

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-22-44>

ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 НА ЭТАПЕ ПОСТУПЛЕНИЯ/ПЕРЕВОДА В ОТДЕЛЕНИЕ РЕАНИМАЦИИ

ОСЯЕВ Н.Ю.^{1,2}*, ИВАННИКОВА Н.В.², ВАВИН Г.В.², МОЗЕС В.Г.², ГРУЗДЕВА О.В.¹, КУТИХИН А.Г.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²ГАОУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» имени С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучение факторов риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе поступления/перевода в отделение реанимации.

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается снижением насыщения крови кислородом, развитием системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточностью, что в совокупности приводит к выраженным нарушениям гомеостаза и увеличивает риск летального исхода. Тем не менее, остается неясным, какие именно факторы риска ассоциированы с летальным исходом на этапе перевода пациентов в реанимационное отделение.

Материалы и методы. В исследование было включено 144 пациента с тяжелым течением COVID-19. Группы умерших и выживших пациентов были равны по численности ($n = 72$) и сопоставимы по полу (по 36 мужчин и женщин) и возрасту (медиана возраста 64 года, межквартильный интервал 58–69 лет в группе умерших и 56–70 лет в группе выживших). При поступлении в реанимационное отделение всем пациентам проводились: 1) общий анализ крови и мочи; 2) биохимическое исследование крови; 3) коагулограмма; 4) определение уровня IgM/IgG к SARS-CoV-2.

Результаты. Факторами риска летального исхода при тяжелом течении COVID-19 на этапе поступления/перевода в отделение реанимации являлись сердечно-сосудистая коморбидность (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз аорты и периферических артерий), нарушения почечного гомеостаза (наличие в анамнезе хронической болезни почек 3–5 стадий, снижение скорости

клубочковой фильтрации, повышение молярной концентрации креатинина и мочевины в крови, протеинурия у мужчин, гематурия), нарушения обмена веществ (повышение молярной концентрации глюкозы крови натощак и лактата, повышенная молярная концентрация общего билирубина у мужчин), нейтрофилия (у мужчин), лимфопения (у женщин), повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (у женщин), а также сниженный коэффициент позитивности в отношении IgM/IgG к SARS-CoV-2 (у женщин).

Заключение. Проведенное исследование позволило предположить наличие как независимых, так и гендерно-специфичных факторов риска летального исхода при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, тяжелое течение, летальный исход, факторы риска, гомеостаз, интенсивная терапия.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2021-001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза и комплексных цифровых решений на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и определения риска летального исхода» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта «Наука и университеты».

Для цитирования:

Осяев Н.Ю., Иванникова Н.В., Вавин Г.В., Мозес В.Г., Груздева О.В., Кутихин А.Г. Факторы риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе поступления/перевода в отделение реанимации. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 22-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-22-44>

*Корреспонденцию адресовать:

Осяев Николай Юрьевич, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: osyaev.nikolai@mail.ru

© Осяев Н.Ю. и др.

ORIGINAL RESEARCH

RISK FACTORS FOR DEATH IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 ADMITTED TO AN INTENSIVE CARE UNIT

Nikolay Yu. Osyayev^{1**}, Natalia V. Ivannikova², Grigory V. Vavin², Vadim G. Moses², Olga V. Gruzdeva¹, Anton G. Kutikhin¹¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation²Belyaev Kuzbass Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. Severe COVID-19 is accompanied by reduced blood oxygen saturation, systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure, all causing a significant deterioration of homeostasis associated with death. Here we aimed to study the risk factors for death in patients with severe COVID-19 who have been admitted to an intensive care unit.

Materials and Methods. The study included 144 consecutive patients with severe COVID-19 who have been admitted to an intensive care unit of Kuzbass Clinical Hospital from August to December 2020. Groups of survivors and non-survivors were equal in number ($n = 72$) and matched by gender (36 men and women) and age (median age 64 years, interquartile range 56-70 years in survivors and 58-69 years in non-survivors). Complete blood count, urinalysis, biochemical analysis, coagulation testing, and measurement of anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG were carried out in all patients immediately upon the admission to intensive care unit.

Results. Risk factors for death in severe COVID-19 at the admission to intensive care unit were arterial hypertension, chronic heart failure, peripheral atherosclerosis, impaired renal homeo-

stasis (reduced glomerular filtration rate, elevated serum creatinine and urea, proteinuria, hematuria), augmented fasting blood glucose and lactate, neutrophilia (in men), lymphopenia and increased neutrophil-to-lymphocyte ratio (in women), and decreased IgM/IgG to SARS-CoV-2 (in women).

Conclusion. We found both independent and gender-specific risk factors for death due to COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, adverse outcome, death, risk factors, homeostasis, intensive care unit.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0419-2021-001 «Novel anti-atherosclerotic therapies and machine learning solutions for automated diagnosis and prognostication of cardiovascular disease». The study is financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (National Project Science and Universities).

◀ English

For citation:

Nikolay Yu. Osyayev, Natalia V. Ivannikova, Grigory V. Vavin, Vadim G. Moses, Olga V. Gruzdeva, Anton G. Kutikhin. Risk factors for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 22-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-22-44>

****Corresponding author:**

Dr. Nikolay Yu. Osyayev, 6 Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: osyayev.nikolai@mail.ru

© Nikolay Yu. Osyayev et al.

Введение

Как известно, пациенты с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, вызываемой бета-коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), характеризуются высокой распространенностью коморбидных патологий, таких как гиперлипидемия и артериальная гипертензия (от 15 до

40% в зависимости от популяции), а также ишемическая болезнь сердца (до 10% больных), в особенности на фоне сахарного диабета и хронической болезни почек [1, 2]. Наличие сердечно-сосудистой коморбидности существенно повышает риск летального исхода при COVID-19 ($c \approx 2,5\%$ в общей популяции до $\approx 6\%$ у паци-

ентов с артериальной гипертензией и $\approx 11\%$ у больных с ишемической болезнью сердца или хронической ишемией головного мозга) [3]. В частности, сочетание COVID-19 и ишемической болезни сердца может привести к разрыву атеросклеротической бляшки и атеротромбозу коронарных артерий вследствие возникающих при COVID-19 гемодинамических нарушений [4, 5].

Важным отличительным признаком COVID-19 являются тромбоэмболические осложнения, распространенность которых у данных пациентов варьирует от ≈ 10 до $\approx 50\%$ [6]. Наиболее подвержены гиперкоагуляции пациенты с сопутствующей патологией, особенно мужчины с болезнями системы кровообращения и сахарным диабетом [6]. Кроме того, COVID-19 часто сопровождается развитием электролитных нарушений, которое коррелирует с тяжестью его течения [7]. Развитие электролитного дисбаланса связано с развитием патологической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, прямым вирусным повреждением почечных канальцев, действием провоспалительных цитокинов и инфицированием клеток желудочно-кишечного тракта [7].

Устойчивое выделение вируса и избыточная активация иммунного ответа при тяжелом течении COVID-19 значительно увеличивает риск развития полиорганной недостаточности [8]. Острое сосудистое воспаление, системный воспалительный ответ, снижение насыщения крови кислородом и нарушение фильтрационной функции почек в совокупности приводят к серьезным нарушениям системного гомеостаза и увеличивают риск летального исхода. Несмотря на значительное количество клиничко-лабораторных и клиничко-инструментальных исследований факторов риска смерти при COVID-19, в том числе использующих современные методы высокопроизводительной протеомики [9, 10, 11], к настоящему времени не существует общепризнанной и применимой в широкой клинической практике шкалы риска летального исхода COVID-19 при госпитализации или переводе пациентов в реанимационные отделения.

Причиной этого является как высокая стоимость и ограниченная прогностическая мощность идентифицируемых протеомных маркеров, так и неясная воспроизводимость подобных исследований. В то же время целесообразно проведение многоцентровых исследований анализа распространенности клиничко-anamnestических факторов (к примеру, распространенно-

сти коморбидных состояний) и рутинных клиничко-лабораторных параметров для максимизации объема выборки и объективного анализа результатов вне зависимости от особенностей диагностики и лечения пациентов в каждой конкретной клинике. Подготовительным этапом одного из таких многоцентровых исследований (в рамках специализированных стационаров Кемеровской области – Кузбасса) стал ретроспективный анализ факторов риска летального исхода у умерших и выживших пациентов с тяжелым течением COVID-19 для апробации регистра и получения первичных гипотез. Особенностью данного анализа стала сопоставимость групп умерших и выживших пациентов по полу и возрасту для объективного анализа потенциальной прогностической мощности предикторов.

Цель исследования

Изучить факторы риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе поступления/перевода в отделение реанимации.

Материалы и методы

В исследование было включено 144 пациента, госпитализированных в инфекционное реанимационное отделение государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница» имени С.В. Беляева (ГБУЗ КОКБ) с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) тяжелого течения, диагностированной по клиническим, лабораторным и инструментальным критериям согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» девятого пересмотра (26.10.2020) и верифицированной при помощи полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР в режиме реального времени). При поступлении пациента в стационар забирались мазки из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки. Мазки со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки собирались в одну пробирку для большей концентрации вируса. Выделение РНК производилось при помощи соответствующего набора компании Вектор-Бест «РеалБест Сорбитус» (каталожный номер С-8848) на автоматической роботизированной станции пробоподготовки (Freedom EVO, Tecan), обратная транскрипция и детекция продуктов реакции также проводилась при помощи соответствующего набора (D-5580, «РеалБест РНК SARS-CoV-2», Век-

тор-Бест) на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad). Пациенты с острым сосудистым воспалением (COVID-19) были стратифицированы по статусу летального исхода (умершие и выжившие), с целью объективного анализа факторов риска включение пациентов в группы осуществлялось по принципу соблюдения равного гендерного распределения (50:50) и равной медианы возраста (64 года) с близким межквартильным интервалом (58–69 лет в группе умерших и 56–70 лет в группе выживших). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (дата заседания 20 мая 2021 года, протокол №05/1). До включения в исследование от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, хроническая болезнь почек, сахарный диабет и ожирение) были диагностированы согласно соответствующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи, разработанных экспертными медицинскими сообществами (European Society of Cardiology, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Initiative for Asthma, Kidney Disease: Improving Global Outcomes, American Diabetes Association и European Association for the Study of Obesity). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали в соответствии с уравнением Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Атеросклеротическое поражение аорты и периферических артерий оценивали с помощью ультразвукового цветного дуплексного сканирования (MINDRAY DC-70, Mindray).

При поступлении в отделение реанимации в крови всех пациентов в экспресс-лаборатории ГАУЗ КОКБ на автоматизированном биохимическом анализаторе (Architect c8000, Abbott), автоматизированном анализаторе газового и электролитного состава крови (ABL800 FLEX, Radiometer) и иммунохроматографическом экспресс-анализаторе (EasyReader+, VEDA.LAB) определяли параметры гомеостаза: молярную концентрацию мочевины и креатинина (почечный гомеостаз), молярную концентрацию общего и ионизированного кальция и фосфора (фосфорнокальциевый гомеостаз), молярную концентрацию глюкозы натощак, молярную концентрацию лактата, мо-

лярную концентрацию общего и прямого билирубина, уровень аспартат- и аланинаминотрансферазы, амилазы (метаболический гомеостаз), концентрацию общего белка и альбумина, концентрацию С-реактивного белка и ферритина (системный гомеостаз). В рамках анализа параметров системного гомеостаза всем пациентам также выполнялся общий анализ крови с подсчетом абсолютного количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в крови и измерением гематокрита, уровня гемоглобина, среднего объема эритроцита (MCV), средней массы (MCH) и концентрации гемоглобина в одном эритроците (MCHC) на автоматизированном гематологическом анализаторе (XN-550, Sysmex). Минимальное насыщение крови кислородом (сатурацию) определяли с помощью портативного пульсоксиметра (пульсоксиметр ПО-02, Кардекс). Параметры гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена в крови) определяли на автоматическом анализаторе системы гемостаза (CA1500, Sysmex). Уровень D-димера определяли посредством иммунохемилюминесцентного анализатора (PATHFAST, Mitsubishi). Определение иммуноглобулинов классов М (IgM) и G (IgG) к SARS-CoV-2 в сыворотке крови проводили посредством иммуноферментного анализа с использованием соответствующих наборов реагентов (D-5502, SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ и D-5501, SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ, Вектор-Бест), колориметрическую детекцию результата проводили при помощи спектрофотометра (Infinite F50, Tecan) на длине волны 450 нм. Подсчет эритроцитов в осадке мочи выполняли посредством микроскопии с помощью медицинского бинокулярного микроскопа при увеличении $\times 400$ (Микмед-5, ЛОМО). Определение общего белка в моче производили с помощью фотометрического портативного анализатора общего белка в моче (БЕЛУР 600 АОБМФ-01-«НПП-ТМ», ООО НПП «ТЕХНОМЕДИКА»).

Статистическую обработку и графическое представление результатов проводили с помощью программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Сравнения между двумя группами проводили по критерию хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность при анализе качественных признаков. В силу недостаточного для оценки нормальности распределения объ-

ема выборки данные описывали непараметрическими критериями (медиана и межквартильное расстояние), межгрупповое сравнение проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Отношение шансов рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора (https://www.medcalc.org/calculators/odds_ratio.php). Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Таблица 1.

Гендерно-возрастные характеристики и коморбидные патологии включенных в исследование пациентов. Значения P рассчитаны по критерию хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность для качественных признаков и по U-критерию Манна-Уитни для количественных признаков.

Table 1.

Age, gender, and comorbidities of study participants. P values calculated by Pearson's chi-squared test with Yates' correction for continuity or by Mann-Whitney U-test.

Группа пациентов / изучаемый сопутствующий фактор Patients / Risk factor	Умершие пациенты Non-survivors	Выжившие пациенты Survivors	P
Гендерно-возрастные характеристики Age and gender			
Мужской пол Male gender	72/144 (50,0%)	72/144 (50,0%)	0,91
Возраст Age	64,0 (58,0-69,0)	64,0 (56,0-70,0)	0,89
Коморбидные патологии Comorbid conditions			
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	65/72 (90,28%)	50/72 (69,44%)	0,004
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	43/72 (59,72%)	18/72 (25,00%)	0,001
Атеросклероз аорты и периферических артерий Aortic or peripheral atherosclerosis	33/72 (45,83%)	9/72 (12,50%)	0,001
Хроническая ишемия головного мозга Chronic brain ischaemia	7/72 (9,72%)	8/72 (11,11%)	0,99
ОНМК в течение последнего года перед госпитализацией Stroke within 1 year before hospitalisation	4/72 (5,56%)	2/72 (2,78%)	0,68
Сахарный диабет Diabetes mellitus	36/72 (50,00%)	27/72 (37,50%)	0,18
Хроническая болезнь почек (3-5 стадии) Chronic kidney disease (stages 3-5)	10/72 (13,9%)	2/72 (2,78%)	0,035
Хроническая обструктивная болезнь легких (средней или тяжелой степени тяжести) Moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	1/72 (1,39%)	4/72 (5,56%)	0,36
Бронхиальная астма Asthma	5/72 (6,94%)	9/72 (12,5%)	0,40
Ожирение Obesity	20/72 (27,78%)	18/72 (25,00%)	0,85
Количественные показатели Quantitative values			
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ² Estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ²	73,50 (52,50-91,25)	89,00 (65,25-97,50)	0,045
Минимальное насыщение крови кислородом (сатурация) Minimum oxygen saturation	79 (70-82,25)	82 (71,5-86)	0,07

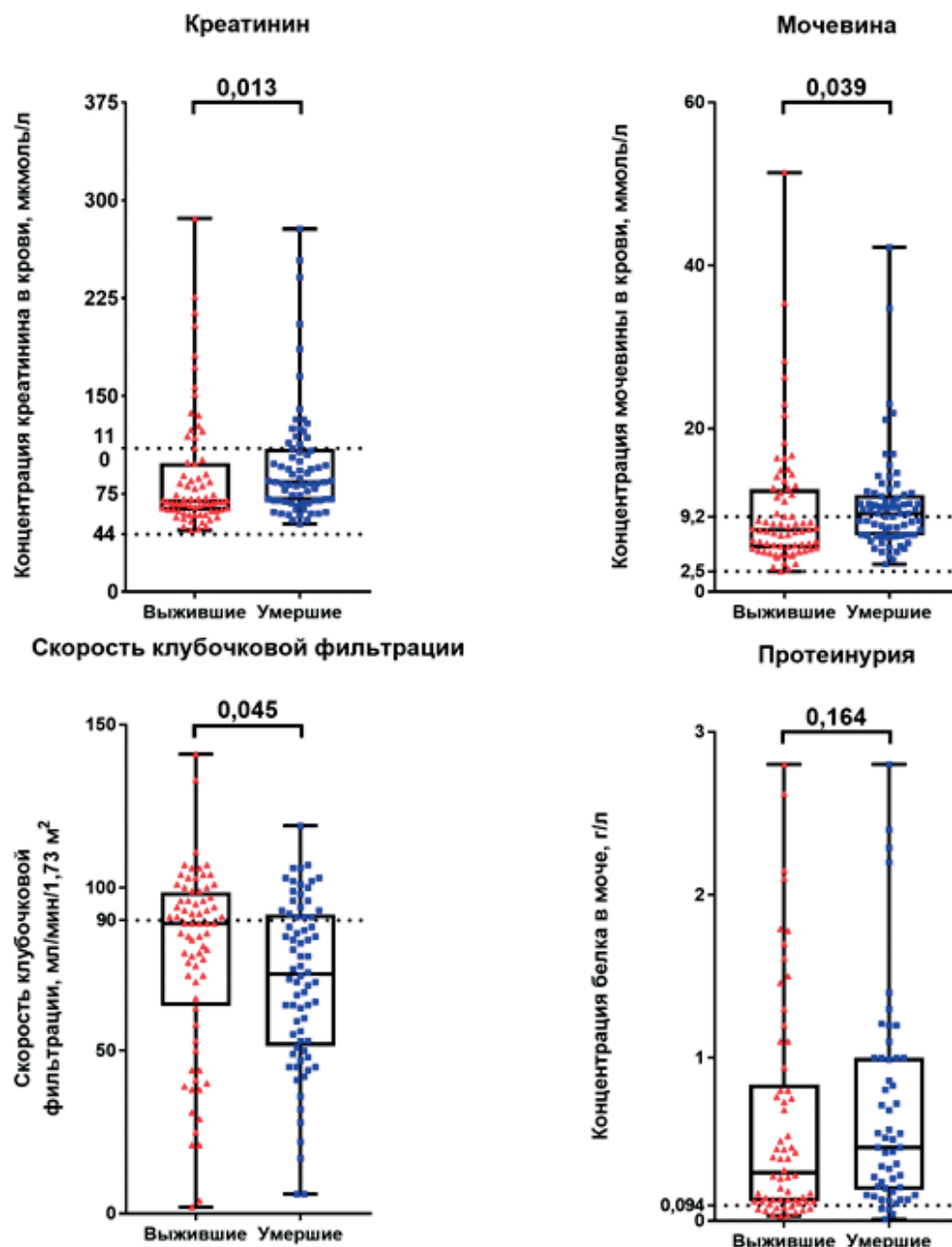


Рисунок 1.

Параметры почечного гомеостаза у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

Figure 1.

Parameters of renal homeostasis in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values; in the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper reference limit.

Результаты

Анализ коморбидного статуса у умерших и выживших пациентов с тяжелым течением COVID-19 показал, что частота сердечно-сосудистой коморбидности (артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза аорты и периферических артерий) была значимо выше у пациентов с летальным исходом (таблица 1). В то же время интересно, что подобной связи не было выявлено в отношении атеросклеротического поражения цереброваскулярного бассейна, отражаемой хронической ишемией головного мозга и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последнего года перед госпитализацией по поводу COVID-19 (таблица 1).

Хроническая болезнь почек 3–5 стадий в анамнезе и снижение СКФ были статистически значимо ассоциированы с летальным исходом при тяжелом течении COVID-19 (таблица 1). При оценке минимального насыщения крови кислородом в группах умерших и выживших значимых различий выявлено не было (таблица 1).

С целью выявления биохимических предикторов летального исхода при тяжелом течении COVID-19 были изучены параметры почечного, метаболического и системного гомеостаза у умерших и выживших пациентов на этапе их поступления в отделение реанимации.

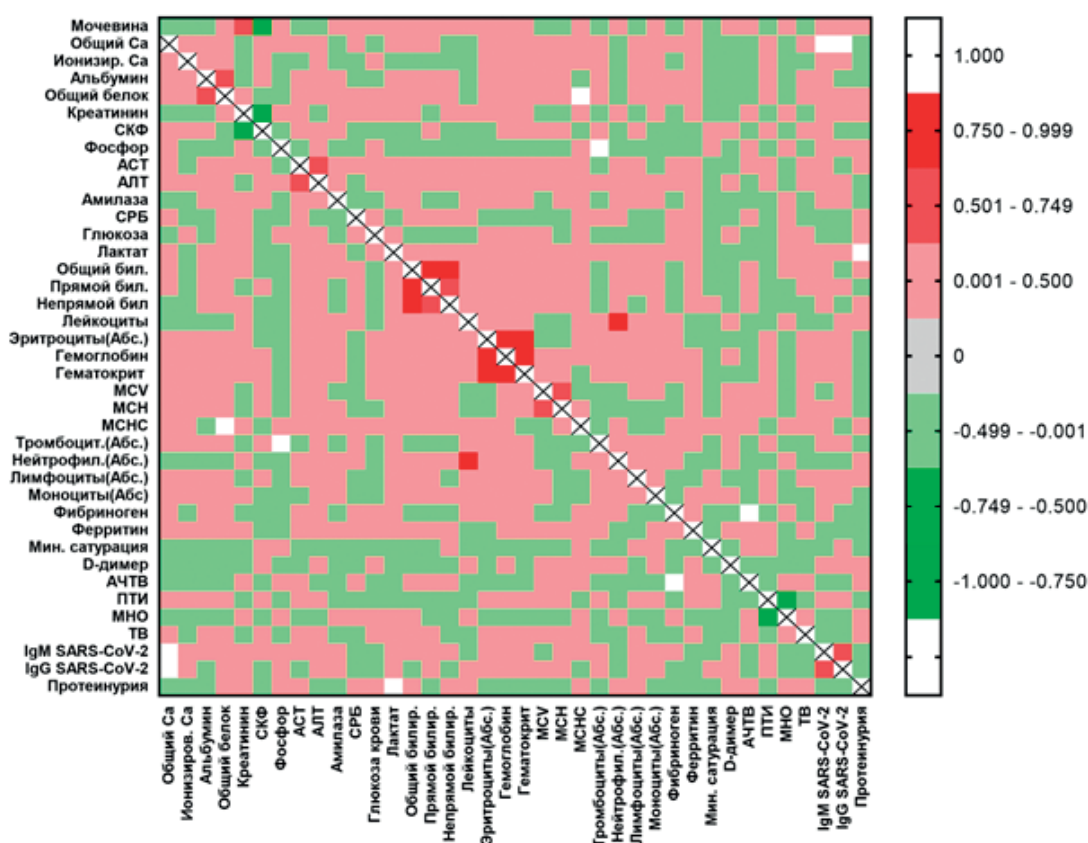
Анализ параметров почечного гомеостаза выявил повышение молярной концентрации креатинина и мочевины в крови и коррелирующее с

Рисунок 2.

Тепловая карта, отражающая результаты анализа ранговой корреляции исследуемых параметров по Спирмену. Легенда, отражающая связь цветов тепловой карты с диапазонами коэффициентов корреляции, приведена справа от графика.

Figure 2.

Heatmap of the Spearman's rank-order correlation analysis. Legend is provided left to the heatmap.



этим ($r = -0,87$ и $r = -0,66$ для креатинина и мочевины соответственно) снижение СКФ в группе умерших пациентов (рисунок 1, рисунок 2). Эти данные свидетельствуют в пользу предположенной при прямом сравнении медиан СКФ гипотезы о том, что пациенты со сниженной (причем не обязательно достигающей уровня коморбидности) функцией почек на момент госпитализации имеют более высокий риск летального исхода при тяжелом течении COVID-19. Помимо этого, большинство пациентов из обеих исследуемых групп имели повышенный уровень белка в моче, однако статистически значимых различий выявлено не было (рисунок 1). При подсчете эритроцитов в осадке мочи (за физиологическую норму принимали ≤ 1 эритроцита в поле зрения у мужчин и ≤ 3 эритроцитов у женщин) в группе умерших гематурия была выявлена в 82,69% случаев, в группе выживших – в 61,67% случаев ($p = 0,025$).

При разбиении сплошной выборки умерших и выживших пациентов на процентиля также было выявлено, что пациенты верхней половины по молярной концентрации мочевины крови, верхнего терциля по молярной концентрации креатинина крови и нижнего терциля по скорости клубочковой фильтрации имели по-

вышенный риск летального исхода, что подчеркивает вклад нарушений почечного гомеостаза в развитие неблагоприятного исхода при COVID-19 (таблица 2).

При изучении обмена кальция и фосфора в группах умерших и выживших значимых различий выявлено не было, однако у значительной части пациентов отмечалось снижение параметров фосфорнокальциевого обмена ниже границ нормы (рисунок 3). Также стоит отметить, что в группе умерших пациентов снижение концентрации ионизированного кальция доходило до более низких уровней (рисунок 3). Расчет отношения шансов аналогично не показал связи значений параметров фосфорнокальциевого гомеостаза с наступлением летального исхода (таблица 3).

При изучении параметров метаболического гомеостаза была выявлена значимо большая молярная концентрация глюкозы крови натощак и лактата в группе умерших пациентов (рисунок 4), что может свидетельствовать об активности индуцированного гипоксией анаэробного расщепления глюкозы и косвенно указывает на большую выраженность микроциркуляторных нарушений в тканях. Расчет отношения шансов также продемонстрировал связь верхнего терциля молярной концентрации глю-

Параметры почечного гомеостаза Renal homeostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Молярная концентрация мочевины в крови Serum urea	Половина Half	2,47	1,26-4,83	0,008
	Терциль Tertile	1,97	0,87-4,45	0,10
	Квартиль Quartile	2,33	0,87-6,20	0,09
Молярная концентрация креатинина в крови Serum creatinine	Половина Half	2,47	1,26-4,83	0,01
	Терциль Tertile	3,36	1,45-7,78	0,005
	Квартиль Quartile	2,50	0,96-6,50	0,06
Скорость клубочковой фильтрации Estimated glomerular filtration rate	Половина Half	0,51	0,26-0,99	0,05
	Терциль Tertile	0,39	0,17-0,89	0,026
	Квартиль Quartile	0,51	0,20-1,30	0,16
Концентрация белка в моче Proteinuria	Половина Half	1,63	0,78-3,40	0,19
	Терциль Tertile	1,71	0,69-4,29	0,25
	Квартиль Quartile	1,17	0,40-3,41	0,78

Таблица 2.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров почечного гомеостаза.

Table 2.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on renal homeostasis parameters.

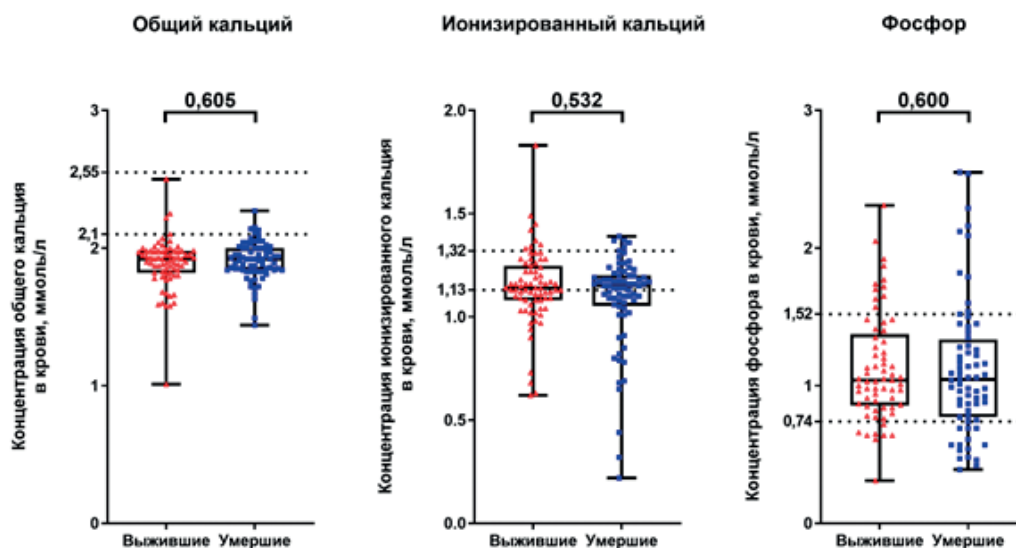


Рисунок 3.

Параметры метаболизма кальция и фосфора у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений.

Figure 3.

Parameters of mineral homeostasis in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values.

козы натошак и верхнего терциля молярной концентрации лактата с развитием летального исхода (таблица 4). При оценке уровней маркеров повреждения печени был выявлен более высокий уровень общего билирубина в группе умерших пациентов (рисунок 4), однако при этом превышение границ нормы наблюдалось только в единичных случаях. Определение концентрации прямого и непрямого билирубина в группах умерших и выживших значимых раз-

личий не показало. Оценка уровня маркера повреждения поджелудочной железы – амилазы в крови в группах умерших и выживших значимых различий не выявила (рисунок 4). При изучении уровней трансаминаз в группах умерших и выживших пациентов статистически значимых различий также выявлено не было (рисунок 4), однако у большей части пациентов определялось значительное превышение границ нормы по аспартатаминотрансферазе.

Таблица 3.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров минерального гомеостаза.

Table 3.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on mineral homeostasis parameters.

Параметры минерального гомеостаза Mineral homeostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Молярная концентрация общего кальция в крови Total serum calcium	Половина Half	0,90	0,47-1,72	0,74
	Терциль Tertile	0,92	0,41-2,05	0,84
	Квартиль Quartile	1,75	0,69-4,45	0,24
Молярная концентрация ионизированного кальция в крови Serum ionized calcium	Половина Half	1,25	0,65-2,40	0,51
	Терциль Tertile	0,85	0,38-1,89	0,68
	Квартиль Quartile	0,64	0,25-1,62	0,35
Молярная концентрация фосфора в крови Serum phosphate	Половина Half	1,00	0,51-1,98	1,00
	Терциль Tertile	0,83	0,36-1,93	0,67
	Квартиль Quartile	0,78	0,30-2,07	0,62

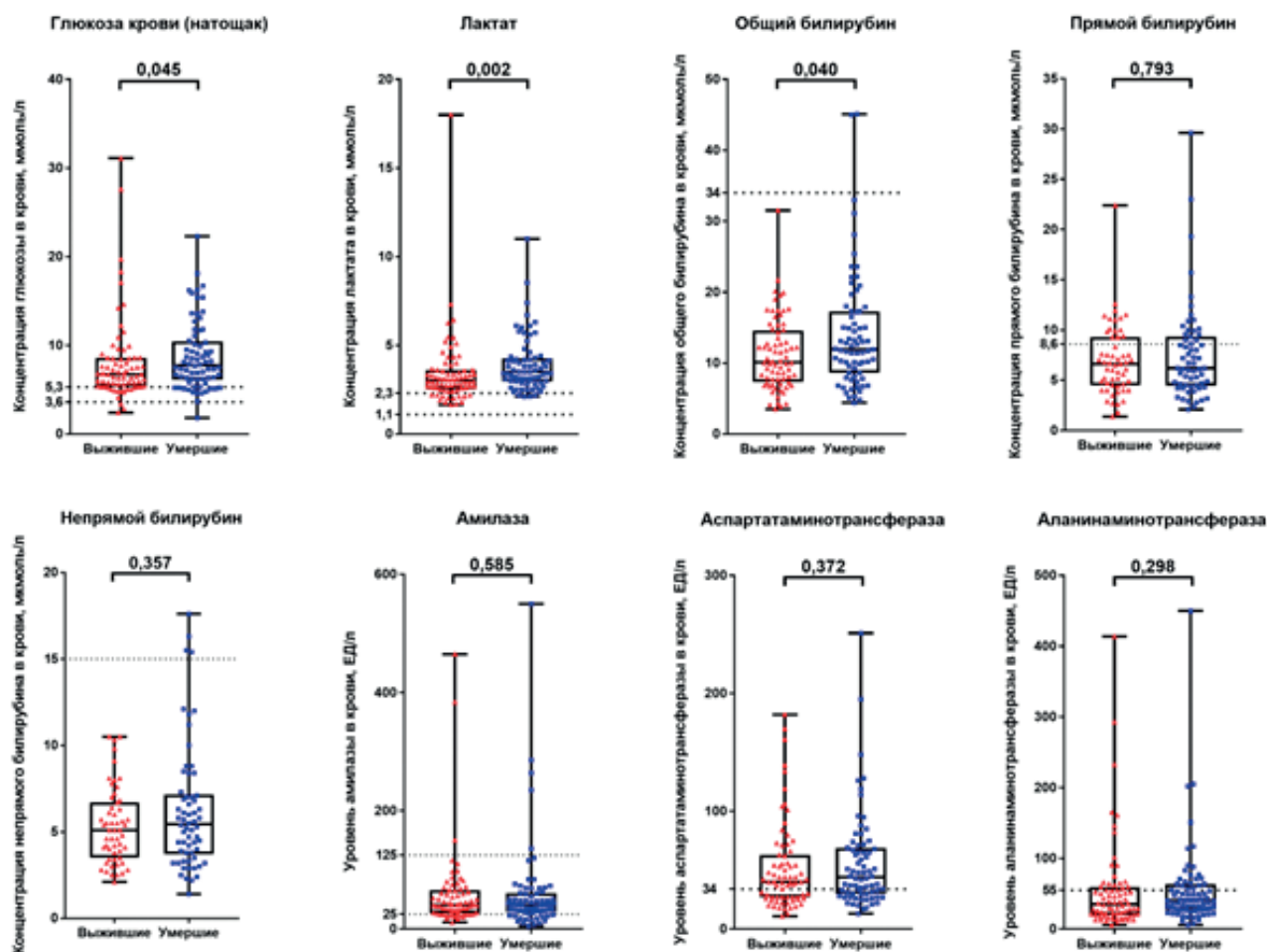


Рисунок 4.

Параметры метаболического гомеостаза у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

Figure 4.

Parameters of metabolic homeostasis in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th-75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values; in the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper reference limit.

Параметры метаболического гомеостаза Metabolic homeostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Молярная концентрация глюкозы крови натощак Fasting blood glucose	Половина Half	2,20	1,13-4,28	0,02
	Терциль Tertile	2,55	1,12-5,79	0,026
	Квартиль Quartile	0,19	0,07-0,52	0,01
Молярная концентрация лактата крови натощак Fasting blood lactate	Половина Half	2,47	1,26-4,83	0,01
	Терциль Tertile	4,40	1,87-10,36	0,001
	Квартиль Quartile	3,54	1,34-9,34	0,01
Молярная концентрация общего билирубина в крови Total serum bilirubin	Половина Half	1,56	0,81-3,02	0,18
	Терциль Tertile	2,14	0,95-4,83	0,07
	Квартиль Quartile	1,96	0,77-5,01	0,16
Молярная концентрация прямого билирубина в крови Direct serum bilirubin	Половина Half	0,87	0,42-1,81	0,71
	Терциль Tertile	1,23	0,50-3,02	0,65
	Квартиль Quartile	1,00	0,36-2,80	1,00
Молярная концентрация непрямого билирубина в крови Indirect serum bilirubin	Половина Half	1,23	0,59-2,55	0,58
	Терциль Tertile	1,51	0,62-3,70	0,36
	Квартиль Quartile	1,53	0,54-4,35	0,43
Уровень амилазы в крови Serum amylase	Половина Half	1,00	0,52-1,94	1,00
	Терциль Tertile	0,77	0,34-1,74	0,54
	Квартиль Quartile	1,00	0,39-2,55	1,00
Уровень аспаратаминотрансферазы в крови Serum aspartate aminotransferase	Половина Half	1,25	0,65-2,40	0,51
	Терциль Tertile	1,65	0,74-3,71	0,22
	Квартиль Quartile	1,75	0,66-4,45	0,24
Уровень аланинаминотрансферазы в крови Serum alanine aminotransferase	Половина Half	1,40	0,73-2,69	0,32
	Терциль Tertile	1,40	0,63-3,12	0,41
	Квартиль Quartile	2,21	0,86-5,70	0,10

Таблица 4.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров минерального гомеостаза.

Table 4.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on mineral homeostasis parameters.

При изучении параметров системного гомеостаза с целью оценки интенсивности системного воспаления были определены параметры гемограммы. В группах умерших и выживших пациентов не было выявлено статистически значимых различий в отношении абсолютного количества лейкоцитов, но при этом у пациен-

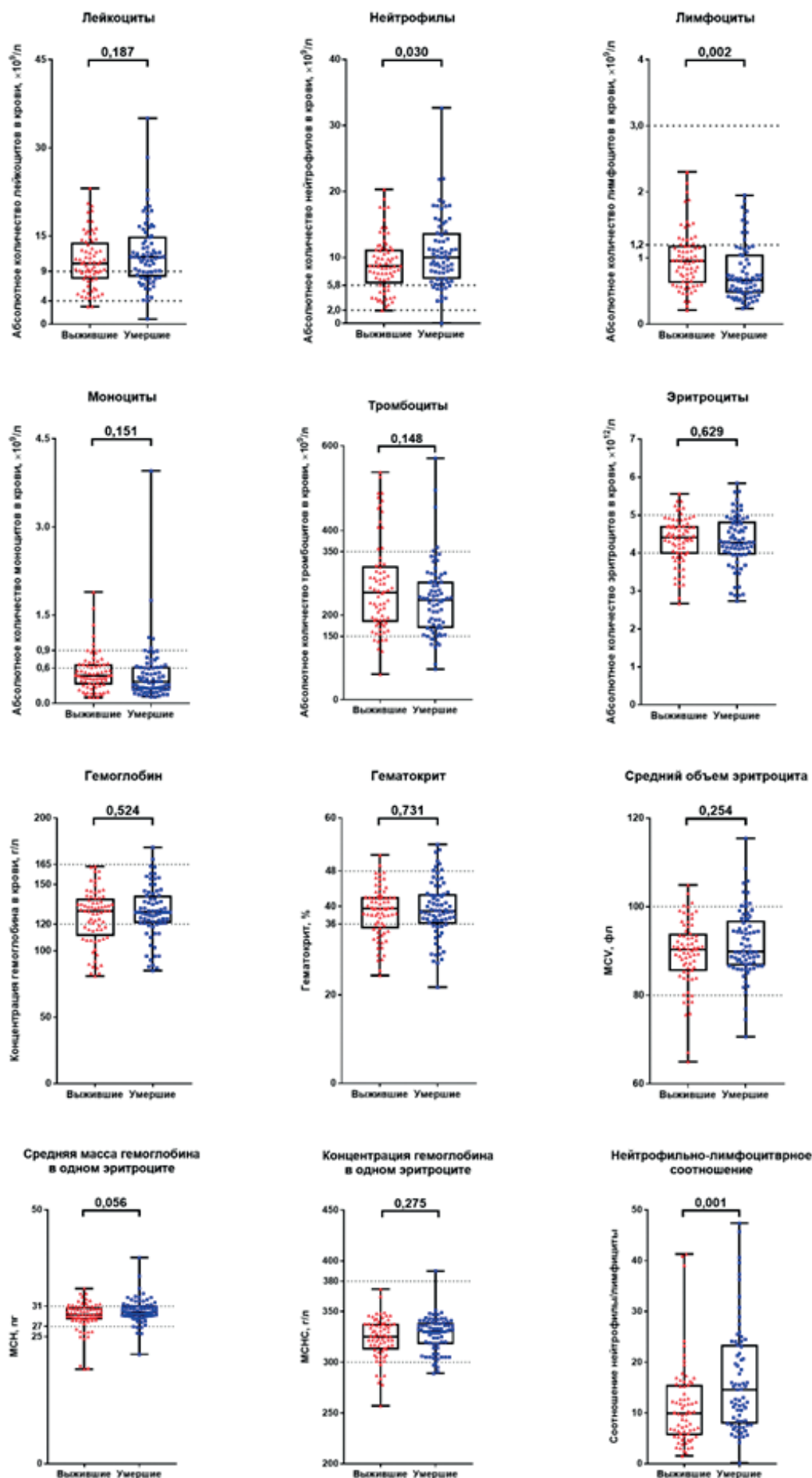
тов из группы умерших была более выражена нейтрофилия и лимфопения (рисунк 5). Помимо этого, соотношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов у умерших пациентов также было статистически значимо выше, чем у выживших (рисунк 5). Расчет отношения шансов

Рисунок 5.

Параметры гемограммы у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. У-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений.

Figure 5.

Haemogram parameters in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values.



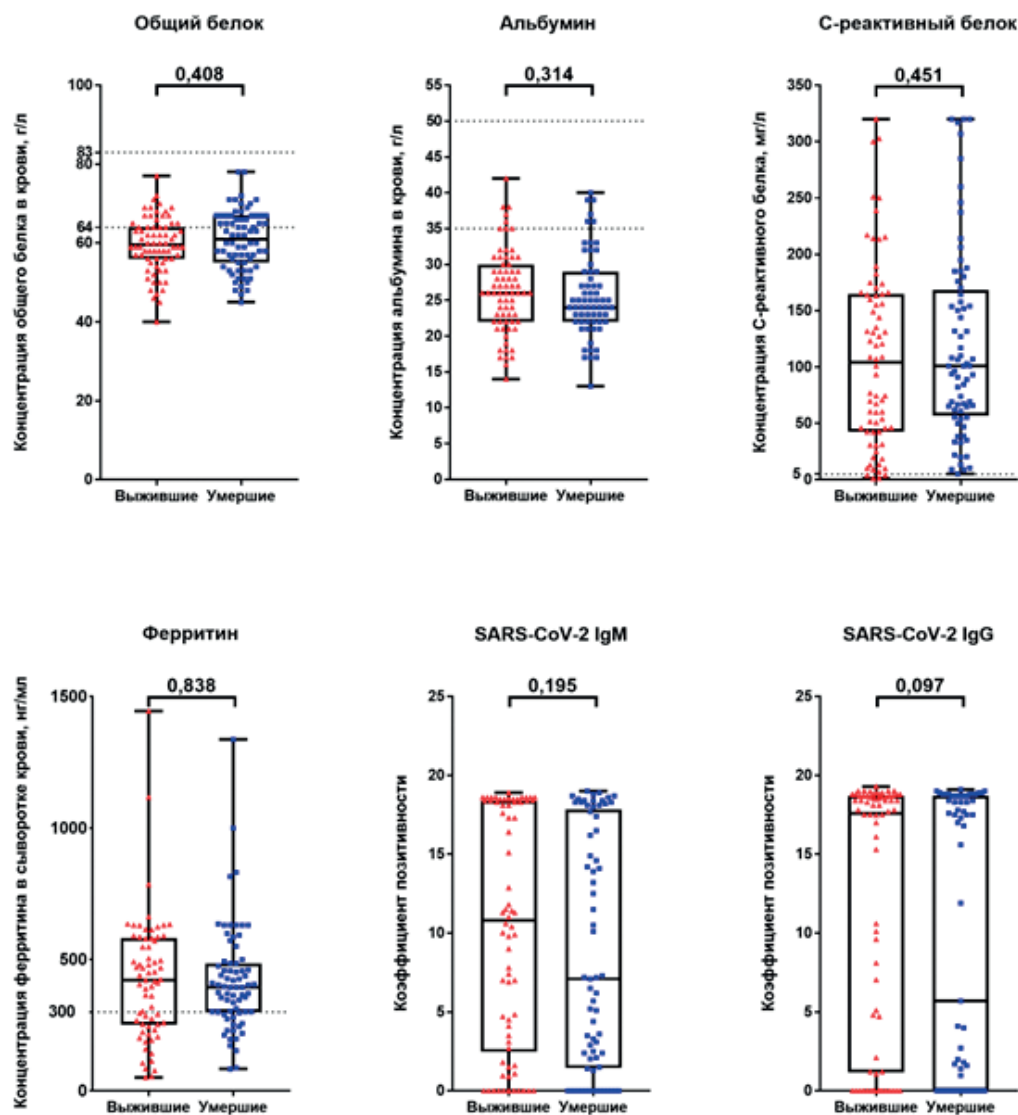


Рисунок 6.

Параметры системного гомеостаза у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

Figure 6.

Parameters of systemic homeostasis in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values. Dotted lines indicate reference values; in the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper reference limit.

показал связь нижнего квартиля по абсолютному количеству лимфоцитов в крови и верхнего квартиля нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения с риском развития летального исхода (таблица 5). Анализ уровня тромбоцитов и основных эритроцитарных параметров значимых различий среди изучаемых групп не выявил, за исключением средней массы гемоглобина в одном эритроците (рисунок 5). Расчет отношения шансов также продемонстрировал связь верхнего терциля средней массы гемоглобина в одном эритроците с развитием летального исхода (таблица 5).

Изучение биохимических параметров системного гомеостаза у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19 (общий белок, альбумин, С-реактивный белок, ферритин) значимых различий не выявило (рисунок 6), однако при разбиении сплошной выборки умерших и выживших пациентов на про-

центили было выявлено, что пациенты нижней половины по концентрации альбумина крови имели повышенный риск летального исхода (таблица 5). Специфические антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2 были обнаружены у 81% и 75% пациентов с тяжелым течением COVID-19 соответственно. При изучении уровней коэффициентов позитивности в группах умерших и выживших пациентов значимых различий выявлено не было (рисунок 6).

Также у умерших и выживших пациентов не было выявлено значимых различий в параметрах коагулограммы (рисунок 7). В обеих изучаемых группах было выявлено существенное превышение уровня D-димера, но различия по данному параметру у умерших и выживших пациентов не достигли статистической значимости (рисунок 7). Расчет отношения шансов также не показал связи значений параметров гемостаза с развитием летального исхода (таблица 6).

Таблица 5.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров системного гомеостаза.

Table 5.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on systemic homeostasis parameters.

Параметры системного гомеостаза Systemic homeostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Абсолютное количество лейкоцитов в крови Leukocytes	Половина Half	1,75	0,90-3,38	0,10
	Терциль Tertile	1,28	0,58-2,86	0,54
	Квартиль Quartile	1,25	0,50-3,15	0,64
Абсолютное количество нейтрофилов в крови Neutrophils	Половина Half	1,56	0,81-3,02	0,18
	Терциль Tertile	1,80	0,80-4,04	0,15
	Квартиль Quartile	2,24	0,86-5,80	0,10
Абсолютное количество лимфоцитов в крови Lymphocytes	Половина Half	0,27	0,14-0,54	0,01
	Терциль Tertile	0,41	0,18-0,93	0,03
	Квартиль Quartile	0,19	0,07-0,52	0,001
Абсолютное количество моноцитов в крови Monocytes	Половина Half	0,62	0,32-1,20	0,16
	Терциль Tertile	0,51	0,22-1,15	0,10
	Квартиль Quartile	0,45	0,18-1,17	0,10
Абсолютное количество тромбоцитов в крови Platelets	Половина Half	0,80	0,42-1,54	0,51
	Терциль Tertile	0,60	0,27-1,36	0,22
	Квартиль Quartile	0,45	0,18-1,17	0,10
Абсолютное количество эритроцитов в крови Red blood cells	Половина Half	0,64	0,33-1,24	0,18
	Терциль Tertile	0,85	0,38-1,89	0,68
	Квартиль Quartile	1,00	0,40-2,52	1,00
Концентрация гемоглобина Haemoglobin	Половина Half	0,80	0,42-1,54	0,51
	Терциль Tertile	0,18	0,58-2,86	0,54
	Квартиль Quartile	1,76	0,69-4,48	0,24
Гематокрит Haematocrit	Половина Half	0,80	0,42-1,54	0,51
	Терциль Tertile	0,92	0,41-2,05	0,84
	Квартиль Quartile	1,56	0,62-3,97	0,35
Средний объем эритроцита Mean corpuscular volume	Половина Half	0,80	0,42-1,54	0,51
	Терциль Tertile	1,66	0,74-3,73	0,22
	Квартиль Quartile	1,75	0,69-4,45	0,24
Средняя масса гемоглобина в одном эритроците Mean corpuscular hemoglobin	Половина Half	1,40	0,73-2,69	0,32
	Терциль Tertile	2,33	1,03-5,29	0,043
	Квартиль Quartile	2,20	0,86-5,65	0,10
Концентрация гемоглобина в одном эритроците Mean corpuscular haemoglobin concentration	Половина Half	1,75	0,90-3,38	0,10
	Терциль Tertile	1,28	0,58-2,86	0,54
	Квартиль Quartile	1,56	0,62-3,96	0,35

Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение Neutrophil-to-lymphocyte ratio	Половина Half	1,91	0,98-3,72	0,06
	Терциль Tertile	2,94	1,28-6,77	0,01
	Квартиль Quartile	6,58	2,33-18,54	0,011
Концентрация общего белка Total serum protein	Половина Half	0,64	0,33-1,24	0,18
	Терциль Tertile	0,92	0,41-2,06	0,84
	Квартиль Quartile	1,00	0,39-2,56	1,00
Концентрация альбумина Serum albumin	Половина Half	0,44	0,22-0,88	0,02
	Терциль Tertile	0,58	0,25-1,34	0,20
	Квартиль Quartile	0,70	0,27-1,83	0,47
Концентрация С-реактивного белка C-reactive protein	Половина Half	1,00	0,52-1,92	1,00
	Терциль Tertile	1,40	0,62-3,13	0,41
	Квартиль Quartile	1,57	0,62-4,01	0,34
Концентрация ферритина Serum ferritin	Половина Half	0,65	0,33-1,26	0,20
	Терциль Tertile	0,77	0,34-1,75	0,53
	Квартиль Quartile	1,13	0,43-2,91	0,81
Коэффициент позитивности IgM к SARS-CoV-2 Optical density ratio, anti-SARS-CoV-2 IgM	Половина Half	0,60	0,31-1,16	0,13
	Терциль Tertile	0,37	0,15-0,89	0,03
	Квартиль Quartile	0,63	0,24-1,62	0,34
Коэффициент позитивности IgG к SARS-CoV-2 Optical density ratio, anti-SARS-CoV-2 IgG	Половина Half	0,60	0,31-1,16	0,13
	Терциль Tertile	0,54	0,24-1,24	0,15
	Квартиль Quartile	0,44	0,17-1,15	0,09

При анализе гендерных различий по вышеуказанным параметрам были обнаружены статистически значимые различия в отношении протеинурии ($p = 0,031$ у мужчин и $0,711$ у женщин), общего билирубина ($p = 0,026$ у мужчин и $0,673$ у женщин), содержания нейтрофилов ($p = 0,038$ у мужчин и $0,577$ у женщин) и лимфоцитов ($p = 0,911$ у мужчин и $0,001$ у женщин), соотношения нейтрофилов к лимфоцитам ($p = 0,153$ у мужчин и $0,002$ у женщин), а также уровня IgM ($p = 0,686$ у мужчин и $0,007$ у женщин) и IgG к SARS-CoV-2 ($p = 0,988$ у мужчин и $0,026$ у женщин) (рисунк 8). Это позволяет говорить о гендерной специфичности данных прогностических признаков, причем, не достигая статистической значимости в общей

популяции, протеинурия и низкая интенсивность гуморального иммунного ответа обладают определенной прогностической значимостью у мужчин и женщин соответственно. Кроме того, такой анализ позволил выявить, что нейтрофилия и лимфопения, являющиеся неблагоприятными прогностическими признаками в общей популяции, напрямую не связаны между собой ($r = 0,11$), и в отношении этих признаков правильно говорить не о корреляции, а о гендерной специфичности (у мужчин прогностической значимостью обладает нейтрофилия, а у женщин – лимфопения, а также повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам). Параметры гемостаза при изучении по гендерному признаку статистически значимых разли-

Рисунок 7.

Параметры гемостаза у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

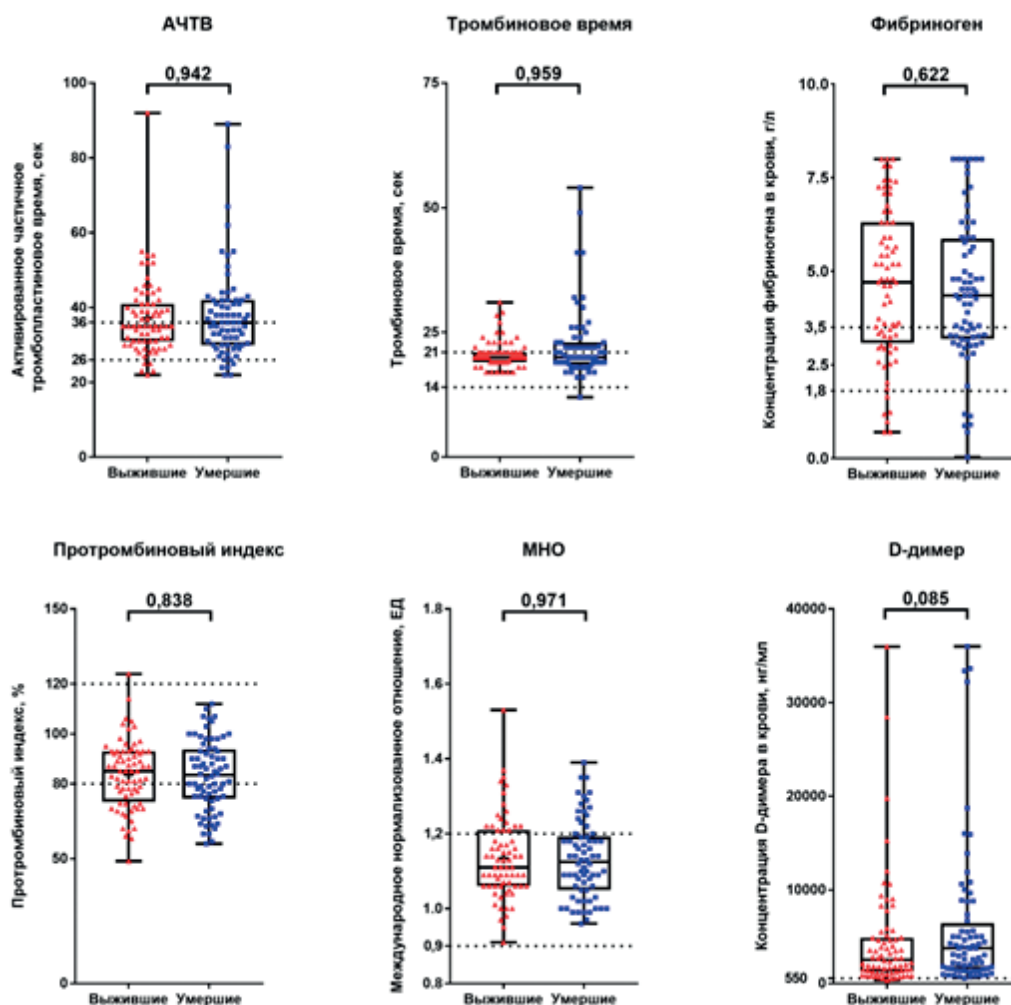


Figure 7.

Parameters of haemostasis in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values; in the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper reference limit.

Таблица 6.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров гемостаза.

Table 6.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on haemostasis parameters.

Параметры гемостаза Haemostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Активированное частичное тромбопластиновое время Activated partial thromboplastin time	Половина Half	1,25	0,65-2,40	0,51
	Терциль Tertile	1,00	0,45-2,23	1,00
	Квартиль Quartile	1,00	0,40-2,52	1,00
Тромбиновое время Thrombin time	Половина Half	0,83	0,42-1,65	0,60
	Терциль Tertile	0,91	0,38-2,15	0,83
	Квартиль Quartile	0,77	0,28-2,10	0,61
Концентрация фибриногена в крови Serum fibrinogen	Половина Half	0,72	0,38-1,38	0,32
	Терциль Tertile	0,85	0,38-1,89	0,68
	Квартиль Quartile	0,80	0,31-2,03	0,64
Протромбиновый индекс Prothrombin time ratio	Половина Half	0,80	0,42-1,54	0,51
	Терциль Tertile	0,78	0,35-1,74	0,54
	Квартиль Quartile	1,00	0,40-2,52	1,00

Концентрация D-димера в крови D-dimer	Половина Half	1,56	0,81-3,02	0,18
	Терциль Tertile	1,65	0,74-3,70	0,22
	Квартиль Quartile	1,96	0,77-5,00	0,16
Международное нормализованное отношение International normalised ratio	Половина Half	0.09	0.56-2.12	0.80
	Терциль Tertile	1.19	0.52-2.70	0.68
	Квартиль Quartile	0.80	0.311-2.03	0.63

чий не имели, что может косвенно говорить о сходных механизмах развития коагуляционных нарушений. Также при изучении гендерных различий расчет отношения шансов продемонстрировал повышенную связь верхнего квартиля концентрации белка в моче и верхнего квартиля молярной концентрации общего

билирубина с риском развития летального исхода у мужчин (таблица 7). У женщин расчет отношения шансов выявил связь нижнего квартиля абсолютного числа лимфоцитов, а также нижнего квартиля коэффициента позитивности IgM и IgG к SARS-CoV-2 с риском летального исхода (таблица 7).

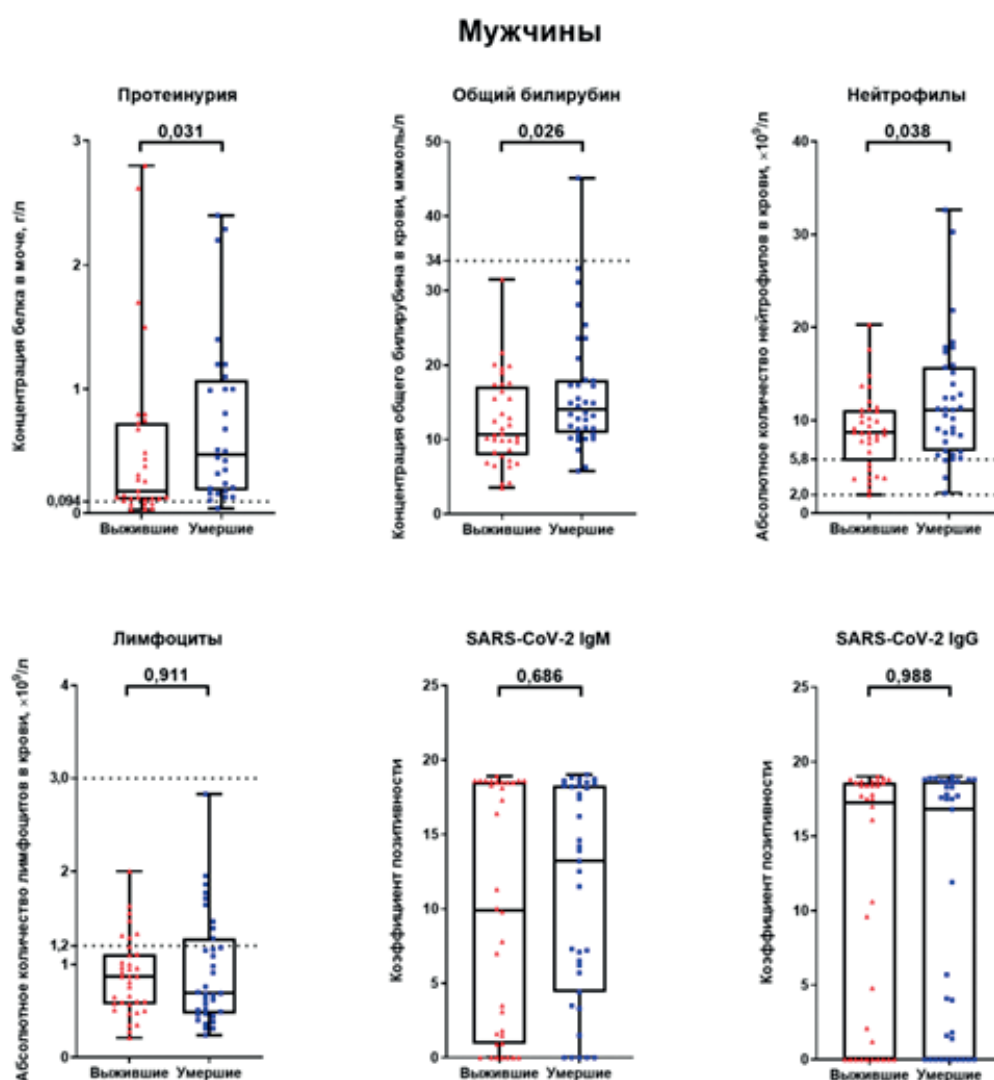


Рисунок 8.

Гендерные различия в параметрах гомеостаза у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

Figure 8.

Gender differences in homeostasis parameters in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values. Dotted lines indicate reference values; in the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper reference limit.

Женщины

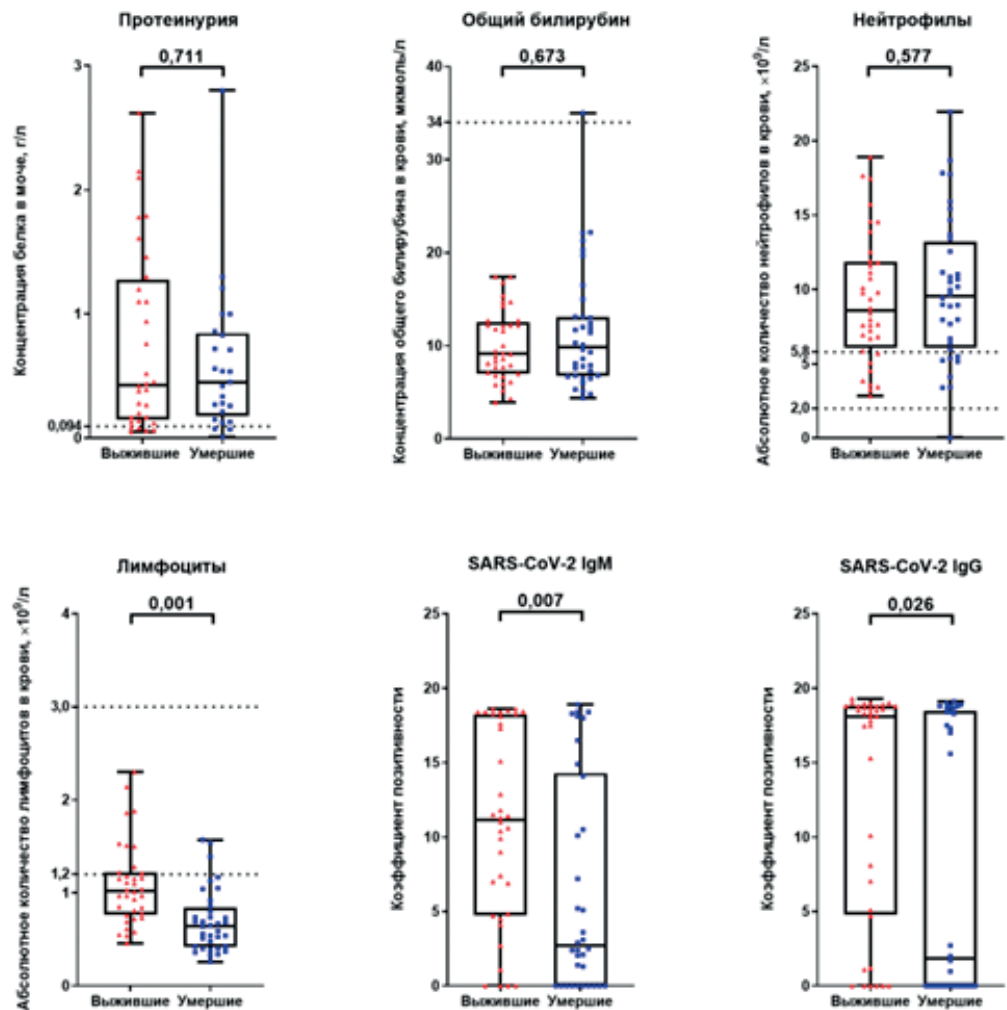


Таблица 7.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров гомеостаза у мужчин и женщин.

Table 7.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on homeostasis parameters in men and women.

Параметры гомеостаза Homeostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Мужчины Men				
Концентрация белка в моче Proteinuria	Половина Half	2,59	0,91-7,34	0,07
	Терциль Tertile	3,67	0,96-14,03	0,06
	Квартиль Quartile	7,56	1,50-38,15	0,014
Молярная концентрация общего билирубина крови Total serum bilirubin	Половина Half	2,47	0,96-6,37	0,06
	Терциль Tertile	2,87	0,87-9,45	0,08
	Квартиль Quartile	4,37	1,03-18,63	0,046
Абсолютное количество нейтрофилов в крови Neutrophils	Половина Half	1,87	0,73-4,79	0,19
	Терциль Tertile	0,91	0,28-2,96	0,88
	Квартиль Quartile	2,71	0,71-10,36	0,15
Абсолютное количество лимфоцитов в крови Lymphocytes	Половина Half	0,48	0,18-1,23	0,12
	Терциль Tertile	0,85	0,27-2,63	0,77
	Квартиль Quartile	1,00	0,27-3,72	1,00

Коэффициент позитивности IgM к SARS-CoV-2 Optical density ratio, anti-SARS-CoV-2 IgM	Половина Half	1,69	0,65-4,38	0,28
	Терциль Tertile	1,20	0,37-3,88	0,76
	Квартиль Quartile	1,00	0,24-4,08	1,00
Коэффициент позитивности IgG к SARS-CoV-2 Optical density ratio, anti-SARS-CoV-2 IgG	Половина Half	0,94	0,37-2,43	0,91
	Терциль Tertile	0,71	0,22-2,25	0,56
	Квартиль Quartile	1,00	0,26-3,92	1,00
Женщины Women				
Концентрация белка в моче Proteinuria	Половина Half	1,23	0,43-3,50	0,70
	Терциль Tertile	0,80	0,22-2,95	0,74
	Квартиль Quartile	0,36	0,07-1,91	0,23
Молярная концентрация общего билирубина крови Total serum bilirubin	Половина Half	1,25	0,49-3,15	0,64
	Терциль Tertile	1,00	0,32-3,10	1,00
	Квартиль Quartile	1,26	0,33-4,74	0,74
Абсолютное количество нейтрофилов в крови Neutrophils	Половина Half	1,25	0,50-3,15	0,64
	Терциль Tertile	1,18	0,38-3,67	0,77
	Квартиль Quartile	1,25	0,34-4,64	0,74
Абсолютное количество лимфоцитов в крови Lymphocytes	Половина Half	0,15	0,05-0,41	0,01
	Терциль Tertile	0,11	0,03-0,41	0,01
	Квартиль Quartile	0,06	0,01-0,30	0,001
Коэффициент позитивности IgM к SARS-CoV-2 Optical density ratio, anti-SARS-CoV-2 IgM	Половина Half	0,24	0,09-0,65	0,01
	Терциль Tertile	0,23	0,06-0,79	0,02
	Квартиль Quartile	0,23	0,05-0,96	0,04

Обсуждение

Триггером клинических симптомов и ключевым патофизиологическим процессом при COVID-19 является системная дисфункция эндотелия, поскольку интернализация эндотелиальными клетками SARS-CoV-2 приводит к провоспалительной активации эндотелиальных клеток, выделению ими в микроокружение цитокинов, а при тяжелом нарушении внутриклеточного гомеостаза – к гибели эндотелиоцитов [12]. Прикрепление SARS-CoV-2 к эндотелиальным клеткам опосредовано связыванием вирусного S-белка (вернее, его S1-субъединицы) с мембрансвязанным ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) [8, 12]. После этого S-белок расщепляется на субъединицы S1 и S2 трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS-2) эндотелиальных клеток, что в силу характерной конформации S2-субъединицы облегчает слияние вирусного капсида с мембра-

ной эндотелиальных клеток [8, 12]. Блокирование вирусом ACE2 препятствует расщеплению обладающего вазоконстрикторным действием ангиотензина II в вазодилатирующий пептид ангиотензин 1-7, что приводит к транзиторной артериальной гипертензии [13]. Вызванное интернализацией SARS-CoV-2 повышение экспрессии молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина на поверхности эндотелиальных клеток способствует адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, далее инфильтрирующих интиму и выделяющих в микроокружение большое количество провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода [8, 13]. Кроме того, гибель нейтрофилов приводит к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек – сетей деконденсированного хроматина, содержащих миелопероксидазу, нейтрофильную эластазу и другие характерные для нейтрофилов ферменты, кото-

рые также обладают токсическим действием на эндотелиальные клетки [8].

В норме эндотелиальные клетки способствуют сохранению нормального гемостаза за счет поддержания целостности стенки сосуда, экспрессии ингибиторов свертывания крови и тромболитических ферментов, а также наличия механочувствительного гликокаликса [14, 15]. Провоспалительная и протромботическая активация эндотелия в сочетании с гибелью эндотелиальных клеток способствует гиперкоагуляции и активации тромбоцитов [16]. Основными механизмами тромбообразования при COVID-19 являются высвобождение инфицированными эндотелиальными клетками фактора свертывания крови VIII и фактора фон Виллебранда, а также экспрессия тканевого фактора на поверхности активированных эндотелиальных клеток и макрофагов, что инициирует каскады коагуляции и адгезию тромбоцитов на эндотелии [17]. Дополнительным фактором дисфункции эндотелия и связанной с ней коагулопатии является типичный для тяжелого течения COVID-19 цитокиновый шторм, в значительной степени инициируемый патологической активацией эндотелия [17, 18]. Вызываемая SARS-CoV-2 дисфункция эндотелия затрагивает все виды сосудов, результатом чего является развитие системного воспаления, тромбоза сосудов микроциркуляторного русла и, при тяжелом течении заболевания – полиорганной недостаточности [8, 12].

Несмотря на относительную изученность последовательности событий при инфицировании SARS-CoV-2 и развитии COVID-19 на молекулярном и клеточном уровне, клиническая значимость различных патофизиологических процессов и прогностическая мощность клинико-патофизиологических параметров при тяжелом течении COVID-19 остаются не вполне ясными, поскольку в большинстве работ группы умерших и выживших пациентов не являются сопоставимыми по полу и возрасту.

Проведенное исследование показало выраженность метаболических нарушений у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе поступления/перевода в инфекционное отделение реанимации. Одним из основных осложнений COVID-19 является острое поражение почек, опосредованное сосудистым воспалением и сопровождающееся развитием почечной недостаточности, значительно увеличивающей риск летального исхода [8]. Снижение СКФ и разви-

тием протеинурии свидетельствуют о повреждении почечных канальцев и клубочков [8]. Характерное для полиорганной недостаточности нарушение функции почек является значимым фактором риска смерти при тяжелом течении COVID-19 в отделениях интенсивной терапии [8]. Согласно литературным данным, острое повреждение почек наблюдалось более чем у 20% пациентов с COVID-19 и более чем у 50% реанимационных пациентов с этим заболеванием [19]. Пациенты с хронической болезнью почек имеют значительно более высокий риск смерти, а повышенные уровни исходного креатинина в сыворотке или мочевины крови, протеинурия и гематурия являются независимыми факторами риска госпитальной летальности [8]. Полученные в нашем исследовании результаты также свидетельствуют о выраженной патогенетической значимости нарушений почечного гомеостаза при тяжелом течении COVID-19, поскольку практически все отражающие их маркеры (распространенность выраженной хронической болезни почек 3-5 стадий по данным анамнеза, повышение молярной концентрации креатинина и мочевины, снижение СКФ, развитие протеинурии и гематурии) являлись независимыми от возраста предикторами госпитальной смертности. Кроме того, за исключением протеинурии, все данные факторы также не зависели от гендерной принадлежности пациентов.

Тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с развитием нарушений электролитного баланса, в том числе со снижением уровня кальция и фосфора в крови, механизм которого остается неясным [7, 20]. Снижение уровня сывороточного кальция также связывалось с развитием полиорганного поражения, особенно у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [21]. Было отмечено наличие независимой от тяжести течения COVID-19 корреляции между снижением концентрации кальция и повышением уровня одного из основных провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 [21]. Учитывая выделение интерлейкина-6 в системный кровоток артериальными эндотелиальными клетками [22], можно предположить, что электролитные нарушения могут оказывать влияние на развитие дисфункции эндотелия. Тем не менее, в нашем исследовании молярная концентрация общего и ионизированного кальция, а также фосфора не были ассоциированы с повышенным риском летального исхода при тяжелом течении COVID-19.

Другой распространенной коморбидной патологией при COVID-19 является сахарный диабет, связанный с повышенной восприимчивостью к воспалению и сниженным выведением вирусных частиц из крови [23]. Взаимодействуя с другими факторами риска, гипергликемия может усугублять развитие цитокинового шторма и полиорганной недостаточности, тем самым увеличивая риск развития тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [24]. В нашем исследовании наличие сахарного диабета не являлось фактором риска смерти при тяжелом течении COVID-19, однако при этом у умерших пациентов чаще наблюдались повышение молярной концентрации глюкозы и лактата в крови, что указывает на патогенетическую роль субклинических нарушений углеводного обмена и кислотно-щелочного дисбаланса при COVID-19.

Лимфопения является характерной особенностью тяжелого течения COVID-19, характеризующейся резким снижением абсолютного количества CD4- и особенно CD8-положительных Т-лимфоцитов [8]. В отсутствие устойчивой активации CD4-положительных Т-клеток (Т-хелперов) В-лимфоциты усиленно продуцируют малоспецифичные поликлональные антитела, которые могут быть неэффективными для нейтрализации SARS-CoV-2; кроме того, при тяжелом течении COVID-19 наблюдается истощение CD8-положительных клеток (Т-киллеров) [8]. Нарушение цитотоксической активности приводит к стойкому выделению вируса, что усиливает активацию тканевых макрофагов и нейтрофилов, приводя к стойкой нейтрофилии и развитию цитокинового шторма [8]. Нейтрофилия, а также высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам являются независимыми факторами риска развития тяжелого течения COVID-19 [8]. В нашем исследовании и лимфопения, и нейтрофилия были идентифицированы в качестве значимых факторов риска летального исхода при тяжелом течении COVID-19, однако оба данных параметра характеризовались гендерной специфичностью – лимфопения была статистически значимым фактором у женщин, а нейтрофилия – у мужчин. Кроме того, более низкий коэффициент позитивности по специфическим антителам (IgM и IgG к SARS-CoV-2) обладал прогностической значимостью именно у женщин, а не у мужчин, и этот феномен, вероятно, может быть связанным именно с лимфопенией.

Под действием цитокинов происходит стимуляция адаптивного иммунного ответа, опосредованного CD4- и CD8-положительными лимфоцитами [8]. Исходя из того, что эстрогены подавляют выброс цитокинов в системный кровоток, можно предположить, что у женщин также подавляется активация лимфоцитов. Это способно объяснить значимое снижение уровня IgM и IgG у умерших женщин в сравнении с умершими мужчинами, что в совокупности со снижением IgM и IgG у умерших женщин в сравнении с выжившими может указывать на коэффициент позитивности по специфическим антителам как потенциально эффективный прогностический маркер летального исхода у женщин. Касательно типов иммунных клеток стоит отметить важность дальнейших сравнительных исследований прогностической мощности нейтрофилии и лимфопении при тяжелом течении COVID-19 у мужчин и женщин, поскольку стабильная связь данных параметров с риском летального исхода в общей популяции маскирует гендерно-специфичные эффекты. Аналогичное утверждение можно также сделать и в отношении протеинурии и молярной концентрации билирубина, существенная прогностическая мощность которых у мужчин обуславливает таковую в общей популяции, при этом для женщин данные факторы, вероятно, не являются прогностически значимыми.

В завершение стоит подчеркнуть важность сопоставимости групп умерших и выживших пациентов по возрасту, что с учетом равной представленности обоих полов предоставляет возможность объективного сопоставления распространенности коморбидных состояний и значений клинико-лабораторных параметров и, соответственно, позволяет провести объективный анализ факторов риска летального исхода. К ограничениям данного исследования, несомненно, можно отнести его одноцентровой характер, а также отсутствие определения более «тонких» патофизиологических маркеров, таких, как интерлейкин-6 в сыворотке крови. В то же время стоит отметить, что разработка применимой в широкой клинической практике шкалы стратификации риска требует относительно дешевых и распространенных методов исследования, к которым, к сожалению, определение интерлейкина-6 на данный момент не относится. В настоящее время планируется проведение ретроспективного многоцентрового исследования в рамках клиник одного города

(Кемерово), на основании которого возможно будет разрабатывать непосредственно прогноз-стическую шкалу как клинический инструмент.

Заключение

Предикторами летального исхода при тя-желом течении COVID-19 являются практи-чески все клинические и параклинические маркеры нарушений почечного гомеоста-за (наличие в анамнезе хронической болез-ни почек 3–5 стадий, снижение СКФ, повы-

шение молярной концентрации креатинина и мочевины крови, протеинурия у мужчин, гематурия), параклинические маркеры нару-шений обмена веществ (повышение моляр-ной концентрации глюкозы крови натошак и лактата, повышенная молярная концентрация общего билирубина у мужчин), нейтрофилия (у мужчин), лимфопения (у женщин), а также сниженный коэффициент позитивности в от-ношении специфических антител (IgM и IgG к SARS-CoV-2) у женщин.

Литература :

1. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
2. Loffi M, Piccolo R, Regazzoni V, Di Tano G, Moschini L, Robba D, Quinzani F, Esposito G, Franzoni A, Danzi GB. Coronary artery disease in patients hospitalised with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Open Heart*. 2020;7(2):e001428. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001428>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
5. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
6. Hajra A, Mathai SV, Ball S, Bandyopadhyay D, Veyseh M, Chakraborty S, Lavie CJ, Aronow WS. Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update. *Drugs*. 2020;80(15):1553-1562. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01377-x>
7. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem*. 2020;57(3):262-265. <https://doi.org/10.1177/0004563220922255>
8. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
9. Gutmann C, Takov K, Burnap SA, Singh B, Ali H, Theofilatos K, Reed E, Hasman M, Nabeebaccus A, Fish M, McPhail MJ, O'Gallagher K, Schmidt LE, Cassel C, Rienks M, Yin X, Auzinger G, Napoli S, Mujib SF, Trovato F, Sanderson B, Merrick B, Niazi U, Saqi M, Dimitrakopoulou K, Fernández-Leiro R, Braun S, Kronstein-Wiedemann R, Doores KJ, Edgeworth JD, Shah AM, Bornstein SR, Tonn T, Hayday AC, Giacca M, Shankar-Hari M, Mayr M. SARS-CoV-2 RNAemia and proteomic trajectories inform prognostication in COVID-19 patients admitted to intensive care. *Nat Commun*. 2021;12(1):3406. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23494-1>
10. Demichev V, Tober-Lau P, Lemke O, Nazarenko T, Thibeault C, Whitwell H, Röhl A, Freiwald A, Szyrwiel L, Ludwig D, Correia-Melo C, Aulakh SK, Helbig ET, Stubbemann P, Lippert LJ, Grüning NM, Blyuss O, Vernardis S, White M, Messner CB, Joannidis M, Sonnweber T, Klein SJ, Pizzini A, Wohlfarter Y, Sahanic S, Hilbe R, Schaefer B, Wagner S, Mittermaier M, Machleidt F, Garcia C, Ruwwe-Glösenkamp C, Lingscheid T, Bosquillon de Jarcy L, Stegemann MS, Pfeiffer M, Jürgens L, Denker S, Zickler D, Enghard P, Zelezniak A, Campbell A, Hayward C, Porteous DJ, Marioni RE, Uhrig A, Müller-Redetzky H, Zoller H, Löffler-Ragg J, Keller MA, Tancevski I, Timms JF, Zaikin A, Hippenstiel S, Ramharter M, Witzenth M, Suttrop N, Lilley K, Mülleder M, Sander LE; PA-COVID-19 Study group, Ralser M, Kurth F. A time-resolved proteomic and prognostic map of COVID-19. *Cell Syst*. 2021;S2405-4712(21)00160-5. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.05.005>
11. Fraser DD, Cepinskas G, Patterson EK, Slessarev M, Martin C, Daley M, Patel MA, Miller MR, O'Gorman DB, Gill SE, Pare G, Prassas I, Diamandis E. Novel Outcome Biomarkers Identified With Targeted Proteomic Analyses of Plasma From Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Explor*. 2020;2(9):e0189. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000189>
12. Varghese PM, Tsolaki AG, Yasmin H, Shastri A, Ferluga J, Vatsish M, Madan T, Kishore U. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology*. 2020;225(6):152008. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.152008.020.152008>
13. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652. <https://doi.org/10.3390/cells9071652>
14. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
15. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):283-294. <https://doi.org/10.1111/jth.14371>
16. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020;69(12):1181-1189. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>
17. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation*. 2021;44(1):13-34. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01337-3>
18. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
19. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, Rimmelé T, Zarbock A, Bell S, Bihorac A, Cantaluppi V, Hoste E, Husain-Syed F, Germain MJ, Goldstein SL, Gupta S, Joannidis M, Kashani K, Koyner JL, Legrand M, Lumlertgul N, Mohan S, Pannu N, Peng Z, Perez-Fernandez XL, Pickkers P, Prowle J, Reis T, Srisawat N, Tolwani A, Vijayan A, Villa G, Yang L, Ronco C, Kellum JA. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):747-764. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
20. Yang C, Ma X, Wu J, Han J, Zheng Z, Duan H, Liu Q, Wu C, Dong Y, Dong L. Low serum calcium and phosphorus and their

- clinical performance in detecting COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(3):1639-1651. <https://doi.org/10.1002/jmv.26515>
21. Zhou X, Chen D, Wang L, Zhao Y, Wei L, Chen Z, Yang B. Low serum calcium: a new, important indicator of COVID-19 patients from mild/moderate to severe/critical. *Biosci Rep.* 2020;40(12):BSR20202690. <https://doi.org/10.1042/BSR20202690>
 22. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, Antonova LV, Filip'ev DE, Golovkin AS, Shishkova DK, Burago AY, Frolov AV, Dolgov VY, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Vladimirov AA, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Russakov DM, Lomzov AA, Pyshnyi DV, Gutakovskiy AK, Zhivodkov YA, Demidov EA, Peltek SE, Dolganyuk VF, Babich OO, Grigoriev EV, Brusina EB, Barbarash OL, Yuzhalin AE. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep.* 2016;6:27255. <https://doi.org/10.1038/srep27255>
 23. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2020;11(5):1104-1114. <https://doi.org/10.1111/jdi.13326>
 24. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>

References:

1. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
2. Loffi M, Piccolo R, Regazzoni V, Di Tano G, Moschini L, Robba D, Quinzani F, Esposito G, Franzoni A, Danzi GB. Coronary artery disease in patients hospitalised with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Open Heart.* 2020;7(2):e001428. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001428>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
5. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
6. Hajra A, Mathai SV, Ball S, Bandyopadhyay D, Veyseh M, Chakraborty S, Lavie CJ, Aronow WS. Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update. *Drugs.* 2020;80(15):1553-1562. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01377-x>
7. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020;57(3):262-265. <https://doi.org/10.1177/0004563220922255>
8. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(1):46-64. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
9. Gutmann C, Takov K, Burnap SA, Singh B, Ali H, Theofilatos K, Reed E, Hasman M, Nabeebaccus A, Fish M, McPhail MJ, O'Gallagher K, Schmidt LE, Cassel C, Rienks M, Yin X, Auzinger G, Napoli S, Mujib SF, Trovato F, Sanderson B, Merrick B, Niazi U, Saqi M, Dimitrakopoulou K, Fernández-Leiro R, Braun S, Kronstein-Wiedemann R, Doores KJ, Edgeworth JD, Shah AM, Bornstein SR, Tonn T, Hayday AC, Giacca M, Shankar-Hari M, Mayr M. SARS-CoV-2 RNAemia and proteomic trajectories inform prognostication in COVID-19 patients admitted to intensive care. *Nat Commun.* 2021;12(1):3406. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23494-1>
10. Demichev V, Tober-Lau P, Lemke O, Nazarenko T, Thibeault C, Whitwell H, Röhl A, Freiwald A, Szyrwiel L, Ludwig D, Correia-Melo C, Aulakh SK, Helbig ET, Stubbemann P, Lippert LJ, Grüning NM, Blyuss O, Vernardis S, White M, Messner CB, Joannidis M, Sonnweber T, Klein SJ, Pizzini A, Wohlfarter Y, Sahanic S, Hilbe R, Schaefer B, Wagner S, Mittermaier M, Machleidt F, Garcia C, Ruwwe-Glösenkamp C, Lingscheid T, Bosquillon de Jarcy L, Stegemann MS, Pfeiffer M, Jürgens L, Denker S, Zickler D, Enghard P, Zelezniak A, Campbell A, Hayward C, Porteous DJ, Marioni RE, Uhrig A, Müller-Redetzky H, Zoller H, Löffler-Ragg J, Keller MA, Tancevski I, Timms JF, Zaikin A, Hippenstiel S, Ramharter M, Witzernath M, Suttrop N, Lilley K, Mülleder M, Sander LE; PA-COVID-19 Study group, Ralser M, Kurth F. A time-resolved proteomic and prognostic map of COVID-19. *Cell Syst.* 2021;S2405-4712(21)00160-5. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.05.005>
11. Fraser DD, Cepinskas G, Patterson EK, Slessarev M, Martin C, Daley M, Patel MA, Miller MR, O'Gorman DB, Gill SE, Pare G, Prasas I, Diamandis E. Novel Outcome Biomarkers Identified With Targeted Proteomic Analyses of Plasma From Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Explor.* 2020;2(9):e0189. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000189>
12. Varghese PM, Tzolaki AG, Yasmin H, Shastri A, Ferluga J, Vatis M, Madan T, Kishore U. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology.* 2020;225(6):152008. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.152008>
13. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells.* 2020;9(7):1652. <https://doi.org/10.3390/cells9071652>
14. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
15. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):283-294. <https://doi.org/10.1111/jth.14371>
16. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020;69(12):1181-1189. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>
17. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation.* 2021;44(1):13-34. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01337-3>
18. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
19. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, Rimmelé T, Zarbock A, Bell S, Bihorac A, Cantaluppi V, Hoste E, Husain-Syed F, Germain MJ, Goldstein SL, Gupta S, Joannidis M, Kashani K, Koyner JL, Legrand M, Lumlertgul N, Mohan S, Pannu N, Peng Z, Perez-Fernandez XL, Pickkers P, Prowle J, Reis T, Sri-sawati N, Tolwani A, Vijayan A, Villa G, Yang L, Ronco C, Kellum JA. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(12):747-764. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
20. Yang C, Ma X, Wu J, Han J, Zheng Z, Duan H, Liu Q, Wu C, Dong Y, Dong L. Low serum calcium and phosphorus and their clinical performance in detecting COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(3):1639-1651. <https://doi.org/10.1002/jmv.26515>
21. Zhou X, Chen D, Wang L, Zhao Y, Wei L, Chen Z, Yang B. Low serum calcium: a new, important indicator of COVID-19 patients from mild/moderate to severe/critical. *Biosci Rep.* 2020;40(12):BSR20202690. <https://doi.org/10.1042/BSR20202690>
22. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, Antonova LV, Filip'ev DE, Golovkin AS, Shishkova DK, Burago AY, Frolov AV, Dolgov VY, Efimova OS, Pop-

ova AN, Malysheva VY, Vladimirov AA, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Russakov DM, Lomzov AA, Pyshnyi DV, Gutakovskiy AK, Zhivodkov YA, Demidov EA, Peltek SE, Dolganyuk VF, Babich OO, Grigoriev EV, Brusina EB, Barbarash OL, Yuzhalin AE. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep*. 2016;6:27255. <https://doi.org/10.1038/srep27255>

23. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020;11(5):1104-1114. <https://doi.org/10.1111/jdi.13326>
24. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>

Сведения об авторах

Осяев Николай Юрьевич, лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6); врач клинической лабораторной диагностики, врач-бактериолог, ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-5186-7873

Иванникова Наталья Владимировна, заведующая экспресс-лабораторией ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: получение и анализ клинико-лабораторных данных.

ORCID: 0000-0003-1127-8684

Вавин Григорий Валерьевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по клинико-диагностической службе ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: получение и анализ клинико-лабораторных данных.

ORCID: 0000-0003-0179-0983

Мозес Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по науке ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: получение и анализ клинико-лабораторных данных.

ORCID: 0000-0002-3269-9018

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией исследования гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: анализ клинико-лабораторных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Статья поступила: 03.11.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Nikolay Yu. Osyayev, MD, Research Technician; Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation); Clinical Laboratory Scientist, Clinical Laboratory, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5186-7873

Dr. Natalia V. Ivannikova, MD, Head of the Express Laboratory, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-1127-8684

Dr. Grigory V. Vavin, MD, PhD, Deputy Chief Executive Officer, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-0179-0983

Prof. Vadim G. Moses, MD, DSc, Professor, Chief Scientific Officer, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-3269-9018

Dr. Olga V. Gruzdeva, MD, DSc, Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Received: 03.11.2021

Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.