

Прогнозирование летального исхода при Sars-CoV-2-ассоциированной пневмонии у пациентов ОРИТ

П. Н. Савилов^{1*}, С. С. Курдюмова², С. В. Шутова², С. В. Бучнева¹, А. В. Баранов²

¹ Тамбовская Центральная районная больница,
Россия, 392524, Тамбовская область, Тамбовский р-н, с. Покрово-пригородное, ул. Полевая, д. 4

² Медицинский институт Тамбовского государственного университета им. Г. Р. Державина,
Россия, 392000, г. Тамбов, ул. Советская, д. 93

Для цитирования: П. Н. Савилов, С. С. Курдюмова, С. В. Шутова, С. В. Бучнева, А. В. Баранов. Прогнозирование летального исхода при Sars-CoV-2-ассоциированной пневмонии у пациентов ОРИТ. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (2): 4–15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-2-2472> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Павел Николаевич Савилов, p_savilov@mail.ru

Резюме

Цель исследования: определение предикативности отобранных показателей рутинных клинико-лабораторных исследований и их прогностической информативности для моделирования прогноза летального исхода при SARS-CoV-2- ассоциированной пневмонии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материал и методы. Провели ретроспективный выборочный анализ 73 историй болезни по принципу «случай-контроль». Группа сравнения — 20 историй болезни выживших пациентов; основная группа — 53 истории болезней умерших больных, проходивших лечение в январе–феврале 2022 г. Объектом исследования служили лейкоцитарная формула крови, С-реактивный белок (СРБ), ферритин, сатурация крови (SpO₂) по данным пульсоксиметрии и нейтрофильный коэффициент (НК) — отношение процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов к процентному содержанию сегментоядерных нейтрофилов. Прогностическую информативность выявленных предикторов определяли методом построения кривых операционных характеристик (ROC). Определяли площадь под кривой (AUC), 95% доверительный интервал (ДИ), чувствительность (Ч), специфичность (Сп) и точку отсечения (ТО) как величину предиктора с наибольшей суммой чувствительности и специфичности.

Результаты. Наиболее информативными предикторами летального исхода при SARS-CoV-2- ассоциированной пневмонии оказались: в день госпитализации — содержание ферритина в крови (AUC=0,826; 95% ДИ от 0,717 до 0,905; $p<0,001$, $TO\leq 0,473$ мг/л; Ч=78%; Сп=75%). В 1-й день нахождения в ОРИТ — содержание гранулоцитов (GRA, AUC=0,711; 95%ДИ от 0,589 до 0,814, $p<0,002$; $TO>6\times 10^9$ /л; Ч=94%; Сп=75%); НК (AUC=0,713; 95%ДИ от 0,541 до 0,850, $p<0,016$; $TO>18$; Ч=91%; Сп=62%). В последний день нахождения в ОРИТ — СРБ (AUC=0,825; 95%ДИ от 0,522 до 0,973; $p<0,013$, $TO>14$ мг/л; Ч=75%; Сп=100%); НК (AUC=0,862; 95% ДИ от 0,724 до 0,947; $p<0,0001$, $TO>16$; Ч=94%; Сп=82%); SpO₂ (AUC=0,909; 95% ДИ от 0,819 до 0,963; $p<0,0001$, $TO\leq 91\%$; Ч=77%; Сп=100%); лейкоциты крови (WBC, AUC=0,833; 95%ДИ от 0,725 до 0,912; $p<0,001$, $TO>12,2\times 10^9$ /л; Ч=80%; Сп=81%). Методом пошагового исключения предложили математическую модель оценки вероятности (p) летального исхода при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии.

Закключение. Наибольшую прогностическую ценность для моделирования летального исхода имеет уравнение $p=1/(1+e^{-z})\times 100\%$, в котором используются такие рутинные показатели, как ферритин, нейтрофильный коэффициент и величина сатурации. Чувствительность и специфичность модели составили 84,0 и 94,1% соответственно.

Ключевые слова. SARS-CoV-2-ассоциированная пневмония; предикторы летального исхода; модель прогнозирования

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках реализации программы развития Тамбовского государственного университета им. Г. Р. Державина «Приоритет-2030».

Prediction of Mortality in ICU Patients with SARS-CoV-2-Associated Pneumonia

Pavel N. Savilov^{1*}, Sofya S. Kurdyumova², Svetlana V. Shutova²,
Svetlana V. Buchneva¹, Alexander V. Baranov²

¹ Tambov Central District Hospital,
4 Polevaya Str., 392524 Pokrovo-Prigorodnoe, Tambov District, Tambov Region, Russia

² Medical Institute, G. R. Derzhavin Tambov State University,
93 Sovetskaya Str., 392000 Tambov, Russia

Summary

Aim: to determine the predictive value of selected routine clinical and laboratory parameters and to assess their prognostic significance for modeling mortality risk in intensive care unit (ICU) patients with SARS-CoV-2-associated pneumonia.

Materials and Methods. A retrospective case-control analysis of 73 medical records was performed. The control group included 20 records of surviving patients, while the primary group comprised 53 records of non-survivors treated between January and February 2022. The study parameters included leukocyte differential count, C-reactive protein (CRP), ferritin, blood oxygen saturation (SpO₂) via pulse oximetry, and the neutrophil ratio (NR) defined as the percentage of band neutrophils divided by the percentage of segmented neutrophils. The prognostic value of identified predictors was assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The area under the curve (AUC), 95% confidence interval (CI), sensitivity (Se), specificity (Sp), and cutoff point (CP) were determined, with CP defined as the predictor value yielding the highest sum of sensitivity and specificity.

Results. The most informative predictors of mortality in SARS-CoV-2-associated pneumonia were:

On the day of hospital admission: Ferritin levels (AUC=0.826; 95% CI: 0.717–0.905; $P<0.001$, CP≤0.473 mg/L; Se=78%; Sp=75%). On ICU day 1: Granulocyte count (GRA, AUC=0.711; 95% CI: 0.589–0.814; $P<0.002$, CP>6×10⁹/L; Se=94%; Sp=75%), NR (AUC=0.713; 95% CI: 0.541–0.850; $P<0.016$, CP>18; Se=91%; Sp=62%). On the final day in ICU: CRP (AUC=0.825; 95% CI: 0.522–0.973; $P<0.013$, CP>14 mg/L; Se=75%; Sp=100%); NR (AUC=0.862; 95% CI: 0.724–0.947; $P<0.0001$, CP>16; Se=94%; Sp=82%); SpO₂ (AUC=0.909; 95% CI: 0.819–0.963; $P<0.0001$, CP≤91%; Se=77%; Sp=100%); White blood cell count (WBC, AUC=0.833; 95% CI: 0.725–0.912; $P<0.001$, CP>12.2 × 10⁹/L; Se=80%; Sp=81%). Using a stepwise elimination approach, a mathematical model was proposed for predicting mortality probability (P) in SARS-CoV-2-associated pneumonia.

Conclusion. The most valuable prognostic model for predicting mortality risk is represented by the equation: $P=1/(1+e^{-Z})\times 100\%$ using routine laboratory parameters such as ferritin, neutrophil ratio and blood oxygen saturation. The model showed a sensitivity of 84.0% and a specificity of 94.1%.

Keywords: SARS-CoV-2-associated pneumonia, mortality predictors, prognostic model

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted as part of the development program of G.R. Derzhavin Tambov State University under the «Priority-2030» initiative.

Информация об авторах/Information about the authors:

Павел Николаевич Савилов/Pavel N. Savilov: <http://orcid.org/0000-0003-0506-8939>

Софья Сергеевна Курдюмова/Sofya S. Kurdyumova: <http://orcid.org/0009-0003-4632-2080>

Светлана Владимировна Шутова/Svetlana V. Shutova: <http://orcid.org/0000-0002-4929-7787>

Светлана Владимировна Бучнева/Svetlana V. Buchneva: <http://orcid.org/0009-0007-9375-3165>

Александр Викторович Баранов/Alexander V. Baranov: <http://orcid.org/0000-0002-9978-0048>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Появление COVID-19, вызванного вирусом SARS-CoV-2, выявило неподготовленность современной медицины противостоять инфекциям подобного рода, несмотря на наличие современных методов лечения [1]. Это предопределило поиск не только новых лекарств [2] и медицинских технологий [3, 4], но и прогностических критериев исхода заболевания. Изучалось влияние коморбидной патологии на выживаемость больных COVID-19 [5, 6], информативность рутинных [7–9] и специфических методов исследования, применяемых в медицине [10, 11]. Делались попытки прогноза внутрибольничной летальности при COVID-19 на основе определения тяжести заболевания [11]. Однако построение математической модели в них базировалось преимущественно на социально-демографических и анамнестических параметрах больного.

В качестве предикторов риска летального исхода при COVID-19 у пациентов, находящихся в отделении реанимации и требующих высоко-поточной вентиляции легких, были предложены возраст, сывороточный альбумин, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и D-димер [12]. Однако каждый из этих предикторов анализировался автономно и показал лишь удовлетворительную прогностическую ценность, при этом обобщен-

ный алгоритм прогноза вероятности летального исхода в данном исследовании не был предложен. Ряд исследователей для прогнозирования летального исхода при COVID-19 использовали степень повреждения легких по компьютерной томографии [13], которая вычислялась визуально, а не количественно с помощью программного обеспечения.

Имеются сведения, что значимыми факторами риска летального исхода в зависимости от вида медицинского учреждения (городские, федеральные, частные клиники) могут являться рО₂, рН, а также количество примененных в процессе лечения антибактериальных препаратов [14]. Однако прогностическая ценность указанных параметров в них не приводится, а только отношение шансов. При тяжелом течении SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии показана высокая прогностическая информативность концентрации цистатина С в сыворотке крови и моче [15], но метод не входит в перечень рутинных клинико-лабораторных исследований, применяемых в клинике.

В настоящее время разработана нормограмма, основанная на многофакторном анализе предикторов летального исхода у больных COVID-19 в течении 30 суток с момента поступления в стационар. На основании оценки возраста пациентов, сопутствующих заболеваний,

концентрации С-реактивного белка и лактат-дегидрогеназы в сыворотке крови пациентов при их поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) авторами было получено достаточно высокое прогностическое качество модели ($AUC=0,811$ [$0,733-0,874$], $p<0,001$) [16]. Однако, не учитывалась динамика показателей лейкоцитарной формулы крови и ферритина в течение госпитализации, что могло бы еще более увеличить точность прогноза. Имеются другие работы, показывающие возможность использования некоторых показателей лейкоцитарной формулы крови в качестве предикторов исходов у больных COVID-19 [17]. При этом авторы не учитывали продолжительность нахождения пациентов в ОРИТ, степень и характер их кислородной поддержки, в том числе на момент летального исхода, а также связь показателей лейкоцитарной формулы с острофазными белками крови [18]. Исходя из вышеизложенного становится понятной целесообразность дальнейшего поиска возможности использования рутинных показателей крови в качестве прогностических критериев исхода при COVID-19.

Цель исследования — определение предиктивности отобранных показателей рутинных клиничко-лабораторных исследований и их прогностической информативности для моделирования прогноза летального исхода при SARS-CoV-2- ассоциированной пневмонии у пациентов ОРИТ.

Материал и методы

Изучили 262 истории болезни пациентов с COVID-19, проходивших лечение в январе-феврале 2022 г. в ОРИТ Тамбовской центральной районной больницы, временно перепрофилированной под ковидный госпиталь.

В исследование отобрали случайным методом 100 историй болезни мужчин и женщин с данной патологией. Определение степени тяжести течения COVID-19 и схема лечения соответствовали актуальной (в указанный период) версии временных методических рекомендаций Минздрава РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Критерии включения — наличие признаков SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии по данным компьютерной томографии, возраст пациентов старше 18 лет. Критерии исключения — наличие сопутствующих патологий: онкология (в том числе после курса химио- и лучевой терапии накануне госпитализации), $n=4$; системная красная волчанка, $n=1$; ревматоидный артрит, $n=1$; состояние после операции на кишечнике, $n=2$. Длительность нахождения пациента в ОР не учитывали.

Дизайн исследования — ретроспективное «случай-контроль», со случайным отбором историй бо-

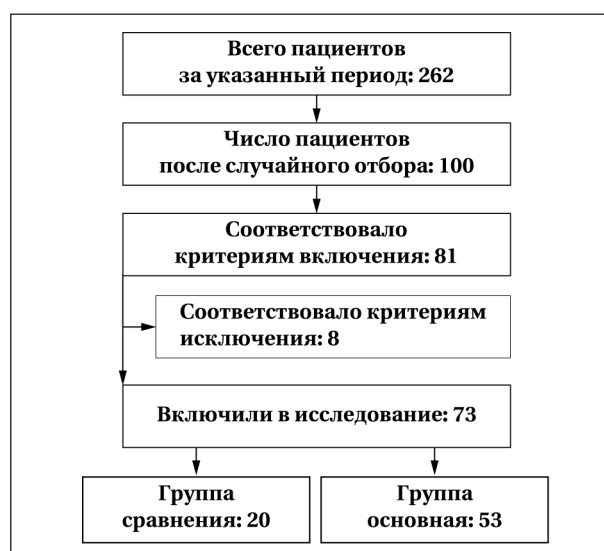


Рис. 1. Схема отбора пациентов для исследования.

лезни. Отобранные истории болезни разделили на две группы. В группу сравнения вошли 20 историй болезни выживших пациентов (10 мужчин и 10 женщин), в основную группу — 53 истории умерших больных (26 мужчин и 27 женщин), находившихся на момент летального исхода в ОРИТ (рис. 1).

О степени вовлечения легочной ткани в патологический процесс судили по данным компьютерной томографии (КТ) на момент госпитализации (табл. 1). В дальнейшем проводили рентгеновский контроль легких в динамике. У всех умерших в ОРИТ пациентов к моменту летального исхода рентгенологически выявляли признаки двусторонней полисегментарной пневмонии.

Показанием для перевода в ОРИТ служило наличие двух из следующих критериев: нарушение сознания, частота дыхания >35 /мин, определяемая пульсоксиметром сатурация (SpO_2) $\leq 92\%$, на фоне оксигенотерапии через носовые катетеры или кислородную маску. При поступлении в ОРИТ больных обеих групп переводили на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ) аппаратами «MEKICS MV 2000» (Южная Корея-Белорусь) или ZISLINE MV300 K1.22 (ООО фирма «Тритон-ЭлектроникС», Россия) в режимах CPAP (7–10 см вод. ст.); Pressure Support (14–24 см вод. ст.), с инспираторной фракцией кислорода, как правило, 0,6–1,0. Показаниями к переводу на инвазивную вентиляцию легких (ИВЛ) служили: вовлечение на фоне гипоксемии ($SpO_2 < 92\%$) в акт дыхания вспомогательной дыхательной мускулатуры, либо присоединения частого глубокого дыхания, усталость пациента, остановка дыхания, нестабильная гемодинамика. Показанием перевода больных в инфекционное отделение из ОРИТ служило исчезновение зависимости пациента от НИВЛ. Это проявлялось способностью пациента на фоне ясного сознания и стабильной гемодинамики сохранять величину SpO_2 не менее 93% на фоне величины FiO_2 не более 40%, PEEP не более 5 см вод. ст., и ЧДД < 30 в мин.

Таблица 1. Распределение больных по длительности заболевания на момент госпитализации, возрасту и данным компьютерной томографии (КТ) легких (*Me (Q25, Q75)*).

Показатели	Значения показателей в группах	
	Сравнения, <i>n</i> =20	Основная, <i>n</i> =53
Длительность заболевания на момент госпитализации, дни	7,0 [5,0; 12,0]	7,5 [5,0; 9,0]
Средний возраст, лет	66 [57; 72]	70 [65; 82]*
КТ 1–2	12 (60%)	30 (57%)
КТ 3	7 (35%)	12 (22%)
КТ 4	1 (5%)	11 (21%)

Примечание. * — значимое различие относительно группы сравнения.

Объектом для поиска возможных предикторов риска летального исхода служили рутинные показатели общего анализа (лейкоцитарной формулы) крови, который оценивали на гематологическом анализаторе «Drew 3» (США). Параллельно определяли процентное содержание форм лейкоцитов общепринятым способом — подсчетом в мазке крови под микроскопом. Содержание в крови С-реактивного белка (СРБ) и ферритина определяли на анализаторе «ACCENT-200» (Польша). SpO₂ определяли пульсоксиметром. Для анализа использовали данные, полученные: в день госпитализации в стационар, в 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ, а для выживших больных — и в день выписки из стационара.

Для каждого из показателей определяли чувствительность, специфичность и прогностическую точность как предиктора риска летального исхода. Прогностическую информативность выявленных предикторов определяли методом построения кривых операционных характеристик (receiver operating characteristic, ROC). Математическое моделирование вероятности летального исхода осуществляли методом бинарной логистической регрессии, где в качестве предикторов включали параметры, прогностическая точность которых по данным анализа операционных кривых составила более 80%. Валидацию полученной математической модели осуществляли методом построения операционной кривой с определением статистической значимости общей информативности (при AUC достоверно превышающих 0,5), чувствительности и специфичности.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ «Statistica 10.0» (Dell Inc., США) и «MedCalc 12.4» (MedCalc Software, Бельгия). Поскольку распределение большинства признаков отличалось от нормального (по критерию Шапиро–Уилка), данные представили в виде медианы, 25% и 75% квартилей (*Me (Q25; Q75)*). Статистическую значимость различий оценивали с использованием критерия Вилкоксона для зависимых, и критерия Манна–Уитни для независимых групп, оценку взаимосвязей — коэффициента корреляции по Спирману. Различия принимали статистически значимыми при $p < 0,05$ (при множественных сравнениях — с поправкой Бофферони).

Результаты

На момент госпитализации больные обеих групп имели одинаковую длительность забо-

левания, однако средний возраст в основной (умершие) группе значимо ($Z=2,31$, $p=0,021$) превышал аналогичный показатель пациентов группы сравнения (выжившие) (табл. 1). При этом выявили статистически значимую положительную корреляцию Спирмена ($r=0,270$, $p=0,020$) между возрастом пациента и летальным исходом при COVID-19, осложнившимся развитием SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией.

В группе умерших больных, находившихся на момент летального исхода на ИВЛ (CMV/VCV; CMV/PCV, FiO₂>60% при РЕЕР 6–10 см вод. ст.,) в день смерти величина SpO₂ значимо превышала аналогичный показатель дня госпитализации, однако общепринятой нижней границы нормы (95%) она не достигала (табл. 2).

Наибольшую прогностическую ценность (AUC=0,909; 95% ДИ от 0,819 до 0,963, $p<0,001$), как предиктора риска скорого летального исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, имела величина SpO₂, определяемая в день их смерти (рис. 2, а). При этом нахождение больных с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в момент летального исхода на ИВЛ в режимах CMV/VCV; CMV/PCV при FiO₂>60%, РЕЕР 6–10 см вод. ст. отразилось на величине точки отсечения, составившей в данном случае 91%. Ниже этого показателя прогностическая точность скорого летального исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, находящихся на ИВЛ, составила 83,8%.

Как видно из табл. 2, на момент госпитализации концентрация СРБ в крови больных обеих групп намного превышала общепринятые показатели нормы (0–3 мг/л), но только в крови выживших больных отметили ее значимое снижение в последний день нахождения в ОРИТ. В этот период у них выявили значимую положительную корреляцию ($r=0,553$, $p=0,049$) между летальным исходом и концентрацией СРБ в крови. Также установили, что вероятность наступления летального исхода при увеличении концентрации СРБ в последний день пребывания в ОРИТ выше 14 мг/л составила 82,1% (рис. 2, б).

В день госпитализации и в 1-й день нахождения в ОРИТ содержание ферритина в крови умерших больных было значимо ниже аналогичного показателя у выживших больных, соответственно, на 24 и 17% (табл. 2). В указанные

Таблица 2. Содержание С-реактивного белка, ферритина в крови и величина сатурации у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией (Me (Q25, Q75)).

Показатели	Значения показателей на этапах исследования				<i>p</i>		
	День госпитализации (1)	1-й день в ОРИТ (2)	Последний день в ОРИТ (3)	День выписки из больницы (4)	1-2	1-3	1-4
Группа сравнения (выжившие пациенты), <i>n</i>=20							
SpO ₂	86,0 (80,0; 87,0)	78,0 (74,0; 88,0)	95,0 (92,0; 97,0) [#]	95,0 (92,0; 98,0) [#]	0,084	<0,001	<0,001
СРБ, мг/л	82,00 (57,00; 112,00)	112,00 (62,00; 140,00)	5,00 (5,00; 14,00)	5,00 (5,00; 28,00)	0,374	0,012	0,068
Ферритин, мкг/л	0,529 (0,403; 0,573)	0,509 (0,426; 0,601)	0,394 (0,352; 0,444)	0,228 (0,228; 0,405)	0,176	0,068	0,109
Основная группа (умершие пациенты), <i>n</i>=53							
SpO ₂	85,0 (80,0; 87,0)	80,0 (74,0; 88,0)	88,0 (82,0; 91,0) [#]	—	0,148	0,007	—
СРБ, мг/л	89,00 (50,00; 132,00)	89,50 (39,00; 150,50)	49,00 (11,00; 103,00)	—	0,351	0,225	—
Ферритин, мкг/л	0,401 (0,340; 0,465) [*]	0,420 (0,354; 0,480) [*]	0,448 (0,410; 0,612)	—	0,136	0,715	—
Значения <i>p</i> для межгрупповых различий							
SpO ₂	0,769	0,636	<0,001				
СРБ, мг/л	0,875	0,719	0,057				
Ферритин, мкг/л	0,004	0,015	0,186				

Примечание. SpO₂ — величина сатурации по пульсооксиметрии; СРБ — С-реактивный белок. Статистически значимое различие (*p*<0,05): * — между группами выживших и умерших; # — с показателями дня госпитализации.

дни обнаружили отрицательную корреляцию между концентрацией ферритина в крови и риском летального исхода, $r=-0,343$, $p=0,003$) и $r=-0,331$, $p=0,014$, соответственно. Как видно из рис. 2, с, наибольшую прогностическую ценность как предиктора риска летального исхода имела концентрация ферритина в крови на момент госпитализации (AUC=0,826, 95% ДИ от 0,717 до 0,905, $p<0,001$). Точка отсечения — $\leq 0,473$ мкг/л, т. е. при меньшей концентрации ферритина в крови вероятность летального исхода (прогностическая точность) составила 80,2%.

Как видно из табл. 3, у больных группы сравнения отсутствовали значимые различия абсолютного количества лейкоцитов в исследуемые сроки нахождения в стационаре. Между тем, в основной группе оно повышалось в 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ по сравнению с днем госпитализации, соответственно, на 29 и 86% (табл. 3). Причем в 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ появлялось значимое (на 52 и 67%, соответственно) отличие данного показателя у умер-

ших пациентов по сравнению с выжившими (табл. 3).

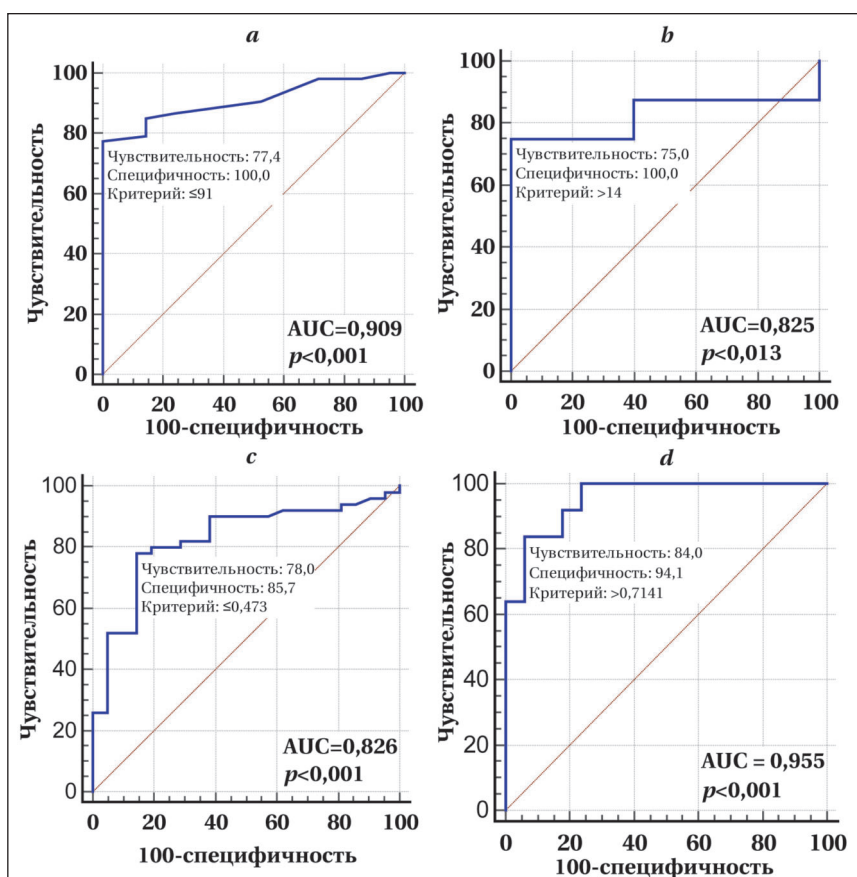


Рис. 2. Информативность рутинных параметров в прогнозировании вероятности летального исхода больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, поступивших в ОРИТ.

Примечание. а — сатурация крови в последний день пребывания в ОРИТ; б — концентрация СРБ в крови в последний день пребывания в ОРИТ; с — концентрация ферритина в крови в день госпитализации; д — результат оценки качества логит-модели прогноза.

Таблица 3. Показатели лейкоцитарной формулы крови пациентов с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией (Me (Q25, Q75)).

Показатели	Значения показателей на этапах исследования				<i>p</i>		
	День госпитализации (1)	1-й день реанимации (2)	Последний день в реанимации (3)	День выписки из больницы (4)	1–2	1–3	1–4
Группа сравнения (выжившие пациенты), <i>n</i>=20							
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,2 (4,0; 11,7)	7,7 (5,3; 12,8)	9,7 (7,40; 12,2)	9,4 (7,30; 10,7)	0,109	0,095	0,191
Лимфоциты							
$\times 10^9/\text{л}$	1,3 (0,8; 1,9)	0,9 (0,7; 1,5)	0,8 (0,7; 1,3)	1,6 (1,0; 2,1)	0,090	0,191	0,552
%	16,6 (10,4; 43,9)	9,5 (7,5; 16,4) [#]	10,0 (6,7; 11,5) [#]	17,6 (8,8; 21,5)	0,004	0,006	0,079
Смесь моноцитов, базофилов и эозинофилов							
$\times 10^9/\text{л}$	0,5 (0,4; 0,9)	1,1 (0,5; 1,3) [#]	1,2 (0,7; 1,4) [#]	1,1 (0,7; 1,3)	0,006	0,008	0,014
%	8,5 (7,3; 9,4)	9,1 (8,3; 11,0)	10,9 (8,5; 14,5) [#]	10,5 (9,4; 13,1) [#]	0,158	0,006	0,002
Гранулоциты							
$\times 10^9/\text{л}$	3,5 (2,2; 9,7)	8,8 (5,4; 10,7) [#]	7,9 (5,8; 9,4)	6,0 (5,1; 8,5)	0,005	0,092	0,266
%	70,8 (47,3; 81,6)	79,4 (70,9; 83,7)	78,2 (70,3; 83,9)	70,3 (66,8; 79,4)	0,026	0,073	0,274
Эозинофилы %	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,686	0,735	0,990
ПЯН %	4,0 (2,0; 9,0)	6,0 (6,0; 10,0)	7,0 (6,0; 9,0)	6,0 (6,0; 8,0)	0,043	0,107	0,128
СЯН %	63,0 (41,0; 66,0)	65,0 (61,0; 66,0)	64,0 (63,0; 67,0)	62,5 (58,5; 65,0)	0,176	0,093	0,753
НК	0,07 (0,05; 0,16)	0,10 (0,08; 0,16)	0,11 (0,09; 0,14)	0,11 (0,09; 0,12)	0,176	0,374	0,128
Основная группа (умершие пациенты) <i>n</i>=53							
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	9,1 (5,2; 14,4)	11,7 (7,2; 15,7) ^{**}	16,2 (13,0; 24,7) ^{**}		0,001	<0,001	
Лимфоциты							
$\times 10^9/\text{л}$	1,1 (0,8; 1,5)	1,0 (0,8; 1,5)	1,1 (0,8; 1,5)		0,808	0,591	
%	10,7 (7,1; 20,2) [*]	7,6 (6,8; 11,7) [#]	6,4 (4,3; 9,1) ^{**}		0,004	<0,001	
Смесь моноцитов, базофилов и эозинофилов							
$\times 10^9/\text{л}$	0,7 (0,4; 1,0)	0,9 (0,6; 1,4) [#]	1,4 (0,9; 2,2) ^{**}		0,001	<0,001	
%	7,0 (4,4; 9,3) [*]	7,7 (5,5; 9,9) [#]	7,5 (5,8; 10,9) [*]		0,005	0,123	
Гранулоциты							
$\times 10^9/\text{л}$	7,4 (4,6; 12,6) [*]	10,4 (6,3; 14,7) ^{**}	13,6 (10,4; 21,6) ^{**}		0,001	<0,001	
%	81,3 (70,2; 86,7) [*]	82,8 (78,6; 86,7) [*]	85,6 (81,1; 88,5) ^{**}		0,055	0,011	
Эозинофилы %	2,00 (1,00; 2,00)	2,00 (1,00; 2,00)	1,00 (1,00; 2,00)		0,950	0,068	
ПЯН %	7,0 (4,0; 9,5)	9,5 (6,0; 17,0)	12,0 (8,0; 20,0) ^{**}		0,030	0,014	
СЯН %	63,5 (59,0; 65,0)	63,0 (57,0; 65,0)	59,0 (53,0; 63,0) [*]		0,726	0,890	
НК	0,11 (0,07; 0,16)	0,18 (0,09; 0,30) ^{**}	0,21 (0,16; 0,39) ^{**}		0,016	0,012	
Значения <i>p</i> для межгрупповых различий							
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,057	0,046	<0,001				
Лимфоциты							
$\times 10^9/\text{л}$	0,476	0,794	0,228				
%	0,015	0,172	0,002				
Смесь моноцитов, базофилов и эозинофилов							
$\times 10^9/\text{л}$	0,376	0,886	0,215				
%	0,027	0,099	0,004				
Гранулоциты							
$\times 10^9/\text{л}$	0,016	0,032	<0,001				
%	0,007	0,038	<0,001				
Эозинофилы %	0,683	0,175	0,736				
ПЯН %	0,131	0,060	0,001				
СЯН %	0,709	0,076	0,011				
НК	0,356	0,043	<0,001				

Примечание. Для табл. 3–5: ПЯН — относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов; СЯН — относительное содержание сегментоядерных нейтрофилов; НК — нейтрофильный коэффициент. Статистически значимое различие ($p < 0,05$): * — межгрупповое; # — с показателями дня госпитализации.

Выявили значимую положительную корреляцию у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией между летальным исходом и содержанием лейкоцитов в крови на 1-й и последний дни пребывания в ОРИТ, $p=0,045$ и $p < 0,0001$, соответственно. На момент госпитализации фиксировали снижение процентного содержания лимфоцитов относительно нормы (25–50%) в обеих группах, а в основной группе оно было значимо (на 36%) ниже, чем в группе сравнения (табл. 3). В 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ значимое снижение относи-

тельного содержания лимфоцитов (%) по сравнению с днем госпитализации отметили в обеих группах больных (табл. 2). Однако, в крови умерших больных этот показатель в последний день нахождения в ОРИТ был на 36% ниже, чем у выживших в аналогичный период (табл. 3).

Как видно из табл. 3, на момент госпитализации абсолютное содержание смеси моноцитов, эозинофилов, базофилов и незрелых клеток (МЭБ) в крови умерших больных практически не отличалось от такового у выживших (табл. 3). В 1-й день нахождения в ОРИТ у боль-

ных обеих групп регистрировали его значимое увеличение по сравнению с днем госпитализации, МЭБ оставалось повышенным и в последний день их пребывания в ОРИТ (табл. 3). Однако в последний день пребывания в ОРИТ абсолютная величина МЭБ у умерших значимо (на 17%) превышала аналогичный показатель у выживших больных (табл. 3).

Величина МЭБ % имела совсем другую динамику. У выживших больных она увеличивалась в последний день нахождения в ОРИТ и в день выписки относительно дня госпитализации, тогда как у умерших — в указанные дни наблюдений не менялась (табл. 3).

Как видно из табл. 2, абсолютное содержание гранулоцитов в крови умерших больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией в день госпитализации значимо (на 105%) превышало аналогичный показатель выживших больных в указанный период наблюдений. В 1-й день нахождения в ОРИТ отметили увеличение концентрации гранулоцитов в крови по сравнению с днем госпитализации у выживших и умерших больных, соответственно, на 151 и 40%. В крови умерших больных количество гранулоцитов в последний день пребывания в ОРИТ значимо превышало аналогичный показатель дня госпитализации (табл. 3). По сравнению с группой выживших больных, в основной группе количество гранулоцитов в крови в 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ было увеличено, соответственно, на 17 и 52% (табл. 3). Выявили положительную корреляцию между летальным исходом и количеством гранулоцитов в крови на момент госпитализации, в 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ, соответственно, $r=0,287$, $p=0,015$, $r=0,259$, $p=0,031$ и $r=0,552$, $p<0,0001$. Что касается процентного содержания гранулоцитов в крови, то в день госпитализации, 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ его величина у умерших больных значимо превышала аналогичный показатель выживших, соответственно на 18, 5 и 10% (табл. 3). Относительно дня госпитализации величина процентного содержания гранулоцитов практически не изменилась у выживших, тогда как у умерших в последний день нахождения в ОРИТ она увеличилась (табл. 3).

В последний день нахождения в ОРИТ процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови умерших больных превышало аналогичный показатель дня госпитализации на 71% (табл. 2). Вместе с тем содержание сегментоядерных нейтрофилов в крови умерших больных в последний день пребывания в ОРИТ было значимо (на 8%) снижено (табл. 3).

Динамика изменения процентного содержания палочкоядерных и сегментоядерных

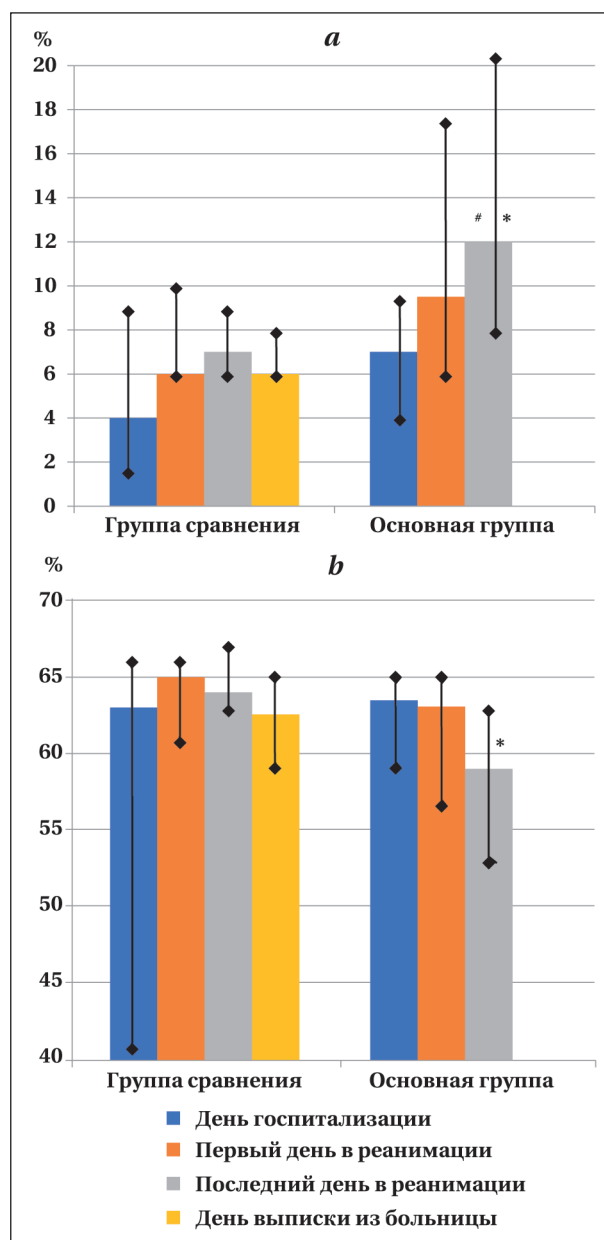


Рис. 3. Динамика процентного содержания палочкоядерных нейтрофилов (a) и сегментоядерных нейтрофилов (b) в крови пациентов ОРИТ.

Примечание. Статистически значимое различие ($p<0,05$): * — межгрупповое; # — с показателями дня госпитализации. Вертикальные линии — диапазон Q25–Q75.

нейтрофилов в крови больных основной группы (рис. 3) показывает, что формирование так называемых «нейтрофильных ножниц» (значимое снижение в крови % сегментоядерных при одновременном увеличении % палочкоядерных нейтрофилов) наиболее отчетливо проявлялось в день летального исхода, т. е. в последний день их пребывания в ОРИТ.

Из всех показателей лейкоцитарной формулы наибольшую прогностическую ценность, как предиктора риска летального исхода при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии имел нейтрофильный коэффициент (отношение про-

Таблица 4. Результаты оценки прогностической ценности показателей лейкоцитарной формулы (по ROC анализу) прогнозирования вероятности летального исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, находившихся в ОРИТ.

Параметры	Площадь под кривой ROC (AUC)	ДИ 95%	Значение p (площадь=0,5)	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая точность, %	Точка отсечения
1-й день в ОРИТ							
Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,711	от 0,589 до 0,814	0,002	93,7	42,9	79,3	>6
НК	0,713	от 0,541 до 0,850	0,016	50	90,9	61,6	>0,18
Последний день в ОРИТ (день смерти у пациентов основной группы)							
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,833	от 0,725 до 0,912	0,001	79,6	81	79,9	>12,2
Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,848	от 0,742 до 0,923	<0,0001	71,4	90,5	76,8	>11,3
ПЯН %	0,830	от 0,687 до 0,926	<0,0001	66,7	88,2	72,8	>10
НК	0,862	от 0,724 до 0,947	<0,0001	77,8	94,1	82,4	>0,16

Таблица 5. Показатели прогностической модели вероятности летального исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, поступивших в отделение ОРИТ.

Переменная	Регрессионный коэффициент (В)	Среднеквадратичная ошибка	p	Отношение шансов
Ферритин (мкг/л) в день госпитализации	-0,951	4,992	0,849	0,386
SpO ₂ в последний день в ОРИТ	-0,493	0,192	0,010	287,3
НК в последний день в ОРИТ	24,081	10,979	0,028	0,611
Константа	41,477	15,848	0,009	

центного содержания палочкоядерных к аналогичному показателю сегментоядерных нейтрофилов) (табл. 4). Он выступал таковым как в 1-й, так и последний дни нахождения в ОРИТ. С приближением летального исхода его ценность как предиктора возрастала, на что указывало повышение его прогностической точности с 61,6 до 82,4%.

Согласно представленным результатам ROC-анализа (рис. 2, а-с, табл. 4), каждый из признаков обладает хорошей или удовлетворительной прогностической информативностью. Несмотря на то, что многие параметры имели статистически значимую информативность ($p \leq 0,05$), использование только одного из критериев как предиктора риска летального исхода является нецелесообразным по причине весьма далекой от 100% прогностической точности. Поэтому создали единую математическую модель, включающую оценку нескольких показателей одновременно (табл. 5).

Два из трех предикторов определяли характеристики пациента «в последний день нахождения в ОРИТ». Так как это определение было возможно только в при ретроспективном анализе, в клинической практике целесообразно рассчитывать вероятность летального исхода ежедневно, с указанием значений клинко-лабораторных характеристик, соответствующих дню расчета.

Согласно проведенным расчетам, уравнение для оценки вероятности (p) летального исхода выглядит следующим образом:

$$p = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

где $z = 41,477 - 0,951 \times X_1 + 24,081 \times X_2 - 0,493 \times X_3$,

где X_1 — содержание в крови ферритина (мкг/л) при госпитализации пациента

в день госпитализации; X_2 — значение нейтрофильного коэффициента в период нахождения в отделении ОРИТ (в день расчета); X_3 — величина сатурации (%) в период нахождения в отделении ОРИТ (в день расчета). Полученная математическая модель описывает 86,3% экспериментальных значений ($R^2 = 0,863$), а правильность предсказания составила 85,7%.

В логит-регрессии предсказываемые значения для зависимой переменной ≥ 0 и ≤ 100 при любых значениях независимых переменных. При $u > 0,5$ принимается, что существует высокая вероятность летального исхода. Математическую модель валидизировали путем анализа операционной кривой для прогнозируемых значений (рис. 2, d). Построенная математическая модель обладала значительной прогностической информативностью для выявления риска летального исхода: чувствительность составила 84,0%, специфичность — 94,1%. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,955, $Z = 16,1$ ($p < 0,001$).

Обсуждение

Отсутствие значимого различия величины SpO₂ у больных обеих групп на момент госпитализации и в первый день пребывания в ОРИТ (табл. 1) указывает на подобную степень нарушений оксигенирующей функции легких в указанные сроки наблюдений. Между тем у больных основной группы проводимое лечение, включая респираторную поддержку методом ИВЛ в режимах CMV/VCV; CMV/PCV, FiO₂ > 60% при РЕЕР 6–10 см вод. ст., оказалось не в состоянии предотвратить прогрессирование патологического процесса в легких, что являлось причиной летального исхода.

Согласно актам патологоанатомического вскрытия, у умерших основной группы были выявлены признаки диффузного альвеолярного повреждения легких с массивным отложением фибрина в просветах альвеол и фиброзом межальвеолярных перегородок. По данным литературы [16], указанные изменения характеризуют прогрессирование воспалительного процесса в легочной ткани при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии. Вероятно, это является одной из причин того, что на момент летального исхода величина SpO_2 хотя и превышала аналогичный показатель дня госпитализации, но не достигала нижней границы нормы (табл. 2). Прогрессирование воспалительного процесса в легких у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, связанное с присоединением вторичной бактериальной инфекции, могло лежать в основе развития у них рефрактерной гипоксемии, которая наблюдается у больных, находящихся на ИВЛ при развитии у них респираторного дистресс-синдрома, когда изменение режимов вентиляции не приводит к ее устранению [19]. О его наличии у больных основной группы косвенно указывает неспособность респираторной поддержки, указанными выше режимами ИВЛ, нормализовать величину SpO_2 (табл. 1).

Одним из маркеров интенсивности воспалительного процесса в организме выступает увеличение в крови содержания СРБ, биологическая роль которого заключается в том, что, являясь типичным предвестником растворимых паттерн-распознающих рецепторов, связывающих молекулярные паттерны, ассоциированные с опасностью — DAMP (danger-associated molecular patterns), он способствует формированию воспалительной и иммунной реактивности организма [20]. Одним из основных стимуляторов образования СРБ является провоспалительный цитокин интерлейкин-6 (ИЛ-6) [20], принимающей активное участие в повреждении легких при COVID-19 [21]. Поэтому высокое содержание СРБ в крови больных основной группы на момент летального исхода не только косвенно указывает на сохранение к этому сроку активного воспалительного процесса в легких, несмотря на проводимое лечение, но и на повышенную продукцию провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6.

Являясь опсонизирующим протоантителом с определенной лигандной специфичностью, СРБ после связывания с бактериальными (PAMP, pathogen-associated molecular patterns) и некоторыми эндогенными DAMP молекулярными паттернами, инициирует как классический, так и альтернативный (в меньшей степени) пути активации комплемента [20]. Общеизвестно,

что активация системы комплемента, которая является одним из звеньев неспецифической иммунной системы организма млекопитающих, сформировавшихся в процессе эволюции как реакция на внедрение инфекционного агента [22]. Поэтому есть все основания рассматривать увеличение концентрации СРБ в крови больных COVID-19 как признак присоединения вторичной бактериальной инфекции.

В настоящее время отсутствует единый взгляд на роль гиперферритинемии в патогенезе COVID-19 [23, 24]. В частности, нет ответа на вопрос, является ли ферритин при COVID-19 продуктом развивающейся воспалительной реакции или патогенетическим медиатором [24]. Одни исследователи обнаружили связь между летальностью и быстрым (до 1 000 мкг/л и выше) повышением уровня ферритина в крови [24]. Другие констатировали, что восстановление газообменной функции легких при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии в процессе курсового применения гипербарической оксигенации сопровождалось снижением степени гиперферритинемии, но полной нормализации содержания ферритина в крови не происходило [25].

Разноречивые данные о роли ферритина при COVID-19 связаны с особым строением его белковой молекулы: наличием легкой (L) и тяжелой (H) цепей, где только субъединица H обладает окислительно-восстановительными свойствами. Количественные пропорции L и H цепей, образующих ферритин, различаются в зависимости от состояния гомеостаза и типа ткани, что сказывается на функциональной активности данного белка [26].

Наши исследования выявили высокую вероятность летального исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией при содержании ферритина в крови на момент госпитализации $\leq 0,473$ мкг/л. Создается впечатление, что в отличие от группы сравнения, у больных основной группы имела место задержка развития гиперферритинемии, как ответной реакции организма на повреждение легких вирусом SARS-CoV-2. В результате повышался риск летального исхода при прогрессировании SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии.

Поскольку степень лейкоцитоза отражает интенсивность воспалительного процесса в организме [21], то обнаруженное у больных основной группы нарастание лейкоцитоза (табл. 2) позволяет предполагать присоединение вторичной бактериальной инфекции, детерминирующей прогрессирование воспалительного процесса в легких. В пользу этого указывает доминирование в лейкоцитарном пуле крови клеток гранулоцитарного ряда, что являлось причиной развития относительной лимфоци-

топении. Обнаруженное прогрессирующее снижение процентного содержания лимфоцитов у больных основной группы, находящихся в ОРИТ (табл. 2), может рассматриваться как прогностически неблагоприятный признак летального исхода. В пользу этого суждения указывает отрицательная корреляция между летальным исходом и процентным содержанием лимфоцитов как в день госпитализации, так и в последний день нахождения в ОРИТ, $r=-0,288$, $p=0,014$ и $r=-0,378$, $p=0,001$, соответственно.

Что касается самих гранулоцитов, то здесь следует отметить прогрессирование у больных основной группы нейтрофилии за счет увеличения содержания в крови молодых форм нейтрофилов, происходившее на фоне снижения содержания в крови сегментоядерных клеток — «нейтрофильные ножницы» (табл. 2). Данный биологический феномен следует рассматривать как прогностически неблагоприятный признак риска летального исхода при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии. Неслучайно у больных основной группы в последний день нахождения в ОРИТ выявили положительную корреляцию, $r=0,508$, $p<0,001$ между летальным исходом и процентным содержанием палочкоядерных нейтрофилов, а также отрицательную корреляцию, $r=-0,387$, $p=0,010$ между летальным исходом и процентным содержанием в крови сегментоядерных нейтрофилов.

Следует отметить, что увеличение содержания нейтрофилов в крови ассоциировалось с неблагоприятным исходом и у больных при гнойно-деструктивных заболеваниях легких, как перенесших, так и не перенесших COVID, хотя при раздельном исследовании выяснилось, что значимой эта ассоциация была только у вторых [27]. Судя по данным, авторы исследовали общее число циркулирующих нейтрофилов крови, не принимая во внимание процентное содержание в ней палочкоядерных и сегментоядерных клеток. Между тем, наши исследования показали, что изменение соотношения этих клеток, выраженное нейтрофильным коэффициентом, может выступать в качестве предиктора летального исхода уже в 1-й день госпитализации больного SARS-CoV-2- ассоциированной пневмонией в ОРИТ. По мере приближения летального исхода прогностическая ценность нейтрофильного коэффициента возрастала (табл. 3).

Разбирая механизм формирования прогностической ценности нейтрофильного коэффициента как предиктора летального исхода, следует предположить нарушение ответной реакции организма на бактериальную инфекцию в условиях поражения организма SARS-CoV-2, что проявляется неконтролируемым образо-

ванием клетками костного мозга нейтрофилов. Реагируя на микробный агент повышенным образованием свободных радикалов и цитокинов не только для уничтожения микробов в фагосомах, но и выделяя их в окружающую среду, эти клетки будут повреждать и окружающие их ткани, в том числе и сосудистой стенки [27]. Как следствие, разрушение гликокаликса клеточной поверхности и увеличение проницаемости гистогематического барьера [28] приводит к развитию отека и патологическим отложениям белков крови (того же фибриногена) в легочном интерстиции [16]. Повреждение эндотелия легочных капилляров, приводит к нарушению антитромбоцитарной активности сосудистого эндотелия и развитию микротромбозов [29], в т. ч. при SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии [16].

Ограничение исследования. Возможности применения результатов данного исследования ограничены тем, что авторы осуществляли случайный отбор пациентов (random sampling) на малом объеме выборки, что снижает качество доказательств. Кроме того, применение критериев включения и исключения осуществлялось после случайного отбора историй болезни, что дополнительно снижает качество исследования. Ограничением работы также является отсутствие внутренней кросс-валидации или внешней валидации для подтверждения качества модели.

Заключение

Полученные результаты позволяют говорить о том, что такие рутинные показатели крови как, СРБ, ферритин, абсолютное содержание лейкоцитов, гранулоцитов, процентное содержание гранулоцитов и палочкоядерных нейтрофилов, являющиеся общепринятыми маркерами воспалительного процесса в организме, а также нейтрофильный коэффициент и величина сатурации, определяемая пульсоксиметром могут быть использованы для оценки риска неблагоприятного исхода у больных SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией, поступающих или находящихся в ОРИТ.

При этом установили определенную связь каждого из этих показателей с конкретным временем нахождения пациента в стационаре (день госпитализации, 1-й и последний дни нахождения в ОРИТ).

Однако наибольшую прогностическую ценность имеет математическая модель, в которой одновременно учитываются такие рутинные показатели крови, как ферритин, нейтрофильный коэффициент и величина сатурации. Чувствительность и специфичность данной математической модели в отношении предсказания неблагоприятного исхода у больных SARS-CoV-2-

ассоциированной пневмонией, находящихся в отделении ОРИТ, составили соответственно, 84,0 и 94,1%, соответственно.

Что касается вопроса о том, насколько предлагаемая математическая модель прогно-

зирования риска летального исхода, специфична для SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонии, то ответ на него могут дать исследования по ее применению при воспалительных повреждениях легких, вызванных другими патогенами.

Литература

1. Глыбочко П. В., Фомин В. В., Моисеев С. В., Авдеев С. Н., Яворовский А. Г., Бровко М. Ю., Умбетова К. Т., с соавт. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020; 3: 25–36. Glybochko P. V., Fomin V. V., Moiseev S. V., Avdeev S. N., Yavorovskiy A. G., Brovko M. Yu., Umbetova K. T., et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 hospitalized for respiratory support in intensive care units. *Clinical Pharmacology and Therapy = Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*. 2020; 3: 25–36. (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
2. Жукова О. В., Каграманян И. Н., Хохлов А. Л. Сравнительный анализ эффективности лекарственных препаратов в терапии тяжелых форм COVID-19 на основании методов атрибутивной статистики и анализа межлекарственных взаимодействий. *Фармация и фармакология*. 2020; 8 (5): 316–324. Zhukova O. V., Kagramanyan I. N., Khokhlov A. L. Comparative analysis of drug efficacy in the treatment for COVID-19 severe forms, based on attribute-based statistic methods and analysis of drug interactions. *Pharmacy and Pharmacology = Farmatsiya i Farmakologiya*. 2020; 8 (4): 316–324. (In Russ.). DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-5-316-324.
3. Savilov P. N. On the possibility of using hyperbaric oxygenation in the treatment of SARS-CoV-2-infected patients. *Danish Scientific Journal*. 2020; 1 (36): 43–49.
4. Henry B. M., Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): pooled analysis of early reports. *J Crit Care*. 2020; 58: 27–28. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.03.011. PMID: 32279018.
5. Шепетько М. М., Искров И. А., Лендина И. Ю., Стома И. О. Предикторы неблагоприятного исхода инфекции COVID-19 у пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021; 18 (1): 27–34. Shepetkska M. M., Iskrov I. A., Lendina I. Yu., Stoma I. O. Predictors of adverse COVID-19 outcomes in patients with oncohematological diseases. *Health and Environmental Issues = Problemy Zdorovya i Ekologii*. 2021; 18 (1): 27–34. (In Russ.). DOI: 10.51523/2708-6011.2021-18-1-4.
6. Kahathuduwa C. N., Dhanasekara C. S., Chin S. H. Case fatality rate in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020. DOI: 10.1101/2020.04.01.20050476.
7. Хаджиева М. Б., Грачева А. С., Еришов А. В., Чурсинова Ю. В., Степанов В. А., Авдейкина Л. С., Гребенчиков О. А., с соавт. Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (3): 16–31. Khadzhieva M. B., Gracheva A. S., Ershov A. V., Chursinova Yu. V., Stepanov V. A., Avdeikina L. S., Grebenchikov O. A., et al. Biomarkers of air-blood barrier damage in COVID-19. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (3): 16–31 (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-3-2-0.
8. Салухов В. В., Гуляев Н. И., Дорохина Е. В. Оценка системных воспалительных реакций и коагулопатии на фоне гормональной терапии при ковид-ассоциированном поражении легких. *Медицинский совет*. 2020; (21): 230–237. Salukhov V. V., Gulyaev N. I., Dorokhina E. V. Assessment of systemic inflammatory reactions and coagulopathy against the background of hormone therapy in covid-associated lung damage. *Medical Council = Meditsinskiy Sovet*. 2020; (21): 230–237. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-230-23.
9. Ulu M., Kaya M., Tunc Y., Yildirim H., Halici A., Coskun A. Mortality prediction in the emergency service intensive care patients with possible COVID-19: a retrospective cross-sectional study. *Ann Crit Care*. 2024; 4: 157–166. DOI: 10.21320/1818-474X-2024-4-157-166.
10. Талько А. В., Невзорова В. А., Ермолицкая М. З., Бондарева Ж. В. Возможности методов интеллектуального анализа данных для оценки исходов COVID-19 у пациентов с заболеваниями системы крови. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2023; 88: 50–58. Talko A. V., Nevzorova V. A., Ermolitskaya M. Z., Bondareva Zh. V. The possibilities of data mining methods for assessing the outcomes of COVID-19 in patients with diseases of the blood system. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration = Bulletin Fiziologii i Patologii Dykhaniya*. 2023; 88: 50–58. (In Russ.). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-88-50-5.
11. Rubio-Rivas M., Mora-Luján J. M., Formiga F., Arévalo-Cañás C., Ramos J. M. L., Villalba García M. V., Fonseca Aizpuru E. M., et al. WHO ordinal scale and inflammation risk categories in COVID-19. Comparative study of the severity scales. *J Gen Intern Med*. 2022; 37 (8): 1980–1987. DOI: 10.1007/s11606-022-07511-7. PMID: 35396659.
12. Popadic V., Klasnja S. I., Milic N., Rajovic N., Aleksic A., Milenkovic M., Crnokrak B., et al. Predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients demanding high oxygen flow: a thin line between inflammation, cytokine storm, and coagulopathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 6648199. DOI: 10.1155/2021/6648199. PMID: 33968298.
13. Мареев В. Ю., Беграмбекова Ю. Л., Мареев Ю. В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020; 60 (11): 35–41. Mareev V. Yu., Begrambekova Yu. L., Mareev Yu. V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19. Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Cardiology = Kardiologiya*. 2020; 60 (11): 35–41. (In Russ.).
14. Аврамов А. А., Иванов Е. В., Мелехов А. В., Мензулин Р. С., Никифорчин А. И. Факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19 в ОРИТ перепрофилированных стационаров разного типа. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 20–27. Avramov A. A., Ivanov E. V., Melekhov A. V., Menzulin R. S., Nikiforchin A. I. Risk factors for COVID-19 adverse outcome in ICU settings of various types repurposed hospitals. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (3): 20–27. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-20-27.
15. Корабельников Д. И., Магомедалиев М. О., Хорошилов С. Е. Прогностическое значение цистатина С как предиктора неблагоприятного исхода при пневмонии тяжелого течения, ассоциированной с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 4–11. Korabelnikov D. I., Magomedaliyev M. O., Khoroshilov S. E. Prognostic value of cystatin C as a predictor of adverse outcome in severe pneumonia associated with COVID-19. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2023; 19 (3): 4–11. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-4-11.
16. Кузовлев А. Н., Ермохина Л. В., Мельникова Н. С., Берикашвили Л. Б., Ядгаров М. Я., Каданцева К. К.,

- Чаус Н. И., с соавт. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19 (1): 6–17. Kuzovlev A. N., Ermokhina L. V., Melnikova N. S., Berikashvili L. B., Yadgarov M. Ya., Kadantseva K. K., Chaush N. I., et al. A nomogram for predicting hospital mortality in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2022; 19 (1): 6–17. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17.
17. Кузник Б. И., Смоляков Ю. Н., Хавинсон В. Х., Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А., Фефелова Е. В., Казанцева Л. С. Нейтрофилы, лимфоциты и их соотношение как предикторы исходов у больных COVID-19. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021; 65 (4): 34–41. Kuznik B. I., Smolyakov Yu. N., Khavinson V. H., Shapovalov K. G., Lukyanov S. A., Fefelova E. V., Kazantseva L. S. Neutrophils, lymphocytes and their ratio as predictors of outcome in patients with COVID-19. *Pathological Physiology and Experimental Therapy = Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2021; 65 (4): 34–41. (In Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2021.04.34-41.
 18. Рыбакова М. Г., Карев В. Е., Кузнецова И. А. Патологическая анатомия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Первые впечатления. *Архив патологии*. 2020; 82 (5): 5–15. Rybakova M. G., Karev V. E., Kuznetsova I. A. Anatomical pathology of novel coronavirus (COVID-19) infection. First impressions. *Russian Journal of Archive of Pathology = Arkhiv Patologii*. 2020; 82 (5): 5–15. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol2020820515.
 19. Vutha A. K., Patenaude R., Cole A., Kumar R., Kheir J. N., Polizzotti B. D. A microfluidic device for real-time on-demand intravenous oxygen delivery. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2022; 119 (13): e2115276119. DOI: 10.1073/pnas.2115276119. PMID: 35312360.
 20. Гусев Е. Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение *Уральский медицинский журнал*. 2014; 1 (115): 113–121. Gusev E. Y. C-reactive protein: pathogenetic and diagnostic value. *Ural Medical Journal = Uralskiy Meditsinskiy Zhurnal*. (In Russ.).
 21. Giamarellos-Bourboulis E. J., Netea M. G., Rovina N., Akinosoglou K., Antoniadou A., Antonakos N., Damoraki G., et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe*. 2020; 27 (6): 992–1000.e3. DOI: 10.1016/j.chom.2020.04.009. PMID: 32320677.
 22. Гусев У. Ю., Черешнев В. А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 4: 3–14. Gusev U. Yu., Chereshev V. A. Systemic inflammation: theoretical and methodological approaches to description of general pathological process model. Part 1. General characteristics of the process. *Pathological Physiology and Experimental Therapy = Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2012; 4: 3–14. (In Russ.).
 23. Cheng L., Li H., Li L., Liu C., Yan S., Chen H., Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34 (10): e3618. DOI: 10.1002/jcla.23618. PMID: 33078400.
 24. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г., Паршин Е. В., Гинзбург А. М. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021; 18 (4): 20–28. Polushin Yu. S., Shlyk I. V., Gavrilova E. G., Parshin E. V., Ginzburg A. M. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation = Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii*. 2021; 18 (4): 20–28. (In Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28.
 25. Струк Ю. В., Савилов П. Н., Якушева О. А., Вахтина Е. Б., Ефремова О. Ю., Первеева И. М., Вериковская А. В. Применение гипербарической оксигенации у больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Морская медицина*. 2023; 9 (2): 56–67. Struk Yu. V., Savilov P. N., Yakusheva O. A., Vakhtina E. B., Efremova O. Yu., Perveeva I. M., Verikovskaya A. V. Application of hyperbaric oxygenation in patients with a new coronavirus infection COVID-19: prospective study. *Marine Medicine = Morskaya Meditsina*. 2023; 9 (2): 56–67. (In Russ.). DOI: 10.22328/2413-5747-2023-9-2-56-67.
 26. Кузнецов И. А., Потиевская В. И., Качанов И. В., Куравлёва О. О. Роль ферритина в биологических средах человека. *Современные проблемы науки и образования* (электронный журнал). 2017; 5. Kuznetsov I. A., Potievskaya V. I., Kachanov I. V., Kuravleva O. O. The role of ferritin in human biological environments. *Current Problems of Science and Education = Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. (electronic journal). 2017; 5. (In Russ.). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27102>.
 27. Фетлам Д. Л., Чумаченко А. Г., Вязьмина М. Д., Мороз В. В., Кузовлев А. Н., Писарев В. М. Прогностические маркеры гнойно-деструктивных заболеваний легких. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 14–28. Fetlam D. L., Chumachenko A. G., Vyazmina M. D., Moroz V. V., Kuzovlev A. N., Pisarev V. M. Prognostic markers of acute suppurative lung disease. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2024; 20 (2): 14–28. (In Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2024-2-14-28.
 28. Zhang H., Wang Y., Qu M., Li W., Wu D., Cata J. P., Miao C. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis. *Clin Transl Med*. 2023; 13 (1): e1170. DOI: 10.1002/ctm2.1170. PMID: 36629024.
 29. Кузник Б. И., Хавинсон В. Х., Линькова Н. С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции. *Успехи физиологических наук*. 2020; 51 (4): 51–63. Kuznik B. I., Havinson V. H., Linkova N. S. COVID-19: impact on immunity, hemostasis and possible methods of correction. *Successes of Physiological Sciences = Uspekhi Physiologicheskikh Nauk*. 2020; 51 (4): 51–63. (In Russ.). DOI: 10.31857/S030-117982-0040037

Поступила 17.05.2024
Принята 24.12.2024
Принята в печать 24.03.2025