

© Н.Н. Ключкова, М.А. Лысенко, Е.М. Зельтн-Абрамов, Т.Н. Маркова, Н.Г. Потешкина, Н.И. Белавина, С.В. Кондрашкина, 2023
УДК [616.61-036.12 + 616.379-008.64]:578.834.1-036.8

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-64-77

EDN: OXYLJE

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 3 СТАДИИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

*Наталья Николаевна Ключкова¹, Марьяна Анатольевна Лысенко²,
Евгений Мартынович Зельтн-Абрамов³✉, Татьяна Николаевна Маркова⁴,
Наталья Георгиевна Потешкина⁵, Наталья Ивановна Белавина⁶,
Светлана Викторовна Кондрашкина⁷*

¹⁻⁷ Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия;

^{1-4,5} Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

¹ natalidoc@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7992-2715>

² gkb52@zdrav.mos.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

³ ezelty@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0190-1620>

⁴ markovtn18@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8798-887X>

⁵ nat-pa@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

⁶ natbelavina@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

⁷ kras6989@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6419-923X>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и хронической болезнью почек (ХБП) формируют группы высокого риска неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции (НКИ). Высокий уровень летальности и широкая распространенность СД2 и диабетической болезни почек (ДБП) у пациентов с НКИ определяют необходимость выявления предикторов неблагоприятного исхода. **ЦЕЛЬ:** выявить предикторы неблагоприятного исхода НКИ у пациентов с ХБП 3 ст. вследствие ДБП. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ:** в наблюдательное ретроспективное неконтролируемое исследование включили пациентов с COVID-19, СД 2 и ХБП 3 ст., период наблюдения с 01.04 по 30.10.2020 г. Конечные точки исследования – исходы госпитализации (выписка/летальный исход). Сбор данных осуществляли путем анализа электронных историй болезни. В качестве независимых переменных изучали демографические, ассоциированные с СД и ХБП, ассоциированные с COVID-19 исходные (при поступлении в стационар) клинические и лабораторные параметры/признаки. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В исследование включено 90 пациентов с ХБП 3 ст (медиана СКФ – 43 [37; 49] мл/мин/1,73м²), медиана возраста – 70 [64; 78] лет, женщины – 56 %. Летальность составила 21 %. Однофакторный анализ (метод отношения шансов) выявил следующие независимые предикторы неблагоприятного исхода: исходный уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л (ОШ 11,8; 95 % ДИ 3,13–44,9; $p < 0,001$), исходный уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л (ОШ 5,52; 95 % ДИ 1,85–16,55; $p = 0,012$), исходная протеинурия ≥ 1 г/л (ОШ 6,69; 95 % ДИ 1,95–23,00; $p = 0,002$), News2 ≥ 5 баллов при поступлении (ОШ 14,7; 95 % ДИ 3,15–48,8; $p < 0,001$), 3–4 степень поражения легких при поступлении по данным КТ (ОШ 31,7; 95 % ДИ 6,59–52,85; $p = 0,04$). Для определения риска наступления летального исхода с помощью метода логистической регрессии построена прогностическая модель, ценность которой, по данным ROC-анализа, составила 93 %. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Определены предикторы неблагоприятного исхода НКИ, которые являются частью рутинных клинико-инструментальных и лабораторных показателей, доступных на догоспитальном или раннем госпитальном этапах. Раннее выявление предикторов неблагоприятного течения оптимизирует маршрутизацию пациентов и персонализированное лечебно-диагностическую стратегию в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: COVID-19, факторы риска, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, гипергликемия, гипогликемия, протеинурия, NEWS2

Для цитирования: Ключкова Н.Н., Лысенко М.А., Зельтн-Абрамов Е.М., Маркова Т.Н., Потешкина Н.Г., Белавина Н.И., Кондрашкина С.В. Прогнозирование течения COVID-19 у пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии и сахарным диабетом 2 типа. *Нефрология* 2023;27(4):64-77. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-64-77. EDN: OXYLJE

PREDICTING THE CLINICAL COURSE OF COVID-19 IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 3 AND TYPE 2 DIABETIC MELLITUS

*Nataliya N. Klochkova¹, Maryana A. Lysenko², Eugene M. Zeltyn-Abramov³,
Tatyana N. Markova⁴, Nataliya G. Poteshkina⁵, Natalya I. Belavina⁶,
Svetlana V. Kondrashkina⁷*

¹ State Budgetary Healthcare Institution City Clinical Hospital 52, Moscow, Russia;

² Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia;

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

¹ natalidoc@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7992-2715>

² gkb52@zdrav.mos.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

³ ezelty@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0190-1620>

⁴ markovt18@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8798-887X>

⁵ nat-pa@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

⁶ natbelavina@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

⁷ kras6989@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6419-923X>

ABSTRACT

BACKGROUND. Patients with Diabetes Mellitus 2 (DM2) and Chronic Kidney Disease (CKD) are at a high risk for severe clinical course of COVID-19. The high mortality rate due to COVID-19 and widespread distribution of DM2 and CKD all over the world make it necessary to determine the predictors of adverse outcome of novel coronavirus infection (NCI). **AIM.** The identification of predictors of NCI adverse outcome in patients with DM2 and CKD stage 3 due to diabetic kidney disease. **Patients and Methods.** The patients with NCI and CKD stage 3 were included in observational retrospective uncontrolled study during the follow-up period from 04.01. to 10.30.2020. The study endpoints were the outcome of NCI (survivors/nonsurvivors). Data were collected from electronic versions of case records. Demographic, DM2-related, CKD-related and NCI-related baseline parameters/signs were studied as independent variables. **RESULTS.** 90 patients with DM2 and CKD stages 3 (Me GFR 43[37; 49] ml/min/1,73m²) were included, mean age 70 [69; 78] y, females – 56 %, the mortality rate – 21 %. The independent predictors of NCI adverse outcome were detected using a single factor analysis (odds ratio). Among them are: initial prandial glycemia ≥ 10 mmol/l (OR 11,8; 95 % CI 3,13–44,9; $p < 0,001$), albuminemia at admission ≤ 35 g/l (OR 5,52; 95 % CI 1,85–16,55; $p = 0,012$), initial proteinuria ≥ 1 g/l (OR 6,69; 95 % CI 1,95–23,00; $p = 0,002$), News2 ≥ 5 at admission (OR 14,7; 95 % CI 3,15–48,8; $p < 0,001$), lung damage CT 3–4 at admission (OR 31,7; 95 % CI 6,59–52,85; $p = 0,04$). A prognostic model was constructed to determine the risk of lethal outcome using logistic regression method. The detected risk factors were used as variables. The predictive value of the model was 93 % according to ROC-analyses data. **CONCLUSION.** The detected predictors of adverse outcome are the part of routine screening available in pre-hospital setting and at hospital admission. Early identification of predictors allows optimizing patient routing and selecting the best treatment strategy for each patient.

Keywords: COVID-19, risk factors, Diabetes Mellitus, Diabetic Kidney Disease, Chronic Kidney Disease, hyperglycemia, hypoalbuminemia, proteinuria, NEWS2

For citation: Klochkova N.N., Lysenko M.A., Zeltyn-Abramov E.M., Markova T.N., Poteshkina N.G., Belavina N.I., Kondrashkina S.V. Prediction of COVID-19 course in patients with stage 3 chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(4):64-77. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-4-64-77. EDN: OXYLJE

ВВЕДЕНИЕ

По своим масштабам, медицинским и экономическим последствиям новая коронавирусная инфекция (НКИ) стала серьезным вызовом мировому медицинскому сообществу. Остается актуальным изучение течения НКИ у пациентов с сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП), продемонстрировавшим высокие показатели летальности.

СД признан глобальной социально значимой неинфекционной эпидемией, находящейся под контролем Организации Объединенных Наций и национальных систем здравоохранения [1]. К началу 2021 г. количество лиц с СД в мире достигло 536,6 млн человек, опередив ранее прогнозируемые темпы роста заболеваемости [2]. Общая численность пациентов с СД в РФ на конец 2021 г. составила 4 962 762 человека, из них на долю СД 2 типа (СД2) приходится 92,5 % [3]. Согласно текущим эпидемиологическим данным, распространенность ХБП не уступает СД: около 850 млн пациентов в мире имеют ХБП разных стадий [4], в РФ у лиц старше 60 лет снижение функции почек

наблюдается в 36 % [5]. Диабетическая болезнь почек (ДБП) является самой частой нозологией, определяющей развитие терминальной почечной недостаточности (ТПН) [3]. Анализ структуры диабетических осложнений выявил, что на 01.01.2023 г. в РФ диабетической нефропатией (ДН) страдают порядка 19,1 % пациентов с СД2, частота ее развития в период 2010–2022 гг. увеличилась в 3,69 раза [3]. Накопленный мировой и отечественный опыт свидетельствует, что пациенты с СД2 и ДБП являются одной из наиболее уязвимых групп по тяжелому течению и неблагоприятному прогнозу COVID-19. [6–10]. Широкая распространенность СД 2 и ХБП у пациентов с НКИ определяют необходимость выявления предикторов неблагоприятного течения НКИ.

Цель исследования – выявить предикторы неблагоприятного исхода НКИ у пациентов с ХБП 3 стадии (ХБП 3 ст.) вследствие ДБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное неконтурируемое исследование.

Критерии соответствия. Критерии включения: подтвержденный диагноз НКИ, верифицированный диагноз СД 2 типа, отсутствие в анамнезе других очевидных причин развития ХБП, наличие ХБП 3 ст. [расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) 30–59 мл/мин/1,73 м²], определенность исхода госпитализации (выписка или летальный исход). Критерии исключения: возраст менее 18 лет, беременность, лечение перитонеальным диализом, реципиенты почечного трансплантата, онкологическое заболевание, требующее противоопухолевого лечения.

Условия проведения. Исследование проведено на базе ГБУЗ ГKB № 52 ДЗМ, перепрофилированной на лечение больных с НКИ.

Продолжительность исследования. Период наблюдения 01.04–30.10.2020 г. Включение пациента в исследование определялось датой поступления в стационар, завершение наблюдения – датой исхода госпитализации.

Описание медицинского вмешательства. Сбор клинико-анамнестических и лабораторных данных осуществляли путем анализа электронных историй болезни. В качестве независимых переменных изучали следующие параметры/признаки:

1. Демографические и антропометрические: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ). Расчет ИМТ проводили по формуле: $ИМТ (кг/м^2) = m/h^2$, где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах. При $ИМТ \geq 25$ кг/м² масса тела считалась избыточной, при $ИМТ \geq 30$ кг/м² констатировали ожирение I степени, при $ИМТ \geq 35$ кг/м² – ожирение II степени, при $ИМТ \geq 40$ кг/м² – ожирение III степени [11].

2. Характеризующие коморбидность: наличие ишемической болезни сердца (ИБС), постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), фибрилляции предсердий (ФП), артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронического обструктивного заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) без признаков критической ишемии, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), онкологического заболевания без признаков рецидива и прогрессирования, заболевания печени. В качестве показателя объективизации выраженности мультиморбидного статуса рассчитывали индекс коморбидности Charlson (CCI). CCI вычисляли с учетом возраста пациента путем суммирования баллов, присваиваемых определенной нозологии, при помощи таблицы-калькулятора. Коморбидность считали умеренной при $CCI \geq 5$, высокой – при $CCI \geq 6$, очень высокой – при $CCI \geq 8$ баллов [12].

3. Ассоциированные с СД: продолжительность СД2, инсулинотерапия (ИТ) на момент госпитализации, уровень гликемии натощак (на следующее утро после поступления), уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л.

4. Ассоциированные с ХБП: рСКФ, креатинин плазмы (Pcr), протеинурия, альбумин плазмы при поступлении. СКФ рассчитывали с помощью on-line калькулятора по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [13].

5. Ассоциированные с COVID-19: время «дебют – госпитализация», степень поражения легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) при поступлении. Объем поражения легких в виде COVID-ассоциированной пневмопатии до 25% соответствовал КТ 1 ст., от 25 до 50% – КТ 2 ст., от 50 до 75% – КТ 3 ст., более 75% – КТ 4 ст. (согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению НКИ, актуальным на период наблюдения [14]). Для объективизации клинического статуса пациента использовали шкалу NEWS2 (National Early Warning Score). Расчет баллов NEWS2 проводили с помощью on-line калькулятора путем оценки частоты дыхательных движений, сатурации капиллярной крови кислородом, систолического АД, уровня сознания и температуры тела (низкий балл NEWS2=1–4, средний балл NEWS2=5–6, высокий балл NEWS2 ≥ 7) [15].

6. Лабораторные данные при поступлении: гемоглобин (Hb), лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), С-реактивный белок (СРБ), ферритин, D-димер, фибриноген, интерлейкин-6 (ИЛ-6).

Показатель летальности рассчитывался как отношение умерших пациентов к числу включенных в исследование, выраженное в %.

Основной исход исследования. В качестве конечных точек исследования принимались исходы госпитализации: выписка или летальный исход.

Этическая экспертиза. Согласно протоколу № 08/08-20 заседания локального этического комитета ГБУЗ ГKB №52 ДЗМ от 05.08.2020 г., исследование не нуждалось в проведении этической экспертизы, поскольку носило наблюдательный ретроспективный характер с оценкой результатов рутинных методов исследования без дополнительных медикаментозных и иных вмешательств вне протокола ведения пациентов.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистический анализ осуществлялся с использовани-

ем программного обеспечения «Statistica 13.3, TIBCO Software Inc, USA». Характер распределения вариационного ряда оценивался по критерию Колмогорова–Смирнова. Для переменных с распределением, отличным от нормального, вычислялись медиана и интерквартильный размах (Ме – медиана, ИКР – интерквартильный размах: [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Достоверность различий определялась при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента. При распределении, отличным от нормального, использовался U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона (при необходимости, с поправкой Йетса). Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для расчета cut-off (точек отсечки) использован on-line ROC Curve Calculator (Johns Hopkins University School of Medicine, USA). Сравнительный анализ кумулятивной выживаемости проводился методом Каплана–Мейера. Для идентификации статистически значимых предикторов риска наступления события использовался метод отношения шансов (ОШ). Отбор показателей для расчета ОШ осуществляли по результатам однофакторного корреляционного анализа переменных (коэффициент корреляции Спирмена). Построение прогностической модели риска наступления летального исхода проводилось методом многофакторного анализа исследуемых факторов риска, применялся метод логистической регрессии с пошаговым исключением предикторов. Для оценки прогностических моделей риска наступления летального исхода использовался ROC-анализ. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования. В исследование включены 90 пациентов с ХБП 3 ст. (медиана СКФ – 43 [37; 49] мл/мин/1,73 м², медиана Pcr – 124 [115; 135] мкмоль/л). Возраст – от 40 до 92 лет, медиана – 70 [64; 78] лет, женщины – 56 %. 36 (40 %) пациентов соответствовали критериям ХБП 3А (медиана СКФ – 50 [48; 57] мл/мин/1,73 м²), 54 (60 %) – соответствовали ХБП 3Б (медиана СКФ – 38 [33; 42] мл/мин/1,73 м²). Сравнительный анализ показателей летальности в подгруппах ХБП 3А и ХБП 3Б не выявил статистически значимой разницы: (ХБП 3А) 7 пациентов (19,4 %) vs (ХБП 3Б) 12 пациентов (22,2 %), $p = 0,752$. Учитывая сопоставимые показатели летальности, дальнейший анализ проводился без деления когорты наблюдения на подгруппы.

Все пациенты имели СД 2 типа (медиана продолжительности – 19 [13,5; 22] лет, более 10 лет – у 75 (83,3 %) пациентов. Исходно 25 (28 %) пациентов находились на ИТ. Показатели ИМТ – от 20,1 до 53,6 кг/м², 63 (70 %) человека страдали ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), 39 (62 %) – женщины. Пациенты отличались значительной коморбидностью по сердечно-сосудистым заболеваниям: АГ была у 81 (90 %) пациента, у 28 % при поступлении были выявлены цифры АД сист., превышающие 140 мм рт.ст. Диагноз ИБС был установлен у 46 (51 %) пациентов, перенесенный ИМ – у 24 (27 %). Более половины (54 %) пациентов при поступлении имели диагноз ХСН, 37,5 % – постоянную форму ФП.

Основные результаты исследования. Согласно дизайну исследования, пациенты были разделены на две подгруппы, соответствующие исходам заболевания. В 1-ю подгруппу (выписка) вошли 71 пациент (79 % от общего числа), во 2-ю подгруппу (летальный исход) – 19 пациентов (21 %). Проведен сравнительный анализ демографических, клинических и лабораторных данных общей группы наблюдения и подгрупп. Результаты представлены в табл. 1 и 2.

Сравнительный анализ демографических данных в группах исхода не выявил статистически значимой разницы по возрасту, полу, ИМТ и общей коморбидности. В группе летального исхода отмечалась тенденция к преобладанию мужчин – 63 %. В группе неблагоприятного исхода отмечалось преобладание пациентов с диагнозом ИБС: 14 (74 %) (выписка) vs 32 (45 %) (летал/исх) пациента, $p = 0,03$. Сравнительный анализ СД-ассоциированных переменных выявил преобладание высокого исходного уровня гликемии натощак среди пациентов с летальным исходом: 8,7 [6,3; 10,8] ммоль/л (выписка) vs 12,5 [11,5; 14,5] ммоль/л (летал/исх), $p < 0,0001$ и госпитализированных с исходной гликемией натощак ≥ 10 ммоль/л: 31 % (выписка) vs 84 % (летал/исх), $p < 0,0001$. Сравнительный анализ медиан исходного уровня альбумина плазмы выявил статистически значимую разницу с более низкими показателями у пациентов группы летального исхода: 37,3 [34,4; 40,7] г/л (выписка) vs 33,2 [29,0; 35,6] г/л (летал/исх), $p = 0,0002$ и более высокие показатели протеинурии в группе летального исхода: 0,74 [0,5; 1,0] г/л (выписка) vs 1,5 [1,1; 2,6] г/л (летал/исх), $p = 0,0001$ (рис. 1А). Был проведен анализ 55-дневной кумулятивной выживаемости (метод Каплана–Мейера). Методом ROC-анализа установлена точка отсечки (cut-off) для уровня протеинурии – 1 г/л. 55-дневная выживаемость у

Таблица 1 / Table 1

Демографические и исходные клинические данные общей группы наблюдения и их сравнение в подгруппах по конечным точкам исследования

Baseline demographic, clinical data of observation group and its comparative characteristics in groups with different outcomes

Параметры/признаки	ХБП 3 ст. (n = 90)	Выжившие n = 71 (79%)	Умершие n = 19 (21%)	Коэффициент, уровень значимости
COVID-независимые переменные				
Возраст, лет Ме [ИКР]	70 [64; 78]	70 [64; 78]	70 [61; 80]	* p = 0,953
Пол, абс (Ж) (%)	50 (56 %)	43 (60 %)	7 (37 %)	χ^2 p = 0,095
ИМТ, кг/м ² , М \pm SD до 24,9 кг/м ² , абс. (%) 25–29,9 кг/м ² , абс. (%) 30–34,9 кг/м ² , абс. (%) 35–39,9 кг/м ² , абс. (%) ≥ 40 кг/м ² , абс. (%)	63 (70 %)	32,3 \pm 5,8 5 (7 %) 16 (22 %) 24 (34 %) 17 (24 %) 9 (13 %)	34,6 \pm 6,1 4 (21%) 2 (10 %) 6 (32 %) 4 (21%) 3 (16 %)	t-test p = 0,758
CCI, баллы, Ме [ИКР]	7 [5; 9]	7 [5; 9]	8 [6; 9]	* p = 0,409
ИБС, абс. (%)	46 (51 %)	32 (45 %)	14 (74 %)	χ^2 p = 0,030
АГ, абс. (%)	81 (90 %)	63 (89 %)	18 (94 %)	χ^2 ** p = 0,432
АД сист более 140 мм рт ст., абс. (%)	25 (28 %)	20 (28 %)	5 (26 %)	χ^2 p = 0,872
ПИКС, абс. (%)	24 (27%)	18 (25 %)	6 (32 %)	χ^2 p = 0,585
ФП, абс. (%)	23 (26 %)	16 (22 %)	7 (37 %)	χ^2 p = 0,204
ХСН, абс. (%)	48 (54 %)	34 (48 %)	14 (74 %)	χ^2 p = 0,081
Онко/забол., абс. (%)	11 (12 %)	8 (11%)	3 (16%)	χ^2 ** p = 0,593
ХОЗАНК, абс. (%)	34 (38 %)	26 (37 %)	8 (42 %)	χ^2 ** p = 0,864
ХОБЛ, абс. (%)	39 (43%)	32 (45 %)	7 (37 %)	χ^2 p = 0,520
ОНМК, абс. (%)	11 (12 %)	10 (14 %)	1 (5%)	χ^2 ** p = 0,517
Заболевание печени, абс. (%)	5 (6 %)	4 (6 %)	1 (5 %)	χ^2 ** p = 0,616
СД-ассоциированные переменные				
Длительность СД, лет Ме [ИКР]	19 [13,5; 22]	18 [12; 22]	20 [16; 25]	* p = 0,091
ИТ, абс. (%)	25 (28 %)	17 (24 %)	8 (24 %)	χ^2 p = 0,083
Гликемия (N 4,1–6,1), ммоль/л Ме [ИКР]	9,4 [6,5; 12,4]	8,7 [6,3; 10,8]	12,5 [11,5; 14,5]	* p < 0,0001
Гликемия ≥ 10 ммоль/л, абс. (%)	38 (32 %)	22 (31 %)	16 (84 %)	χ^2 ** p < 0,0001
ХБП-ассоциированные переменные				
СКФ мл/мин/1,73 м ² (N ≥ 90) Ме [ИКР]	43 [37; 49]	44 [38; 50]	42 [33; 48]	* p = 0,061
Рсг (N 74–110), мкмоль/л Ме [ИКР]	124 [115; 135]	124 [115; 133]	132 [117; 143]	* p = 0,165
Альбумин сыворотки (N 35,0–52,0), г/л Ме [ИКР]	36,8 [33,5; 40,0]	37,3 [34,4; 40,7]	33,2 [29,0; 35,6]	* p = 0,0002
Альбумин менее 35 г/л, абс. (%)	33 (37%)	20 (28%)	13 (67%)	χ^2 p = 0,0012
Протеинурия, г/л Ме [ИКР]	0,85 [0,5; 1,3]	0,74 [0,5; 1,0]	1,5 [1,1; 2,6]	* p < 0,0001
COVID-ассоциированные переменные				
Время дебют–госп, дни Ме [ИКР]	5 [4; 7]	5 [3; 7]	5 [5; 6]	* p = 0,610
NEWS2, баллы Ме [ИКР]	4 [1; 6]	3 [1; 5]	12 [5; 16]	* p < 0,0001
КТ, ст. абс. (%) 1–2 ст. 3–4 ст.	58 (65%) 32 (35%)	56 (79 %) 15 (21 %)	2 (11%) 17 (89 %)	χ^2 p < 0,0001

Примечание. Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах), частота, абс. (%); * U-критерий Манна–Уитни; ** χ^2 с поправкой Йетса. ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ФП – фибрилляция предсердий; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; Онко/забол. – онкологическое заболевание; ХОЗАНК – хроническое обструктивное заболевание артерий нижних конечностей; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; CCI – индекс коморбидности Charlson; ИТ – инсулинотерапия; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; Рсг – креатинин плазмы; NEWS – National Early Warning Score.

Note. Values are presented as median [IQR interquartile range] or n (%). BMI (ИМТ) – body mass index; DM (СД) – diabetes mellitus; IHD (ИБС) – ischemic heart disease; HTN (АГ) – hypertension; MI (ПИКС) – recent myocardial infarction; Afib (ФП) – atrial fibrillation; CHF (ХСН) – congestive heart failure; RO (Онко/забол) – recent oncology; PAD (ХОЗАНК) – Peripheral arterial disease; COPD (ХОБЛ) – chronic obstructive pulmonary disease; S (ОНМК) – stroke; CCI – Charlson comorbidity index; CT scan (КТ) – computed tomography; InsD (ИТ) – the insulin demand; GFR(СКФ) – glomerular filtration rate; Pcr – plasma creatinine; NEWS – National Early Warning Score.

Таблица 2 / Table 2

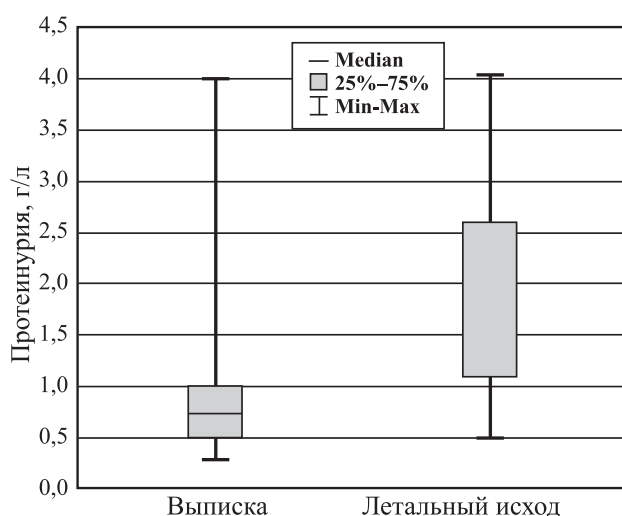
Лабораторные данные общей группы наблюдения и их сравнение в подгруппах, соответствующих конечным точкам исследования

Baseline laboratory data of observation group and its comparative characteristics in groups with different outcomes

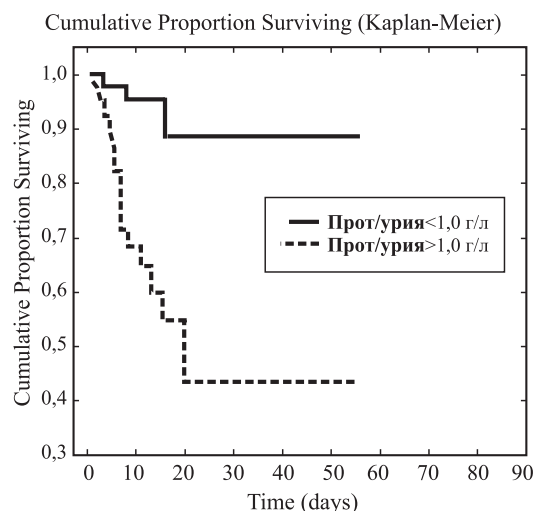
<i>Лабораторные данные (в скобках указаны референсные значения)</i>				
Параметры/ признаки	ХБП 3 ст. (n = 90)	Выжившие n = 71 (79%)	Умершие n = 19 (21%)	Коэффициент, уровень значимости
Hb (N 120–140), г/л Ме [ИКР]	133 [121; 144]	133 [121; 144]	133 [120; 125]	* p = 0,709
Лейкоциты (N 4,0–9,0), $\times 10^9$ /л Ме [ИКР]	6,8 [5,1; 9,4]	6,8 [4,7; 9,1]	6,8 [5,7; 11,1]	* p = 0,387
Лимфоциты (N 1,2–3,0), $\times 10^9$ /л Ме [ИКР]	1,0 [0,7; 1,65]	1,1 [0,7; 1,7]	0,75 [0,4; 1,1]	* p = 0,030
Тромбоциты (N 180–320), $\times 10^9$ /л Ме [ИКР]	180 [142; 232]	179 [147; 220]	181 [127; 301]	* p = 0,885
ЛДГ (N 0–248), ЕД/л Ме [ИКР]	316 [242; 424]	305 [229; 394]	408 [273; 621]	* p = 0,007
АСТ (N 0–50), ЕД/л Ме [ИКР]	34 [22; 52]	31 [21; 44]	53 [31; 67]	* p = 0,033
АЛТ (N 0–50), ЕД/л Ме [ИКР]	25 [15; 36]	23 [15; 36]	27 [13; 36]	* p = 0,704
СРБ (N 0–6), мг/л Ме [ИКР]	68 [25; 142]	52 [23; 115]	160 [87; 229]	* p = 0,0005
СРБ/альбумин	1,9 [0,7; 4,0]	1,4 [0,6; 3,1]	5,3 [2,6; 7,5]	* p = 0,0002
Ферритин (N 20–250), мкг/л Ме [ИКР]	356 [133; 626]	356 [159; 588]	383 [90; 670]	* p = 0,978
D-димер (N 0–232), нг/мл Ме [ИКР]	459 [270; 840]	383 [254; 744]	899 [493; 2044]	* p = 0,020
Фибриноген (N 2,76–4,71), г/л Ме [ИКР]	6,7 [5,4; 7,4]	6,4 [5,7; 7,3]	6,0 [5,2; 9,3]	* p = 0,922
ИЛ-6 (N 0–7), пг/мл ($n_1 = 23$) ($n_2 = 8$) Ме [ИКР]	65 [33; 107]	46 [19; 93]	109 [87; 196]	* p = 0,006

Примечание. В скобках указаны референсные значения. Результаты представлены как медиана (ИКР – интерквартильный размах), частота, абс. (%); * U-критерий Манна-Уитни; ** χ^2 с поправкой Йетса. СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

Note. Values are presented as median [IQR interquartile range] or n (%). CRP – C-reactive protein; LDH – lactate dehydrogenase; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; IL-6 – Interleukin 6.



А



Б

Рисунок 1. (А) Диаграмма размаха показателей протеинурии (Ме [ИКР]) по конечным точкам наблюдения. (Б) График 55-дневной кумулятивной выживаемости (метод Каплана-Мейера). Сплошная линия – пациенты с протеинурией <1 г/л, пунктир – с протеинурией ≥ 1 г/л.

Figure 1A – Proteinuria in groups of outcomes. 1B – 55-days survival curves (Kaplan-Meier method). Solid line – proteinuria <1 g/L, dotted line – proteinuria ≥ 1 g/L.

пациентов с исходной протеинурией ≥ 1 г/л составила 42 % vs 90 % у пациентов с исходной протеинурией <1 г/л (см. рис. 1Б).

Среди пациентов с летальным исходом выявлено статистически значимое преобладание тяжелого поражения легких (КТ 3–4 ст.) – 15 (21 %) чел (выписка) vs 17 (89 %) чел (летал/исх), $p < 0,0001$) и высокие показатели NEWS2 при поступлении в стационар – 3 [1; 5] балла (выписка) vs 12 [5; 16] баллов (летал/исх), $p < 0,0001$.

Анализ результатов лабораторных данных при поступлении выявил преобладание выраженности лимфопении у пациентов летального исхода – 1,1 [0,7; 1,7] $\times 10^9$ /л (выписка) vs 0,75 [0,4; 1,1] $\times 10^9$ /л (летал/исх), $p = 0,030$. Сравнительный анализ медиан уровня АСТ и ЛДГ выявил статистически значимую разницу по конечным точкам наблюдения с более высокими значениями в группе летального исхода: 31 [21; 44] ЕД/л (выписка) vs 53 [31; 67] ЕД/л (летал/исх), $p = 0,033$ и 305 [229;

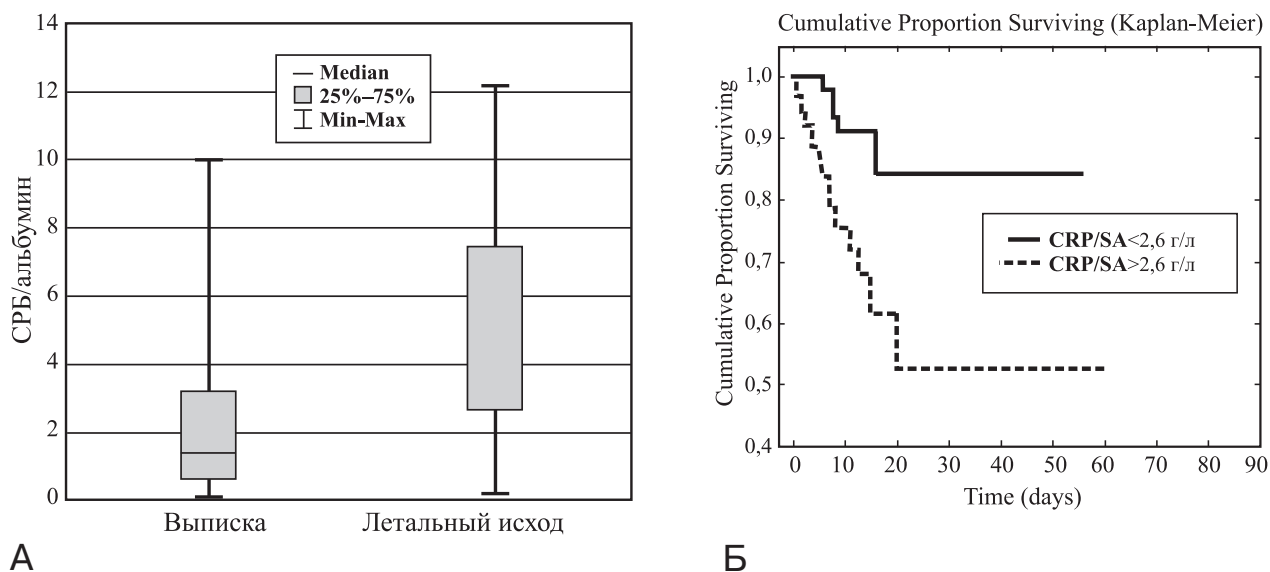


Рисунок 2. (А) Диаграмма размаха СРБ/альбумин плазмы (Me [ИКР]) по конечным точкам наблюдения. (Б) График 55-дневной кумулятивной выживаемости (метод Каплана–Мейера). Сплошная линия – пациенты с СРБ/альбумин плазмы <2,6, пунктир – пациенты с СРБ/альбумин плазмы ≥2,6.

Figure 2A – CRP to albumin ratio (survivors vs lethal outcomes). 2B – 55-days survival curves (Kaplan-Meier method). Solid line – CRP to albumin ratio <2,6, dotted line – CRP to albumin ratio ≥2,6.

Параметр	ОШ	p
Возраст старше 65 лет	0,79 (0,26 - 2,38)	0,467
Женский пол	0,38 (0,13 - 1,08)	0,785
ИМТ ≥30 кг/м²	3,75 (1,27 - 11,05)	0,065
ССИ ≥10 баллов	1,02 (0,25 - 4,10)	0,365
АД сист. >140 мм.рт.ст.	0,91 (0,29 - 2,86)	0,426
ИБС	3,41 (1,11 - 10,49)	0,176
ХСН	3,05 (0,96 - 9,36)	0,097
ПИКС	1,36 (0,45 - 4,10)	0,246
Онкол. заболевания	1,48 (0,35 - 6,21)	0,578
ХОЗАНК	1,26 (0,45 - 3,53)	0,435
ХОБЛ	0,71 (0,25 - 2,08)	0,701
ОНМК	0,34 (0,04 - 2,82)	0,653
Заболевания печени	0,93 (0,09 - 8,85)	0,772
СД более 10 лет	1,90 (0,38 - 9,28)	0,155
ИТ	2,30 (0,79 - 6,68)	0,145
Гликемия ≥10 мм/л	11,8 (3,13 - 44,8)	0,001
Альбумин плазмы ≤35 г/л	5,52 (1,85 - 16,52)	0,034
Протеинурия ≥1г/л	6,90 (2,07 - 23,0)	0,012
Время дебют-госпит. > 4 дней	1,95 (0,51 - 7,45)	0,451
NEWS2 >4 баллов	14,7 (3,15 - 48,8)	0,015
КТ 3-4 степени	31,7 (6,59 - 52,85)	0,031

Рисунок 3. Оценка ФР, ассоциированных с неблагоприятным исходом.

Figure 3. Evaluation of risk factors associated with poor outcomes.

394] ЕД/л (выписка) vs 408 [273; 621] ЕД/л (летал/исх), $p = 0,007$ соответственно. У пациентов обеих групп исхода отмечался высокий уровень лабораторных показателей, характеризующих системный воспалительный ответ. Медианы значений СРБ и ИЛ-6 значительно превышали верхнюю границу референсных значений у пациентов обеих групп, достигая крайне высоких показателей у пациентов с летальным исходом: 52 [23; 115] мг/л (выписка) vs 160 [87; 229] мг/л (летал/исх), $p = 0,0005$ и 146 [19; 93] пг/мл (выписка) vs 109 [87; 196] пг/мл (летал/исх), $p = 0,006$ соответственно. Сравнительный анализ показателей СРБ/альбумин плазмы выявил статистически значимые различия в группах исхода: 1,4 [0,6; 3,2] (выписка) vs 5,3 [2,6; 7,5] (летал/исх), $p = 0,0003$. Проведен анализ 55-дневной кумулятивной выживаемости (метод Каплана–Мейера). Методом ROC-анализа установлена точка отсечки (cut-off) для отношения СРБ/альбумин плазмы – 2,6. 55-дневная выживаемость у пациентов с СРБ/альбумин плазмы $\geq 2,6$ составила 51 % vs 84 % у пациентов с СРБ/альбумин плазмы $< 2,6$ (рис. 2А, Б).

Для выявления статистически значимых предикторов риска наступления неблагоприятного исхода проведен расчет ОШ для ряда показателей. Отбор показателей осуществляли по результатам однофакторного корреляционного анализа переменных, согласно которому значимой связи исследуемых признаков не выявлено. Результаты анализа вероятности наступления конечных точек исследования в зависимости от ряда характеристик представлены на рис. 3.

Для построения прогностической модели, позволяющей оценить риск наступления летального исхода, использована логистическая регрессия как один из методов многофакторного анализа. В качестве независимых предикторов неблагоприятного исхода выбраны ФР: гликемия ≥ 10 ммоль/л, альбумин плазмы ≤ 35 г/л, протеинурия ≥ 1 г/л, 3–4 ст. поражения легких (по КТ ОГК), News2 ≥ 5 баллов. Модель включила 90 объектов исследования. Для ее оценки в целом применен критерий $\chi^2 = 50,675$ ($p < 0,001$). Свободный член $B_0 = -7,46$; $B_1 = 2,57$; $B_2 = 0,10$; $B_3 = 2,66$; $B_4 = 2,30$; $B_5 = 2,52$. Уравнение логит-регрессии:

$$Y = \exp(-7,46 + 2,57 \times X_1 + 0,1 \times X_2 + 2,66 \times X_3 + 2,3 \times X_4 + 2,52 \times X_5) /$$

$$1 + \exp(-7,46 + 2,57 \times X_1 + 0,1 \times X_2 + 2,66 \times X_3 + 2,3 \times X_4 + 2,52 \times X_5),$$

где Y – вероятность летального исхода (от 0 до 1);

X_1 – News2 ≥ 5 баллов (1 = да; 0 = нет);

X_2 – альбумин плазмы ≤ 35 г/л (1 = да; 0 = нет);

X_3 – гликемия натощак ≥ 10 ммоль/л (1 = да; 0 = нет);

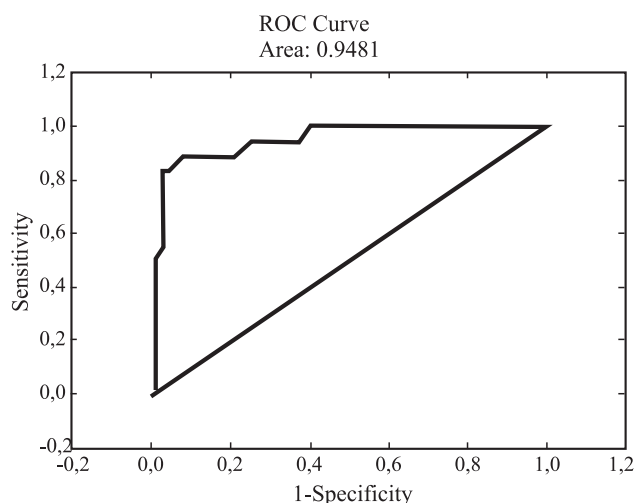


Рисунок 4. Данные ROC-анализа.

Figure. 4. ROC-analysis data.

X_4 – протеинурия ≥ 1 г/л (1 = да; 0 = нет);

X_5 – 3–4 степень поражения легких по данным КТ (1 = да; 0 = нет).

Общая предсказательная ценность модели – 94 %. Положительная прогностическая ценность – 92 %, отрицательная прогностическая ценность – 88 %. При получении значения Y от 0 до 0,5 процент верно предсказанных исходов «жизнь» составит 92, при получении значения Y от 0,5 до 1,0 процент верно предсказанных летальных исходов составит 88. Оценка общей прогностической ценности модели осуществлялась с помощью ROC-анализа (AUC 94 %) (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования Проанализированы демографические, исходные клинические и лабораторные характеристики пациентов с COVID-19, ХБП 3 ст. и СД2. Выявлены независимые предикторы неблагоприятного исхода COVID-19: гликемия ≥ 10 ммоль/л, альбумин плазмы ≤ 35 г/л, протеинурия ≥ 1 г/л, 3–4 степень поражения легких по данным КТ ОГК, News2 ≥ 5 баллов. Для определения риска наступления летального исхода построена прогностическая модель с использованием в качестве переменных выявленных ФР, предсказательная ценность которой составила 94 %.

Обсуждение результатов исследования. Высокая уязвимость к инфицированию SARS-CoV-2 и быстрое распространение возбудителя в организме пациента с СД обусловлены выраженной экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2) [16–19]. СД является причиной более тяжелого течения НКИ и серьезного прогноза заболевания [6, 7, 9, 10, 19]. G. Agarwal и соавт. на основании метаанализа 16

исследований пришли к выводу, что наличие СД определяет 2-кратное увеличение вероятности тяжелого течения и летального исхода НКИ [9], аналогичные результаты были получены в метаанализе А. Kumar и соавт. [10]. Показатели госпитальной летальности у пациентов с СД2 колеблются от 16 до 56 %, что определяется особенностями коморбидного фона анализируемых групп (от «неосложненного» СД до пациентов с ТПН) [6, 7, 20–23]. В нашем исследовании летальность у пациентов с СД2 и ХБП 3 ст. составила 21 %, что в целом совпадает с результатами 2-летнего ретроспективного анализа базы данных Федерального регистра СД РФ (ФРСД РФ) с включением более 320 тысяч пациентов с НКИ и СД2. Показатели летальности, по данным ФРСД РФ, составили 17,5 %, что в 8,8 раза превысило средние значения в общей популяции РФ [24]. Очевидно, что наличие ДБП ухудшает прогноз НКИ. Согласно данным Т.Н. Марковой и соавт., СКФ <58 мл/мин/1,73 м² у пациентов с СД2, т.е. наличие ХБП 3 ст. при поступлении увеличивает риск смерти в 3,1 раза (95 % ДИ 1,67–5,78, $p < 0,001$) [23].

По данным метаанализа J. Singh и соавт., ХБП и СД увеличивают риск наступления летального исхода в 3,86 и 2,11 раза соответственно [25]. Сочетание этих заболеваний, значительного уровня общей коморбидности и наличия общепопуляционных ФР обусловило высокую априорную вероятность неблагоприятного течения НКИ среди пациентов представленного наблюдения. Анализ полученных результатов не продемонстрировал статистически значимого вклада АГ, ожирения и возраста в стратификацию риска летального исхода. Предполагаемая прогностическая ценность ряда общепопуляционных ФР в нашем исследовании была нивелирована их присутствием у подавляющего большинства пациентов. Так, распространенность АГ составила 90 % (из них – у 28 % медикаментозно неконтролируемая), ожирением страдало 70 % пациентов, медиана возраста была 70 [64; 78] лет, медиана индекса общей коморбидности (CCI) – 7 [5; 9] баллов. Тем не менее, анализ некоторых исходных клинико-лабораторных показателей выявил их существенное различие в группах исхода.

Вирусная инвазия в поджелудочную железу способствует нарастанию гипергликемии, которая выступает в роли драйвера неконтролируемого выброса провоспалительных цитокинов и приводит к развитию цитокинового шторма, острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [7, 16–18]. Ряд исследований подчеркивают распространен-

ность транзиторной гипергликемии у пациентов с НКИ без СД [26, 27], а также прогностическую значимость неконтролируемой гипергликемии у пациентов с установленным СД [28]. Наши результаты свидетельствуют, что уровень гликемии натощак ≥ 10 ммоль/л при поступлении пациента в стационар увеличивает риск летального исхода в 11,8 раза (95 % ДИ 3,13–44,9; $p < 0,001$), что принципиально совпадает с рядом исследований. Так, S.P. Liu и соавт. продемонстрировали, что гликемия 7,0–11,1 ммоль/л увеличивала риск неблагоприятного исхода в 5,5 раза, гликемия $\geq 11,1$ ммоль/л – в 11,5 раза [29]. По данным метаанализа S. Schlesinger и соавт., риск COVID-ассоциированной смерти у пациентов с СД прямо зависит от уровня исходной гликемии: ее рост на каждые 5 ммоль/л увеличивает риск летального исхода в 1,38 раза. Ряд исследований, включенных в метаанализ, доказали, что гликемия при поступлении ≥ 10 ммоль/л является пороговым уровнем, определяющим высокую вероятность летального исхода [30]. Аналогичный результат был получен в ранее опубликованной нами работе, посвященной прогнозированию течения НКИ у пациентов с СД2 и ХБП продвинутых стадий: исходная гликемия натощак ≥ 10 ммоль/л увеличивала риск летального исхода у пациентов с ХБП 4–5 ст. в 14,5 раза (95 % ДИ 3,7–55,4; $p < 0,001$), у пациентов с ХБП 5Д – в 28,5 раза (95 % ДИ 7,1–33,5; $p < 0,001$). Исходный уровень гликемии ≥ 10 ммоль/л стал предиктором инициации гемодиализа (ГД de novo) в рамках COVID-ассоциированной госпитализации у пациентов с ХБП 4–5 ст. (ОШ 3,38; 95 % ДИ 1,04–10,98; $p = 0,050$). Следует отметить, что именно ГД de novo во многом определил сопоставимые значения летальности в группах ХБП 4–5 ст. и ХБП 5Д [22].

Гипоальбуминемия считается важным показателем тяжести клинического течения НКИ [31–33]. Степень снижения уровня альбумина инверсивно связана с напряженностью системного воспалительного ответа: чем тяжелее протекает гипертрофическая реакция, тем быстрее снижается концентрация альбумина. Следствием этого снижения являются нарушения осмотического гомеостаза, развитие оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции [31]. По данным С. Chen и соавт., инициальная гипоальбуминемия увеличивала риск развития летального исхода в 34,7 раза (95 % ДИ 8,397–144,036; $p < 0,001$) [31]. В метаанализах N.N.M. Soetedjo и соавт. и P. Paliogiannis и соавт. гипоальбуминемия была признана мощным ФР наступления летального исхода независимо от коморбидного фона [32, 33].

Нами выявлено, что исходный уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л увеличивает риск летального исхода более, чем в 5,5 раза (95 % ДИ 1,85–16,55; $p = 0,012$). Аналогичный результат был получен при прогнозировании течения НКИ у пациентов с СД2 и ХБП продвинутых стадий: исходный уровень альбумина плазмы ≤ 35 г/л у пациентов с ХБП 4–5 ст. увеличивал риск летального исхода (ОШ 5,17; 95 % ДИ 1,52–17,50; $p = 0,012$) и шансы ГД de novo в ходе госпитализации (ОШ 3,41; 95 % ДИ 1,05–11,55; $p = 0,050$) [22].

Распространенность протеинурии среди госпитализированных пациентов с НКИ варьирует в пределах 28–84 %, ее количественные показатели определяются в диапазоне от незначительных следовых до субнефротического/нефротического уровней [34, 35]. Самым частым механизмом развития протеинурии является прямое нефротоксическое воздействие SARS-CoV-2 на канальцевый эпителий. Канальцевую протеинурию считают наиболее распространенным вариантом в общей популяции госпитализированных пациентов, однако, в 8–10 % случаев этот показатель достигает субнефротического или нефротического уровня [34–36]. Клубочковая протеинурия может быть следствием наличия ранее сформированной ХБП или COVID-ассоциированного цитокин-опосредованного поражения гломерулярного аппарата и подоцитов [34, 37]. Протеинурия считается прогностическим признаком развития острого почечного повреждения (ОПП) и летального исхода НКИ. Риски этих событий увеличиваются пропорционально степени ее выраженности. Согласно данным Е.С. Столяревич и соавт., при анализе результатов 178 патоморфологических исследований почек умерших пациентов признаки острого канальцевого некроза были выявлены в 86 % случаев (в том числе, в группе без ОПП – в 75 % случаев). Средние показатели протеинурии составили $1,3 \pm 1,1$ г/л и при жизни статистически значимо не отличались у пациентов с диагностированным ОПП и без него [38]. Наши данные подтверждают прогностическую значимость протеинурии – при наличии исходной протеинурии ≥ 1 г/л риск летального исхода увеличивается в 6,69 раза.

Неблагоприятное течение НКИ характеризуется выраженной дисрегуляцией иммунного ответа, нарастающей активацией лимфоцитов и макрофагов, секрецией большого количества провоспалительных цитокинов, что в совокупности может привести к развитию цитокинового шторма и последующего СПОН [37, 39, 40]. Наиболее изученным лабораторным показателем, характе-

ризующим наличие и степень выраженности цитокинового шторма, является ИЛ-6. Этот провоспалительный цитокин синтезируется под воздействием активированных макрофагов и Т-клеток и является одним из ключевых медиаторов острой фазы воспаления. Особенностью изучаемой нами когорты пациентов была высокая степень выраженности системного воспалительного ответа, медиана ИЛ-6 превышала референсные значения более чем в 9 раз, а в группе летального исхода – более чем в 15. Среди других показателей напряженности системного воспаления особое внимание уделяется СРБ. Его синтез и высвобождение в кровотоке стимулируется непосредственно ИЛ-6, что определяет прогностическую ценность обоих показателей [40–42]. Высокая концентрация СРБ может стимулировать проапоптозные цитокины, подавлять продукцию NO-синтазы, способствуя развитию эндотелиальной дисфункции и вазоконстрикции. СРБ является не только индикатором напряженности воспалительного ответа, но также играет активную роль в поддержании цитокинового шторма и органных повреждений. По данным метаанализа N. R. Smilowitz и соавт., у пациентов с неблагоприятным исходом НКИ показатели СРБ в среднем в 40 раз выше, чем при легком течении заболевания [43]. Согласно результатам метаанализа S.S. Rathore и соавт., рост показателя СРБ на каждые 50 единиц увеличивал риск наступления летального исхода на 42 %, увеличение этого показателя на 100 единиц приводило к троекратному увеличению риска неблагоприятного исхода [44]. Полученные нами данные свидетельствуют, что медиана СРБ в общей когорте наблюдения превышала референсные значения более чем в 10 раз, достигая своего максимума (более чем в 25 раз) в группе летального исхода. Прогностическая значимость отношения СРБ/альбумин плазмы при НКИ была подробно освещена в метаанализах S.S. Rathore и соавт. и H.J. Zavalaga-Zegarra [42, 44]. По мнению авторов, СРБ/альбумин плазмы можно рассматривать как предиктор тяжелого течения и летального исхода, особенно если это отношение превышает 3. Согласно нашим данным, в группе летального исхода это соотношение составило 3,5. Анализ лабораторных маркеров напряженности воспалительного ответа позволяет предположить, что для изучаемой когорты характерен специфический гипервоспалительный фенотип, проявляющийся высокими показателями ИЛ-6, СРБ и СРБ/альбумин плазмы.

В условиях пандемии одной из приоритетных задач является селекция угрожаемого по тяжести состояния контингента. КТ ОГК стала

общепризнанным методом визуализации COVID-ассоциированной пневмопатии. В большинстве отечественных и зарубежных клиник для оценки степени вирусной экспансии используется эмпирическая визуальная шкала, отражающая объем вовлеченной в патологический процесс легочной паренхимы [14]. Полученные в ходе исследования данные демонстрируют высокую прогностическую ценность продвинутых степеней поражения легких, верифицированных при поступлении пациентов в стационар. Результаты нашего исследования совпадают с рядом репрезентативных общепопуляционных обзоров и метаанализов, подчеркивающих ключевую роль данных КТ ОГК для стратификации риска тяжелого и неблагоприятного течения НКИ [45]. В 2020 году Британским королевским колледжем врачей в качестве инструмента быстрой, доступной широкому кругу медицинских работников и информативной оценки текущего статуса пациентов с НКИ была предложена шкала-калькулятор NEWS2 [15]. Ряд когортных исследований, проведенных на пике пандемии, продемонстрировали высокую предсказательную ценность NEWS2 в отношении наступления неблагоприятных исходов [46–48]. М. Covino и соавт. полагают, что данная шкала оптимальна для прогнозирования риска госпитализации в ОРИТ [47]. Согласно данным А. Gidari и соавт., пороговое значение 7 баллов по NEWS2 является предиктором неблагоприятного течения и исхода НКИ [46]. Обобщая опыт ряда исследований, проведенных в Европе и Юго-Восточной Азии, В. Williams отмечает высокую отрицательную прогностическую ценность NEWS2 в отношении наступления осложнений и летального исхода в общей популяции: при показателях менее 5 баллов в течение ближайших 72 ч умерли 2,3 % пациентов, в то время как при показателе ≥ 5 баллов летальность в течение последующих трех суток достигла 10,5 % [48]. Обобщая собственные и литературные данные, мы полагаем, что NEWS2 более 5 баллов является ключевым индикатором тяжелого клинического течения НКИ у пациентов с СД2 и ХБПЗ, так же как и в общей популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2 и ХБП представляют собой наиболее распространенные неинфекционные хронические заболевания и признаются мировым медицинским сообществом в качестве глобальных эпидемий. Оба заболевания имеют тенденцию к динамичной экспансии и определяют прогрессивный рост заболеваемости и смертности по всему миру. Накопленный в условиях НКИ мировой и отече-

ственный опыт свидетельствует, что пациенты с СД2 и ДБП являются одной из наиболее уязвимых групп по неблагоприятному течению и прогнозу COVID-19. Госпитальная летальность изучаемой когорты на порядок превосходит общепопуляционную, что определяет крайнюю актуальность выявления предикторов неблагоприятного исхода НКИ. Стратификация риска тяжелого течения COVID-19 позволяет оптимизировать лечебные и профилактические стратегии ведения пациентов на различных этапах оказания медицинской помощи. В результате проведенного исследования определены предикторы неблагоприятного исхода НКИ, которые являются частью рутинных клинико-инструментальных и лабораторных показателей, доступных на догоспитальном или раннем госпитальном этапах. Их максимально раннее выявление позволит оптимизировать маршрутизацию пациентов в диапазоне от амбулаторного наблюдения до госпитализации в ОРИТ и персонализировать лечебно-диагностическую стратегию в каждом конкретном случае.

Ограничения исследования. Ограничения представленного исследования определялись его ретроспективным характером (ограничение размера выборки, отсутствие контроля над качеством и объемом лабораторных и инструментальных методов исследований).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Глобальный доклад по диабету. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2018. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Global report on diabetes
Zheneva: Vsemirnaia organizatsiia zdavookhraneniia; 2018. Litsenziia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (In Russ.)
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119
3. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010 – 2022 гг. *Сахарный диабет* 2023;26(2):104–123. doi: 10.14341/DM13035
Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. *Diabetes mellitus* 2023;26(2):104–123. (In Russ.) doi: 10.14341/DM13035
4. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(11):1803–1805. doi: 10.1093/ndt/gfz174
5. Хроническая болезнь почек (ХБП). Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (дата обращения: 07.04.2022)
Chronic kidney disease (CKD). Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (Electronic resource.) URL: https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf (access date: 07.04.2022) (in Russ.)

6. Seiglie J, Platt J, Cromer SJ et al. Diabetes as a Risk Factor for Poor Early Outcomes in Patients Hospitalized With COVID-19. *Diabetes Care* 2020;43(12):2938–2944. doi: 10.2337/dc20-1506
7. Huang I, Lim MA, Pranata R Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):395–403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
8. Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
9. Aggarwal G, Lippi G, Lavie CJ et al. Diabetes mellitus association with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *J Diabetes* 2020;12(11):851–855. doi: 10.1111/1753-0407.13091
10. Kumar A, Arora A, Sharma P et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(4):535–545. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044
11. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [published correction appears in *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S139–140]. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S102–S138. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
12. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H, Ghali WA Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003;42(1):125–132. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00415-3
13. Stevens PE, Levin A Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013;158(11):825–830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
14. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 14-я версия от 27.12.21 (static-0.minzdrav.gov.ru). – Минздрав России, 2021
- Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii: profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19), 14-ya versiya ot 27.12.21 (static-0.minzdrav.gov.ru). Minzdrav Rossii; 2021. (In Russ.)
15. Royal College of Physicians NEWS2 and deterioration in COVID-19. Accessed May 24, 2020 at <https://www.rcplondon.ac.uk/news/news2-and-deterioration-covid-19>
16. Caballero AE, Ceriello A, Misra A et al. COVID-19 in people living with diabetes: An international consensus. *J Diabetes Complications* 2020;34(9):107671. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107671
17. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes* 2020;12(12):895–908. doi: 10.1111/1753-0407.13085
18. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12:649525. Published 2021 Jun 17. doi: 10.3389/fendo.2021.649525
19. 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. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4
20. Martínez-Murillo C, Ramos Peñafiel C, Basurto L et al. COVID-19 in a country with a very high prevalence of diabetes: The impact of admission hyperglycaemia on mortality. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021;4(3):e00279. Published 2021 Jun 14. doi: 10.1002/edm.2.279
21. Зельтин-Абрамов ЕМ, Лысенко МА, Фролова НФ и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза COVID-19 и опыт применения тоцилизумаба у пациентов на программном гемодиализе в исходе диабетической болезни почек. *Сахарный диабет* 2021;24(1):7–31. doi: 10.14341/DM12688
- Zeltyn-Abramov EM, Lysenko MA, Frolova NF et al. Risk factors of adverse outcome of COVID-19 and experience of Tocilizumab administration in patients on maintenance hemodialysis due to diabetic kidney disease. *Diabetes mellitus* 2021;24(1):17–31. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12688
22. Ключкова НН, Лысенко МА, Зельтин-Абрамов ЕМ и др. COVID-19 у пациентов с поздними стадиями диабетической болезни почек: потребность в гемодиализе de novo как один из предикторов неблагоприятного исхода. *Нефрология и диализ* 2023;25(1):57–75. doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-57-75
- Klochkova NN, Lysenko MA, Zeltyn-Abramov EM et al. COVID-19 in patients with advanced stages of diabetic kidney disease: new onset renal replacement therapy as one of the predictors of adverse outcome. *Nephrology and dialysis*. 2023;25(1):57–75. (In Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2023-1-57-75
23. Маркова ТН, Пономарева АА, Самсонова ИВ и др. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией. *Эндокринология: новости, мнения, обучение* 2022;11(1):8–16. doi: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16
- Markova TN, Ponomareva AA, Samsonova IV et al. Risk factors for fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and a new coronavirus infection. *Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. *Endocrinology: News, Opinions, Training* 2022;11(1):8–16. (In Russ.) doi: 10.33029/2304-9529-2022-11-1-8-16
24. Мокрышева НГ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование. *Сахарный диабет* 2022;25(5):404–417. doi: 10.14341/DM12954
- Mokrysheva NG, Shestakova MV, Vikulova OK et al. Analysis of risk factors for COVID-19-related fatal outcome in 337991 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in 2020–2022 years: Russian nationwide retrospective study. *Diabetes mellitus* 2022;25(5):404–417. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12954
25. Singh J, Malik P, Patel N et al. Kidney disease and COVID-19 disease severity-systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2022;22(1):125–135. doi: 10.1007/s10238-021-00715-x
26. Wang S, Ma P, Zhang S et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multicentre retrospective study. *Diabetologia* 2020;63(10):2102–2111. doi: 10.1007/s00125-020-05209-1
27. Маркова ТН, Лысенко МА, Иванова АА и др. Распространенность нарушений углеводного обмена у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Сахарный диабет* 2021;24(3):222–230. doi: 10.14341/DM12712
- Markova TN, Lysenko MA, Ivanova AA et al. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders in patients with new coronavirus infection. *Diabetes mellitus* 2021;24(3):222–230. (In Russ.) doi: 10.14341/DM12712
28. Bode B, Garrett V, Messler J et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14(4):813–821. doi: 10.1177/1932296820924469
29. Liu SP, Zhang Q, Wang W et al. Hyperglycemia is a strong predictor of poor prognosis in COVID-19. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;167:108338. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108338
30. Schlesinger S, Lang A, Christodoulou N et al. Risk phenotypes of diabetes and association with COVID-19 severity and death: an update of a living systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2023;66:1395–1412. doi: 10.1007/s00125-023-05928-1
31. Chen C, Zhang Y, Zhao X et al. Hypoalbuminemia – An Indicator of the Severity and Prognosis of COVID-19 Patients: A Multicentre Retrospective Analysis. *Infect Drug Resist* 2021;14:3699–3710. doi: 10.2147/IDR.S327090
32. Soetedjo NNM, Iryaningrum MR, Damara FA et al. Prognostic properties of hypoalbuminemia in COVID-19 patients: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2021;45:120–126. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.07.003
33. Paliogiannis P, Mangoni AA, Cangemi M et al. Serum albumin concentrations are associated with disease severity and outcomes in coronavirus 19 disease (COVID-19): a systematic

review and meta-analysis. *Clin Exp Med* 2021;21(3):343–354. doi: 10.1007/s10238-021-00686-z

34. Mohamed MMB, Velez JCQ. Proteinuria in COVID-19. *Clin Kidney J* 2021;14(Suppl 1):i40–i47. Published 2021 Mar 26. doi: 10.1093/ckj/sfab036

35. Karras A, Livrozet M, Lazareth H et al. Proteinuria and Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Single-Center Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(4):514–521. doi: 10.2215/CJN.09130620

36. Томилина НА, Фролова НФ, Артюхина ЛЮ и др. COVID-19: связь с патологией почек. Обзор литературы. *Нефрология и диализ* 2021; 23(2):147–159. doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159

Tomilina NA, Frolova NF, Artyukhina LY et al. COVID-19: relationship with kidney diseases. Literature review. *Nephrology and dialysis* 2021;23(2):147–159. (In Russ.) doi: 10.28996/2618-9801-2021-2-147-159

37. Лаврищева ЮВ, Конради АО, Яковенко АА. Особенности поражения жизненно важных органов на фоне инфекции SARS-CoV-2. *Нефрология* 2022;26(4):9–17. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-9-17>

Lavrisheva YV, Konradi AO, Jakovenko AA Features of Damage to Vital Organs Due to SARS-CoV-2 Infection. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):9–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2022-26-4-9-17>

38. Столяревич ЕС, Фролова НФ, Артюхина ЛЮ, Варясин ВВ. Поражение почек при Covid-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у 220 пациентов, умерших от Covid-19. *Нефрология и диализ* 2020;22(Спецвыпуск):46–55. doi: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-46-55

Stolyarevich ES, Frolova NF, Artyukhina LY, Varyasin VV Kidney damage in Covid-19: clinical and morphological manifestations of renal pathology in 220 patients died from Covid-19. *Nephrology and dialysis* 2020;22(Special Issue):46–55. (In Russ) doi: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-46-55

39. Henry BM, de Oliveira MHS 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. doi: 10.1515/cclm-2020-0369

40. England JT, Abdulla A, Biggs CM et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev* 2021;45:100707. doi: 10.1016/j.blre.2020.100707

41. Semiz S. COVID19 biomarkers: What did we learn from systematic reviews? *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:1038908. doi: 10.3389/fcimb.2022.1038908

42. Zavalaga-Zegarra HJ, Palomino-Gutierrez JJ, Ulloque-Badaracco JR et al. C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio and Clinical Outcomes in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis* 2022 16;7(8):186. doi: 10.3390/tropicalmed7080186

43. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J* 2021;42(23):2270–2279. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1103

44. Rathore SS, Oberoi S, Iqbal K et al. Prognostic value of novel serum biomarkers, including C-reactive protein to albumin ratio and fibrinogen to albumin ratio, in COVID-19 disease: A meta-analysis. *Rev Med Virol* 2022;32(6):e2390. doi: 10.1002/rmv.2390

45. Salameh JP, Leeflang MM, Hooft L et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD013639. Published 2020 Sep 30. doi: 10.1002/14651858.CD013639.pub2

46. Gidari A, De Socio GV, Sabbatini S, Francisci D. Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis (Lond)* 2020;52(10):698–704. doi: 10.1080/23744235.2020.1784457

47. Covino M, Sandroni C, Santoro M et al. Predicting intensive care unit admission and death for COVID-19 patients in the emergency department using early warning scores. *Resuscitation* 2020;156:84–91. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.08

48. Williams B. The National Early Warning Score: from con-

cept to NHS implementation. *Clin Med (Lond)* 2022;22(6):499–505. doi: 10.7861/clinmed.2022-news-concept

Сведения об авторах:

Клочкова Наталия Николаевна

123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, врач ультразвуковой диагностики.

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, старший лаборант. Тел.: +7(916) 015-45-27; E-mail: natalidoc@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7992-2715>

Проф. Лысенко Марьяна Анатольевна, д-р мед. наук

123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», главный врач.

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования. Тел.: +7(499)196-10-12; E-mail: gkb52@zdrav.mos.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>

Проф. Зелтынь-Абрамов Евгений Мартынович, д-р мед. наук

117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования.

123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», врач-кардиолог. Тел.: +7(916) 656-80-93; E-mail: ezeltyn@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0190-1620>

Проф. Маркова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук

127473, Россия, Москва, улица Делегатская, д. 20 стр. 1. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии и диабетологии.

123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», заведующая отделением эндокринологии. Тел.: +7(916)629-92-28; E-mail: markovatn18@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8798-887X>

Проф. Потешкина Наталия Георгиевна, д-р мед. наук
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей терапии факультета дополнительного профессионального образования, профессор, заведующая кафедрой терапии. Тел.: +7(916) 656-80-93; E-mail: nat-pa@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

Белавина Наталья Ивановна, канд. мед. наук
123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», врач отделения ультразвуковой диагностики. Тел.: +7(968)761-88-40; E-mail: natbelavina@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

Кондрашкина Светлана Викторовна
123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3/2. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента, здравоохранения города Москвы», врач-кардиолог отделения общего медицинского персонала. Тел.: +7(968) 637-77-80; E-mail: kras6989@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6419-923X>

About the authors:

Nataliya N. Klochkova, MD
123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52, Department of ultrasound diagnostics.
117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov St., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Therapy of Complementary Professional Education. Phone: +7(916) 015-45-27; E-mail: natalidoc@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7992-2715>

Prof. Maryana A. Lysenko MD, PhD, DMedSci
123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52, Chief of the Hospital. Phone: +7(499)196-10-12; E-mail: gkb52@zdrav.mos.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6010-7975>
117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov St., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Therapy of Complementary Professional Education.

Prof. Eugene M. Zeltyn-Abramov MD, PhD, DMedSci
117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov St., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Therapy of Complementary Professional Education.
123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52. Phone: +7(916) 656-80-93; E-mail: ezeltyn@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0190-1620>

Prof. Tatyana N. Markova MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 127473, Russia, Moscow, Delegatskaya st. 20, build. 1. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine

and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Department of Endocrinology and Diabetology.
123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52. Phone: +7(916)629-92-28; E-mail: markovatn18@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8798-887X>

Prof. Nataliya G. Poteshkina MD, PhD, DMedSci
Affiliations: 117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov St., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Therapy of Complementary Professional Education. Phone: +7(916) 656-80-93; E-mail: nat-pa@yandex.ru . ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

Natalya I. Belavina, MD, PhD
Affiliations: 123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52, Department of ultrasound diagnostics. Phone: +7(968)761-88-40; E-mail: natbelavina@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

Svetlana V. Kondrashkina, MD
Affiliations: 123182, Russia, Moscow, Pekhotnaya St., 3/2. Moscow City Hospital 52. Phone: +7(968) 637-77-80; E-mail: kras6989@mail.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2953-5570>

Вклад авторов: К.Н.Н. – написание текста, сбор и обработка клиничко-лабораторных данных, статистическая обработка и анализ результатов; Л.М.А. – концепция и дизайн исследования, утверждение окончательного варианта текста; З-А.Е.М. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание и окончательное редактирование текста; М.Т.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, редактирование текста; П.Н.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Б.Н.И. – дизайн исследования, анализ статистических данных, написание текста, подбор литературных источников; К.С.В. – сбор и обработка клиничко-лабораторных данных, подбор литературных источников. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Contribution of the authors: K.N.N. – writing of the text, collection and processing of clinical and laboratory data, statistical processing and analysis of the results; L.M.A. – concept and design of the study, approval of the final version of the text; Z-A.E.M. – concept and design of the study, analysis of the results, writing and final editing of the text; M.T.N. – research concept and design, analysis of results, text editing; P.N.G. – research concept and design, text editing; B.N.I. – research design, statistical data analysis, text writing, selection of literary sources; K.S.V. – collection and processing of clinical and laboratory data, selection of literary sources. All authors made a significant contribution to the research and preparation of the article, read and approved the final version of the article before publication.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

Статья поступила в редакцию 13.08.2023;
одобрена после рецензирования 01.10.2023;
принята к публикации 20.10.2023.
The article was submitted 13.08.2023;
approved after reviewing 01.10.2023;
accepted for publication 20.10.2023.