis, CHI3L1, chitinases, lung ventilation, SARS-CoV-2

For citation: Schelkanovtseva ES, Mironova Olu, Solovlev KA, Berestova EA, Balakhonov AA, Nagornov IO, Fomin VV, Panferov AS. Chitotriosidase activity in prediction of poor prognosis in COVID-19 hospitalized patients. *Consilium Medicum*. 2023;25(3):163–167.

DOI: 10.26442/20751753.2023.3.202093

Введение

Коронавирусная инфекция (COVID-19) оказывает значительное влияние на систему здравоохранения и ее финансирование в глобальном масштабе. Согласно отчетам Правительства Российской Федерации только в начале 2020 г. общий объем трат в данной области составил примерно 170 млрд руб. Улучшение методов прогнозирования течения заболевания, выделение на ранних этапах пациентов с очень высоким риском тяжелого течения или неблагоприятного исхода способствуют оптимизации лечения, а также грамотному распределению ресурсов, что имеет очень важное значение в новых экономических условиях. COVID-19 представляет собой респираторную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2 [1]. Быстрая передача вируса от человека к человеку, отсутствие вакцинации, недостаточное количество знаний о болезни и методах ее лечения привели к пандемии новой коронавирусной инфекции, несмотря на все принимаемые меры. Заболевание продолжает распространяться по сей день, однако эффективные и точные биомаркеры, отвечающие за прогноз заболевания, отсутствуют, что усложняет маршрутизацию пациентов и рациональное лечение, особенно в случае тяжелого течения болезни. Развитие часто неконтролируемой и потенциально фатальной системной воспалительной реакции является одним из неблагоприятных вариантов развития болезни. Существенную роль в патогенезе этой реакции играет активация макрофагов и нейтрофилов в ответ на различные провоспалительные сигналы. Одним из многочисленных маркеров активации макрофагов служит хитотриозидаза (ХТЗ) [2, 3]. Мы решили изучить прогностическое значение повышения активности этого фермента в отношении течения COVID-19 у госпитализированных пациентов.

Цель исследования – оценить прогностическое значение определения активности ХТЗ у пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции.

Материалы и методы

Перспективное одноцентровое когортное наблюдательное исследование в университетской клинике проведено

в период с 01.11.2020 по 01.02.2021. Среди пациентов, которых госпитализировали в указанный промежуток времени, случайным образом отбирались больные, которым предлагалось участие в исследовании, что подтверждалось подписанием добровольного информированного согласия. Критерием включения являлась установка диагноза новой коронавирусной инфекции согласно действовавшим на тот момент национальным клиническим рекомендациям [4]. В исследование не включались пациенты, ранее проходившие лечение по поводу COVID-19 в других стационарах, а в дальнейшем из исследования были исключены больные, переведенные в другие стационары или преждевременно завершившие курс лечения. В день госпитализации всем включенным в исследование больным в дополнение к стандартному обследованию, которое включало в себя общий анализ крови (количество лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам – NLR, гемоглобин, количество тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок – СРБ, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, ферритин, D-димер, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время), определялась активность ХТЗ в плазме крови. Диагностика и лечение пациентов осуществлялись согласно действовавшим на тот момент временным методическим рекомендациям. Первичная конечная точка – смерть от любых причин в период госпитализации. Вторичная конечная точка – потребность в проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ)/неинвазивной ИВЛ (НИВЛ) – СРАР-терапии (CPAP – Constant Positive Airway Pressure).

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Исследование зарегистрировано в Clinical Trial Registry под номером: NCT04752085 №22-21.

Статистическая обработка данных проводилась в программах Statistica и SPSS. На первом этапе работы сравнивались данные для групп, достигших и не достигших конечных точек. Среди параметров, достоверно различавшихся между подгруппами, были отобраны потенциальные предикторы неблагоприятных исходов. С помощью

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19

Характеристики (при поступлении)	Все (n=347)
Женский пол, абс. (%)	182 (52,45)
Возраст, лет	66,0 [56; 75]
Индекс массы тела, кг/м ²	28,52 [25,6; 32,25]
День болезни	7 [5; 10]
NEWS, баллы	4,0 [2; 5]
Стадия КТ 3–4, абс. (%)	54 (15,56)
ГИБТ, абс. (%)	138 (39,77)
АГ, абс. (%)	224 (64,55)
Сахарный диабет, абс. (%)	60 (17,29)
Бронхиальная астма, абс. (%)	21 (6,05)
Онкологические заболевания, абс. (%)	21 (6,05)
ХИГМ, абс. (%)	16 (4,61)
ИБС, абс. (%)	40 (11,53)

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 данные выражены в процентах или медиане [межквартильный размах]; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

ROC-анализа по максимально возможной площади под кривой (AUC) определялись оптимальные пороговые значения этих показателей. После этого вычисляли отношение шансов (ОШ) для достижения выбранных конечных точек. Предикторы достижения конечных точек, для которых 95% доверительный интервал (ДИ) не включал 1, были включены в многомерную логистическую регрессию, по результатам которой выявлены независимые предикторы неблагоприятных исходов.

Результаты

В исследование включены 347 пациентов, из которых во время госпитализации умерли 30 (8,6%), проведение ИВЛ/НИВЛ потребовалось 39 (11,2%) больным.

Основные характеристики пациентов при поступлении представлены в табл. 1. При анализе подгрупп по конеч-

ным точкам оказалось, что умершие пациенты были старше и чаще страдали ишемической болезнью сердца (ИБС) и головного мозга, при поступлении их состояние было тяжелее, отмечался больший объем поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ). Пациенты, которым потребовалась ИВЛ/НИВЛ, также были старше, чаще страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия – АГ, ИБС, хроническая ишемия головного мозга – ХИГМ) и другими заболеваниями, имели больше баллов при оценке тяжести состояния по шкале NEWS, больший объем поражения легких (табл. 2). После определения пороговых значений потенциальных лабораторных предикторов неблагоприятного течения COVID-19 рассчитаны ОШ для каждого из них и затем проведена многомерная логистическая регрессия. Результаты пошаговой логистической регрессии приведены в табл. 3.

По результатам пошаговой логистической регрессии оказалось, что риску перехода на ИВЛ/НИВЛ подвержены пациенты с уровнем NLR>5,6 или ХТЗ>151 нмоль/мл/ч, при этом риск смерти повышен у пациентов старше 65 лет, у которых NLR больше 7 или активность ХТЗ превышает 170 нмоль/мл/ч.

Обсуждение

В настоящее время роль биомаркеров в определении прогноза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией до конца не изучена. Отсутствие эталонных стандартов в работе врачей приводит к нерациональному распределению больничных ресурсов, дезорганизации помощи в оказании медицинской помощи, поэтому поиски эффективного раннего лабораторного биомаркера, отвечающего за прогноз заболевания, продолжаются. Одним из направлений этого поиска является протеомный анализ. На первом этапе исследования Y. Kimura и соавт. [5] набрано 10 человек с тяжелым течением коронавирусной инфекции: 5 из них с благоприятным исходом, 5 с неблагоприятным (смерть,

Таблица 2. Сравнительные характеристики групп: выжившие/умершие и переведенные/не переведенные на ИВЛ/НИВЛ

Характеристики	Выжившие (n=317)	Умершие (n=30)	p	ИВЛ/НИВЛ не требуется (n=308)	ИВЛ/НИВЛ требуется (n=39)	p
Женский пол, абс. (%)	169 (53,3)	13 (43,3)	0,296	164 (53,2)	18 (46,2)	0,403
Возраст, лет	65 [55; 74]	80 [71,5; 83]	0,001	65,5 [55; 74]	73 [64; 81]	0,008
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7 [25,5; 32,25]	28,2 [26,25; 32,65]	0,719	28,5 [25,4; 32]	28,4 [26,6; 32,7]	0,5
День болезни на момент включения в исследование	7 [5,0; 10,0]	6,5 [4,25; 8]	0,169	7 [5; 10]	6 [4,5; 8]	0,004
NEWS, баллы	3 [2; 5]	6 [3; 7,25]	0,001	3 [2; 5]	6 [3; 7]	0,001
Стадия КТ 3–4, абс. (%)	43 (13,56)	11 (36,67)	0,001	43 (13,96)	14 (35,9)	0,001
NLR	4,99 [2,56; 8,1]	15,4 [9,14; 28,76]	0,001	5,64 [2,74; 8,86]	13,1 [8,03; 26,5]	0,001
ХТЗ	89 [40; 166]	185 [82; 393]	0,001	85 [38; 168]	175 [105; 294]	0,001
<i>Сопутствующие заболевания</i>						
АГ, абс. (%)	200 (63,09)	24 (80)	0,064	195 (63,31)	29 (74,36)	0,174
ИБС, абс. (%)	33 (10,41)	7 (23,3)	0,064	33 (10,71)	7 (17,95)	0,186
Сахарный диабет, абс. (%)	50 (15,77)	10 (33,3)	0,022	49 (15,91)	11 (28,21)	0,071
Бронхиальная астма, абс. (%)	18 (5,68)	3 (10)	0,41	16 (5,19)	5 (12,82)	0,072
Онкологические заболевания, абс. (%)	18 (5,68)	3 (10)	0,348	18 (5,84)	3 (7,69)	0,718
ХИГМ, %	11 (3,47)	5 (16,7)	0,008	12 (3,9)	4 (10,26)	0,092

Таблица 3. Пошаговая логистическая регрессия

Смерть за период госпитализации			Потребность в переходе на ИВЛ/НИВЛ		
Пороговые значения	ОШ	95% ДИ	Пороговые значения	ОШ	95% ДИ
ХТЗ>170 нмоль/мл/ч	4,23	1,45–12,35	ХТЗ>151 нмоль/мл/ч	3,17	1,31–7,67
NLR>7	15,89	3,09–81,65	NLR>5,6	11,22	2,37–53,1
Возраст >65 лет	10,81	2,64–44,32	Возраст >65 лет	2,33	0,91–5,97

экстракорпоральная мембранная оксигенация). Сыворотки крови этих пациентов и здоровых добровольцев подвергли протеомному анализу для выявления белков сыворотки, которые тесно связаны с прогнозом COVID-19. В результате оказалось, что высокочувствительными прогностическими маркерами могут служить CHI3L1 (хитиназо-3-подобный белок-1) и IGFALS (белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста).

CHI3L1 принадлежит к семейству 18-гликозилгидролаз, состоящему из хитиназ и хитиназоподобных белков, но он не обладает хитинолитической активностью [6, 7]. Белки с хитиназной активностью являются эволюционно древними ферментами, ответственными за деградацию хитина [8]. XT3 идентифицирована как один из функционально активных ферментов, который экспрессируется у человека. Источником секреции данного фермента являются активированные макрофаги [9]. XT3 вовлечена в индукцию фиброза в мышечной модели интерстициального заболевания легких за счет активации фибробластов [10]. Подобные эффекты клинически наблюдались и при заболеваниях человека, характеризующихся нарушением ремоделирования тканей и аномальным заживлением, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, бронхиальная астма, при которых активность XT3 в плазме сильно коррелировала с прогрессированием заболевания и/или степенью фиброза тканей [11, 12]. Вопросы о развитии неконтролируемой клеточной пролиферации с накоплением фибробластов и миофибробластов, избыточного отложения коллагена и внеклеточного матрикса, приводящих к прогрессирующему фиброзу легких после заражения коронавирусом инфекцией, остаются открытыми.

Уровень XT3 изучался в одноцентровом наблюдательном исследовании А. Skvortsov и соав. [13], где продемонстрировано, что уровень XT3 у пациентов с COVID-19 выше, чем в контрольной группе, и при этом отсутствовала связь между активностью фермента и тяжестью повреждения легких. XT3 – фермент, гетерогенный по физическим свойствам, который присутствует в различных тканях и жидкостях организма. Известно, что при наследственном дефиците XT3 все ее формы могут отсутствовать, а мутация в гене XT3 встречается с высокой частотой в разных этнических группах. Это может указывать на некоторое избирательное преимущество для носителей такой мутации, но в настоящее время нет никаких указаний на природу такого селективного фактора [14]. По нашим данным, у 22 (6,4%) пациентов уровень XT3 составил 0 нмоль/мл/ч, исходы у этих пациентов не были достоверно лучше. Мы продемонстрировали, что повышение уровня XT3 выше 170 нмоль/мл/ч сопровождается ухудшением выживаемости пациентов с коронавирусной инфекцией. Другим результатом нашего исследования явилось подтверждение прогностической ценности расчета NLR. Лимфопения является логически объяснимым патологическим процессом при воспалительной реакции, вызванной коронавирусной инфекцией [15]. Нами не найдено исследований, где изолированная оценка количества лимфоцитов является прогностически значимой в отношении неблагоприятных исходов болезни, что нельзя сказать о другом показателе – NLR.

В работе С. de Jager и соавт. [16] продемонстрировано преимущество NLR над СРБ в качестве прогностического маркера летальности у пациентов с внебольничной пневмонией, в то же время статистически значимой разницы в отношении количества лимфоцитов и СРБ между выжившими и умершими пациентами не было. В нашем проспективном исследовании продемонстрированы идентичные результаты у пациентов с COVID-19 в отношении СРБ и NLR.

В метаанализе С. Russel и соавт. [17], включающем 40 исследований с вовлечением 3320 человек, показано, что изменение соотношений клеток общего анализа крови, в отличие от оценки показателей по отдельности, во время инфекционных заболеваний более информативно для прогноза

пациентов, при этом наибольшее количество данных было связано с бактериемией и вирусом гриппа.

По данным метаанализа Х. Li и соавт. [18], имеется взаимосвязь между уровнем NLR и прогнозом пациентов: чем выше показатель, тем выше вероятность тяжелого течения заболевания и летальности.

В ретроспективном исследовании «случай-контроль» М. Eslamijouybari и соавт. [19], включающем 527 человек в каждой группе, оценивалось влияние NLR на исход коронавирусной инфекции. Согласно полученным данным NLR имеет высокую прогностическую ценность, однако нельзя не принимать во внимание тип исследования и его невысокий уровень доказательности.

В обширном исследовании А. Karimi и соавт. [20] рассмотрено 11 групп биомаркеров системного воспаления у пациентов с коронавирусной инфекцией. Согласно результатам нескольких лабораторных показателей продемонстрировали большую эффективность в прогнозировании исходов, чем NLR, но авторы вносят поправку, что существует ограниченное количество исследований, сравнивающих NLR с этими показателями, и не исключают тот факт, что NLR является наиболее надежным из рассмотренных. Отношение СРБ к альбумину (CAR) использовалось в качестве предиктора тяжелого течения COVID-19 и продемонстрировало более высокую прогностическую ценность для CAR, чем для NLR. Нельзя не отметить, что в реальной клинической практике необходимо учитывать доступность того или иного маркера. NLR возможно определить у подавляющего числа пациентов, для этого достаточно анализа крови, выполненного на большинстве гематологических анализаторов. Для расчета CAR необходимо еще 2 дополнительных параметра. По нашим данным NLR было возможно рассчитать у всех пациентов, а CAR – только у незначительного их числа, так как определение уровня CAR не является рутинным на момент госпитализации. Разумеется, в отношении XT3 это тоже справедливо. Прогностические модели для такого полиморфного заболевания, как COVID-19, должны включать в себя очень большое количество факторов, полученные данные позволяют предполагать, что включение в их число NLR и XT3 может повысить точность такого прогнозирования.

Наше исследование было проспективным, в отличие от большинства исследований, посвященных проблеме прогнозирования течения COVID-19, что имеет большое значение в отношении изучения прогноза, но оно имеет ряд существенных ограничений, связанных с объективными сложностями получения полной и корректной информации о пациентах в условиях реальной клинической практики в период пандемии. В первую очередь, не все анамнестические сведения о сопутствующих заболеваниях имеют объективное подтверждение. Поэтому, хотя среди наших пациентов, достигших конечных точек, чаще встречались больные с ИБС и ХИГМ, мы не учитывали это при построении прогностических моделей. Несмотря на достаточный объем выборки, сведения о других известных потенциальных лабораторных прогностических маркерах имелись не у всех пациентов, что не позволило включать их в многофакторный анализ. Другим ограничением является сложность учета проводимой терапии, хотя при этом все пациенты велись согласно действовавшим на тот момент временным методическим рекомендациям, более 95% получали антикоагулянты и глюкокортикостероиды, использование гено-инженерной биологической терапии не было стандартизировано настолько, чтобы можно было исключить ее влияние на полученные нами результаты. Все же полученные нами результаты довольно обнадеживающие и позволяют планировать дальнейшие исследования в этом направлении.

Заключение

По нашим данным, среди лабораторных маркеров определение уровней NLR и XT3 является важным прогностическим

ческим инструментом для пациентов с COVID-19 в отношении течения заболевания в период госпитализации. У пациентов с изначально повышенными значениями этих показателей (более 5,6 и 151 нмоль/мл/ч соответственно) возможно прогнозировать тяжелое течение заболевания.

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

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

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

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

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

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), №22-21, NCT04752085. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), №22-21, NCT04752085. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

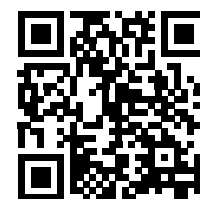
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Литература/References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2021. Версия 12 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii 2019-nCoV. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. 2021. Versiia 12 (in Russian)].
2. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest*. 1994;93(3):1288-92. DOI:10.1172/JCI117084
3. Malaguarnera L, Di Rosa M, Zambito AM, et al. Chitotriosidase gene expression in Kupffer cells from patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2006;55(9):1313-20. DOI:10.1136/gut.2005.075697
4. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2020. Версия 9 [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii 2019-nCoV. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. 2020. Versiia 9 (in Russian)].
5. Kimura Y, Nakai Y, Shin J, et al. Identification of serum prognostic biomarkers of severe COVID-19 using a quantitative proteomic approach. *Nature*. 2021;11:20638. DOI:10.1038/s41598-021-98253-9
6. Fusetti F, Pijning T, Kalk KH, et al. Crystal structure and carbohydrate-binding properties of the human cartilage glycoprotein-39. *J Biol Chem*. 2003;278(39):37753-60. DOI:10.1074/jbc.M303137200
7. Hakala BE, White C, Recklies AD, et al. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem*. 1993;268(34):25803-10.
8. Kzyshkowska J, Gratchev A, Goerdt S, et al. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. *Biomark Insights*. 2007;2:128-46.
9. Gooday GW. Aggressive and defensive roles for chitinases. *Exs*. 1999;87:157-69. DOI:10.1007/978-3-0348-8757-1_11
10. Elmonem MA, van den Heuvel LP, Levchenko EN, et al. Immunomodulatory Effects of Chitotriosidase Enzyme. *Enzyme Res*. 2016;2016:2682680. DOI:10.1155/2016/2682680
11. James AJ, Reinius LE, Verhoek M, et al. The chitinase proteins YKL-40 and chitotriosidase are increased in both asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;193(2). DOI:10.1164/rccm.201504-0760OC
12. Di Rosa M, Mangano K, De Gregorio C, et al. Association of chitotriosidase genotype with the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2013;43(3):267-75. DOI:10.1111/j.1872-034X.2012.01063.x
13. Skvortsov A, Balakhonov A, Panferov A, et al. Chitotriosidase Activity in Lung Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(9):A1288.
14. Renkema GH, Boot RG, Strijland A, et al. Synthesis, sorting, and processing into distinct isoforms of human macrophage chitotriosidase. *Euro J Biochem*. 1997;244(2):279-85. DOI:10.1111/j.1432-1033.1997.00279.x
15. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of t cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. DOI:10.3389/fimmu.2020.00827
16. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012;7:e46561.
17. Russell CD, Parajuli A, Gale HJ, et al. The Utility of Peripheral Blood Leucocyte Ratios as Biomarkers in Infectious Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect*. 2019;78(5):339-48. DOI:10.1016/j.jinf.2019.02.006
18. Li X, Liu C, Mao Z, et al. Predictive Values of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Disease Severity and Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):e647. DOI:10.1186/s13054-020-03374-8
19. Eslamijouybari M, Heydari K, Maleki I, et al. Neutrophil-To-Lymphocyte and Platelet-To-Lymphocyte Ratios in COVID-19 Patients and Control Group and Relationship With Disease Prognosis. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(Suppl. 1):531-5. DOI:10.22088/cjim.11.0.531
20. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel systemic inflammation markers to predict COVID-19 prognosis. *Front Immunol*. 2021;12:741061. DOI:10.3389/fimmu.2021.741061

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU