

Клинико-лабораторная характеристика и предикторы летальности у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких в Республике Крым

И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.П. Николаева, Н.А. Шадчнева, Э.Н. Лавренчук

Clinical and laboratory characteristics and predictors of mortality in patients with viral SARS-CoV-2 lung disease in the Republic of Crimea

I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, A.P. Nikolaeva, N.A. Shadchneva, E.N. Lavrenchuk

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь, ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», г. Симферополь

Ключевые слова: SARS-CoV-2, Covid-19, тяжесть заболевания, лабораторные исследования, поражение лёгких.

Резюме

Клинико-лабораторная характеристика и предикторы летальности у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких в Республике Крым

И.А. Яцков, В.А. Белоглазов, А.П. Николаева, Н.А. Шадчнева, Э.Н. Лавренчук

Цель: оценить клинико-лабораторный профиль и предикторы летального исхода у пациентов с вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких различной степени тяжести в Республике Крым.

Материал и методы: 121 пациент с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в возрастной группе 45-75 лет, госпитализированный в инфекционное отделение ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко». Пациентам был проведен комплекс лабораторно-инструментальных исследований, включавший компьютерную томографию органов грудной клетки, исследование в периферической крови уровня ферритина, Д-димера, прокальцитонина, С-реактивного белка, показатели коагулограммы и общего анализа крови.

Данные были проанализированы с помощью лицензированного пакета обработки статистических данных «Statistica 12» (StatSoft Inc.).

Результаты. Пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний (гипертонии, ишемической болезни сердца и диабета) и полиморбидности, степень выраженности сухого кашля и миалгии, уровень СРБ, прокальцитонина, фибриногена, общего белка крови, лейкоцитов, степень лимфо-

Яцков Игорь Анатольевич – ассистент кафедры внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail – egermd@yandex.ru

Белоглазов Владимир Алексеевич – д.мед.н., заведующий кафедрой внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail – biloglazov@mail.ru

Николаева Анна Павловна – д.мед.н., профессор кафедры внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail – anna-anna888@inbox.ru

Шадчнева Наталья Александровна – к.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail – shadchneva@gmail.com

Лавренчук Эльзара Наильевна – заведующая инфекционным отделением ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», e-mail – ordarulit21@mail.ru

нии, лейкоцитарные индексы (НЛК, ИСЛМ, ИСНМ, ЛИИ Рейса), АЧТВ, протромбиновое время ассоциированы с тяжестью течения SARS-CoV-2 поражения легких. Уровни ферритинемии и альбумина плазмы являлись одними из важнейших маркеров, определяющих не только степень тяжести течения заболевания, но и прогноз летального исхода.

Заключение. Данное исследование показывает значительную взаимосвязь клинических, лабораторных и инструментальных радиологических факторов, определяющих тяжесть и прогноз заболевания.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, Covid-19, тяжесть заболевания, лабораторные исследования, поражение лёгких.

Abstract

Clinical and Laboratory Characteristics And Predictors Of Mortality In Patients with Viral SARS-Cov-2 Lung Disease in the Republic Of Crimea

I.A. Yatskov, V.A. Beloglazov, A.P. Nikolaeva, N.A. Shadchneva, E.N. Lavrenchuk

Objective: to assess the clinical and laboratory profile and predictors of death in patients with SARS-CoV-2 viral disease in Crimea.

Materials and methods. 121 patients with a positive PCR result at 45-75 years old in the SARS-CoV-2 age group, hospitalized in the infectious diseases department of the N.A. Semashko Republican Clinical Hospital. The patients underwent a complex of laboratory and instrumental studies, including chest CT, a study of blood ferritin levels, D-dimer, procalcitonin, C-reactive protein, indicators of a coagulogram and a general blood test.

The data were analyzed using the licensed statistical data processing package «Statistica 12» (Statistica Inc.).

Results. Elderly age and the presence of concomitant diseases (hypertension, coronary heart disease and diabetes) and polymorbidity, the severity of dry cough and myalgia, the level of CRP, procalcitonin, fibrinogen, total blood protein, leukocytes, the degree of lymphopenia, leukocyte indices, APTT, prothrombin time are associated with the severity of SARS-CoV-2 lung damage. The levels of ferritin and plasma albumin are one of the most important markers that determine not only the severity of the course of the disease, but also the prognosis of death.

Conclusion. The study shows a significant relationship between clinical laboratory and instrumental radiological factors that determine the severity and prognosis of diseases.

Key words: SARS-CoV-2, Covid-19, disease severity, laboratory tests, lung damage.

Инфекция SARS-CoV-2 нанесла неопределимый ущерб миллионам людей во всем мире. По состоянию на 22 июня 2021 года, 179 миллионов человек пострадали, и 3,89 миллиона человек умерли от этого смертельного вируса [1].

Вирусное поражение легочной ткани при новой коронавирусной инфекции характеризуется диффузным альвеолярным поражением, SARSCoV2-ассоциированным эндотелиитом, микроангиопатиями, нередко поражающими и другие органы и системы [2]. Тяжелые формы заболевания с большей вероятностью могут развиваться у пожилых людей и у людей с определенными сопутствующими заболеваниями, такими как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет; снижение количества лимфоцитов; нарушение функции почек; и повышенный уровень D-димера [4].

Учитывая продолжающийся рост заболеваемости и смертности пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких в Российской Федерации, целью исследования было провести анализ клинико-лабораторных и рентгенологических данных у госпитализированных пациентов в Республике Крым.

Материалы и методы

В исследование был включен 121 больной с новой коронавирусной инфекцией, вирусным SARS-CoV-2-поражением лёгких, госпитализированный на 7 ± 2 день заболевания в инфекционное отделение ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко», с 16 апреля по 15 июня 2021 г. Диагноз был поставлен на основании временных рекомендаций Минздрава РФ. В исследование были включены пациенты с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа – пациенты средней тяжести, 2 группа – пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания и 3 группа – пациенты с летальным исходом. Степень тяжести пациента была классифицирована исходя из критериев, изложенных в документе «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10.0 от 8 февраля 2021 и версия 11.0 от 07 мая 2021)». Всем пациентам было проведено клиническое и лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови с измерением показателя СОЭ, коагулограмма, определение уровней



Рис 1. Количественное распределение пациентов по исследуемым группам

Табл. 1.

Характеристика больных, включенных в исследование

Признаки		1 группа (n = 60)	2 группа (n = 35)	3 группа (n = 26)
		1	2	3
Пол	Муж. абс. (%)	23 (38,3)	13 (37,1)	12 (46,2)
	Жен. абс. (%)	37 (61,7)	22 (62,9)	14 (53,8)
Возраст, годы		60 [48;66]	62 [50;67]	62 [49;66]
ИМТ, кг/м ²		29,41 [25,2;31,88]	31,221 [27,18; 32,40]	31,18 [27,54; 33,46]
Температура тела в день поступления, °С		37,5 [37,2;38,2]	37,6 [36,8;38,0]	38,0 [37,6;38,2]

Примечания. В таблице представлены качественные (абс. (%)) и количественные (Me [Q1;Q3]) признаки. Достоверных различий по показателям между группами не выявлено (p > 0,05).

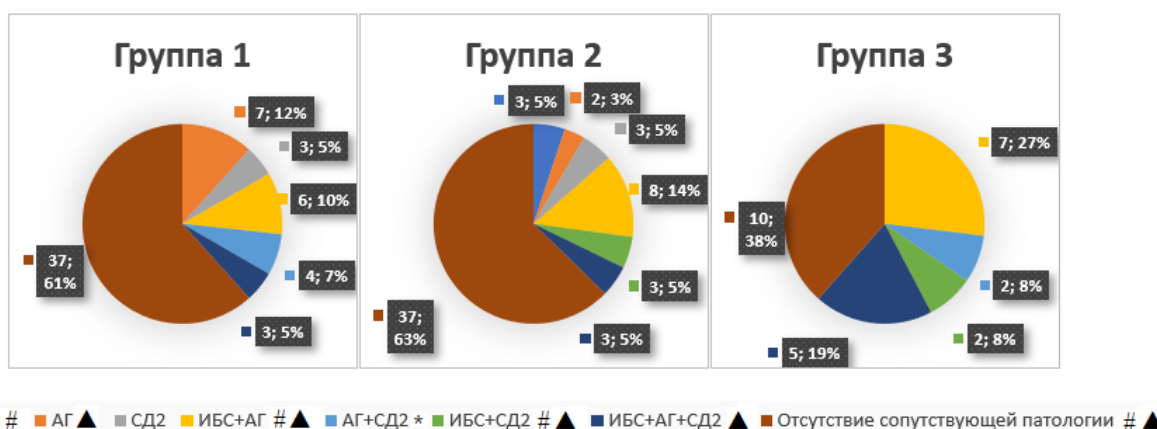


Рис.2 Сопутствующие заболевания. ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, СД2 – сахарный диабет 2-го типа. Различия между группами по качественным признакам выявлены с использованием критерия Хи2- квадрат. # – значимость отличий (p < 0,05) между 1-й и 2-й; ▲ – значимость отличий (p < 0,05) между 1-й и 3-й; * – значимость различий (p < 0,05) между 2-й и 3-й группами;

общего белка и альбуминов, анализ периферической крови на СРБ, прокальцитонин, Д-димер и ферритин методом ИФА. Для более детальной оценки лейкоцитарной формулы рассчитывались лейкоцитарные индексы (НЛК – нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент, ИСЛМ – отношение лимфоцитов и моноцитов, ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов, ЛИИ Рейса – лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации Б. А. Рейса). Радиологическое исследование (компьютерная томография) выполнялась на аппарате КТР «Электрон» 64х. Средний возраст пациентов составил $60,8 \pm 8,4$ года, из них 48 (39,67%) мужчин и 73 (60,33%) женщин. Подавляющее большинство, то есть 60 пациентов (49,59%), имели среднетяжелую форму заболевания, 35 (28,93%) тяжелую и крайне тяжелую форму, 26 случаев (21,49%) завершились летальным исходом. Достоверных различий по половому признаку, возрасту и ИМТ между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Количественное распределение пациентов по группам представлено на рисунке 1.

Информированное письменное согласие на участие в исследовании и сбор данных были получены от всех пациентов средней тяжести, а также от медицинского персонала в случаях тяжелого и критического заболевания.

Данные были проанализированы с помощью лицензированного пакета обработки статистических данных «Statistica 12» (StatSoft Inc.). Изначально все изучаемые показатели проверили на нормальность распределения с помощью W-критерия Шапиро-Уилка, за нормальное распределение принимали выборки, в которых критерий составлял $p \geq 0,1$, за ненормальное распределение принимали значение W-критерия $p < 0,1$. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me (Q1; Q3)), где Q1-25 перцентиль, Q3-75 перцентиль.

При обработке непараметрических данных для сравнения групп использовали T-критерий Вилкоксона для связанных выборок, обобщающий U-критерий Манна – Уитни для несвязанных выборок. Статистически значимыми считали показатели при $p < 0,05$, с целью стандартизации представления статистического материала для оценки достоверности по U-критерию Манна – Уитни проводили по модульному значению уровней оценки достоверности – 95%, 99%, 99,9% ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$, соответственно). Для сравнения частот качественных параметров использовали критерий Хи2 с поправкой Йейтса.

Результаты

В 1 группе у 58 (96,7%) исследуемых наблюдалась лихорадка, 59 (98,3%) пациентов предъявляли жалобы на одышку, 58 (96,7%) на сухой кашель, 2 пациента (3,3%) отметили изменения стула, головная боль беспокоила 12 (20%) пациентов.

В группе с тяжелым течением 35 (100%) пациентов жаловались на выраженную одышку, лихорадку 32 (91,4%), на сухой кашель – 24 (68,6%), на боли в мышцах – 9 (25,7%), головная боль отмечалась у 7 (20%) пациентов. В группе с летальным исходом одышка наблюдалась у 26 (100%) пациентов, лихорадка у 23 (88,5%), сухой кашель у 17 (65,4%), миалгии у 4 (15,4%) и головная боль у 6 (23%) исследуемых пациентов. Степень выраженности сухого кашля ассоциировалась со степенью тяжести заболевания ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$), боли в мышцах наблюдались в основном в группах с тяжелым течением и летальным исходом ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). У пациентов 1, 2 и 3 групп не было найдено достоверных различий в частоте встречаемости одышки, лихорадки и головной боли ($p > 0,5$).

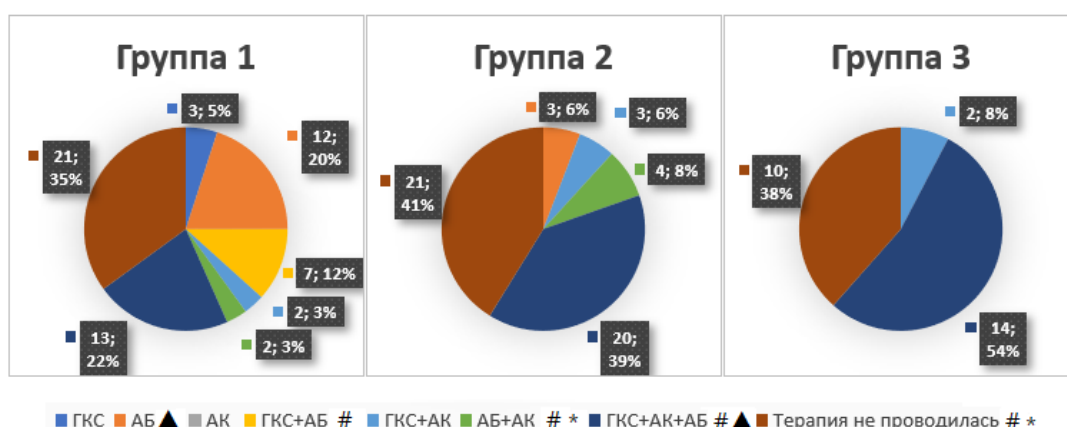
В 1 группе наиболее часто встречающейся сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (АГ) (7; 12%) и её сочетание с ишемической болезнью сердца (ИБС) (6; 10%). Во 2 группе – АГ + ИБС (8; 14%), в 3 группе исследуемых – АГ + ИБС (7; 27%) и сочетание АГ, ИБС и сахарного диабета 2-го типа (СД2) (5; 19%). При этом в группах с тяжелым течением и летальным исходом достоверно было больше пациентов с сочетанной патологией ($p < 0,05$) (рис.2).

Также была произведена оценка терапии пациентов исследуемых групп, применявшейся на амбулаторном этапе. В группах с тяжелым течением и летальным исходом гораздо чаще применялась комбинированная терапия, включающая антибактериальные препараты, антикоагулянты и глюкокортикостероиды ($p < 0,05$) (рис.3).

По результатам обследования в день поступления в инфекционное отделение, был выявлен более высокий уровень маркеров провоспалительного ответа у пациентов 2 и 3 групп. Так, показатель СРБ был выше в группах с тяжелым течением и летальным исходом ($p_{1-2} < 0,03$; $p_{1-3} < 0,05$), уровень ферритина был значительно повышен у группы с летальным исходом, по сравнению с 1-й и 2-й группами ($p_{1-3} < 0,01$; $p_{2-3} < 0,04$). Показатель прокальцитонина был достоверно выше в группах с тяжелым течением и летальным исходом ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Показатели общего белка и альбумина были выше у группы среднетяжелых пациентов ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$).

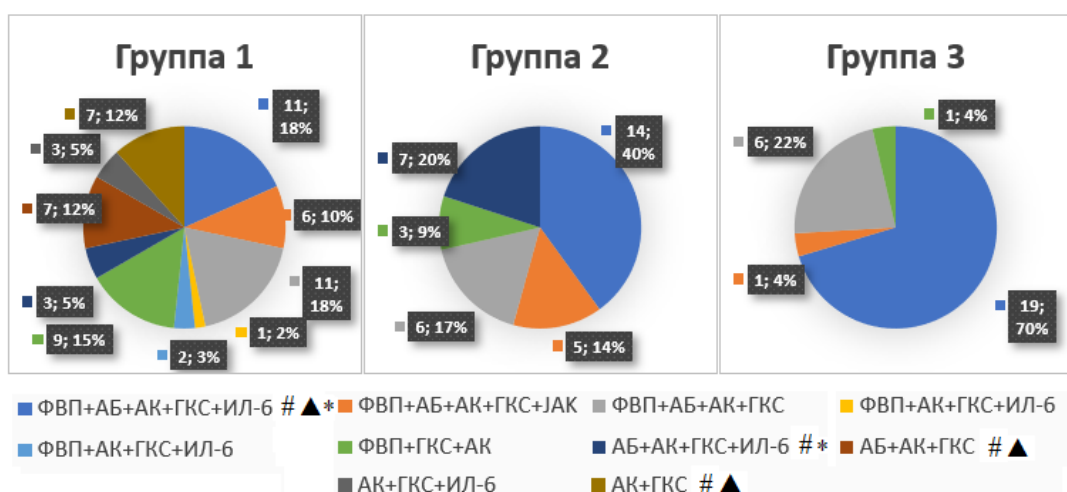
Уровень Д-димера был выше в группе с тяжелым течением ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,002$), показатели в 1 и 3 группах значительно не отличались. Значения протромбинового времени и АЧТВ были выше в группах 2 и 3 ($p_{1-2} < 0,012$; $p_{1-3} < 0,001$; $p_{2-3} < 0,001$). Содержание фибриногена было значительно ниже во 2 и 3 группе ($p_{1-2} < 0,008$; $p_{1-3} < 0,05$).

Исследование общего анализа крови показало значительное повышение количества лейкоцитов за счёт сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов в группах с тяжелым течением, а также в группе с летальным исходом ($p_{1-2} < 0,01$; $p_{1-3} < 0,001$). Лимфоциты были ниже во 2 и 3 группах



■ ГКС ■ АБ ▲ ■ АК ■ ГКС+АБ # ■ ГКС+АК ■ АБ+АК # * ■ ГКС+АК+АБ # ■ ▲ ТерAPIя не проводилась # *

Рис. 3. Терапия на амбулаторном этапе. АБ – антибактериальные препараты, АК – антикоагулянты, ГКС – глюкокортикостероиды. Различия между группами по качественным признакам выявлены с использованием критерия Хи²-квadrat. # – значимость отличий ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й; ▲ – значимость отличий ($p < 0,05$) между 1-й и 3-й; * – значимость различий ($p < 0,05$) между 2-й и 3-й группами;



■ ФВП+АБ+АК+ГКС+ИЛ-6 # ▲ * ■ ФВП+АБ+АК+ГКС+ЯК ■ ФВП+АБ+АК+ГКС ■ ФВП+АК+ГКС+ИЛ-6
■ ФВП+АК+ГКС+ИЛ-6 ■ ФВП+ГКС+АК ■ АБ+АК+ГКС+ИЛ-6 # * ■ АБ+АК+ГКС # ▲
■ АК+ГКС+ИЛ-6 ■ АК+ГКС # ▲

Рис.4 Терапия на стационарном этапе. ФВП – фавипиравир, АБ – антибактериальные препараты, АК – антикоагулянты, ГКС – глюкокортикостероиды, ИЛ-6 – ингибиторы ИЛ-6, ЯК – ингибиторы Янускиназа. Различия между группами по качественным признакам выявлены с использованием критерия Хи²-квadrat. # – значимость отличий ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й; ▲ – значимость отличий ($p < 0,05$) между 1-й и 3-й; * – значимость различий ($p < 0,05$) между 2-й и 3-й группами;

($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Показатели лейкоцитарных индексов (НЛК, ИСЛМ, ИСНМ, ЛИИ Рейса) значительно отличались в 1 и 2, а также 1 и 3 группах, достоверный различий между 2 и 3 группами выявлено не было ($p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-3} < 0,001$). Количество тромбоцитов было примерно одинаковым во всех исследуемых группах.

По данным КТ, в группах с тяжелым течением и летальным исходом процент поражения лёгочной ткани был значительно выше ($p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$).

Результаты лабораторно-инструментальных исследований представлены в таблице 2.

Также был проведен анализ терапии, проведенной в инфекционном стационаре. Так, комбинированная терапия, включающая фавипиравир, антибактериальные препараты, антикоагулянты, глюкокортикостероиды и ингибиторы ИЛ-6 чаще использовалась у пациентов с тяжелым течением и летальным исходом ($p < 0,05$).

Обсуждение

Несмотря на всё многообразие симптоматики новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, наиболее часто встречающимися симптомами начала заболевания были лихорадка, сухой кашель и одышка. У более чем четверти пациентов, наряду с этим присутствовала головная боль. Жалобы на миалгии чаще встречались в группе с тяжелым течением заболевания и в группе с летальным исходом. Пожилые и коморбидные по диабету, гипертонии, ишемической болезни сердца пациенты составляли большинство во 2 и 3 группах [5, 6].

Полученные методами визуализации данные свидетельствовали о большем проценте поражения лёгочной ткани у пациентов с тяжелым течением заболевания и группы с летальным исходом.

Пациенты групп с тяжелым течением и летальным исходом имели высокое количество лейкоцитов с преобладанием сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов, помимо этого, у этих пациен-

Лабораторные и инструментальные показатели

Признаки	1 группа (n = 60)	2 группа (n = 35)	3 группа (n = 26)	Значимость различий
	1	2	3	
СРБ, мг/л	38,0 [18,35;57,85]	56,3 [34,9; 117,0]	45,25 [27,9; 80,00]	p1-2 < 0,03 p1-3 < 0,05
Ферритин, мкг/л	223,00 [138,00;386,00]	241,00 [112,00;564,00]	493,00 [236,00;797,00]	p1-3 < 0,01 p2-3 < 0,04
Прокальцитонин, нг/мл	0,04 [0,02;0,1]	0,16 [0,06;0,67]	0,49 [0,08;0,90]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001
Д-димер, нг/мл	578,50 [334,0;1204,0]	2360,00 [1226,0;3970,0]	810,00 [572,0;2300,0]	p1-2 < 0,001 p2-3 < 0,002
СОЭ, мм/час	28,5 [21,0;40,0]	30,0 [27,0;47,0]	28,5 [22,0;47,0]	-
Общий белок, г/л	66,0 [62,0;71,0]	58,0 [58,0;59,0]	58,0 [52,0;67,3]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001
Альбумин, г/л	45,0 [44,0;47,0]	37,0 [36,0;38,0]	39,60 [38,0;42,70]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,006
Поражение лёгких по данным КТ, %	30,0 [20,0;50,0]	70,0 [50,0; 75,0]	70,0 [40,0; 80,0]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001
Фибриноген, г/л	4,75 [3,91;5,7]	3,90 [2,60;5,70]	3,02 [2,90;5,3]	p1-2 < 0,008 p1-3 < 0,05 p2-3 < 0,05
АЧТВ, сек	23,5 [20,35;28,5]	27,0 [23,4;34,6]	38,15 [26,6;52,5]	p1-2 < 0,012 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Протромбиновое время, сек	11,30 [10,2;14,25]	14,20 [11,5;15,6]	15,7 [12,8;17,7]	p1-2 < 0,012 p1-3 < 0,001 p2-3 < 0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	211,00 [178,00;288,00]	192,00 [169,00;230,00]	201,0 [184,00;247,00]	-
Показатели лейкоцитарной формулы				
Признаки	1 группа (n = 60)	2 группа (n = 35)	3 группа (n = 26)	Значимость различий
	1	2	3	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,85 [4,3;8,5]	9,3 [5,6;10,6]	10,60 [6,8;14,7]	p1-2 < 0,01 p1-3 < 0,001
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	1,14 [0,74;1,55]	0,78 [0,39;0,95]	0,54 [0,31;0,88]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001
Лимфоциты, %	18,00 [10,0;28,5]	9,00 [4,0;10,0]	6,5 [3,0;10,0]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,83 [2,42;6,28]	6,88 [2,74;8,97]	8,16 [4,15;12,49]	p1-2 < 0,002 p1-3 < 0,001
Сегментоядерные нейтрофилы, %	64,0 [55,0;74,0]	76,0 [66,0;83,0]	77,0 [66,0;88,0]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,01
Палочкоядерные нейтрофилы, 10 ⁹ /л	0,41 [0,21;0,828]	0,848 [0,34;1,62]	0,93 [0,77;1,21]	p1-2 < 0,006 p1-3 < 0,001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	6,50 [4,00;13,00]	8,00 [5,00;11,00]	10,00 [5,00;19,00]	-
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,34 [0,24;0,68]	0,47 [0,15;0,74]	0,34 [0,20;0,63]	-
Моноциты, %	6,00 [4,0;8,0]	4,00 [2,00;11,00]	3,50 [2,00;6,00]	p1-2 < 0,04 p1-3 < 0,002
НЛК	4,41 [2,14;8,05]	9,33 [7,72;23,50]	14,02 [8,40;31,30]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001

ИСЛМ	3,00 [1,73;5,16]	1,71 [1,28;2,75]	2,00 [1,00;2,667]	p1-2 < 0,014 p1-3 < 0,001
ИСНМ	10,56 [7,12;16,87]	17,28 [7,43;38,86]	21,08 [10,73;44,50]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001
ЛИИ Рейса	3,42 [1,66;4,55]	5,66 [3,95;15,66]	8,09 [5,25;15,66]	p1-2 < 0,001 p1-3 < 0,001

Примечания. НЛК – нейтрофильно-лимфоцитарный коэффициент, ИСЛМ – отношение лимфоцитов и моноцитов, ИСНМ – индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов, ЛИИ Рейса – лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации Б. А. Рейса. В таблице представлены качественные (абс. (%)) и количественные (Ме [Q1;Q3]) признаки. Различия между группами по количественным признакам выявлены с использованием критерия Манна – Уитни; # – значимость отличий ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й; ▲ – значимость отличий ($p < 0,05$) между 1-й и 3-й; * – значимость различий ($p < 0,05$) между 2-й и 3-й группами;

тов также наблюдалась лимфопения ($p < 0,001$), что нашло свое отражение и в показателях лейкоцитарных индексов. Эти результаты в некоторой степени коррелируют с исследованиями зарубежных авторов, что позволяет нам предположить, что нейтрофилия, лейкопения в дополнение к низкому уровню С3 и CD4+ Т-клеток являются факторами риска, связанными с особенностями иммунного ответа на данную вирусную инфекцию и предсказывающими риск тяжелого течения заболевания у пациентов с COVID-19 [7, 8].

Биохимический профиль пациентов, включая показатели прокальцитонина, Д-димера и СРБ, также играл роль в оценке тяжести заболевания, поскольку был обнаружен более высокий уровень данных маркеров в группах с тяжелым течением и летальным исходом, по сравнению с группой пациентов средней тяжести. Однако, ни один из исследуемых показателей не являлся предиктором высокой летальности среди пациентов, т.к. не было достоверных отличий между уровнями данных маркеров во 2 и 3 исследуемых группах.

На наш взгляд, наиболее значимым показателем, с точки зрения определения дальнейшего прогноза пациентов, явился уровень ферритина плазмы крови. Он был значительно выше в группе с летальным исходом по сравнению с 1 и 2 группами ($p1-3 < 0,01$; $p2-3 < 0,04$), что безусловно является индикатором острого воспаления и возможного нарушения функции печени. Предполагаем, что данные изменения связаны с формированием гемоаутофагального лимфоцитогистиоцитарного синдрома при инфекции SARS-CoV-2. Данные метаанализа Henry B.M. с соавт. также продемонстрировали, что ферритин наравне с ИЛ-6 и ИЛ-10 является наиболее информативным предиктором тяжелого течения коронавирусной инфекции [9]. Повышенные уровни ферритина у пациентов с COVID-19 и такими хроническими патологиями как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и др. [10] ассоциированы с повышенной смертностью. В исследовании Masetti с соавт., было установлено, что у пациентов с АГ или СД2 уровень ферритина более 750 мкг/л является прогностически неблагоприятным фактором больничной летальности [11]. Linlin Cheng с соавт. провел анализ 52 публикаций и

18 исследований (с описанием в общей сложности 10614 пациентов с подтвержденным COVID-19 в период с 25 декабря 2019 г. по 1 июня 2020 г.). Уровень ферритина был значительно повышен у тяжелых пациентов по сравнению с уровнем у нетяжелых пациентов (WMD 397,77 (95% ДИ 306,51-489,02), $p < 0,001$). У пациентов с летальным исходом был значительно более высокий уровень ферритина по сравнению с таковым у выживших (WMD 677,17 (95% ДИ 391,01-963,33), $p < 0,001$) [12]. Эти данные во многом соотносятся с полученными в нашем исследовании результатами.

Еще одним важным показателем, связанным с летальностью, являлся альбумин плазмы крови, который был значительно ниже в группе пациентов с летальным исходом ($p1-2 < 0,001$; $p1-3 < 0,001$; $p2-3 < 0,006$), что также может подтверждать нарушение синтетической функции печени при инфекции SARS-CoV-2.

Рост АЧТВ и протромбинового времени, и снижение уровня фибриногена в группах с тяжелым течением и летальным исходом ($p1-2 < 0,001$; $p1-3 < 0,05$; $p2-3 < 0,05$) может быть связан как с более частым применением антикоагулянтов на амбулаторном этапе, так и с прямым повреждающим воздействием вируса на гепатоциты, ведущим к снижению синтеза компонентов свертывающей системы. В связи с этим актуальным является применение препаратов, способных снижать концентрацию ферритина в крови и обладающих гепатопротекторным эффектом. Одним из перспективных лекарственных средств такого типа является препарат «Лаеннек», который показал хорошие результаты при терапии инфекции SARS-CoV-2, а именно снижение уровней ферритина ($p=0.039$), увеличение оксигенации крови до диапазона нормы ($p=0.0029$) и снижение площади повреждения легких по данным КТ ($p=0.0027$) [13].

Заключение

Данное исследование показывает значительную взаимосвязь клинических, лабораторных и инструментальных радиологических факторов, определяющих тяжесть и прогноз заболевания. Пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, в ос-

новном гипертонии, ишемической болезни сердца и диабета, имеют значительную связь с тяжестью инфекции SARS-CoV-2. Показатели биохимического анализа крови, а в частности определение уровня ферритинемии и альбумина плазмы, являются одними из важнейших маркеров, определяющих степень тяжести течения заболевания и дальнейший прогноз.

Литература

1. COVID-19 coronavirus pandemic worldometer. Last updated June 22, 2021, 14:17 GMT.
2. Hassan S.A., Sheikh F.N., Jamal S., Ezeq J.K., Akhtar A. Coronavirus (COVID-19): A Review of Clinical Features, Diagnosis, and Treatment. *Cureus*. 2020;12(3):e7355.
3. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 10.0 от 8 февраля 2021)».
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (версия 11.0 от 7 мая 2021)».
5. Zhou F., Yu T., Du R., et al. 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.
6. Wang B., Li R., Lu Z., Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(7):6049-6057.
7. Zhao Y., Nie H., Hu K., et al. Abnormal immunity of non-survivors with COVID-19: Predictors for mortality. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):108.
8. Gallo Marin B., Aghagholi G., Lavine K., et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10.
9. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., et al. 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*. 2020;58(7):1021-1028.
10. Wang Z., Du Z., Zhu F. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108214.
11. Masetti C., Generali E., Colapietro F., et al. High mortality in COVID-19 patients with mild respiratory disease. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(9):e13314.
12. Cheng L., Li H., Li L., et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(10):e23618.
13. Максимов В.А., Торшин П.Ю., Чучалин А.Г., и др. Эффективность и безопасность полипептидного препарата (Лаеннек) в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;(6):55-63.