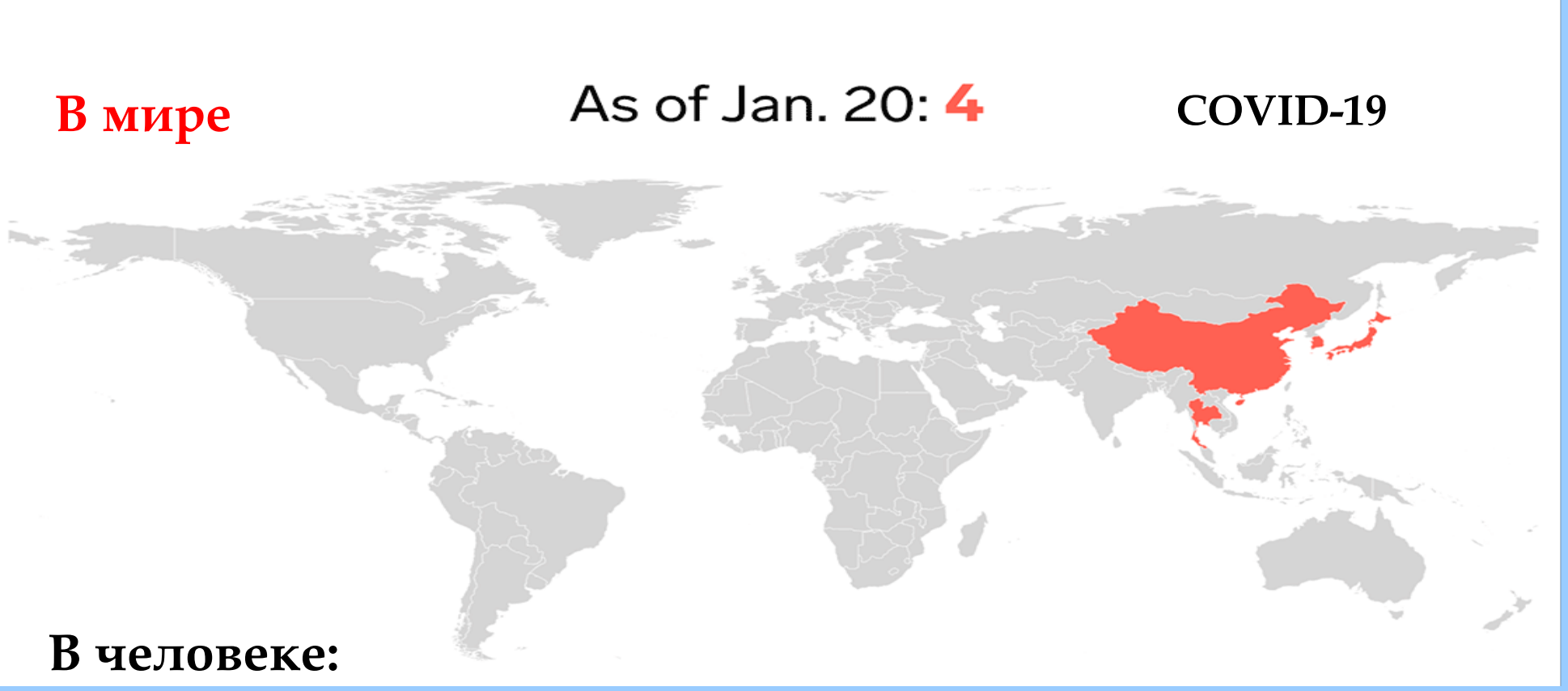
Осложнения COVID-19:
механизмы, биомаркеры, диагноз, прогноз

Вельков В.В., АО «ДИАКОН», г. Пущино,

Июль, 2021

В мире



COVID-19

В человеке:

Инфицирование → интернализация в различных органах → размножение вируса → в клетках, в ответ на это массированный синтез *про*воспалительных цитокинов → цитокиновый шторм→ избыток цитокинов приводит *к гипер*воспалению в микрососудистой системе и в инфицированных органах и вызывает тяжелые осложнения :

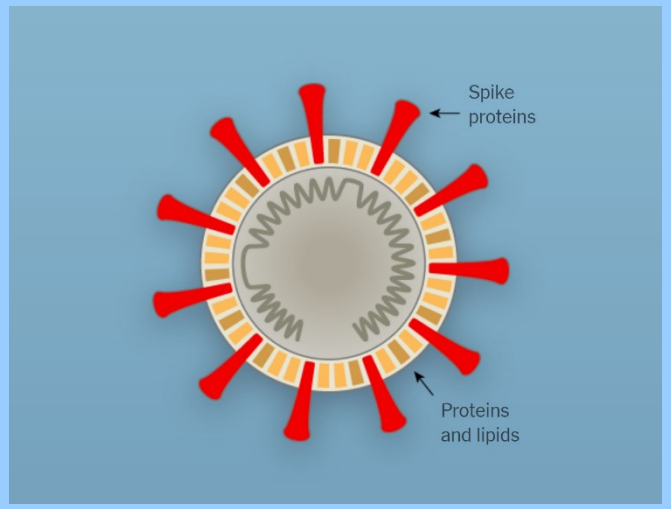
→ *гипер*коагуляцию;

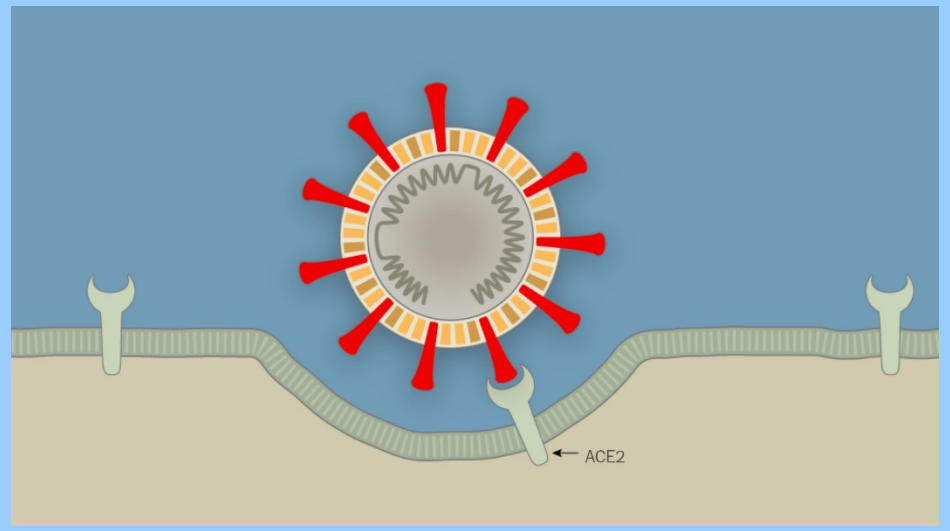
→ повреждения миокарда;

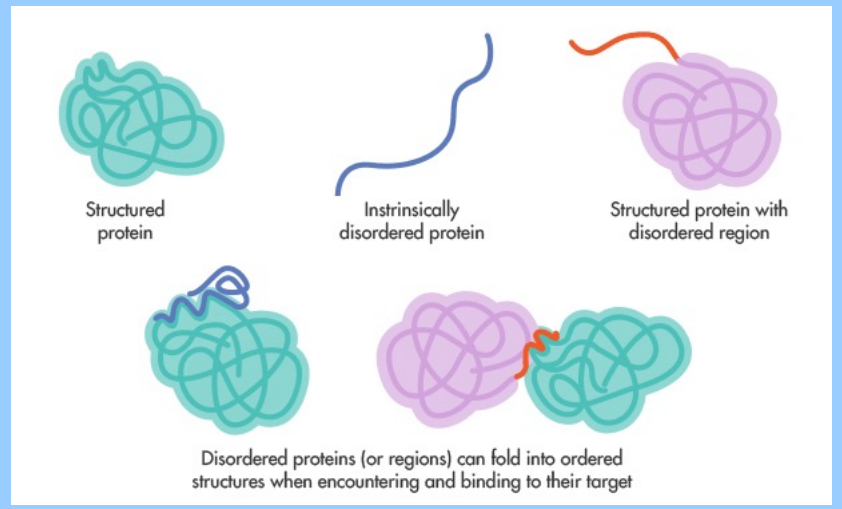
→ повреждения почек и печени;

→ бактериальную и/или грибковую супер-инфекцию и сепсис

Интернализация COVID-19: нативно неупорядоченная область шипов повышает контагиозность





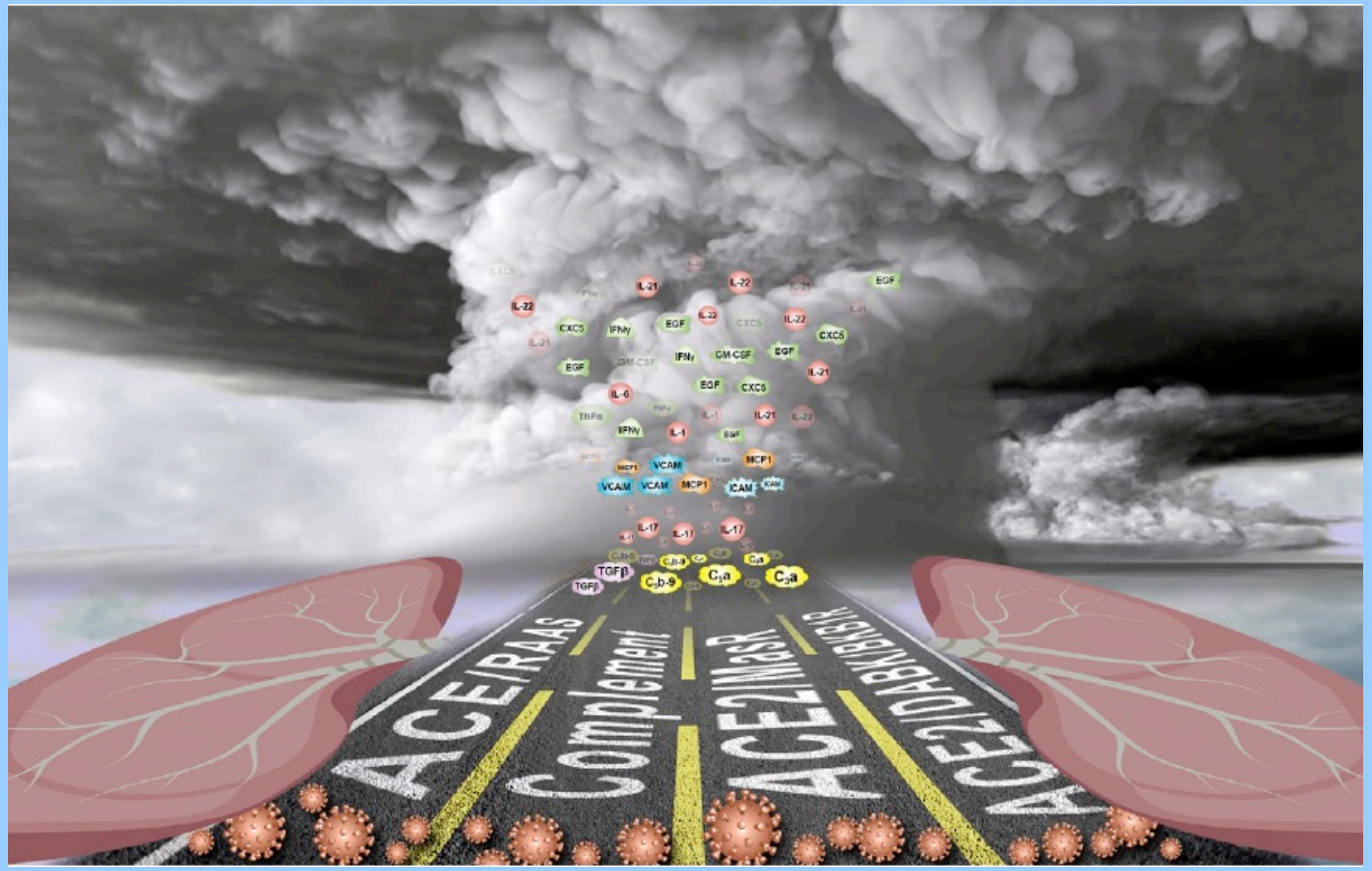


Goh GK-M, Dunker AK, Foster JA, Uversky VN, Shell disorder analysis predicts greater resilience of the SARS-CoV-2 (COVID-19) outside the body and in body fluids, *Microbial Pathogenesis, 2020*

George Tetz Victor Tetz SARS-CoV-2 prion-like domains in spike proteins enable higher affinity to ACE2, 2020

https://medium.com/medical-myths-and-models/what-makes-the-novel-coronavirus-so-contagious-e677e825c566

COVID-19 цитокиновый шторм: ярость воспаления



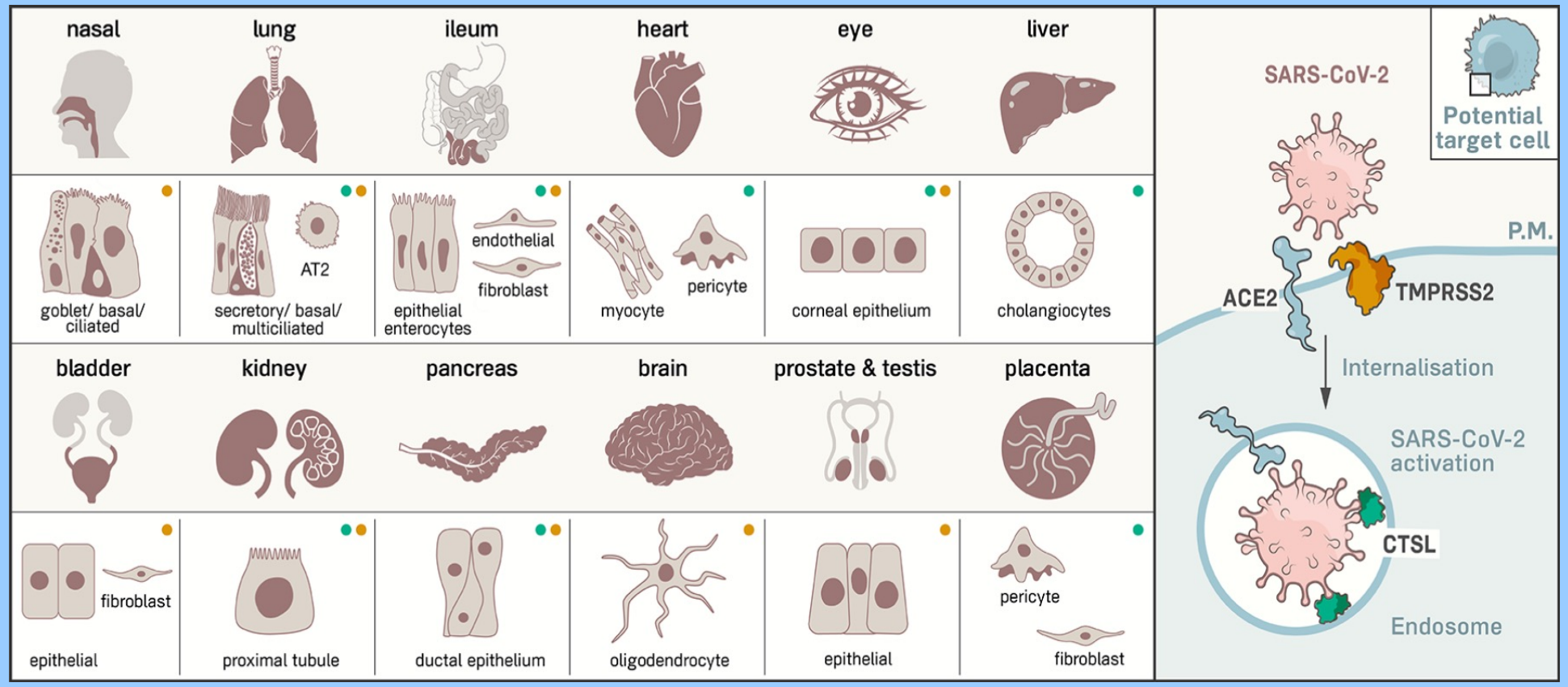
Mahmudpour M et al.COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. Cytokine. 2020 Sep;

Органы, на поверхности которых расположены рецепторы для COVID-19

Ангиотензин превращающий фермент АПФ2 (ACE2)

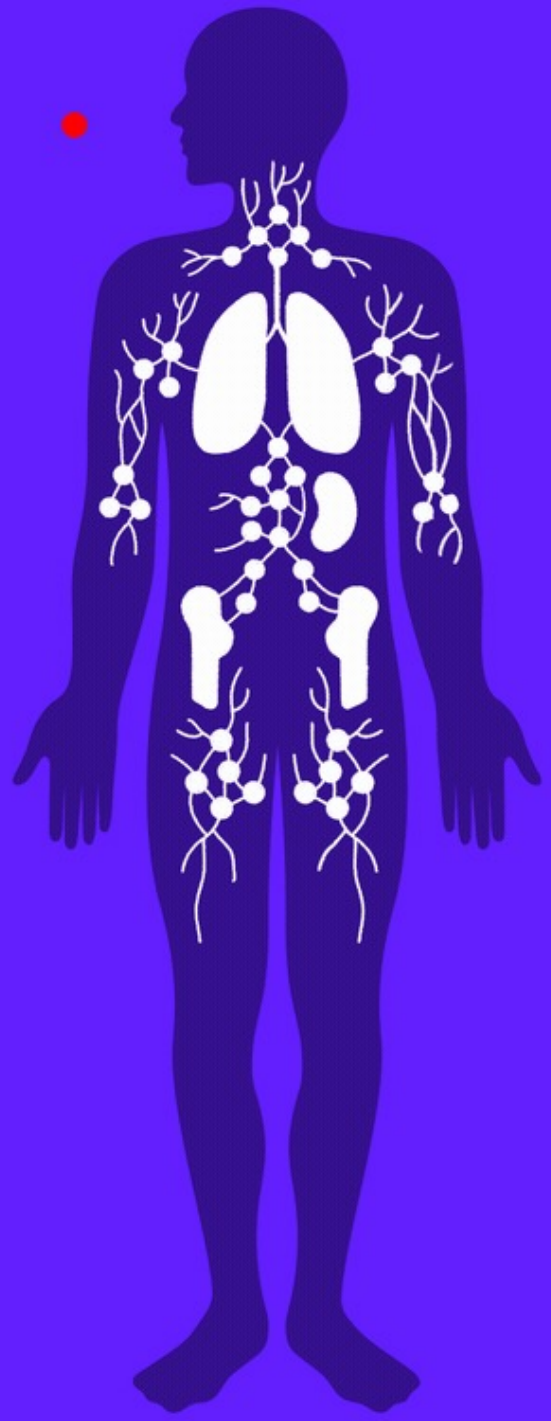
Трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2

Носоглотка Легкие Подвзд кишка Сердце Глаза Печень



Мочевой пузырь Почки Поджел. железа Мозг Простата Плацента

Saba L, Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Dec;24(23):12609-12622



COVID-19 проникает в различные органы и вызывает в них цитокиновый шторм и гипервоспаление

*Сверх*синтез цитокинов вызывает *гипер*воспаление и полиорганную недостаточность

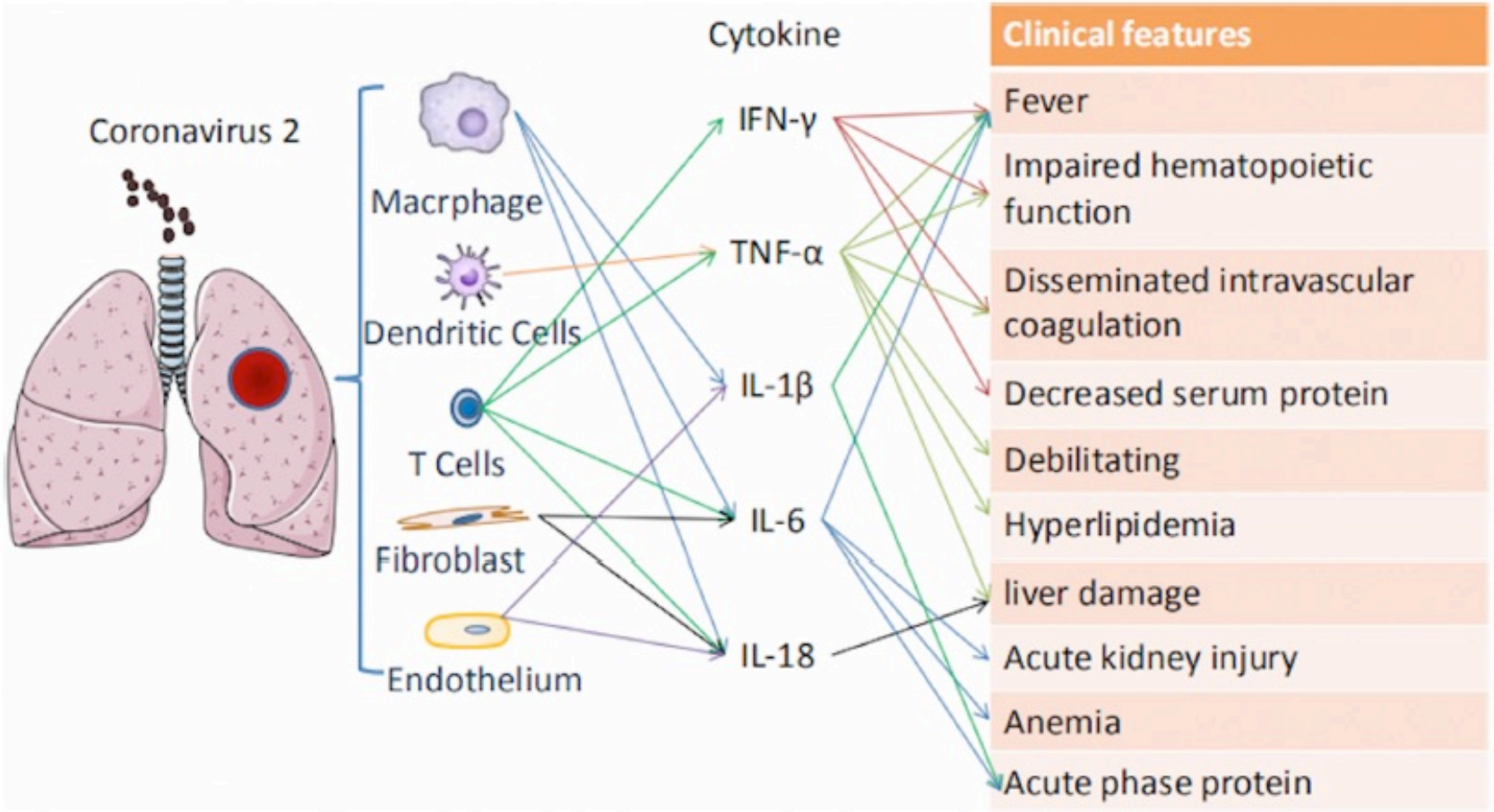


Fig. 1. Schematic representation of clinical features versus pathogenic inflammatory cytokine response in SARS-CoV-2 infections.

Лихорадка

Нарушение гематопоэза

ДВС синдром

Снижение белков сыворотки

Истощение

Гиперлипидемия

Повреждение печени

Острое повреждение почек

Анемия

Белки острой фазы

Xinjuan Suna et al. **Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia.** Cytokine Growth Factor Rev. 2020 Jun;53:38-42.

COVID-19: частота осложнений

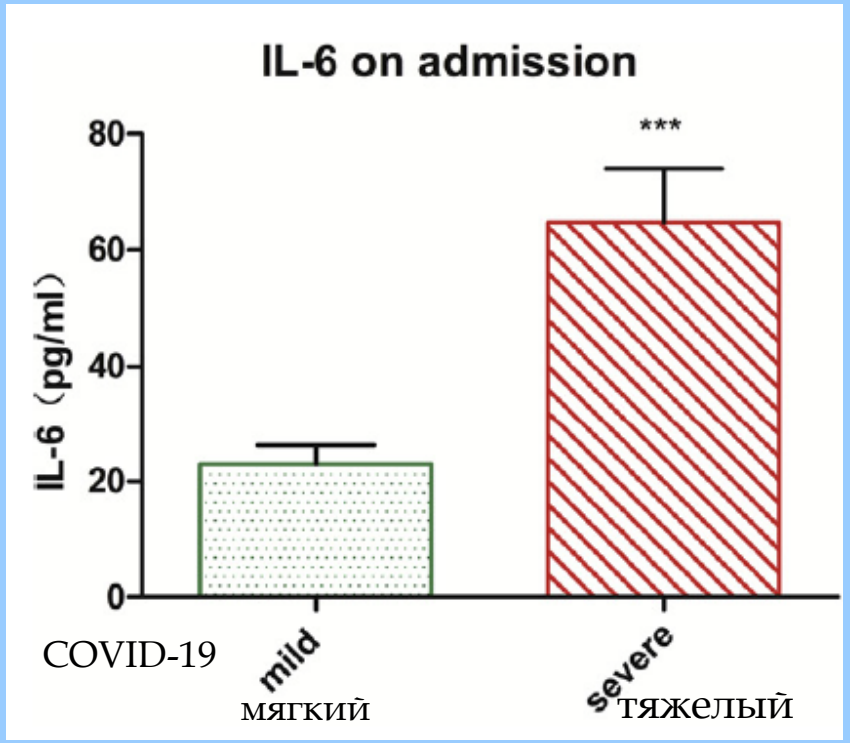
Осложнение	У всех пациентов, %	У пациентов ОИТ, %
Пневмония	27,6	81,2
Респираторная недостаточность	22,6	75,3
ОПП	11,8	50,7
Сепсис	10,4	54,1

https://www.medicalnewstoday.com/articles/analysis-of-patient-data-reveals-most-common-complications-of-covid-19#Some-things-to-keep-in-mind

ИЛ-6 – маркер цитокинового шторма

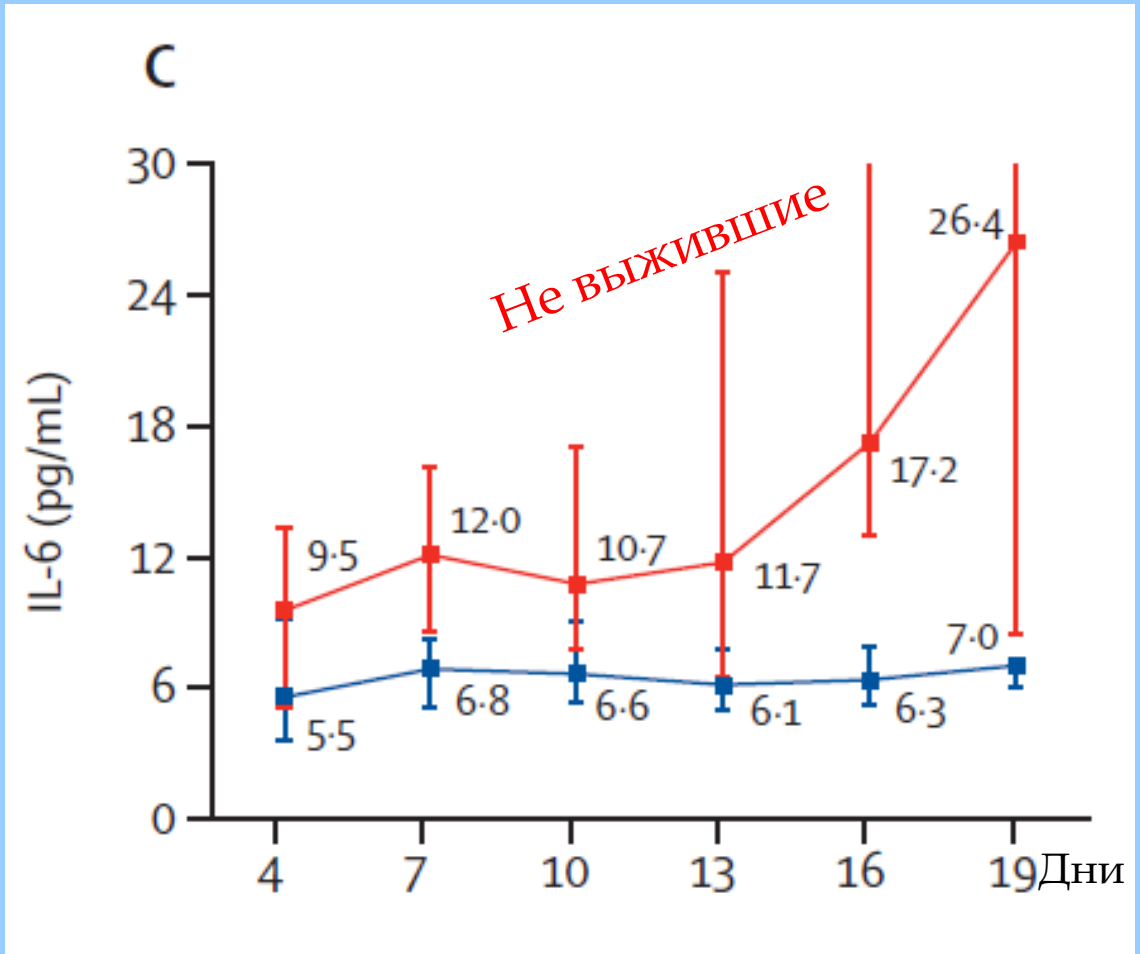
Измерение при поступлении.
Резко повышается при тяжелом COVID-19.
При осложненном COVID-19 в 2,9 раза выше, чем при не осложненном.
У критических пациентов ИЛ-6 > 80 пг/мл – прогнозирует ОРДС и является показанием назначения ИВЛ

ИЛ-6 при поступлении



Ulhaq ZS et al. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. Med Mal Infect . 2020;50(4):382-383

Динамика ИЛ-6 при COVID-19



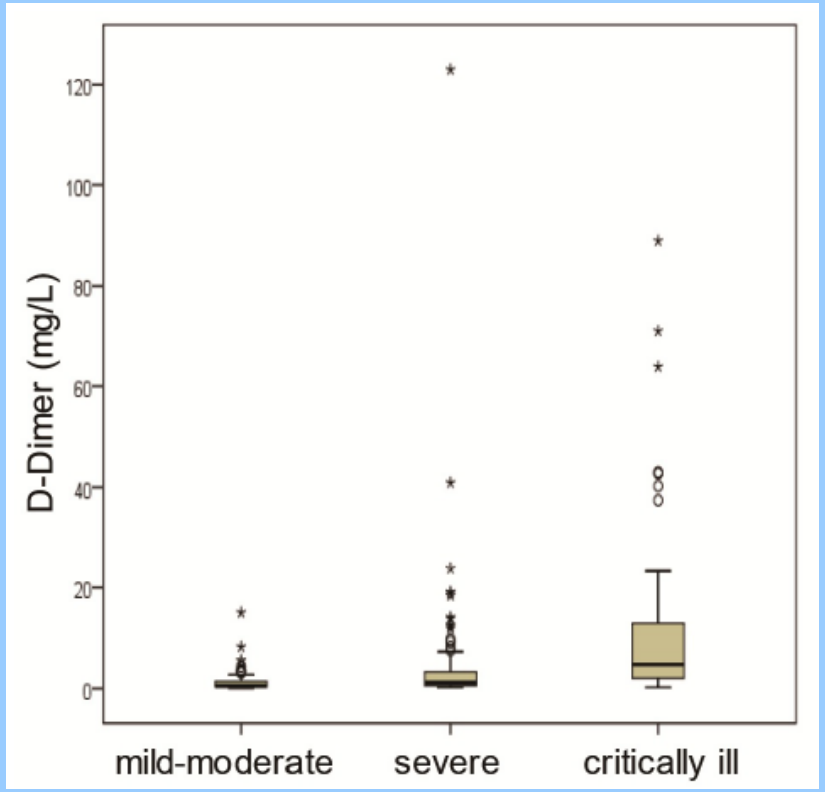
Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020, 28;395(10229):1054-1062.

Д-димер – маркер *гипер*коагуляции

Измерение при поступлении. Пациенты с Д-димером, повышенным в 3-5 раз, должны быть госпитали-зированы при отсутствии других признаков COVID-19. ПриCut-off - 2,0 мкг/мл, чувствительность 92,3%, специфичность 83,3%

У умерших Д-димер - 5,2 мг/л

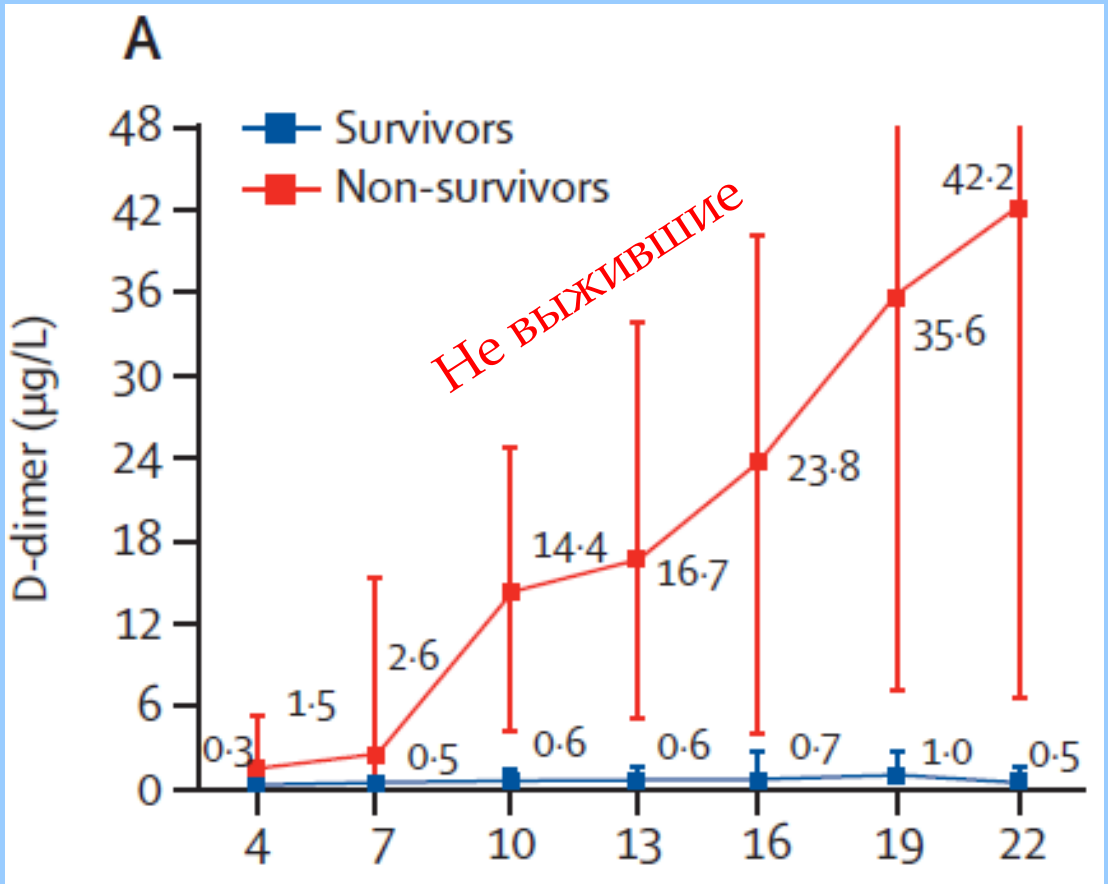
у выживших - 0,6 мг/л



Умеренный Тяжелый Критический

Yao Y et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. J Intensive Care. 2020.

Динамика Д-димера у выживших и не выживших пациентов с COVID-19



Дни

Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020, 28;395(10229):1054-1062.

Цитокиновый шторм → развитие сепсиса:
от ССВО (воспаление) к СКПВО (противовоспалению)

Faix JD. Biomarkers of sepsis.
Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50(1):23-36

Синдром компенсаторного противовоспалительного ответа
CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome

Сепсис при COVID-19: сначала вирусный, потом бактериальный или грибковый

Вирусный - без бактериальных и грибковых инфекций.

Частота ~1% от всех случаев сепсиса.

Odabasi Z et al.. Consideration of Severe Coronavirus Disease 2019 As Viral Sepsis and Potential Use of Immune Checkpoint Inhibitors. *Crit Care Explor*. 2020;2(6):e0141.

Ко-инфекция- при поступлении

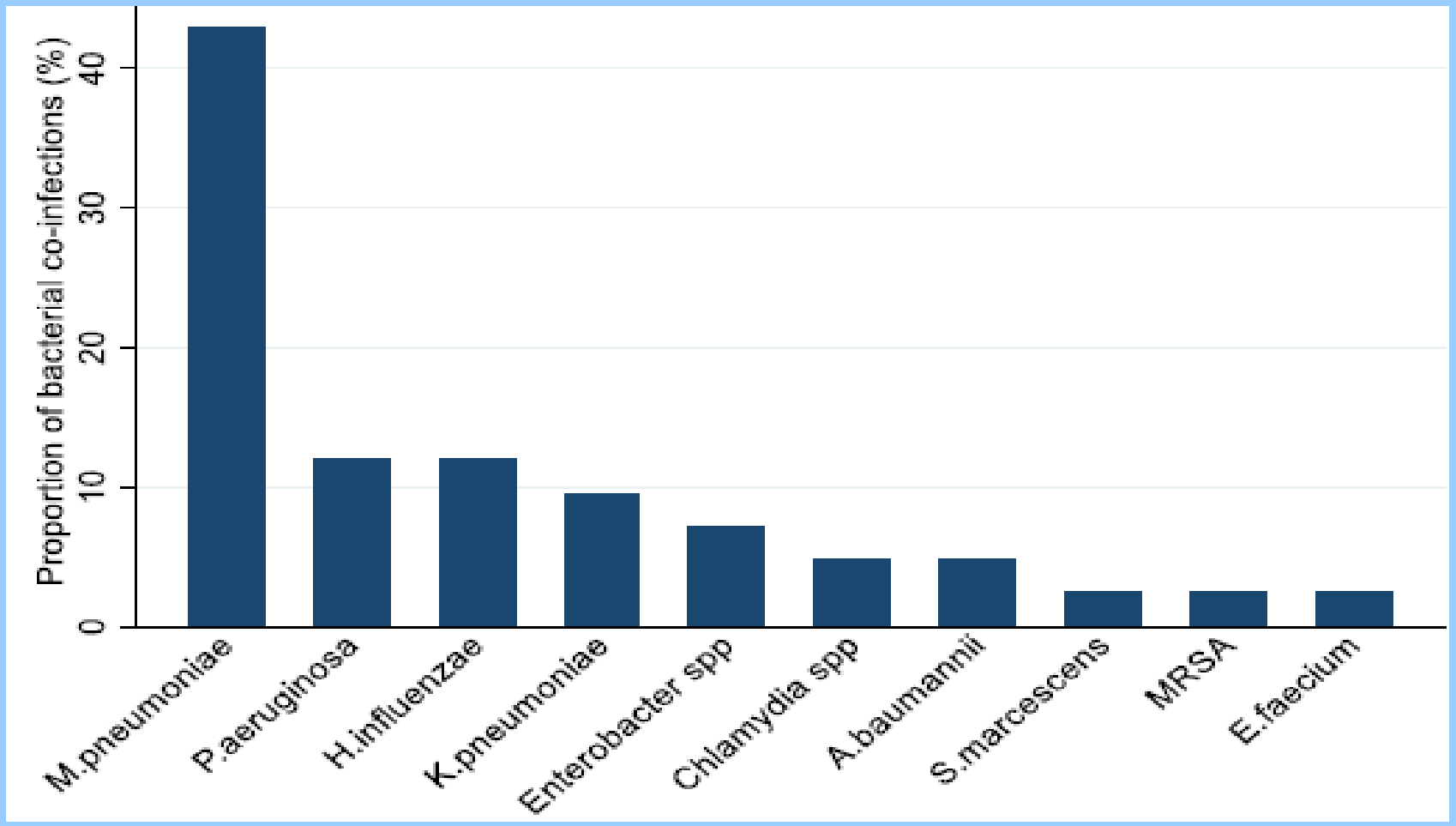
Супер-инфекция - внутригоспитальная

Бактериальная или грибковая

При поступлении -	**8%**
При развитии COVID-19	**30%**
При переводе в ОИТ -	**44%**

Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020, 28;395(10229):1054-1062.

Бактериальные ко-инфекции при COVID-19

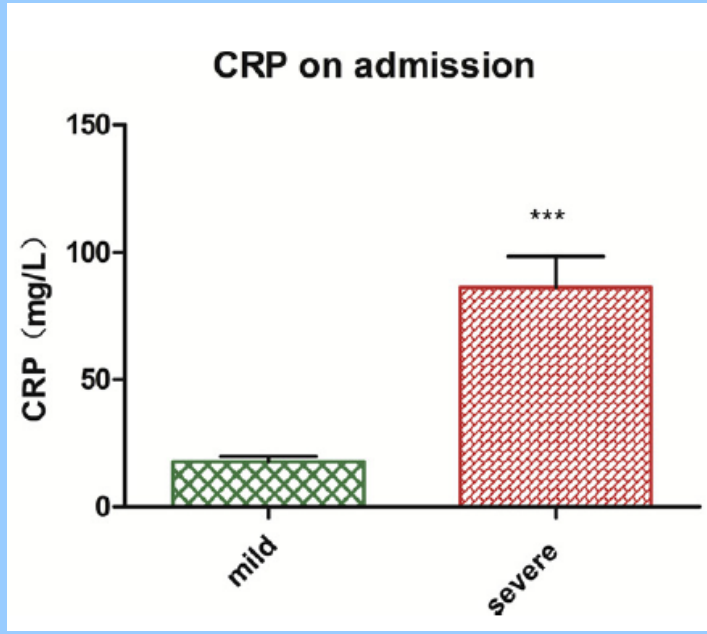


Lansbury L et L. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020 Aug;81(2):266-275

С-реактивный белок при COVID-19: маркер сепсиса и тяжести повреждения легких

Повышается *после* повышения провоспалительных цитокинов при инфекциях и при повреждениях собственных органов.

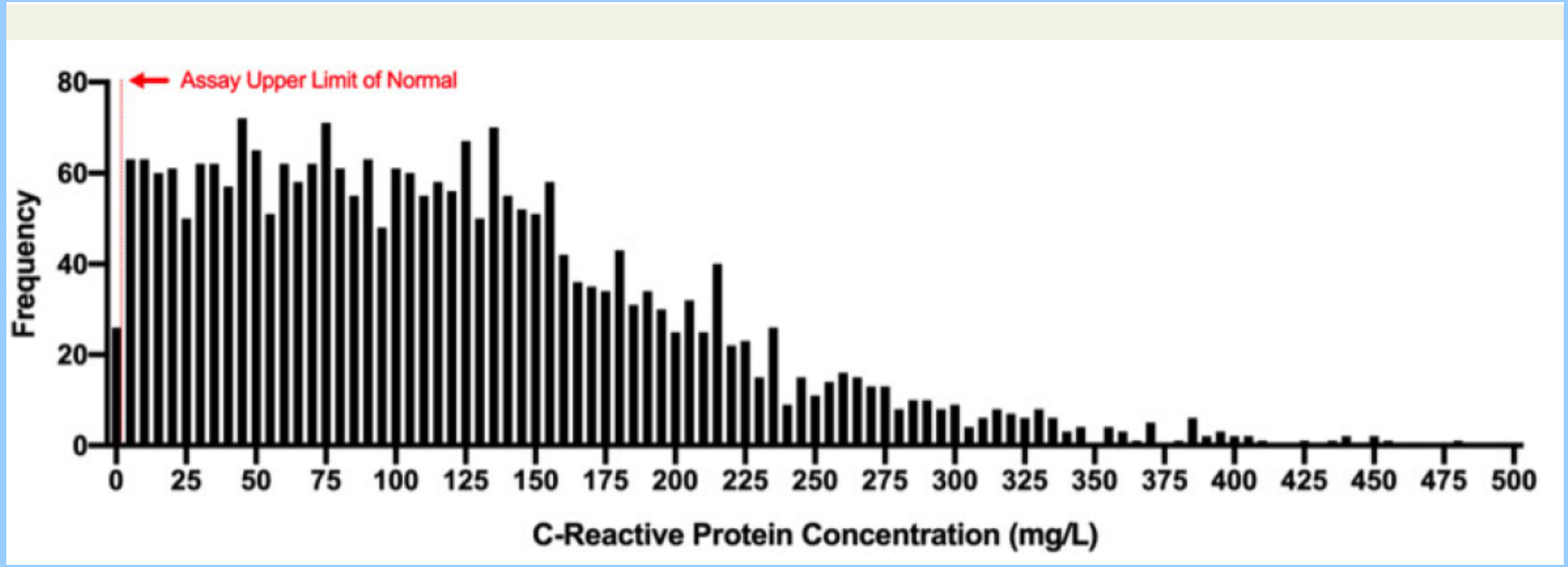
СРБ при поступлении



Мягкий Тяжелый

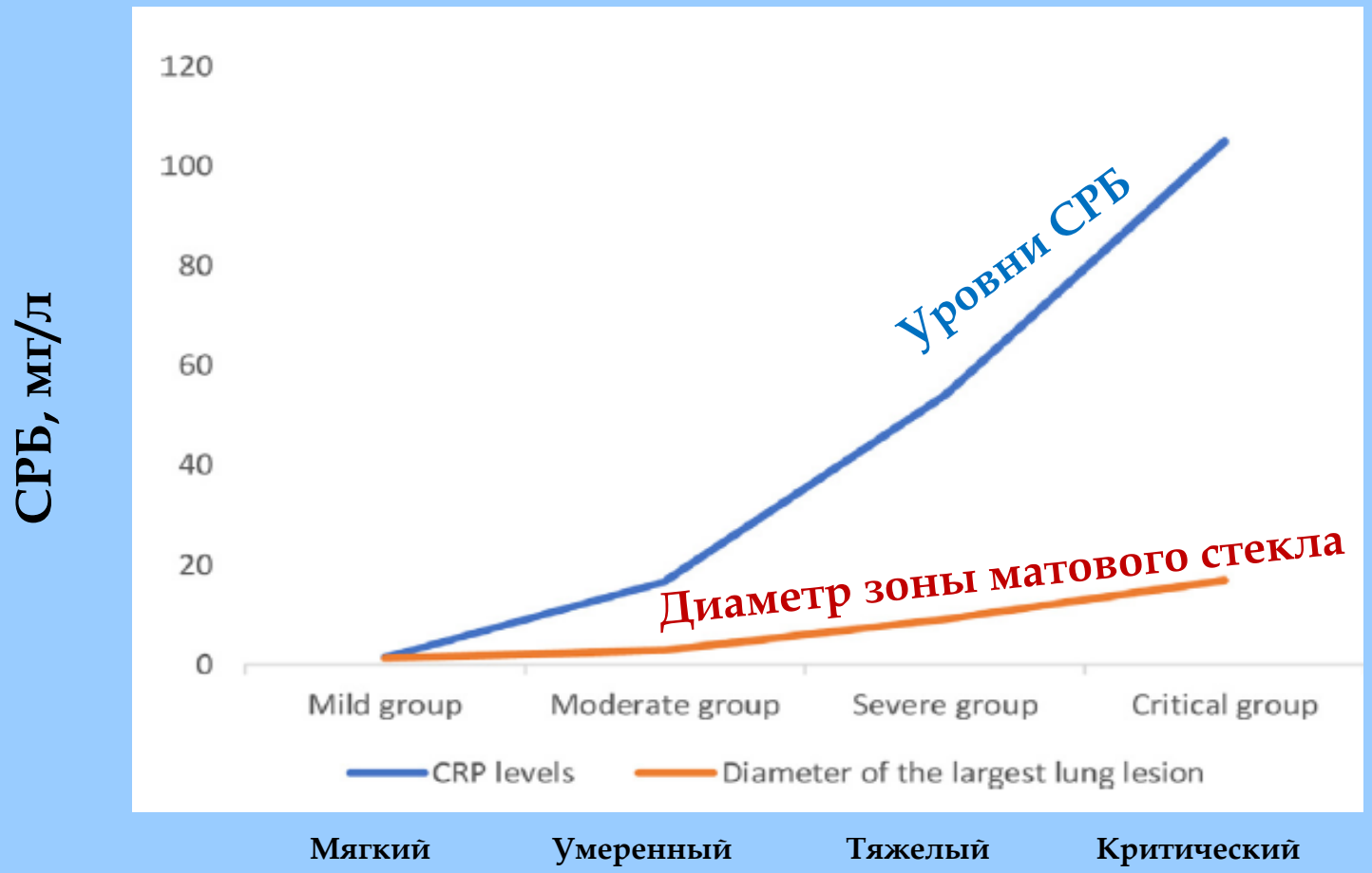
Jang Liu et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol, 2020

COVID-19: СРБ повышен у 98,7% госпитализированных пациентов



Smilowitz NR et al. JS. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. E ur Heart J. 2021 Jan 15:ehaa1103.

Корреляция между СРБ и тяжестью повреждения легких

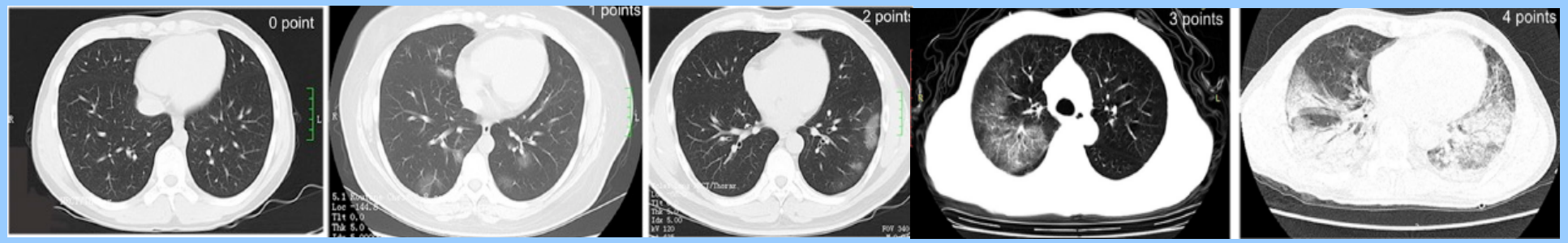


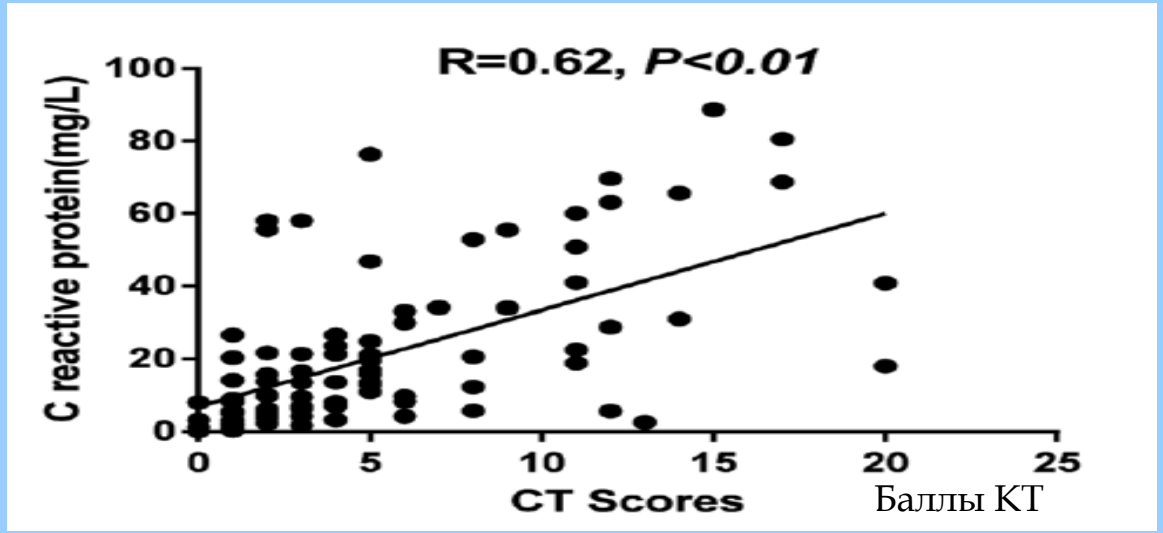
Ling W. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19

Med Mal Infect. 2020;50(4):332-33.

Уровни СРБ коррелируют с размером области «матового стекла» на КТ

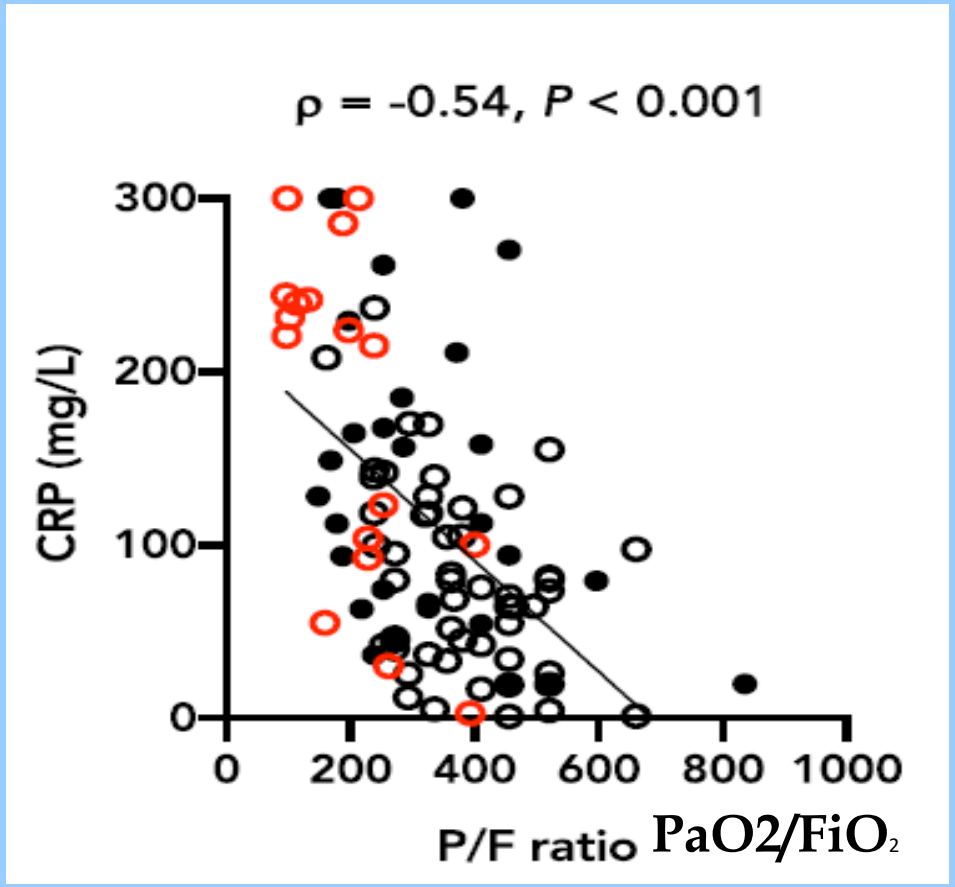
CT score 0 5 10 15 25





Chaochao Tan et al. C-reactive Protein Correlates With Computed Tomographic Findings and Predicts Severe COVID-19 Early. J Med Virol.. 2020;92(7):856-862.

Уровни СРБ коррелируют с тяжестью респираторной недостаточности



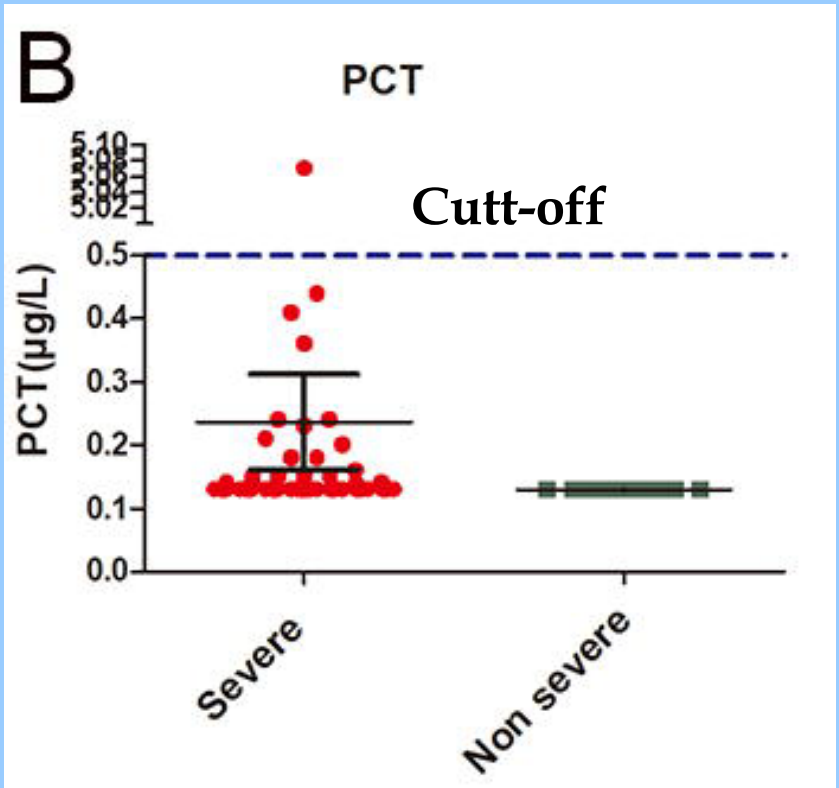
Mueller et al., Inflammatory Biomarker Trends Predict Respiratory Decline in COVID-19 Patients 2020, Cell Reports Medicine 1,

Прокальцитонин при COVID-19

ПКТ повышается *после* повышения цитокинов
При COVID-19 ПКТ в "сером" диапазоне (от 0,02 до 0,25 нг/мл)

При не тяжелой патологии – 0,03;
- при тяжелой - 0,05;
- при очень тяжелой - 0,25 и выше.

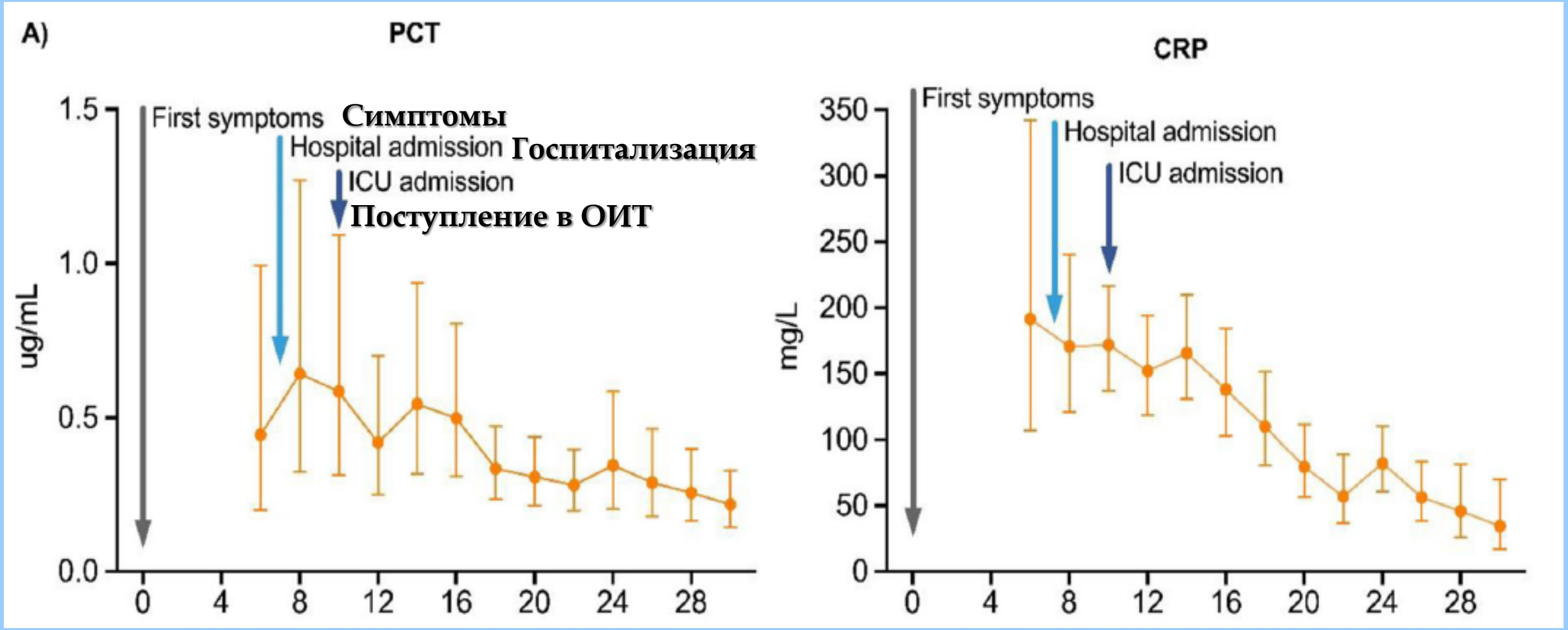
СРБ повышен у 30-60% пациентов с повышенным ПКТ .



Тяжелый Не тяжелый

Han T et al. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. Clin Med May 2020

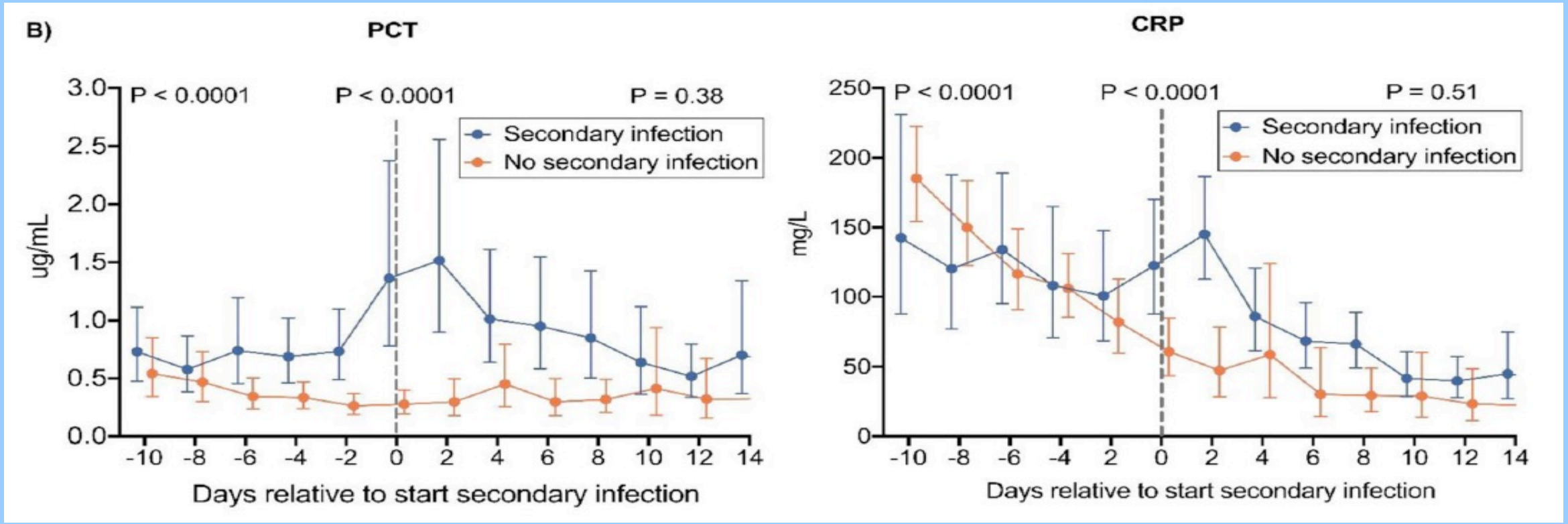
COVID-19: динамика ПКТ и СРБ без развития супер-инфекции



Высокие исходные уровни СРБ и низкие-умеренные уровни ПКТ не свидетельствуют о суперинфекции

van Berkel M et al. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? Crit Care. 2020 Oct 6;24(1):602

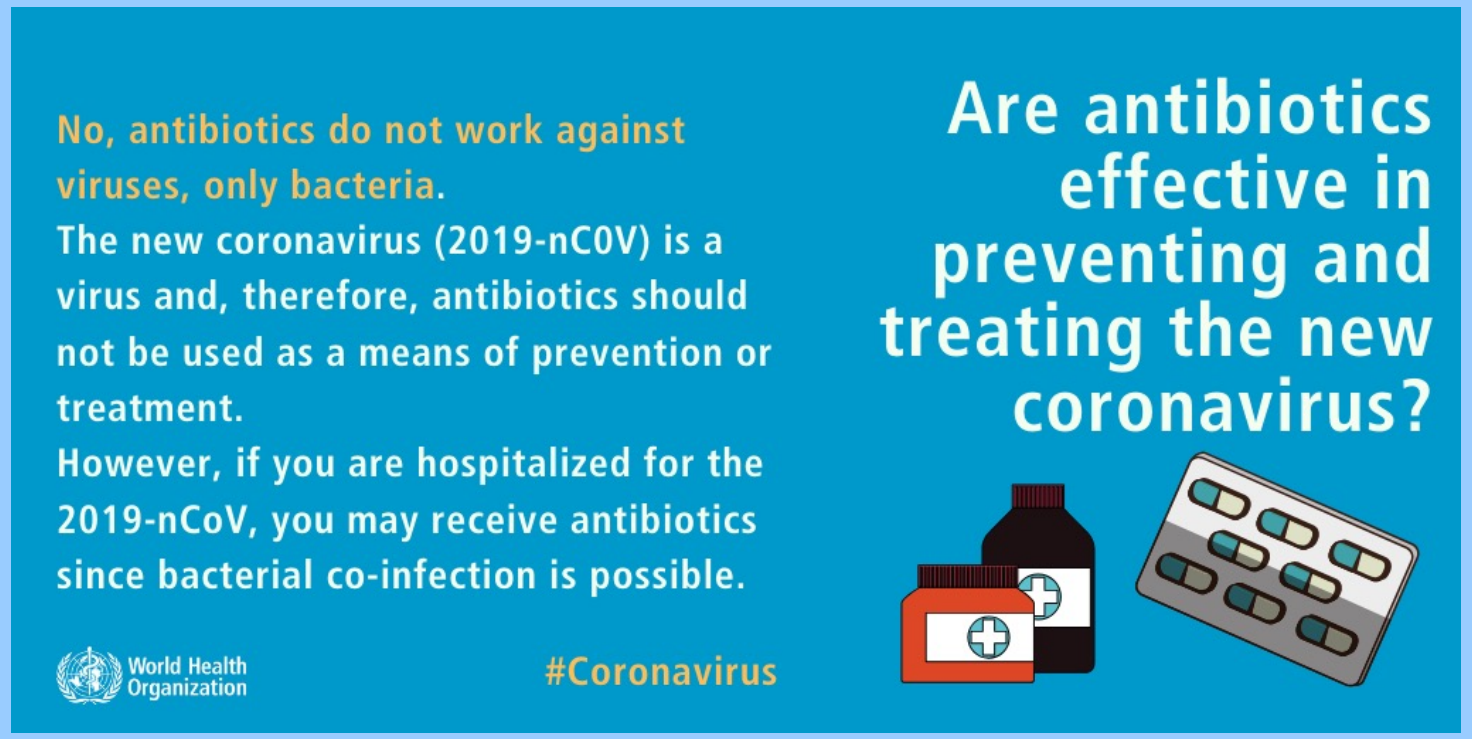
COVID-19: динамика ПКТ и СРБ при развитии супер-инфекции



День 0 – начало развития супер-инфекции (положительные гемокультуры)

«Повышение СРБ и ПКТ происходит и при отрицательных гемокультурах и не может быть основанием для назначения эмпирической антибиотикотерапии»

van Berkel M et al. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? Crit Care. 2020 Oct 6;24(1):600.



Не ясно, в какой степени ПКТ и СРБ предсказывают развитие вторичной инфекции при COVID-19

It is unclear to what extent PCT and CRP predict the occurrence of secondary infections in COVID-19 patients

При COVID-19 может развиваться гипер-воспаление, признаки которого сходны с симтомами супер-инфекции. В итоге, 72% пациентов получают эмпирическую антибиотикотерапию. Не оправданное массовое применение антибиотиков ведет к пандемии антибиотикорезистентности.

Huttner BD, et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! Clin Microbiol Infect. 2020; 26(7):808–10.

Пресепсин при COVID-19

ПСП – ранний и высокоспецифичныймаркер:

- активации врожденного иммунитета при сепсисе;
- повышается через 30 - 60 мин после появления в крови патогенов;
- до повышения цитокинов и за 2 – 3 дня до клинической манифестации системного воспаления;
- отражает интенсивность активации фагоцитоза, осуществляемого макрофагами в ответ на присутствие
- патогенов (бактерии, грибки);
- при поступлении прогнозирует органную недостаточность
- и исходы;

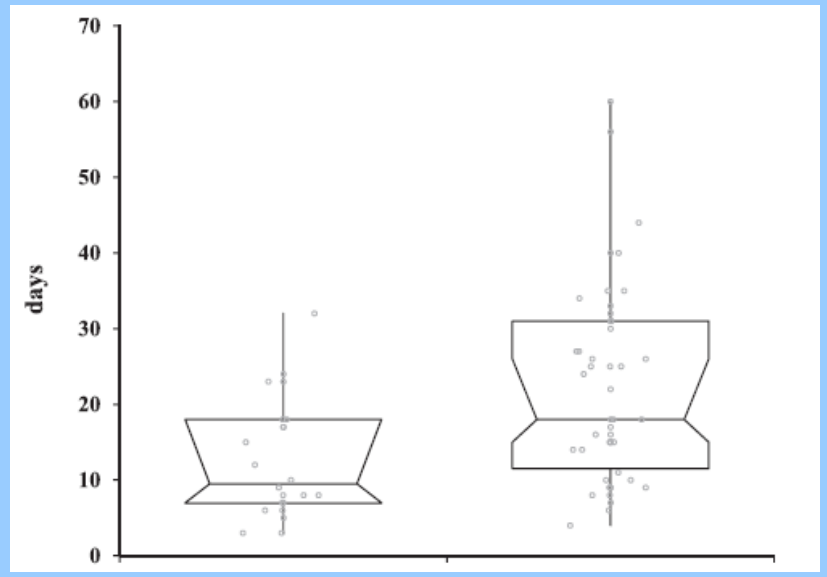
при мониторинге – быстро (4 – 12 ч) изменяет концентрацию, что отражает изменение эффективности терапии.

Chenevier-Gobeaux C et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. Clin Chim Acta. 2015;450:97-103

ПСП: стратификация рисков развития COVID-19

75 пациентов, поступивших:
- в инфекционное отделение (ИО) - 72%; в ОРИТ- 28%.
Через несколько дней 52% пациентов из ИО переведены в ОРИТ.
ПСП (пг/мл) на 2-ой и 3-ий день: у умерших - 1047 против 417 у выживших.
При этом слабая корреляция с СРБ и умеренная с ПКТ.
При ПСП > 250 пг/мл – 18 госпитальных дней и неблагоприятные исходы,
при ПСП <250 пг/мл - 10 дней и благоприятные исходы.

Длительность госпитализации



пг/мл **<250** **> 250**

Zaninotto M et al. Presepsin in Stratification of SARS-CoV-2 Patients. Clin Chim Acta. 2020;507:161-163.

Диагностические характеристики СРБ, ПКТ и ПСП: COVID-19

Пациенты/ показатели	СВР n=41 ССВО			Сепсис n=41		
	СРБ	ПСП	ПКТ	СРБ	ПСП	ПКТ
AUC	0,81	0,97	0,79	0,95	0,99	0,97
Cut-off	65	537	0,17	116	930	0,73
Sensitivity %	70	86	61	68	98	91
Specificity%	83	97	90	95	97	96

Использованные маркеры показали высокую диагностическую значимость для диагностики сепсиса при COVID-19.
Более высокой диагностической значимостью обладал пресепсин

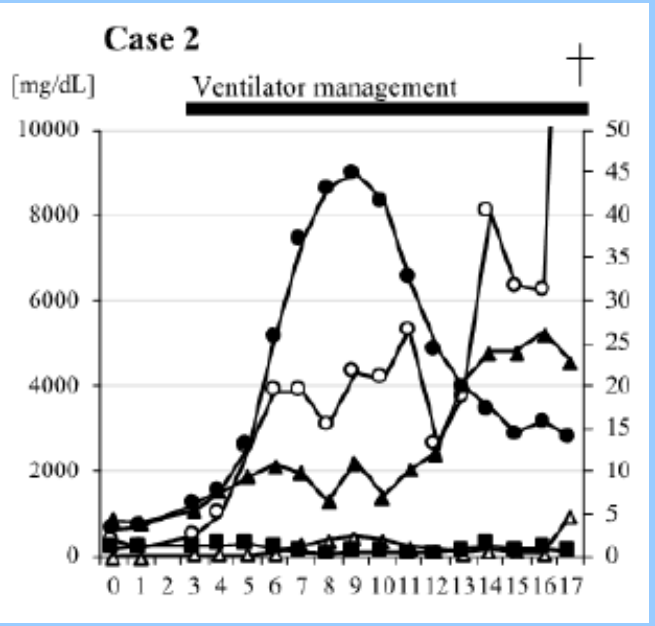
Отчёт об оценке клинической значимости лабораторного маркера Пресепсина для диагностики сепсиса у пациентов с COVID-19. 2020

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМЕНИ Н. В. СКЛИФОСОВСКОГО, Москва

Динамика ПСП, СРБ и ПКТ при COVID-19

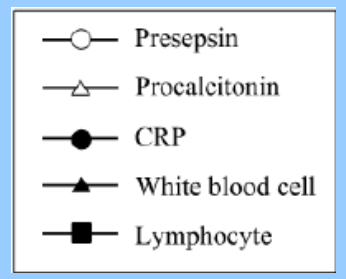
5 пациентов с тяжелой респираторной недостаточностью
и симптомами «матового стекла» при КТ.

Пациент 2, ИВЛ



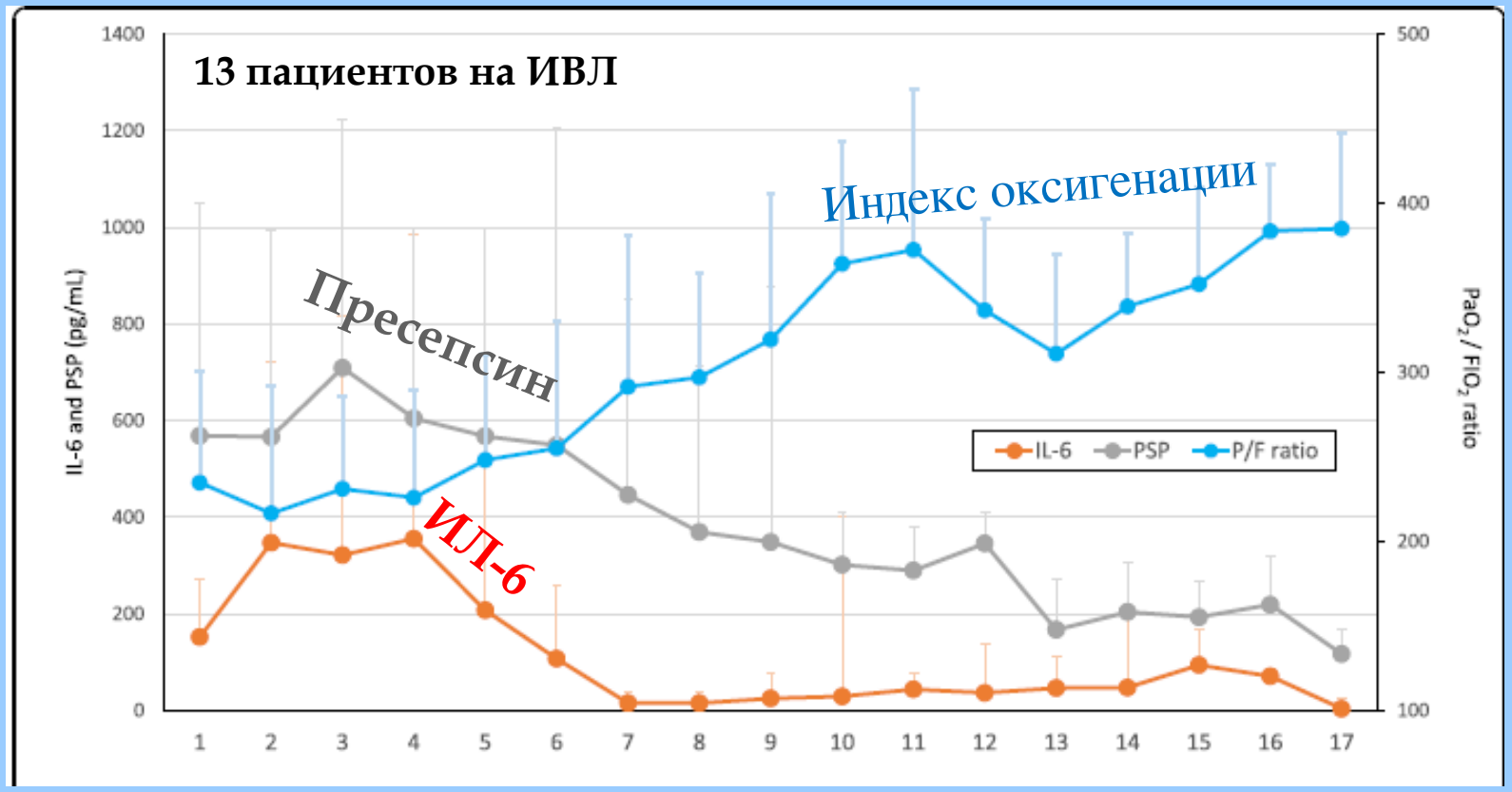
Пациент 3

Дни



Fukada A et al. Presepsin as a Predictive Biomarker of Severity in COVID-19: A Case Series . J Med Virol. 2020 Jun 12

Динамика ПСП при мониторинге терапии COVID-19



Дни после введения favipiravira

Yamamura et al.Effect of favipiravir and an antiinflammatory strategy for COVID-19. Critical Care (2020) 24:413

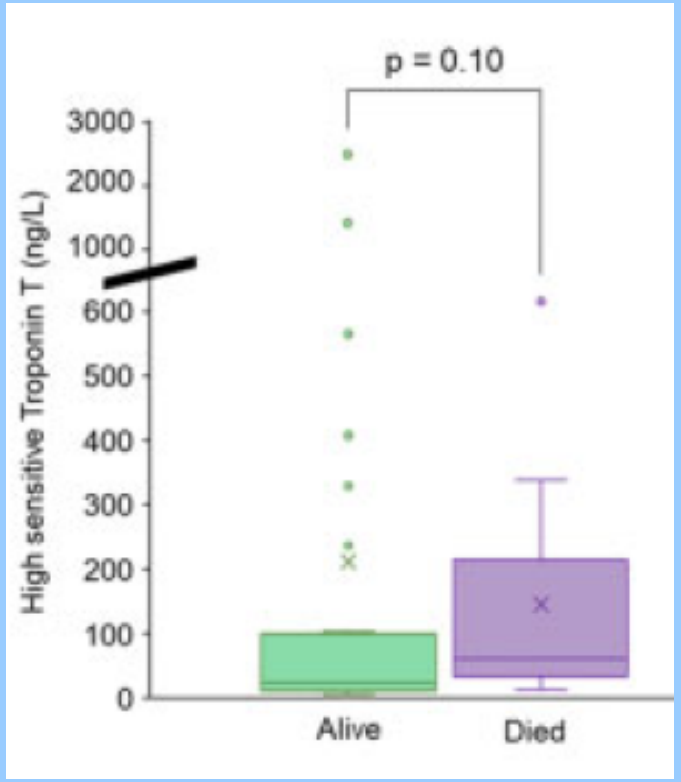
Высокочувствительный тропонин при COVID-19: маркер атеротромбоза и ишемии

Цитокиновый шторм вызывает воспаление в эндотелии коронарных сосудов и развитие атеротромбоза и ишемии:

- при поступлении у 7,2 %, летальность – 22,2%

- в ОИТ у 7,8% пациентов, летальность - 77%.

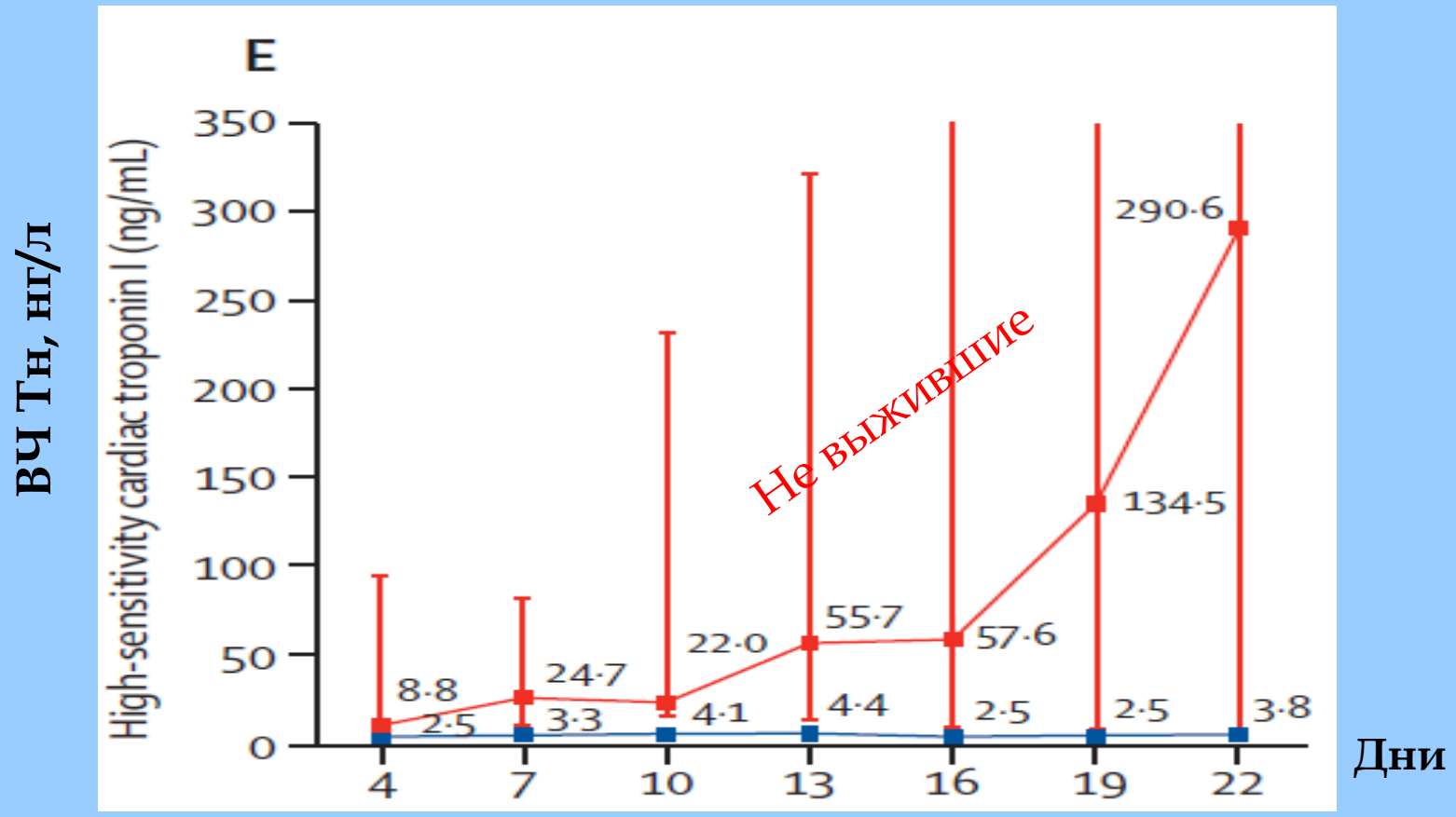
ВЧ Тн, нг/л



Выжившие Не выжившие

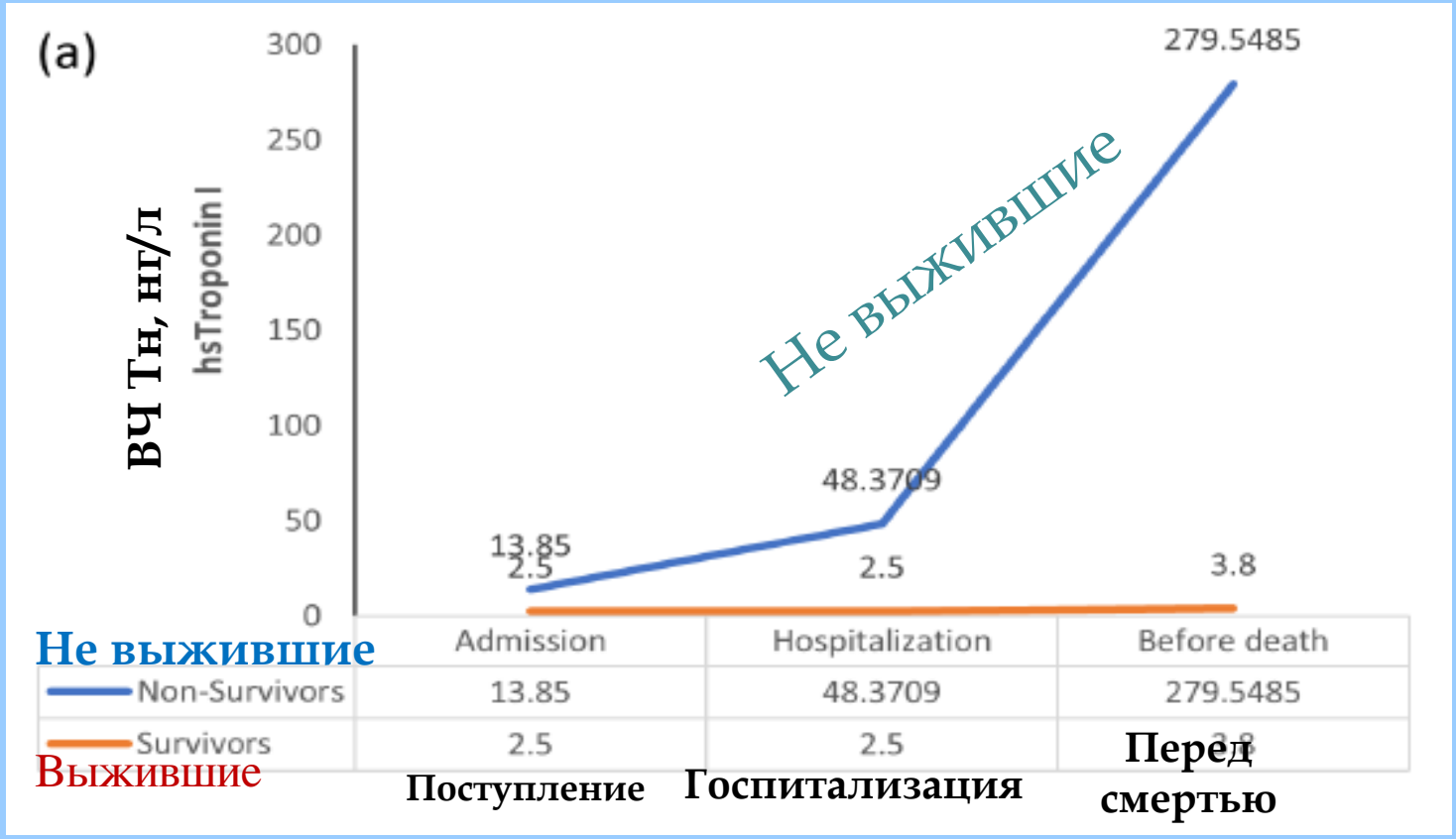
Guo T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020.

Динамика ВЧ Тн при COVID-19



Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020, 28;395(10229):1054-1062.

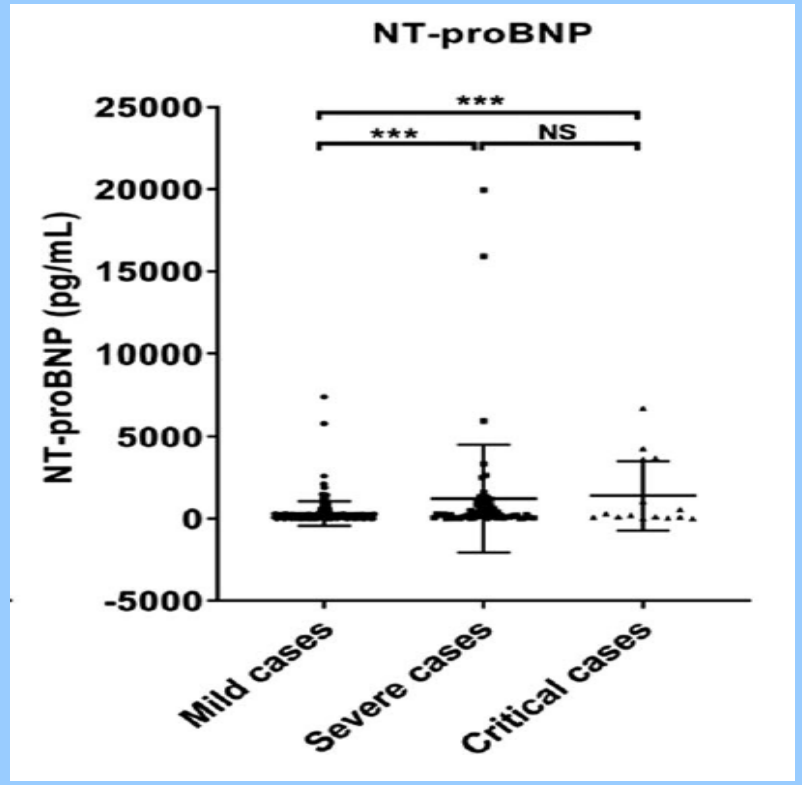
ВЧ Тн при COVID-19



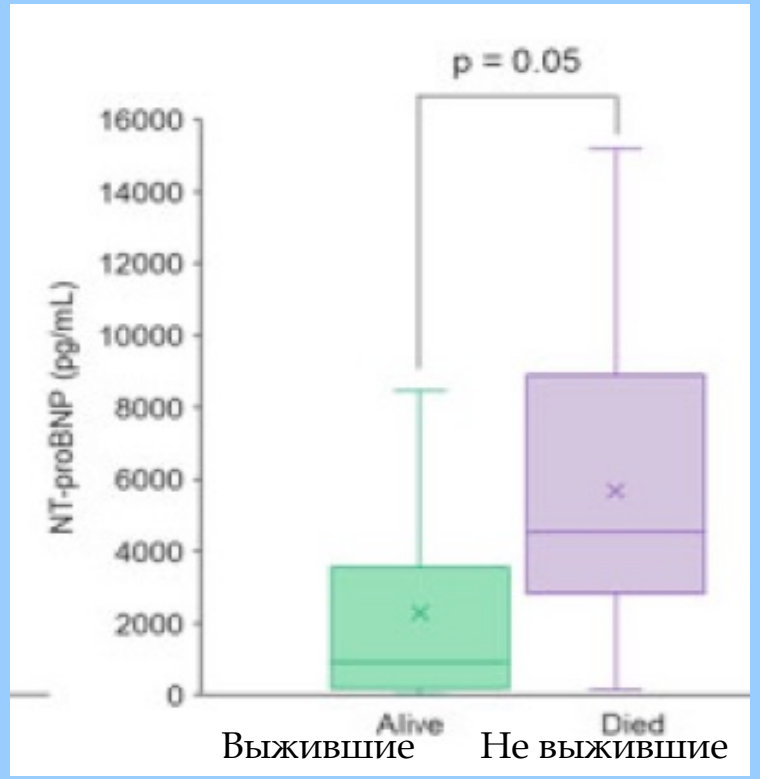
J.-W. Li et al., The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. Progress in Cardiovascular Diseases 2020, Apr.

NT-proBNP при COVID-19: маркер острой сердечной недостаточности

Повышен у 88% пациентов с исходными ССЗ и у 55% без ССЗ



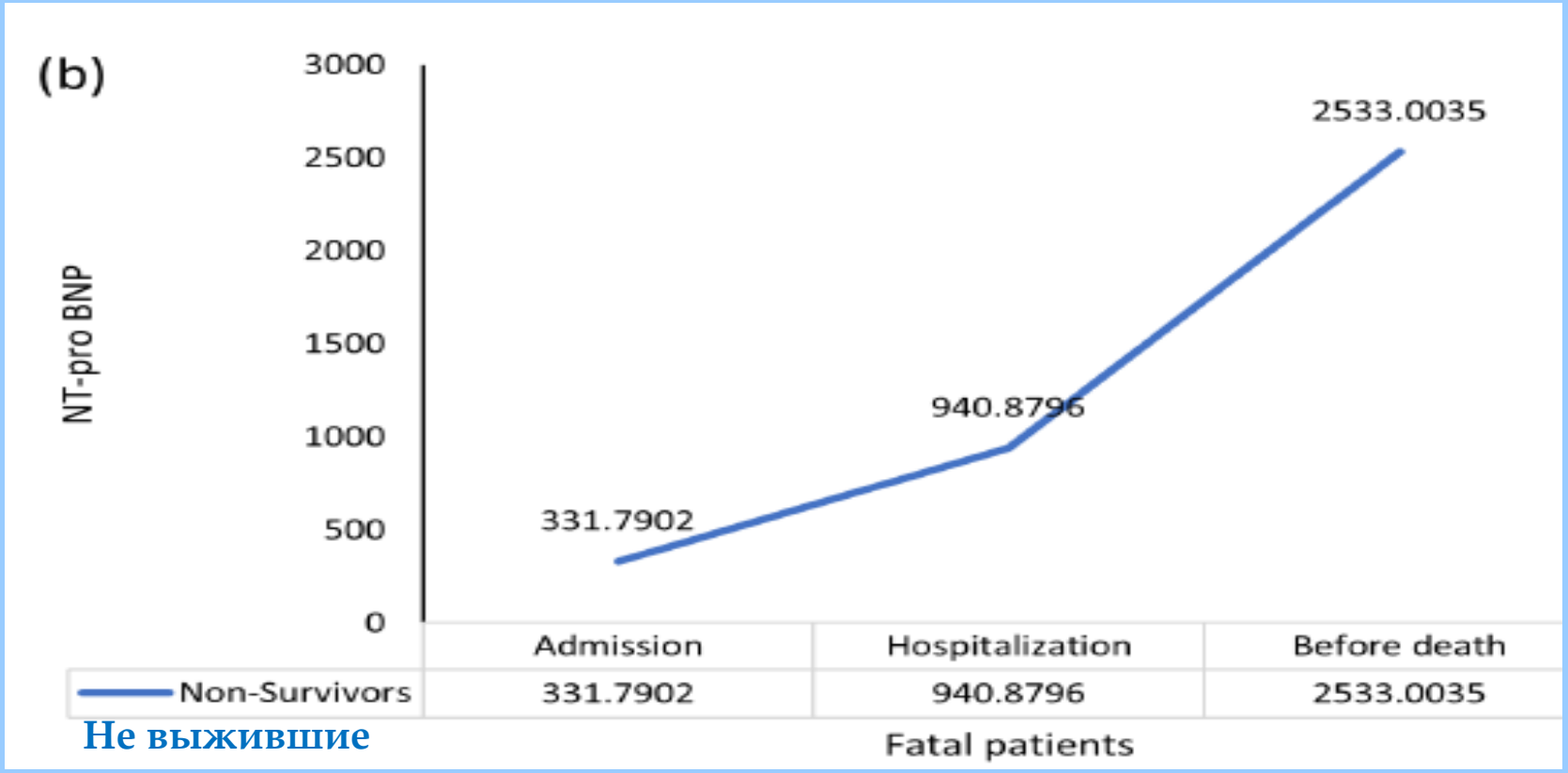
Мягкий Тяжелый Критический



Выжившие Не выжившие

Inciardi RM et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. European Heart Journal (2020) 41, 1821–1829

Динамика NT-proBNPпри развитии COVID-19

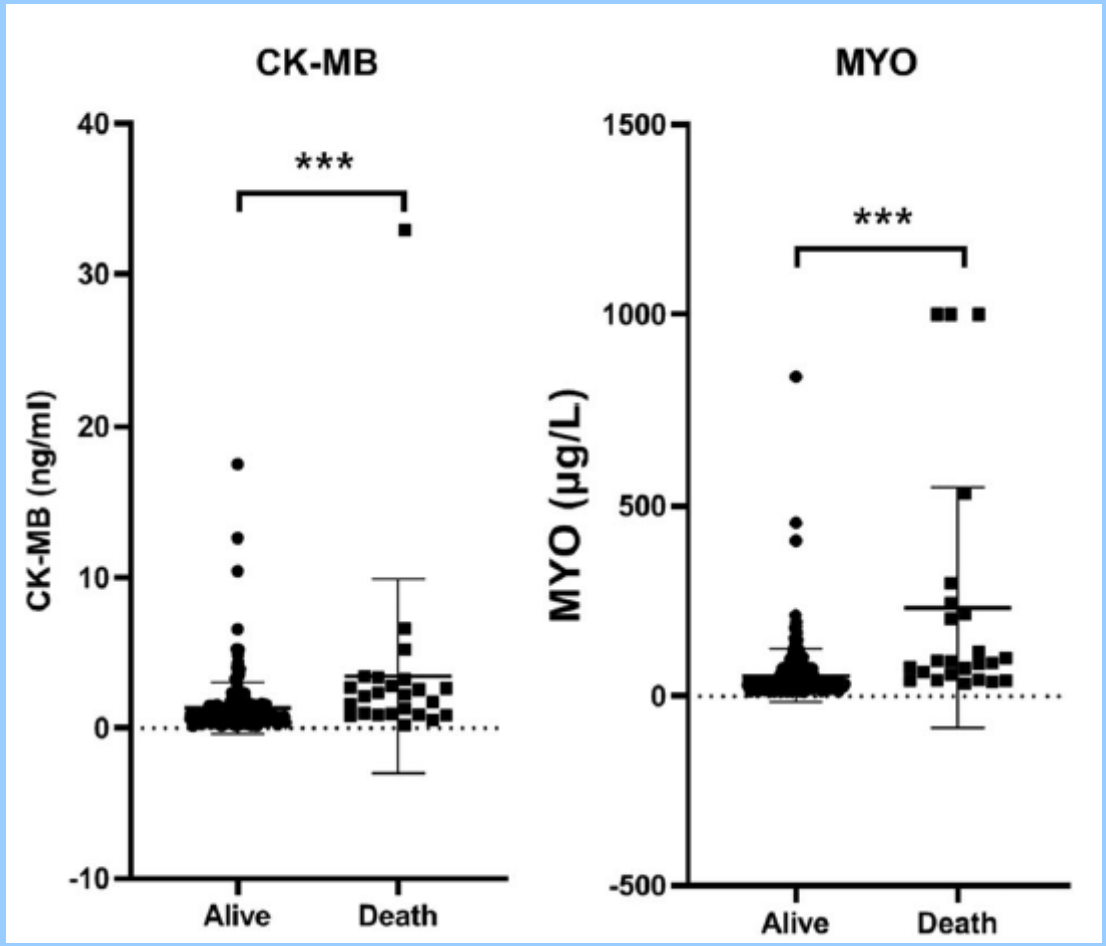


Не выжившие

Поступление Госпитализация Перед смертью

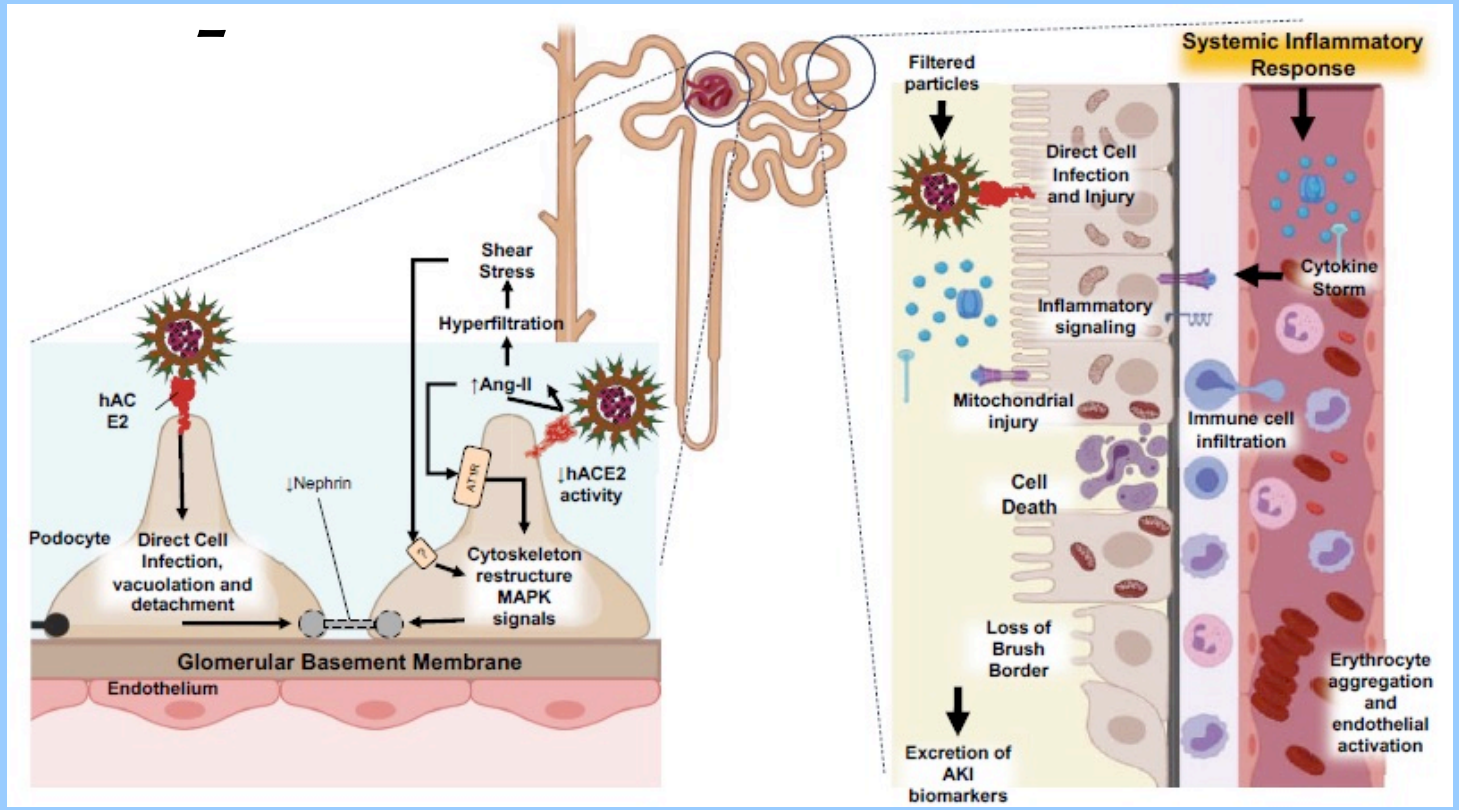
J.-W. Li et al., The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. Progress in Cardiovascular Diseases 2020, Apr.

COVID-19: повышение КК-МБ и миоглобина



Han H, Xie L, Liu R, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;92(7):819-823

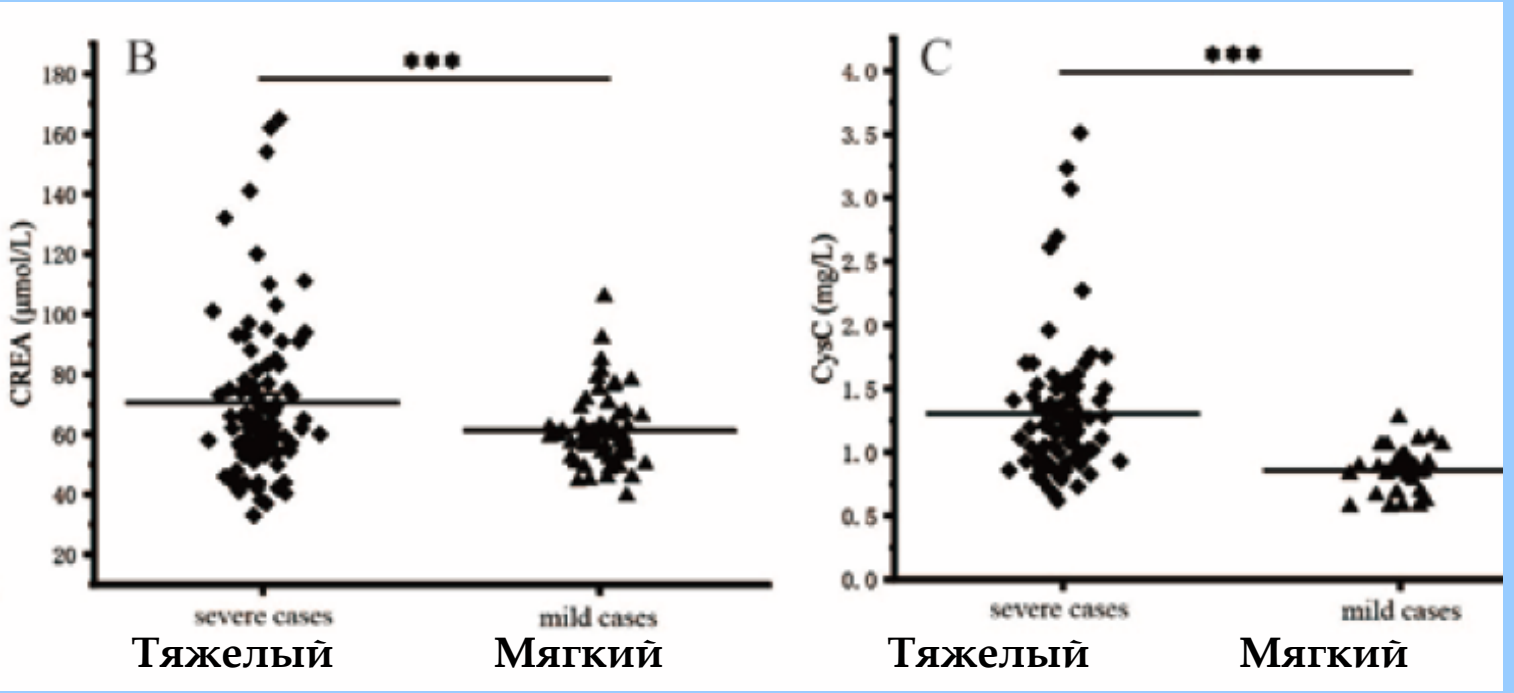
COVID-19: ренальные осложнения - цитокиновый шторм повреждает проксимальные канальцы – острый тубулярный некроз



Soleimani M. Acute Kidney Injury in SARS-CoV-2 Infection: Direct Effect of Virus on Kidney Proximal Tubule Cells. Int J Mol Sci. 2020;21(9):3275.

COVID-19: повреждения почек

Креатинин **Цистатин С**



Тяжелый **Мягкий** **Тяжелый** **Мягкий**

Цистатин С при измерении:

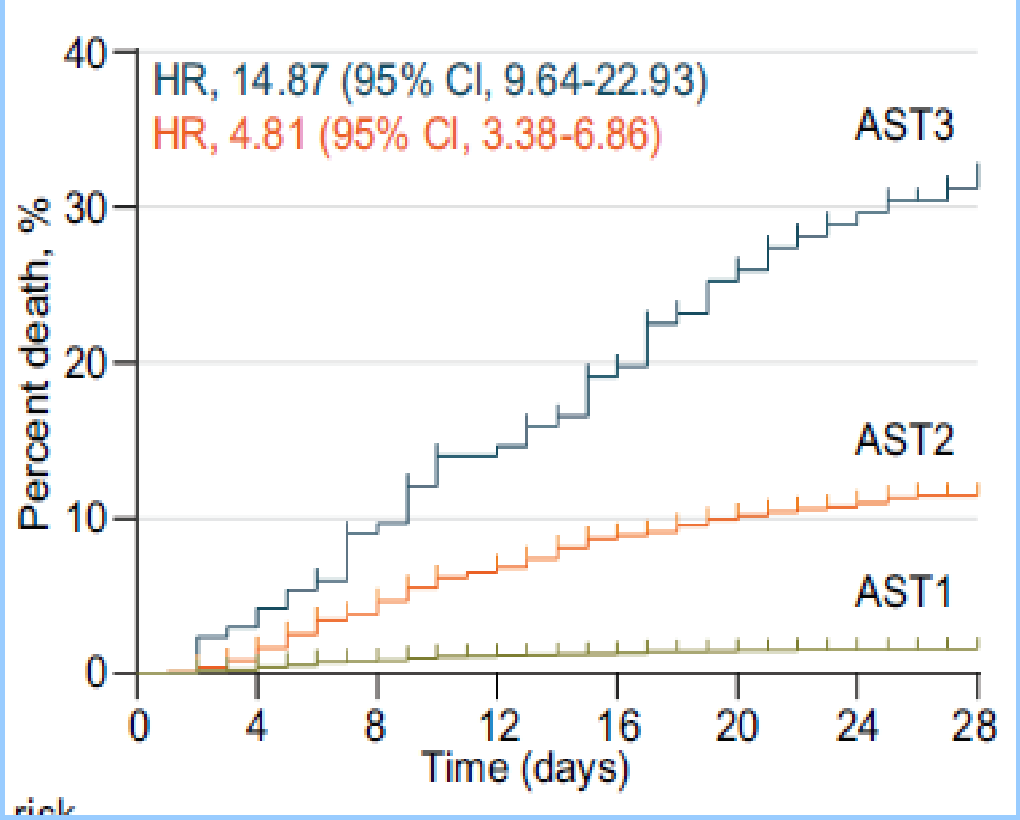
- **в крови – маркер гломерулярной дисфункции;**
- **- в моче - тубулярной**

Jialin Xiang et al.Potential biochemical markers to identify severe cases among COVID-19 patients
medRxiv **March 23, 2020. doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20034447.**

COVID-19: повреждения печени

Аспартатаминотрансфераза,

Летальность,%



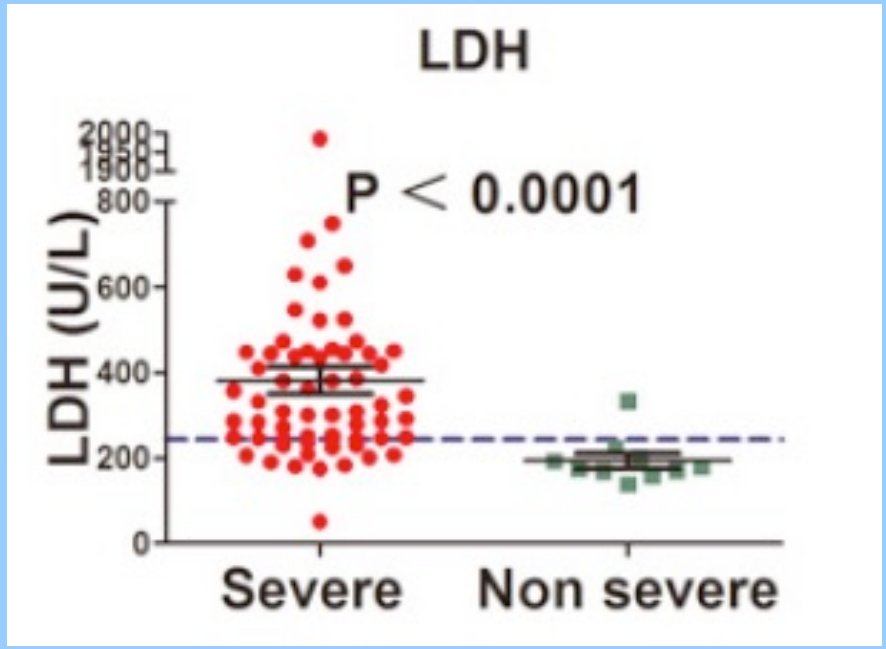
120 ед/л

40-120

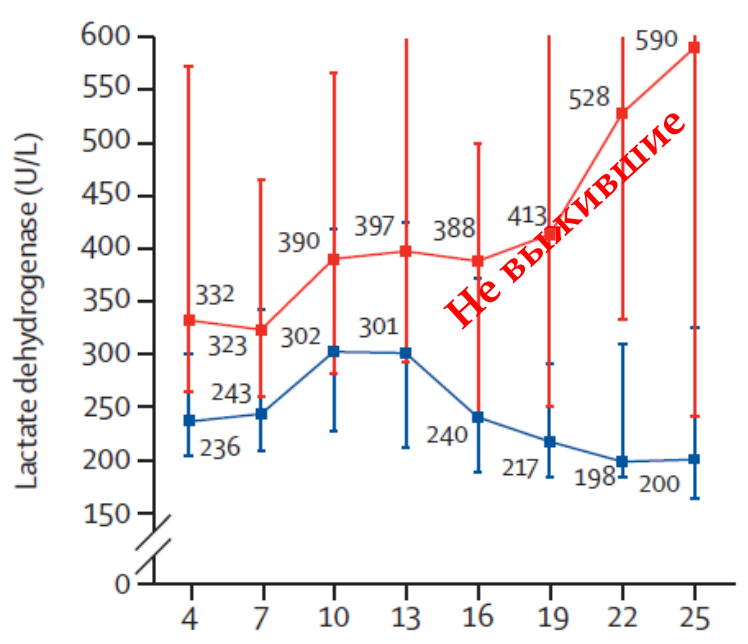
<40

Fang Lei et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China Hepatology. 2020 May

COVID-19: ЛДГ- индикатор тяжести пневмонии



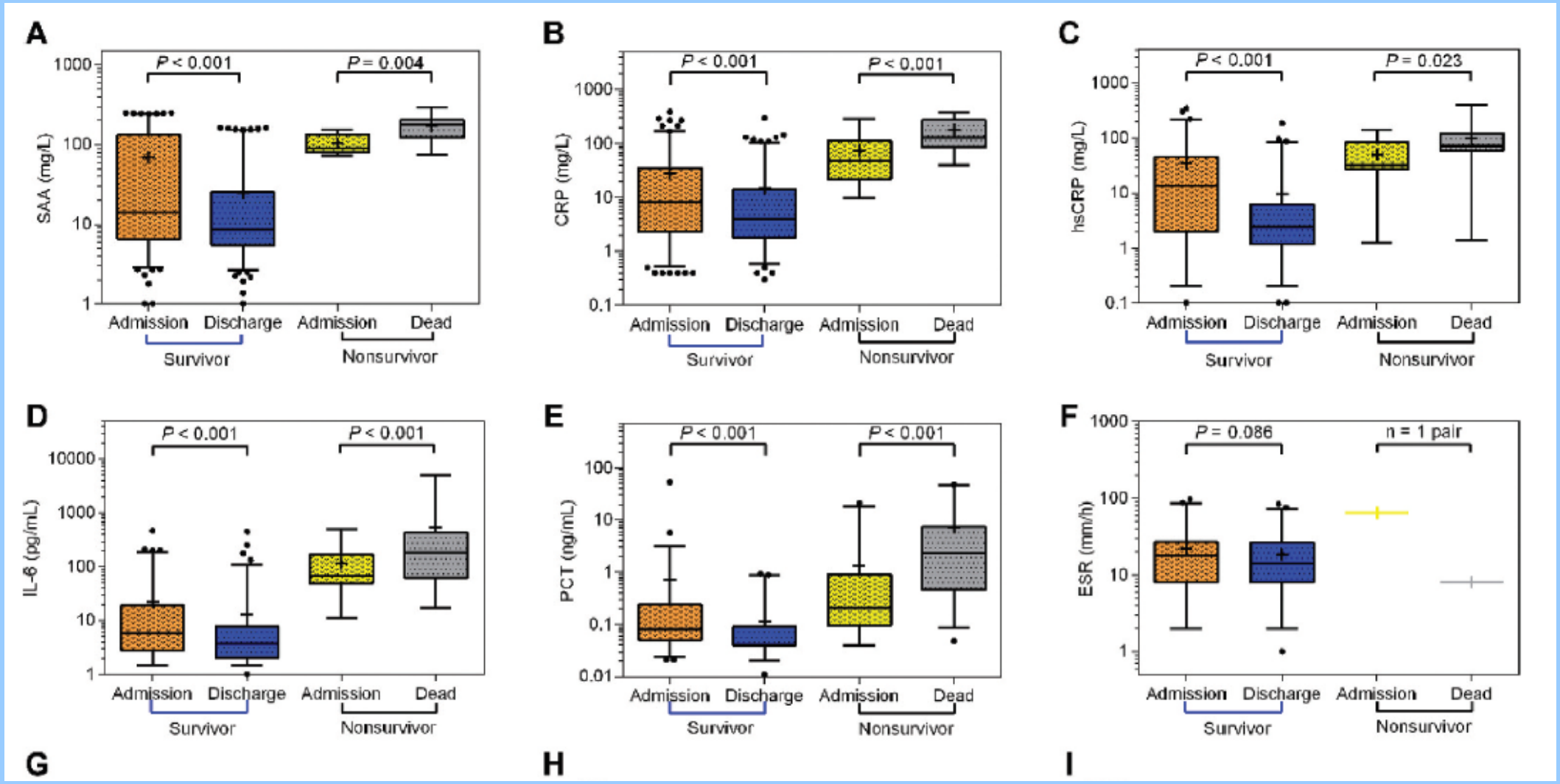
Тяжелая Не тяжелая



Дни

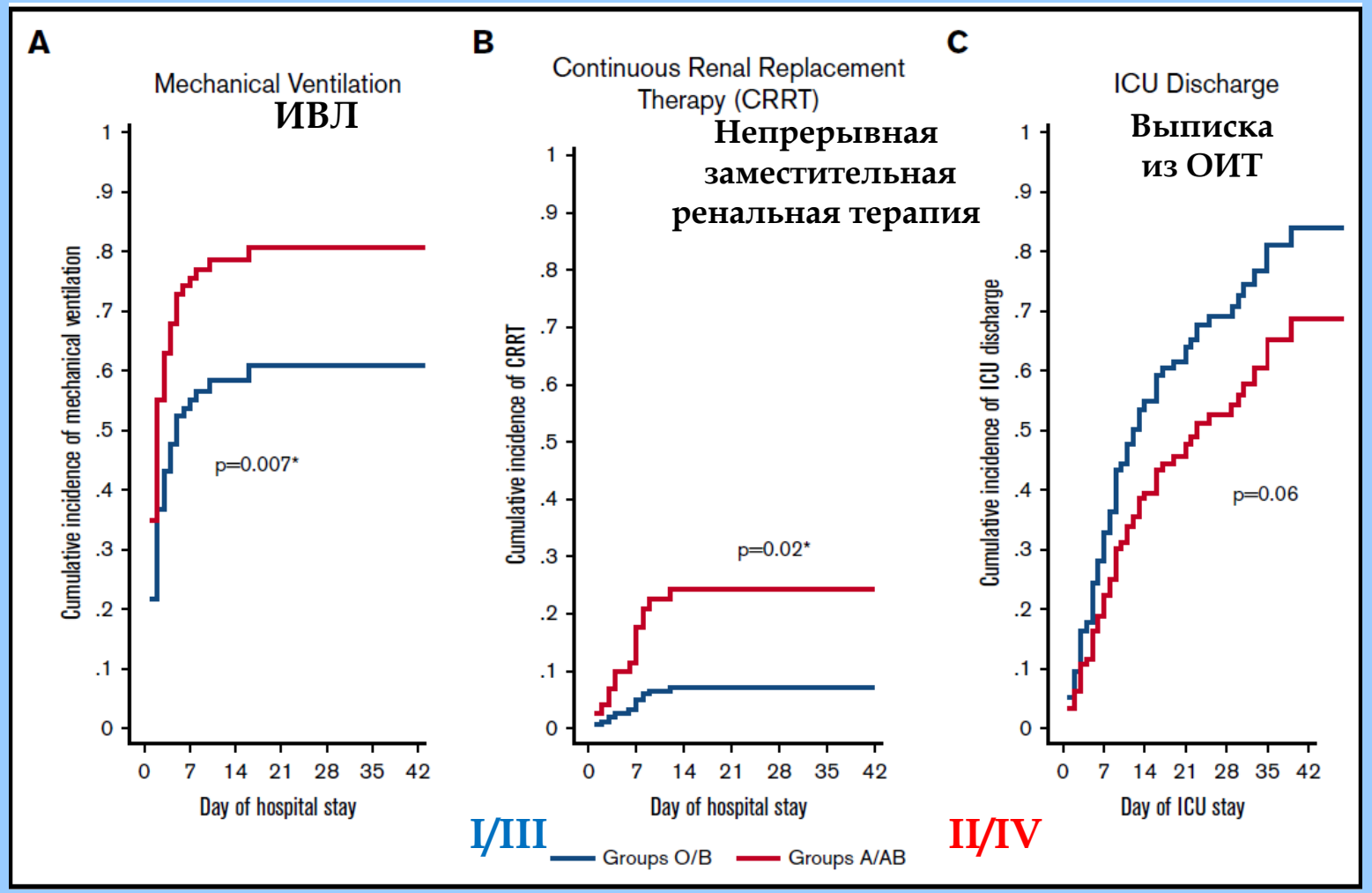
Wu MY et.al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respir Res*. 2020;21(1):171

COVID-19: уровни биомаркеров воспаления у выживших и не выживших: при поступлении, выписке, смерти



Yu Y et al. , Wang X, Zhou F. Novel biomarkers for the prediction of COVID-19 progression a retrospective, multi-center cohort study Virulence. 2020 Dec;11(1):1569-1581

COVID-19: тяжесть инфекции при группах крови 0 (I) A(II) B(III) AB(IV)

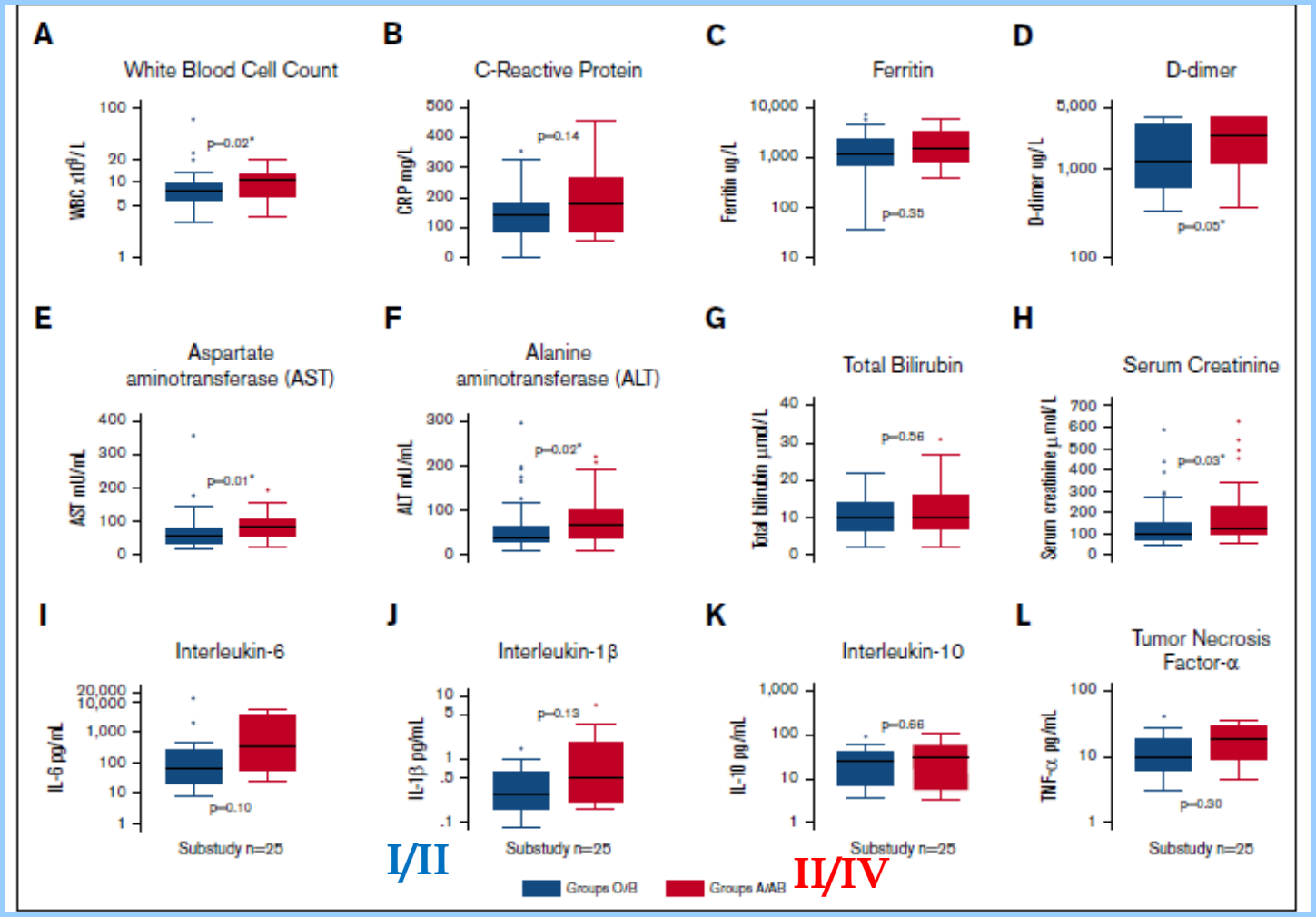


Критические пациенты с COVID-19 и группами крови II/IV (по сравнению с I/III) имеют повышенные риски: ИВЛ, ренальной заместительной терапии, более длительного пребывания в ОИТ и повышенные уровни маркеров, отражающих тяжесть осложнений инфекции COVID-`19

Hoiland RL et al. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. Blood Adv. 2020 Oct 27;4(20):4981-4989

Группы крови и тяжесть осложнений COVID-19

Уровни биомаркеров при II/IV и I/II



Hoiland RL et al. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. Blood Adv. 2020 Oct 27;4(20):4981-4989

Диагностика критических осложнений COVID-19 и оценка рисков их прогрессирования

Измерения при:

- поступлении, переводе в ОИТ, переводе на ИВЛ, при выписке.

- ИЛ-6 – цитокиновый шторм; чем выше ИЛ-6, тем стремительнее прогрессируют осложнения;

- Д-димер – очень высокий риск коагулопатии и неблагоприятных исходов;

- СРБ – повреждение легких; линейная корреляция с тяжестью симптомов «матового стекла» при КТ;

- ПКТ – бактериальная и вирусная ко-инфекция и супер-инфекция;

- Гемокультуры и ПЦР - ко-инфекции и супер-инфекции

- ВЧ Тропонин, КК МБ, миоглобин – атеротромбоз и ишемия, ИМ;

- NT-proBNP – острая сердечная недостаточность;

- Цистатин С - в сыворотке и в моче – маркер острого тубулярного некроза и риска развития ОПП

Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония)

Точное количественное измерение:
в цельной крови, сыворотке и плазме
за 15 минут

Один анализ – один картридж
6 каналов для одновременного
измерения в режиме «произвольный
выбор»

<u>Измерения при COVID-19:</u>

Д-димер
Пресепсин
Высокочувствительный СРБ
Высокочувствительный тропонин I
NTproBNP
Миоглобин
КК-МБ

Спасибо за внимание

ДИАКОН

Мы работаем больше, чтобы вы сомневались меньше

АО ДИАКОН
142 290, Пущино, МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980- 63-39; 980- 63-38.
Тел/факс: (495) 980- 66-79

ООО ДИАКОН-М
117 105, г. Москва,
ул. Нагатинская д.1, стр.2
Тел.: (499) 788-78-58

sale@diakonlab.ru

www.diakonlab.ru

www.presepsintest.ru