

Уровень растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR) позволяет прогнозировать тяжесть течения COVID-19: опыт Италии

Maria Infantino¹, Lorenza Morena², Massimo Antonio Di Pietro³, Benedetta Romanin³, Barbara Cimolatto³, Beatrice Anna Luisa Rocca³, Silvia Tunnera³, Giulia Modi³, Marta Tilli³, Valentina Grossi¹, Barbara Lari¹, Helena Cerutti⁴, Giulia Tesi⁴, Valentina Anrò⁴, Alessandra Cartocci⁵, Maurizio Benucci⁶, Francesca Veneziani², Patrizia Casprini², Mariangela Manfredi¹ (Журнал "Clinical Immunology")
Перевод на русский язык: West Medica

¹ Immunology and Allergology Laboratory Unit, S. Giovanni di Dio Hospital, Via Torregalli 3, 50143 Florence, Italy

² Clinical Pathology Laboratory Unit, S. Giovanni di Dio Hospital, Via Torregalli 3, 50143 Florence, Italy

³ Department of Medical Specialties, Division of Infectious Disease, Azienda USL Toscana Centro, S. Maria Annunziata Hospital, Florence, Italy

⁴ DIESSE Diagnostica Senese SpA, Siena, Italy

⁵ Department of Medical Biotechnology, University of Siena, Siena, Italy

⁶ Rheumatology Unit, S. Giovanni di Dio Hospital, Florence, Via Torregalli 3, 50143 Florence, Italy

Авторы:

Maria Infantino

Электронная почта: maria2.infantino@uslcentro.toscana.it (M. Infantino)

Различные биомаркеры ответа на лечение селективными ингибиторами Jak-1 при ревматоидном артрите

Аннотация

Введение: растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназы (suPAR) был идентифицирован как надежный маркер тяжести COVID-19, помогающий в персонализации терапии COVID-19. Цель данного исследования — оценить корреляцию между уровнями suPAR и тяжестью COVID-19 в сравнении с традиционными маркерами воспаления.

Методы: уровни suPAR были исследованы в сыворотке крови 71 пациента с COVID-19 с использованием анализа Chorus suPAR (Diesse Diagnostica Senese SpA, Италия). Уровни suPAR сравнивались с другими маркерами воспаления: IL-1 β , IL-6, TNF α , циркулирующим кальпротектином, количеством нейтрофилов и лимфоцитов, а также соотношением нейтрофилов/лимфоцитов (NLR). Дыхательная недостаточность, выраженная как соотношение P/F, и уровень смертности использовались в качестве показателей тяжести заболевания.

Результаты: была выявлена положительная корреляция уровней suPAR с IL-6 ($r = 0,479$, $p = 0,000$), TNF- α ($r = 0,348$, $p = 0,003$), циркулирующим кальпротектином ($r = 0,369$, $p = 0,002$), количеством нейтрофилов ($r = 0,447$, $p = 0,001$), NLR ($r = 0,492$, $p = 0,001$). Разделив популяцию пациентов с COVID-19 по концентрации suPAR выше и ниже 6 нг/мл, мы наблюдали более высокие уровни циркулирующего кальпротектина (10,1 мкг/мл, стандартное отклонение 7,9 против 6,4 мкг/мл, стандартное отклонение 7,5, $p < 0,001$), более высокие уровни соотношения P/F (207,5, межквартильный размах 188,3 против 312,0, межквартильный размах 127,8, $p = 0,013$) и более высокий уровень смертности. Медианные уровни suPAR были повышены у всех пациентов с COVID-19, нуждающихся в дополнительной респираторной поддержке (носовая канюля, маска Вентури, ВРАР и СРАР) (6,5, межквартильный размах = 4,9) по сравнению с группой, получавшей воздух комнатной температуры (4,6, межквартильный размах = 4,2).

Вывод: уровни suPAR коррелируют с тяжестью заболевания и выживаемостью пациентов с COVID-19, представляя собой многообещающий прогностический биомаркер для оценки риска заболевания.

Ключевые слова: COVID-19; onPAR; оценка риска; воспалительные маркеры; респираторная поддержка.

1. Введение

Пандемия, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), привела к значительной заболеваемости и смертности, что повлекло за собой огромную нагрузку на систему здравоохранения во всем мире. SARS-CoV-2 может вызывать от бессимптомного до тяжелого коронавирусного заболевания 2019 (COVID-19), в первую очередь поражающего легкие, но также и ряд других органов. Было оценено большое количество биомаркеров для выявления пациентов, подверженных риску развития тяжелого COVID-19, чтобы можно было предложить соответствующую помощь профилактически или, по крайней мере, на ранней стадии заболевания¹⁻⁴.

Среди них растворимый урокиназный рецептор активатора плазминогена (suPAR), уже известный как предиктор ухудшения состояния при нескольких инфекционных и воспалительных заболеваниях, играет важную роль в COVID-19. Он образуется в результате протеолитического расщепления растворимой формы мембранно-связанного белка uPAR, который экспрессируется главным образом на иммунных клетках, эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры. Это экспрессируемый иммунными клетками GPI-связанный рецептор, который активируется в местах воспаления и ремоделирования тканей^{5,6}, а также является частью каскада фибринолиза⁷. uPAR взаимодействует и сотрудничает со многими лигандами и рецепторами, прежде всего с интегринами, для облегчения внутриклеточной сигнализации, миграции клеток, клеточной адгезии и ремоделирования тканей⁸. Белок состоит из трех доменов, D1-D3, соединенных линкерной областью между D1 и D2-D3. Места расщепления находятся в области линкера и в области GPI-якоря, а тремя основными изоформами suPAR являются полноразмерный suPAR IIII, suPAR I и suPAR II-III. Интересно, что расщепление uPAR/suPAR в области линкера обнажает последовательность SRSRY, которая участвует в хемотаксисе.

Он высвобождается во время воспаления или активации иммунной системы⁹ и не является специфичным для заболевания. Его циркулирующие уровни отражают тяжесть и прогнозируют исход почечной недостаточности¹⁰, а высокие уровни suPAR связаны с острым повреждением почек в различных клинических контекстах¹¹. В последние годы было установлено, что suPAR играет ключевую роль в замедлении прогрессирования ревматоидного артрита¹², а также в корреляции с активностью заболевания^{13,14}. Одно из наиболее интересных

применений этого маркера — сортировка пациентов для раннего прогнозирования клинического ухудшения, вызванного предполагаемыми бактериальными инфекциями¹⁵. Крупное греческое многоцентровое исследование показало, что suPAR является сильным предиктором смертности, включая сепсис, среди параметров шкалы оценки острого физиологического состояния и хронического здоровья (APACHE) II¹⁶.

Недавно было показано, что suPAR может прогнозировать раннюю дыхательную недостаточность^{17,18}, повреждение почек¹⁰ и клинический исход у пациентов с инфекцией SARSCoV-2. Хуанг и др. показали, что активные уровни suPAR увеличиваются по мере ухудшения заболевания¹⁹. Концентрация suPAR значительно повышена у пациентов с COVID-19 и выделяется как предиктор общей тяжести заболевания и исхода²⁰⁻²³.

Пациенты с симптомами COVID-19 и suPAR ≥ 6 нг/мл имели высокий риск необходимости механической вентиляции или смертности²⁴. Уровни suPAR < 4 нг/мл обычно обнаруживаются в референтной популяции, состоящей из здоровых людей.

В исследовании SAVEMORE (Раннее лечение тяжелой дыхательной недостаточности при COVID-19), посвященном применению анакинры под контролем suPAR, в качестве критерия включения был указан suPAR (≥ 6 нг/мл) среди традиционных воспалительных биомаркеров для стратификации пациентов, показывая, насколько важно раннее выявление пациентов с риском прогрессирования заболевания до тяжелой формы для своевременного начала целенаправленных вмешательств.

Это может предотвратить прогрессирование до тяжелой дыхательной недостаточности и снизить смертность^{25,26}.

Целью нашего исследования было оценить клиническую полезность измерения уровня suPAR в итальянских условиях у госпитализированных пациентов с COVID-19 для оценки тяжести заболевания и стратификации риска по сравнению с традиционными маркерами.

2. Материалы и методы

2.1. Исследуемая популяция

Образцы сыворотки крови были собраны у 71 пациента с COVID-19 в период с ноября 2021 года

по декабрь 2021 года (преобладающим вариантом в этом регионе был вариант Delta) в отделении внутренней медицины больницы Санта-Мария-Нуова

и отделении инфекционных заболеваний больницы Санта-Мария-Аннунциата (Флоренция, Италия). Основные демографические, лабораторные и клинические характеристики исследуемой популяции представлены в Таблице 1.

Пациентов тестировали на suPAR при поступлении или через несколько дней (медиана 3 дня, IQR = 3,73). Кроме того, в сыворотке также определяли уровень С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), циркулирующего кальпротектина, количества нейтрофилов, количества лимфоцитов, соотношения нейтрофилов/лимфоцитов (NLR).

Необходимая респираторная поддержка для пациентов с COVID-19 определялась по следующим категориям: воздух из помещения (RA), носовая канюля (NC),

кислородная маска Вентури (VM) и постоянное/двухуровневое положительное давление

в дыхательных путях (CPAP/BiPAP).

Для классификации тяжести респираторного состояния использовалось текущее Берлинское определение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с использованием соотношения PaO₂/FiO₂ (P/F)²⁷.

Клиническое течение и тяжесть заболевания оценивались с использованием Шкалы клинического прогрессирования Всемирной организации здравоохранения (WHOCPS).

От всех участников исследования было получено информированное согласие. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией в редакции 2013 года.

2.2. Лабораторные исследования

Уровни suPAR измерялись с использованием анализа Chorus suPAR (Diesse Diagnostica Senese SpA), выполненного на приборе Chorus Trio (Diesse Diagnostica Senese SpA), полностью автоматизированном приборе для количественного определения suPAR в сыворотке и плазме крови

Параметр	Показатель
Пациенты	n = 71
Возраст, лет, среднее значение (стандартное отклонение)	69,01 (18,21)
Мужской пол, n (%)	46 (64,8)
Сопутствующие заболевания, n (%)	58 (81,7 %)
Выписка, n (%)	
Дома	13 (18,8)
Больницы с низким уровнем ухода	47 (68,1)
Переведены в другое отделение	4 (5,8)
Умерли, n (%)	5 (7,1)
Клиническое течение, n (%)	
Стабильное состояние	44 (62,9)
Улучшение	18 (25,7)
Ухудшение	8 (11,4)
Пневмония, вызванная COVID-19, n (%)	51 (71,8)
Состояние дыхательной системы, n (%)	
БиПАП-СИПАП	6 (8,6)
Помещение (воздух)	20 (28,6)
Носовая канюля/маска Вентури	44 (62,9)
Соотношение PaO ₂ /FiO ₂ (P/F) на момент взятия крови: среднее значение (стандартное отклонение)	269,74 (104,01)
СРБ мг/дл, среднее значение (стандартное отклонение)	6,43 (6,43)
Циркулирующий кальпротектин мкг/мл, среднее значение (стандартное отклонение)	8,30 (7,90)
IL-6 пг/мл, среднее значение (стандартное отклонение)	12,74 (30,74)
IL-1 β пг/мл, среднее значение (стандартное отклонение)	11,09 (34,24)
ФНО- α пг/мл, среднее значение (стандартное отклонение)	6,63 (5,90)
Нейтрофилы % среднее значение (стандартное отклонение)	75,07 (13,50)
Лимфоциты % среднее значение (стандартное отклонение)	16,46 (10,55)
Соотношение нейтрофилов/лимфоцитов среднее значение (стандартное отклонение)	8,49 (8,30)

Таблица 1. Демографические, лабораторные и клинические характеристики пациентов, участвовавших в исследовании

человека (цитрат натрия и гепарин лития). Новый тест был разработан в сотрудничестве с компанией ViroGates (Биркерод, Дания) с использованием реагентов onPARnostic.

Устройство представляет собой монотест, содержащий все необходимые реагенты, для проведения анализа, который автоматически обрабатывается прибором путем считывания штрих-кода и способен обработать 30 образцов примерно за 75 мин.

Тест Chorus suPAR представляет собой иммуноферментный анализ, основанный на сэндвич-методе ELISA. Присутствующий в образце suPAR улавливается специфическими моноклональными антителами, закрепленными на твердой фазе, и детектируется специфическим моноклональным антителом, конъюгированным с пероксидазой. Несвязанные компоненты удаляются путем промывания, а связанная ферментативная активность оценивается колориметрически путем трансформации хромогенного субстрата. Образуется окрашенный продукт, пропорциональный количеству нанограммов/мл (нг/мл). Аналитический диапазон измерения (AMR) анализа составляет от 1,5 до 20 нг/мл. У пациентов также оценивались следующие лабораторные параметры: IL -6 (экспресс-иммуноферментный анализ человеческого IL -6; eBioscience, Bender MedSystem GmbH, Вена, Австрия); IL-1 β (экспресс-иммуноферментный анализ человеческого IL-1 β ; eBioscience, Bender MedSystem GmbH, Вена, Австрия); циркулирующий кальпротектин (анализ QUANTA Flash® Circulating Calprotectin; Inova Diagnostics, Сан-Диего, Калифорния, США); C-реактивный белок (Unicel Coulter DxС 800 Synchron Central System; Beckman Coulter Inc., Бреа, Калифорния, США); фактор некроза опухолей альфа человека (иммуноанализ Quantikine; R&D Systems Inc., Миннеаполис, Миннесота, США). Кроме того, все образцы были обработаны для гемохромометрического исследования с помощью системы Sysmex DI-60 (Sysmex, Кобе, Япония).

2.3. Статистика

Предварительно был проведен описательный анализ, для качественных переменных были рассчитаны абсолютные частоты, и проценты, для количественных переменных — среднее значение и стандартное отклонение (СО) или медиана и межквартильный размах. Связь между качественными переменными и suPAR оценивалась с помощью критерия хи-квадрат; разница количественных переменных между двумя группами определялась с помощью t-критерия или критерия Манна-Уитни в зависимости от нормальности

распределения, оцениваемой с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Корреляция между suPAR и другими лабораторными параметрами оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Для сравнения выживаемости между группами с suPAR ≥ 6 нг/мл и < 6 нг/мл были построены кривые Каплана-Мейера, сравнение проводилось с помощью лог-рангового критерия.

Каждый статистический тест был двусторонним и считался значимым при значениях $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения R версии 4.0.0.

3. Результаты

Мы оценили потенциальную корреляцию suPAR с IL-1 β , IL-6, TNF- α , циркулирующим кальпротектином, количеством нейтрофилов и лимфоцитов, а также NLR, показав положительную корреляцию с IL-6 ($r = 0,48$, $p = 0,000$), TNF- α ($r = 0,35$, $p = 0,003$), циркулирующим кальпротектином ($r = 0,37$, $p = 0,002$), количеством нейтрофилов ($r = 0,45$, $p = 0,001$), NLR ($r = 0,49$, $p = 0,001$). Корреляции с IL-1 β не было, а корреляция с количеством лимфоцитов была отрицательной ($r = -0,5$, $p = 0,001$) (рис. 1).

При сравнении среднего значения циркулирующего кальпротеина между двумя группами с концентрацией suPAR ниже и выше 6 нг/мл, 6,4 мкг/мл, SD 7,5 и 10,1 мкг/мл, SD 7,9 соответственно, разница была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 2). Анализ двух вышеупомянутых групп по соотношению P/F показал, что медианное значение соотношения P/F было ниже в группе с концентрацией suPAR < 6 нг/мл (207,5 IQR 188,3 против 312,0 IQR 127,8, $p = 0,013$) (рис. 3). Более того, медианные уровни suPAR были повышены у всех пациентов с COVID-19, нуждающихся в дополнительной респираторной поддержке (носовая канюля, маска Вентури, ВРАР и СРАР) (6,5 IQR = 4,9) по сравнению с группой, получавшей комнатный воздух (4,6 IQR = 4,2).

На рис. 4 представлена кривая Каплана-Мейера, стратифицированная по концентрации suPAR ниже и выше 6 нг/мл. В целом по группе пациентов с концентрацией suPAR < 6 нг/мл наблюдалась лучшая вероятность выживания, статистически значимая ($p \leq 0,025$), чем в группе пациентов с концентрацией suPAR ≥ 6 нг/мл. Это дополнительно подтверждается сравнением медиан выживших (4,82 нг/мл, IQR 3,92–7,03) и невыживших (11,03 нг/мл, IQR 10,94–13,73) групп со статистически значимой разницей ($p = 0,015$) по критерию Манна-Уитни.

Более того, при стратификации групп в соответствии с клиническим течением по шкале ВОЗ-CPS,

уровни suPAR показали разницу между медианным значением группы пациентов с ухудшением состояния (12,38, IQR 9,71, 15,11) и стабильного состояния (4,46, IQR 3,15, 6,89), статистически значимую ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов с улучшением состояния (6,50, IQR 4,27–8,30). Аналогично, различия были статистически значимыми и для других изученных клинических лабораторных параметров (таблица 2).

4. Обсуждение

SARS-CoV-2 может вызывать гетерогенную клиническую картину, от бессимптомного течения до угрожающей жизни инфекции^{28,29}. Респираторные признаки являются наиболее распространенными у пациентов с симптоматическим заболеванием и тяжелыми инфекциями и проявляются в виде пневмонии и прогрессирующей дыхательной недостаточности вплоть до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной дисфункции, обычно осложненной тромбозом глубоких вен и легочной эмболией³⁰. Соответственно, для принятия решений о сортировке использовались несколько систем оценки, таких как модифицированная шкала раннего предупреждения (mEWS)³¹, пересмотренная национальная шкала раннего предупреждения (NEWS)³², шкала APACHE, шкала оценки последовательной органной недостаточности (SOFA) и шкала быстрой SOFA (qSOFA), но они не достигли высокой чувствительности и специфичности. Более того, за этот период были предложены различные модели отделений интенсивной терапии (ОИТ) и терапевтические стратегии для оптимизации лечения пациентов с COVID-19 в ОИТ^{33–36}, и с той же целью были оценены несколько биомаркеров для прогнозирования худших исходов и реакции на лечение на ранней стадии заболевания^{37–41}.

Концентрация suPAR ≥ 6 нг/мл была определена как предиктор тяжелых последствий инфекции SARS-CoV-2 или смерти у пациентов, госпитализированных

с пневмонией COVID-19^{22–26, 42–44}. В частности, suPAR показал хорошие результаты в прогнозировании необходимости инвазивной вентиляции и поступления в отделение интенсивной терапии.

В соответствии с вышеупомянутыми исследованиями, наши данные показали, что уровни suPAR ≥ 6 нг/мл у пациентов, госпитализированных с COVID-19, являются прогностическими факторами клинического ухудшения, плохого прогноза и смертности, добавляя значительную прогностическую информацию к хорошо известным прогностическим показателям⁴⁵, таким как повышенный NLR^{46,47}. В нашем исследовании suPAR коррелировал со всеми изученными маркерами, за исключением IL-1 β . Мы ожидали высоких уровней IL-1 β , поскольку пациенты с высокими уровнями suPAR являются кандидатами на анти-IL1-терапию. Хотя роль IL-1 β в воспалении хорошо известна^{48,49}, несколько исследований как на животных моделях, так и на людях показали, что циркулирующие уровни этого цитокина часто не повышены или слегка повышены^{50–53}. Напротив, повышенные уровни IL-6 постоянно обнаруживаются во всех исследованиях. Это связано с тем, что TNF- α и IL-1 являются ранними регуляторами иммунного ответа, активно участвующими в стимулировании высвобождения нижележащих провоспалительных молекул, в частности IL-6, который, в свою очередь, ингибирует высвобождение TNF- α и IL-1 β ⁵⁴. Соответственно, концентрации TNF- α и IL-1 β в сыворотке достигают пика очень рано (60–90 мин) во время воспалительного процесса, а затем быстро снижаются. В этот момент уровни IL-6 значительно повышаются и остаются стабильно повышенными до тех пор, пока сепсис не пройдет.

Главным ограничением нашего исследования является то, что почти у всех пациентов с COVID-19 были сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на уровни PAR, особенно сердечно-сосудистые и почечные заболевания. Тем не менее, Энокссон и др. показали, что suPAR функционирует

	Улучшенное состояние	Ухудшенное состояние	Стабильное состояние	p
МАРКЕР (медиана [межквартильный размах])				
suPAR (нг/мл)	6.50 [4.27, 8.30]	12.38 [9.71, 15.11]	4.46 [3.15, 6.89]	0.005
RCP (мг/дЛ)	1.26 [0.80, 4.54]	14.75 [8.22, 18.54]	3.78 [1.22, 10.81]	0.001
IL-6 (пг/мл)	4.35 [2.80, 14.60]	14.25 [8.85, 39.27]	3.05 [0.58, 6.50]	0.010
IL-1 (пг/мл)	0.10 [0.10, 0.10]	0.20 [0.10, 0.70]	0.10 [0.10, 0.50]	0.081
Нейтрофилы %	77.75 [72.98, 86.85]	90.00 [85.70, 92.65]	75.20 [64.52, 85.05]	0.010
Лимфоциты %	14.35 [8.95, 16.10]	3.90 [3.10, 9.15]	16.05 [8.60, 24.77]	0.019
соотношение Н/Л	5.44 [4.54, 9.71]	23.41 [10.39, 30.02]	4.65 [2.62, 9.51]	0.016

Таблица 2. Сравнение клинических лабораторных параметров (включая уровни suPAR) с учетом клинического состояния, оцененного по шкале ВОЗ-CPS

как независимый предиктор тяжести заболевания COVID-19. Другим ограничением является отсутствие продольных выборок для исследования ответа на лечение. Однако сильной стороной нашего исследования является то, что оно проводится в так называемых «реальных» итальянских условиях с пациентами с COVID-19, госпитализированными для оценки тяжести заболевания и стратификации риска, в том числе в отношении традиционных маркеров. До настоящего времени использование suPAR в этом сценарии было частичным из-за его низкой осведомленности среди врачей или ограниченного доступа. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для включения suPAR в число клинических и лабораторных инструментов стратификации риска в прогностические модели для персонализированного лечения.

Приложение

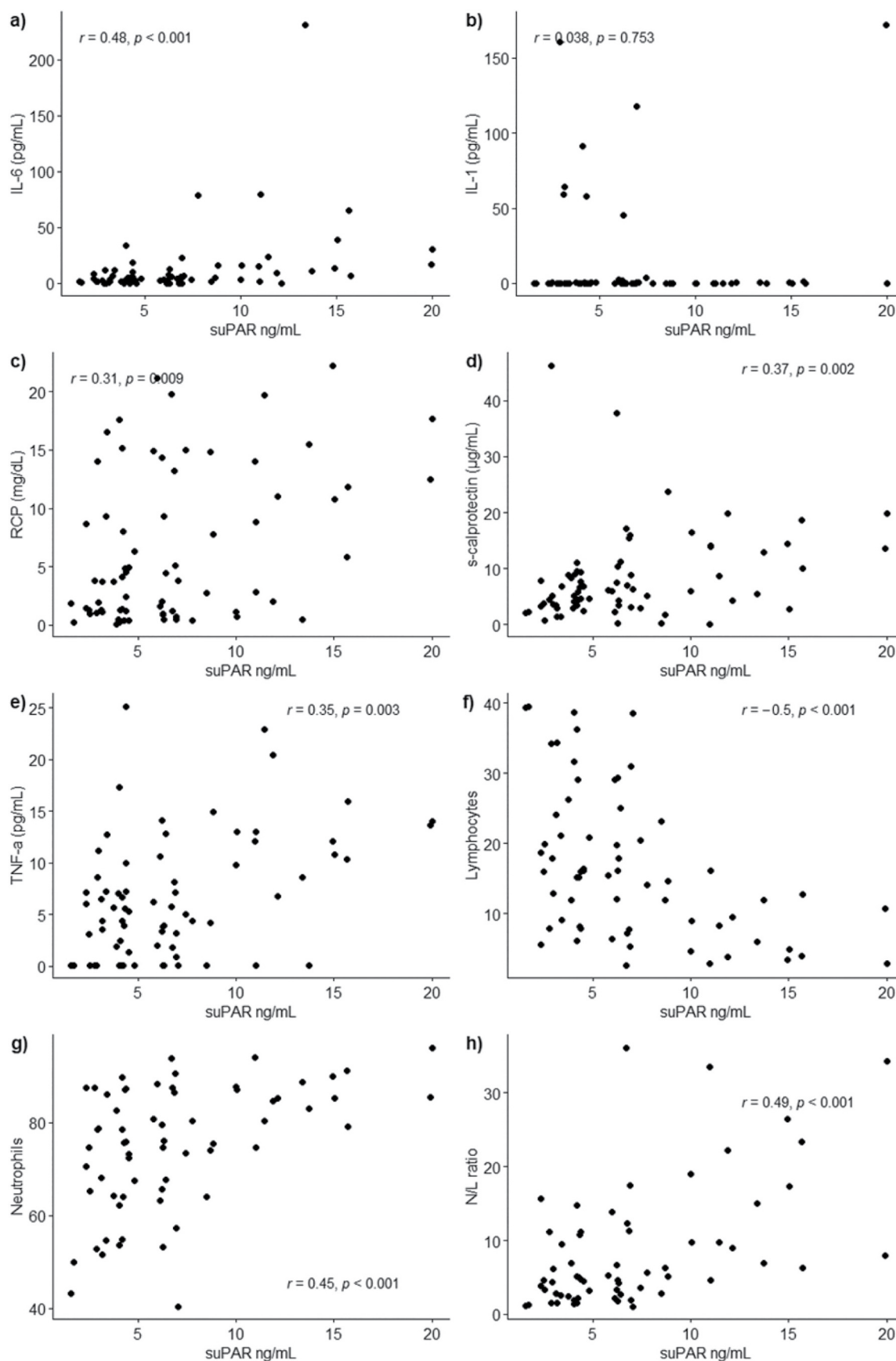


Рис. 1. Уровни suPAR в сравнении с клиническими лабораторными параметрами. Коэффициенты корреляции Спирмена были статистически значимы при $p < 0,05$. IL-1β, интерлейкин 1β; IL-6, интерлейкин 6; TNF-α, фактор некроза опухоли альфа; CRP, С-реактивный белок; s-кальпротектин, сывороточный кальпротектин; NLR, соотношение нейтрофилов/лимфоцитов.

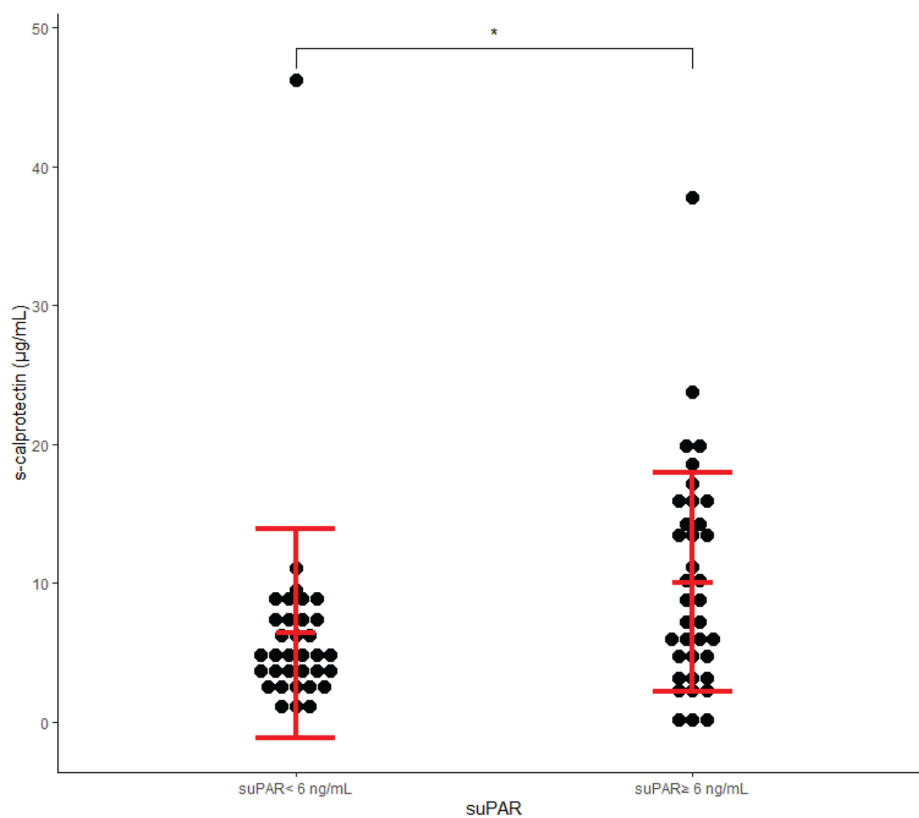


Рис. 2. Сравнение уровня s-кальпротектина между группами с уровнями suPAR выше и ниже порогового значения 6 нг/мл (критерий Манна-Уитни; $p < 0,05$)

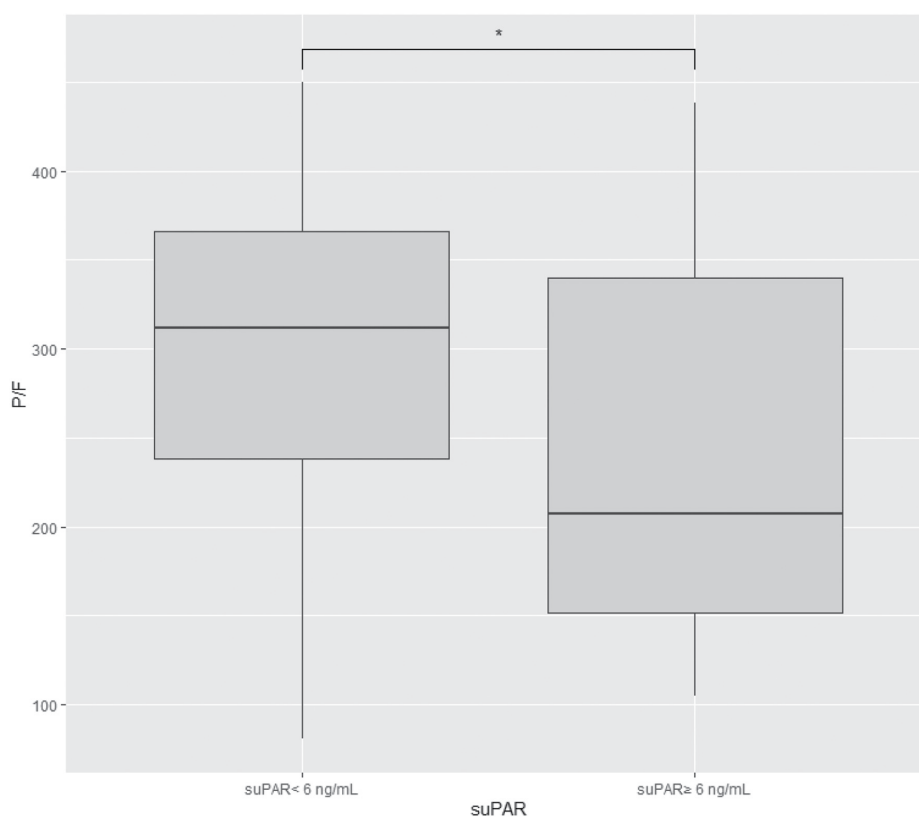
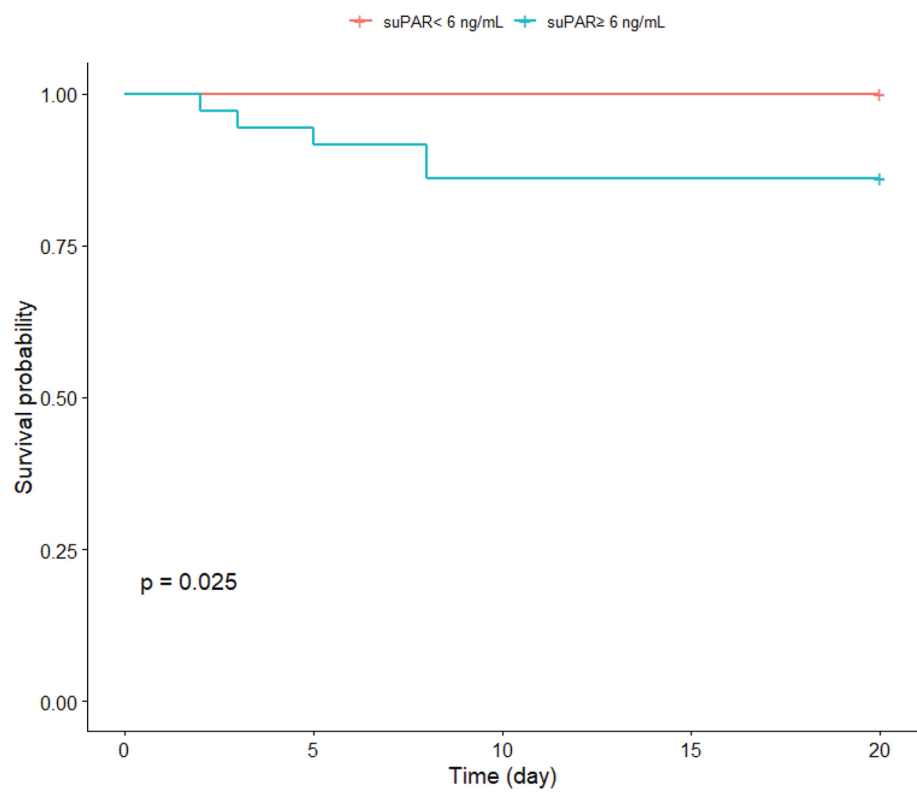


Рис. 3. Дыхательная недостаточность, выраженная в виде отношения P/F и уровня suPAR у пациентов с COVID-19 при поступлении



	выжил	мертвый	p-значение
n.	65	5	
suPAR (нг/мл) (медиана, межквартильный размах)	4.82 (3.92, 7.03)w	11.03 (10.94, 13.73)	0.015

Рис. 4. Анализ выживаемости по Каплану-Мейеру: сравнение групп с уровнями suPAR выше и ниже порогового значения 6 нг/мл для прогнозирования смертности

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. E.O. Gubernatorova, E.A. Gorshkova, A.I. Polinova, M.S. Drutskaya, IL-6: relevance for immunopathology of SARS-CoV-2, *Cytokine Growth Factor Rev.* 53 (2020) 13–24.
2. R.W.G. Dujardin, B.N. Hilderink, W.E. Haksteen, S. Middeldorp, A.P.J. Vlaar, J. Thachil, et al., Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients, *Thromb. Res.* 196 (2020) 308–312.
3. F. Fei, J.A. Smith, L. Cao, Clinical laboratory characteristics in patients with suspected COVID-19: one single institution experience, *J. Med. Virol.* 93 (2021) 1665–1671.
4. M. Mahler, P.L. Meroni, M. Infantino, K.A. Buhler, M.J. Fritzler, Circulating calprotectin as a biomarker of COVID-19 severity, *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 17 (2021) 431–443.
5. T. Plesner, N. Behrendt, M. Ploug, Structure, function and expression on blood and bone marrow cells of the urokinase-type plasminogen activator receptor, *Upar*, *Stem Cells* 15 (1997) 398–408.
6. T. Plesner, E. Ralfkiaer, M. Wittrup, H. Johnsen, C. Pyke, T.L. Pedersen, et al., Expression of the receptor for urokinase-type plasminogen activator in normal and neoplastic blood cells and hematopoietic tissue, *Am. J. Clin. Pathol.* 102 (1994) 835–841.
7. Y. Koshelnick, M. Ehart, H. Stockinger, B.R. Binder, Mechanisms of signaling through urokinase receptor and the cellular response, *Thromb. Haemost.* 82 (1999) 305–311.
8. H.W. Smith, C.J. Marshall, Regulation of cell signalling by uPAR, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11 (2010) 23–36.
9. S.B. Haugaard, O. Andersen, T.W. Hansen, J. Eugen-Olsen, A. Linneberg, S. Madsbad, et al., The immune marker soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with new-onset diabetes in non-smoking women and men, *Diabet. Med.* 29 (2012) 479–487.
10. T.U. Azam, H.R. Shadid, P. Blakely, P. O'Hayer, H. Berlin, M. Pan, et al., International study of inflammation in COVID-19 soluble urokinase receptor (SuPAR) in COVID-19-related AKI, *J. Am. Soc. Nephrol.* 31 (2020) 2725–2735.
11. S.S. Hayek, D.E. Leaf, A. Samman Tahhan, M. Raad, S. Sharma, et al., Soluble urokinase receptor and acute kidney injury, *N. Engl. J. Med.* 382 (2020) 416–426.
12. H. Maciejewska-Rodrigues, M. Al-Shamisi, H. Hemmatazad, C. Ospelt, M. C. Bouton, D. J'ager, et al., unctonal autoantibodies against serpin E2 in rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 62 (2010) 93–104.
13. H. Enocsson, T. Lukic, M. Ziegelsch, A. Kastbom, Serum levels of the soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) correlates with disease activity in early rheumatoid arthritis and reflects joint damage over time, *Transl. Res.* 232 (2021) 142–149.
14. P. Dinesh, M. Rasool, uPA/uPAR signaling in rheumatoid arthritis: shedding light on its mechanism of action, *Pharmacol. Res.* 134 (2018) 31–39.
15. Q. Huang, H. Xiong, P. Yan, T. Shuai, J. Liu, L. Zhu, et al., The diagnostic and prognostic value of suPAR in patients with sepsis: a systematic review and meta analysis, *Shock.* 53 (2020) 416–425.
16. E.J. Giamarellos-Bourboulis, A. Norrby-Teglund, V. Mylona, A. Savva, I. Tsangaris, I. Dimopoulou, et al., Risk assessment in sepsis: a new prognostication rule by APACHE II score and serum soluble urokinase plasminogen activator receptor, *Crit. Care* 16 (2012) R149.
17. D. Velissaris, M. Lagadinou, T. Paraskevas, E. Oikonomou, V. Karamouzos, S. Karteri, et al., Evaluation of plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in patients with COVID-19 and non-COVID-19 pneumonia: an observational cohort study, *J. Clin. Med. Res.* 13 (2021) 474–478.
18. N. Rovina, K. Akinosoglou, J. Eugen-Olsen, S. Hayek, J. Reiser, E.J. Giamarellos Bourboulis, Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia, *Crit. Care* 24 (2020) 187.
19. M. Huang, L. Li, J. Shen, Y. Wang, R. Wang, C. Yuan, et al., Plasma levels of the active form of suPAR are associated with COVID-19 severity, *Crit. Care* 24 (2020) 704.
20. H. Enocsson, C. Idoff, A. Gustafsson, M. Govender, F. Hopkins, M. Larsson, et al., Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) independently predicts severity and length of hospitalisation in patients with COVID-19, *Front. Med.* 8 (2021), 791716.
21. D.T. Arnold, M. Attwood, S. Barratt, A. Morley, K.T. Elvers, J. McKernon, C. Donald, et al., Predicting outcomes

- of COVID-19 from admission biomarkers: a prospective UK cohort study, *Emerg. Med. J.* 38 (2021) 543–548.
22. A. Oulhaj, A.R. Alsuwaidi, A. Suliman, H. Gasmelseed, S. Khan, S. Alawi, et al., Admission levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) are associated with the development of severe complications in hospitalised COVID-19 patients: a prospective cohort study, *Int. J. Infect. Dis.* 107 (2021) 188–194.
23. F. Napolitano, G. Di Spigna, M. Vargas, C. Iacovazzo, B. Pinchera, D. Spalletti Cernia, M. Ricciardone, B. Covelli, G. Servillo, I. Gentile, L. Postiglione, N. Montuori, Soluble Urokinase Receptor as a Promising Marker for Early Prediction of Outcome in COVID-19 Hospitalized Patients, *J Clin Med* 10 (21) (2021 Oct 24) 4914.
24. I. Altintas, J. Eugen-Olsen, S. Seppälä, J. Tingleff, M.A. Stauning, N.O. El Caidi, et al., suPAR cut-offs for risk stratification in patients with symptoms of COVID-19, *Biomark. Insights* 16 (2021), 11772719211034685.
25. E. Kyriazopoulou, P. Panagopoulos, S. Metallidis, G.N. Dalekos, G. Poulakou, N. Gatselis, et al., An open label trial of anakinra to prevent respiratory failure in COVID-19, *Elife* 10 (2021), e66125.
26. E. Kyriazopoulou, T. Huet, G. Cavalli, A. Gori, M. Kyprianou, P. MPickkers, et al., International Collaborative Group for Anakinra in COVID-19, Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis, *Lancet Rheumatol.* 3 (2021) e690–e697.
27. V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson, N.D. Ferguson, E. Caldwell, E. Fan, et al., Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition, *JAMA* 307 (2012) 2526–2533.
28. I.J. Borges do Nascimento, T.C. von Groote, D.P. O'Mathúna, H.M. Abdulazeem, C. Henderson, U. Jayarajah, International Task Force Network of Coronavirus Disease 2019 (InterNetCOVID-19), Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: a systematic review and series of meta-analyses, *PLoS One* 15 (2020), e0239235.
29. L. Fu, B. Wang, T. Yuan, X. Chen, Y. Ao, T. Fitzpatrick, et al., Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis, *J. Inf. Secur.* 80 (2020) 656–665.
30. K.D. Johnson, C. Harris, J.K. Cain, C. Hummer, H. Goyal, A. Perisetti, Pulmonary and extra-pulmonary clinical manifestations of COVID-19, *Front. Med.* 7 (2020) 526.
31. Swiss Society of Intensive Care Medicine, Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs), *Swiss Med. Wkly.* 150 (2020), w20227.
32. NICE, National Early Warning Score systems that alert to deteriorating adult patients in hospital, Medtech innovation briefing [MIB205]. <https://www.nice.org.uk/advice/mib205>, February 2020.
33. D. Juneja, R.D. Savio, S. Srinivasan, R.A. Pandit, S. Ramasubban, P.K. Reddy, et al., Basic critical care for management of COVID-19 patients: position paper of Indian society of critical care medicine, Part-I, *Indian J. Crit. Care Med.* 24 (2020) S244–S253.
34. P. Immovilli, N. Morelli, E. Antonucci, G. Radaelli, M. Barbera, D. Guidetti, COVID-19 mortality and ICU admission: the Italian experience, *Crit. Care* 24 (2020) 228.
35. G. Grasselli, M. Greco, A. Zanella, G. Albano, M. Antonelli, G. Bellani, COVID-19 Lombardy ICU network, risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy, *JAMA, Intern. Med.* 180 (2020) 1345–1355.
36. J. Rello, M. Belliato, M.A. Dimopoulos, E.J. Giamarellos-Bourboulis, V. Jaksic, I. Martin-Loeches, et al., Update in COVID-19 in the intensive care unit from the 2020 HELLENIC Athens international symposium, *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* 39 (2020) 723–730.
37. G. Bivona, L. Agnello, M. Ciaccio, Biomarkers for prognosis and treatment response in COVID-19 patients, *Ann. Lab. Med.* 41 (2021) 540–548.
38. N.R. Smilowitz, V. Nguy, Y. Aphinyanaphongs, J.D. Newman, Y. Xia, H. R. Reynolds, et al., Multiple biomarker approach to risk stratification in COVID-19, *Circulation* 143 (2021) 338–1340.
39. E.A. Coomes, H. Haghbaya, Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis, *Rev. Med. Virol.* 30 (2020) 1–9.
40. G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini, A. Tomasi, T. Ozben, Biomarkers associated with COVID-19 disease progression, *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 57 (2020) 389–399.
41. B.M. Henry, M.H.S. de Oliveira, S. Benoit, M. Plebani, G. Lippi, Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis, *Clin. Chem. Lab. Med.* 58 (2020) 1021–1028.
42. S Santeri, AA Peter, N Kristiina, EO Jesper, H. Harri, et al., suPAR cut-offs for stratification of low, medium, and high-risk acute medical patients in the emergency department. 2021 Nov 29;21(1):149. *BMC Emerg Med.* 16 (2021), 11772719211034685.
43. M. Padelli, P. Gueye, D. Guilloux, R. Banydeen, V. Campana, A. Cabie, et al., Soluble urokinase plasminogen activator receptor levels are predictive of COVID-19 severity in Afro-Caribbean patients, *Biomark Med.* 16 (3) (2022 Feb) 169–177.

44. G. Lippi, B.M. Henry, E.J. Favaloro, Elevated soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in COVID-19 patients, *Clin. Chem. Lab. Med.* 59 (2021) e413–e415.
45. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 395 (2020) 497–506.
46. F.A. Lagunas-Rangel, Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis, *J. Med. Virol.* 10 (2020) 1733–1734.
47. A.P. Yanga, J.P. Liub, W.Q. Taoc, H.M. Lib, The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients, *Int. Immunopharmacol.* 84 (2020), 106504.
48. W. Schulte, J. Bernhagen, R. Bucala, Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets—an updated view, *Mediat. Inflamm.* 2013 (2013), 165974.
49. G. Renieris, E. Karakike, T. Gkavogianni, D.E. Droggiti, E. Stylianakis, T. Andriopoulou, et al., IL-1 mediates tissue-specific inflammation and severe respiratory failure in COVID-19, *J. Innate. Immun.* 11 (2022) 1–14.
50. P. Damas, A. Reuter, P. Gysen, J. Demonty, M. Lamy, P. Franchimont, Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans, *Crit. Care Med.* 17 (1989) 975–978.
51. M.R. Pinsky, J.L. Vincent, J. Deviere, M. Alegre, R.J. Kahn, E. Dupont, Serum cytokine levels in human septic shock, relation to multiple-system organ failure and mortality, *Chest* 103 (1993) 565–575.
52. C.H. Wakefield, G.R. Barclay, K.C. Fearon, A.S. Goldie, J.A. Ross, I.S. Grant, et al., Proinflammatory mediator activity, endogenous antagonists and the systemic inflammatory response in intra-abdominal sepsis, Scottish Sepsis Intervention Group, *Br. J. Surg.* 85 (1998) 818–825.
53. K.T. Whang, S.D. Vath, K.L. Becker, R.H. Snider, E.S. Nylen, B. Muller, et al., Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis, *Shock* 14 (2000) 73–78.
54. R. Schindler, J. Mancilla, S. Endres, R. Ghorbani, S.C. Clark, C.A. Dinarello, Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF, *Blood* 75 (1990) 40–47.



West Medica Produktions- und Handels- GmbH
Brown-Boveri-Straße 6, B17-1, 2351 Wiener Neudorf, Austria
tel.: +43 (0) 22 36 89 24 65, fax: +43 (0) 22 36 89 24 64
vienna@westmedica.com, www.westmedica.com

West Medica
ул. Шереметьевская, 85, стр. 5, Москва, 129075
тел.: +7 (495) 787-44-01, горячая линия: +7 (800) 100-14-20
moscow@westmedica.com, www.westmedica.ru