



Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии

А. Н. КУЗОВЛЕВ¹, Л. В. ЕРМОХИНА^{1,2}, Н. С. МЕЛЬНИКОВА², Л. Б. БЕРИКАШВИЛИ¹, М. Я. ЯДГАРОВ¹, К. К. КАДАНЦЕВА¹,
Н. И. ЧАУС², С. Н. ПЕРЕХОДОВ², Т. С. СЕРКОВА³, В. В. ЛИХВАНЦЕВ^{1,3}

¹Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского, Москва, РФ

²Городская клиническая больница им. В. П. Демикова, Москва, РФ

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель: разработать прогностическую модель оценки риска развития летального исхода в течение 30 дней после госпитализации у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование госпитальной летальности пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ ГБУЗ «ГКБ им. В. П. Демикова ДЗМ» в период с 6 марта по 3 июня 2020 г.

Результаты. Проведен анализ историй болезней 403 пациентов. Итоговая 30-дневная летальность составила 44,9% (181/403). Значимыми предикторами летального исхода у пациентов с COVID-19 оказались: возраст 60 лет и более (adj. OR 3,84; 95%-ный ДИ 1,56–9,44, $p = 0,003$), наличие в анамнезе хронической обструктивной болезни легких (adj. OR 2,35; 95%-ный ДИ 1,12–4,95, $p = 0,024$), заболеваний периферических артерий (adj. OR 5,08; 95%-ный ДИ 1,87–13,76, $p = 0,001$) и хронической болезни почек 3b стадии и выше (adj. OR 4,58; 95%-ный ДИ 2,36–8,90, $p < 0,001$), значение уровня лактатдегидрогеназы 300 МЕ/л и более (adj. OR 3,05; 95%-ный ДИ 1,23–7,58, $p = 0,016$) и С-реактивного белка 200 мг/л и более (adj. OR 3,65; 95%-ный ДИ 1,95–6,85, $p < 0,001$). Качество прогностической модели: AUC = 0,811 [0,733–0,874], $p < 0,001$.

Выводы. Разработана номограмма для оценки риска наступления летального исхода у пациентов с COVID-19, предполагающая оценку возраста, наличия в анамнезе хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек 3b стадии и выше, заболеваний периферических артерий, мониторинг лактатдегидрогеназы и С-реактивного белка.

Ключевые слова: COVID-19, прогностическая номограмма, лабораторный мониторинг COVID-19, факторы риска летального исхода, предикторы

Для цитирования: Кузовлев А. Н., Ермохина Л. В., Мельникова Н. С., Берикашвили Л. Б., Ядгаров М. Я., Каданцева К. К., Чаус Н. И., Переходов С. Н., Серкова Т. С., Лихванцев В. В. Номограмма для прогнозирования госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 6-17. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17

A Nomogram for Predicting Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit

A. N. KUZOVLEV¹, L. V. ERMOKHINA^{1,2}, N. S. MELNIKOVA², L. B. BERIKASHVILI¹, M. YA. YADGAROV¹, K. K. KADANTSEVA¹,
N. I. CHAUS², S. N. PEREKHODOV², T. S. SERKOVA³, V. V. LIKHVANTSEV^{1,3}

¹V. A. Negovsky National Research Institute of General Reanimatology, Moscow, Russia

²V. P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The objective: to develop a predictive model for assessing the risk of death in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (ICU).

Subjects and Methods. This was a single-center retrospective cohort study of hospital mortality in patients admitted to ICU of V.P. Demikhov City Clinical Hospital from March 6 to June 3, 2020.

Results. Case histories of 403 patients were analyzed. In-hospital 30-day mortality among patients treated in ICU was 44.9% (181/403 patients). A multivariate analysis showed that significant predictors of death in patients with COVID-19 were the age of 60 years or more (adj. OR 3.84; 95% CI 1.56–9.44, $p = 0.003$), COPD (adj. OR 2.35; 95% CI 1.12–4.95, $p = 0.024$), peripheral artery diseases (adj. OR: 5.08; 95% CI 1.87–13.76, $p = 0.001$) and CKD stage 3b and higher (adj. OR 4.58; 95% CI 2.36–8.90, $p < 0.001$), LDH 300 IU/l or more (adj. OR 3.05; 95% CI 1.23–7.58, $p = 0.016$), and CRP 200 mg/l or more (adj. OR 3.65; 95% CI 1.95–6.85, $p < 0.001$). Predictive model quality: AUC = 0.811 [0.733–0.874], $p < 0.001$.

Conclusions. A nomogram to assess the risk of death in patients with COVID-19 has been developed. It includes the assessment of age, history of COPD, CKD stage 3b and higher, peripheral artery diseases, and monitoring of LDH and CRP.

Key words: COVID-19, prognostic nomogram, laboratory monitoring of COVID-19, risk factors of death, predictors

For citations: Kuzovlev A.N., Ermokhina L.V., Melnikova N.S., Berikashvili L.B., Yadgarov M.Ya., Kadantseva K.K., Chaus N.I., Perekhodov S.N., Serkova T.S., Likhvantsev V.V. A nomogram for predicting hospital mortality in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2022, Vol. 19, no. 1, P. 6-17. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-6-17

Для корреспонденции:
Лихванцев Валерий Владимирович
E-mail: lik0704@gmail.com

Correspondence:
Valeriy V. Likhvantsev
Email: lik0704@gmail.com

Вопреки первоначальным ожиданиям пандемия COVID-19 пока продолжает активно развиваться и вызывает серьезные затруднения для системы здра-

воохранения большинства стран мира [32]. Отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) являются одним из узких мест системы оказания

медицинской помощи обсуждаемой категории пациентов и испытывают постоянные перегрузки и повышенное давление [2, 4, 32]. В условиях ограниченных медицинских ресурсов оптимизация медицинской помощи (и реанимационной в том числе) может быть достигнута в результате стратификации рисков, планирования возможных потоков пациентов с помощью прогнозирования течения заболевания [1–4, 9, 28, 35].

В настоящее время существуют несколько моделей, позволяющих прогнозировать течение заболевания и определять риск наступления неблагоприятного исхода у реанимационных пациентов с COVID-19 [11, 14, 27].

Однако, несмотря на большое количество опубликованных исследований, посвященных изучению данного вопроса, прогностическая точность демографических данных, коморбидности и лабораторных параметров в качестве предикторов летального исхода заболевания изучена недостаточно. В связи с этим возникла необходимость в создании прогностической модели риска развития госпитальной летальности у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в ОРИТ, с использованием простых и легкодоступных маркеров. Основной точкой приложения такой прогностической модели может стать выбор персонифицированной тактики лечения пациентов данной категории в условиях ОРИТ.

Цель: разработать прогностическую модель оценки риска развития летального исхода в течение 30 дней после госпитализации у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование факторов, влияющих на летальность у пациентов реанимационного профиля, проходивших лечение от COVID-19 в первую волну пандемии в ГБУЗ «ГКБ им. В. П. Демикова ДЗМ».

В исследование включены пациенты в возрасте 18 лет и более, находившиеся на лечении в ОРИТ, с диагнозами «COVID-19, вирус идентифицирован» (U07.1); «предполагается COVID-19, вирус не идентифицирован» (U07.2) [4]. Критериями исключения являлись: перевод пациентов для дальнейшего лечения в любой другой стационар; поступление в ОРИТ на период решения вопроса о переводе в профильное отделение без проведения специфического лечения COVID-19; пациенты, находившиеся на лечении в ОРИТ менее 6 ч с неустановленным диагнозом. Отбор пациентов проводили с использованием электронной медицинской документации (база данных ЭВЕРЕСТ). Метод включения пациентов в исследование основывался на сопоставлении данных медицинской документации с критериями соответствия. Метод оценки исходов заключался в изучении медицинской документации и получении информации методом обзвона пациентов в случае,

если между поступлением в стационар и выпиской из него проходило менее 30 дней.

Исследование одобрено этическим комитетом ФНКЦ РР (№ 2/21/1 от 16.04.2021).

На основании медицинской документации оценивали следующие показатели: демографические показатели (возраст, пол), антропометрические параметры (рост, масса тела, индекс массы тела), сопутствующие заболевания (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), цереброваскулярная недостаточность, заболевания периферических артерий, сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек (стадия ХБП основана на скорости клубочковой фильтрации (СКФ); при СКФ 44 и менее $\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ определяли 3b и выше стадию ХБП; СКФ рассчитывали по формуле MDRD), инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, печеночная недостаточность, деменция, болезни соединительной ткани, язвенная болезнь желудка, гемиплегия, злокачественные новообразования) с оценкой индекса коморбидности Чарлсона [13], данные компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) (1-я степень – выраженность патологических изменений менее 25%; 2-я степень – от 25 до 50%; 3-я степень – от 50 до 75%; 4-я степень – более 75%), терапия хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, статины, антиагреганты), исходные лабораторные показатели при поступлении в ОРИТ (аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), D-димер, международное нормализованное отношение, креатинин, С-реактивный белок, креатинфосфокиназа). Также оценивали степень тяжести течения COVID-19 [4], состояние пациентов при поступлении в ОРИТ по шкалам NEWS, NEWS 2 [26] и SOFA [4], длительность нахождения в ОРИТ и в стационаре.

Первичной конечной точкой исследования выбрана 30-дневная летальность, которая определялась как смерть от любых причин в течение 30 дней после поступления в стационар.

Для всех пациентов на основании клинических и лабораторных данных ретроспективно рассчитаны значения шкал NEWS, NEWS 2, индекс коморбидности Чарлсона и стадия хронической болезни почек на момент поступления в ОРИТ.

Все пациенты поделены на две группы: обучающая выборка (ранние пациенты – период госпитализации март-апрель 2020 г.) и тестовая выборка (госпитализированы в мае-июне 2020 г.). На первом этапе $\frac{2}{3}$ пациентов были отнесены в обучающую выборку, затем оставшиеся пациенты сформировали тестовую выборку. Соотношение 2 к 1 выбрано как оптимальное для обеспечения возможности построения прогностической модели без возникновения эффекта переобучения. В обучающую выборку включен 251 пациент, в тестовую выборку – 152 пациента. На первом этапе выделе-

ны независимые предикторы летального исхода пациентов с COVID-19 в ОРИТ. На втором этапе на основании клинических и лабораторных данных пациентов обучающей выборки при поступлении в ОРИТ разработана прогностическая модель выживаемости в отделении реанимации. Для данной модели выведено решающее правило прогнозирования летального исхода. Для визуализации модели использована прогностическая номограмма [36]. Последующая внутренняя валидация прогностической модели проведена с использованием клинических и лабораторных данных 152 пациентов тестовой выборки.

С целью проведения качественного анализа данных вся информация из бумажной и электронной версии истории болезни «Эверест» внесена в единую электронную базу данных с использованием таблиц Excel (Microsoft Corp., USA). Оценку закона распределения проводили с использованием критериев Колмогорова – Смирнова с поправкой Лилиефорса и Шапиро – Уилка. Непрерывные переменные представлены с использованием медианы (Me) и межквартильного интервала [IQR], категориальные переменные выражены в виде частот и процентов (%). Для сравнения частот использовался точный критерий Фишера, U-критерий Манна – Уитни и H-критерий Краскела – Уоллиса применены для сравнения непрерывных переменных. Независимые предикторы летального исхода отбирались в многофакторном регрессионном анализе (бинарная логит-регрессия) и дополнительно рассчитывали откорректированное отношение шансов и его 95%-ный доверительный интервал (ДИ). При создании номограммы количественные предикторы приводились к порядковому/бинарному виду для оптимизации прогнозирования и обеспечения удобства пользования номограммой. Площадь под ROC-кривой (AUC), критерий Хосмера – Лемешова и параметры чувствительности, специфичности, прогностических ценностей положительного и отрицательного результатов и прогностическая точность использовались для оценки дискриминационной способности модели. Оптимальную точку отсечения в ROC-анализе выбирали исходя из условия максимизации суммы чувствительности и специфичности (критерий Юдена). Сравнение дискриминационной способности модели на обучающей и тестовой выборках осуществляли в ROC-анализе с помощью Z-критерия [14]. Критический уровень значимости установлен на уровне 0,05. Все статистические расчеты проводили с исполь-

зованием программных продуктов IBM SPSS Statistics 25.0, MedCalc v. 19.5.6 и Stata v. 16.0.

Результаты

Критериям включения/исключения соответствовало 403 пациента из 571, госпитализированных в ОРИТ (рис. 1).

Медианное значение возраста пациентов составило 63,0 [53,0–73,0] года (диапазон от 21 до 97 лет), из них 231 мужчина (57,3%). Итоговая 30-дневная летальность составила 44,9% (181/403).

Характеристики клинических, физиологических, лабораторных параметров и терапии для лечения сопутствующих заболеваний у реанимационных пациентов с COVID-19 в двух группах (обучающая и тестовая выборка) представлены в табл. 1.

Пациенты в двух группах (обучающая и тестовая выборка) были сопоставимы по основным показателям.

Потенциальные предикторы летального исхода приведены в бинарный вид (на основе оптимальной точки отсечения) и включены в многофакторный регрессионный анализ с корректировкой на пол, сте-

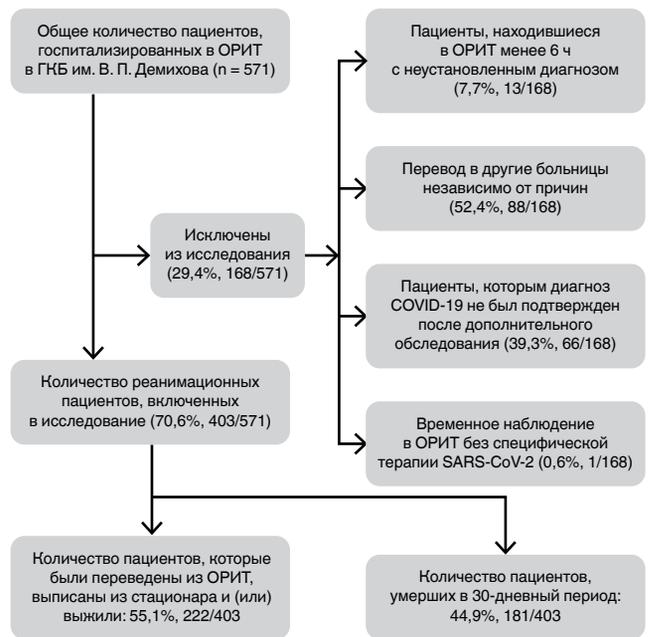


Рис. 1. Блок-схема отбора пациентов в исследование. Примечание: ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Fig. 1. Flow chart of study selection process. Note: ICU – intensive care unit

Таблица 1. Описательная статистика пациентов с COVID-19 в когортах обучения и валидации при поступлении в ОРИТ
Table 1. Demographic clinical characteristics of patients with COVID-19 on admission to the ICU

Характеристики	Все пациенты (n = 403)	Обучающая выборка (n = 251)	Тестовая выборка (n = 152)	p-value
Возраст на момент госпитализации, лет	63,0 [IQR: 53,0–73,0]	64,0 [IQR: 54,0–74,0]	61,0 [IQR: 50,0–72,0]	0,051
Мужской пол, %	231 (57,3)	141 (56,2)	90 (59,2)	0,604
Летальный исход, %	181 (44,9)	117 (46,6)	64 (42,1)	0,409

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Характеристики	Все пациенты (n = 403)	Обучающая выборка (n = 251)	Тестовая выборка (n = 152)	p-value
Сопутствующая патология пациентов				
Хроническая обструктивная болезнь легких, %	66 (16,4)	43 (17,1)	23 (15,1)	0,678
Цереброваскулярные болезни, %	232 (57,6)	144 (57,4)	88 (57,9)	0,990
Заболевания периферических артерий, %	334 (82,9)	205 (81,7)	129 (84,9)	0,495
Сахарный диабет, %	104 (25,8)	60 (23,9)	44 (28,9)	0,291
Гипертоническая болезнь, %	299 (74,2)	190 (75,7)	109 (71,7)	0,411
Хроническая сердечная недостаточность, %	143 (35,5)	94 (37,5)	49 (32,2)	0,334
Хроническая сердечная недостаточность, 3–4-й класс, %	65 (16,1)	43 (17,2)	32 (13,8)	0,402
Фибрилляция предсердий, %	77 (19,1)	52 (20,7)	25 (16,4)	0,360
Ишемическая болезнь сердца, %	167 (41,4)	108 (43,0)	59 (38,8)	0,465
Инфаркт миокарда, %	134 (33,3)	91 (37,0)	43 (28,7)	0,101
Ожирение, %	150 (37,2)	78 (31,1)	72 (47,4)	0,001
Хроническая болезнь почек, %	162 (40,2)	102 (40,6)	60 (39,5)	0,835
Стадия хронической болезни почек 3b и выше, %	105 (26,1)	70 (28,7)	35 (23,5)	0,291
Печеночная недостаточность, %	20 (5,0)	14 (5,6)	6 (3,9)	0,637
Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, %	32 (7,9)	21 (8,4)	11 (7,2)	0,850
Злокачественная опухоль, %	39 (9,7)	27 (10,8)	12 (7,9)	0,389
Индекс коморбидности Чарлсона	4 [IQR: 2–7]	4 [IQR: 1–7]	4 [IQR: 2–6]	0,858
Характеристики тяжести состояния при поступлении в ОРИТ				
Не выполнялась КТ, %	73 (18,1)	46 (18,3)	27 (17,9)	0,585
КТ 1, %	25 (6,2)	15 (6,0)	10 (6,6)	
КТ 2, %	85 (21,1)	47 (18,7)	38 (25,2)	
КТ 3, %	147 (36,5)	97 (38,6)	50 (33,1)	
КТ 4, %	73 (18,1)	47 (18,7)	26 (17,2)	
SOFA, баллы	2,0 [IQR: 1–3]	2,0 [IQR: 1–3]	2,0 [IQR: 1–3]	0,759
NEWS, баллы	8,0 [IQR: 6–9]	8,0 [IQR: 6–9]	8,0 [IQR: 6–9]	0,052
NEWS2, баллы	9,0 [IQR: 8–11]	10,0 [IQR: 8–12]	9,0 [IQR: 7–11]	0,053
Потребность в искусственной вентиляции легких, %	167 (41,4)	106 (42,2)	61 (40,1)	0,754
Длительность госпитализации				
Количество дней в стационаре	13,0 [IQR: 9,0–19,0]	13,0 [IQR: 9,0–18,0]	13,0 [IQR: 8,0–19,0]	0,649
Количество дней в ОРИТ	5,0 [IQR: 3,0–8,0]	5,0 [IQR: 3,0–8,0]	5,0 [IQR: 3,0–8,0]	0,954
Лабораторные показатели при поступлении в ОРИТ				
Креатинин, мкмоль/л	98,0 [IQR: 81,0–128,0]	98,0 [IQR: 81,0–129,0]	99,0 [IQR: 81,0–126,0]	0,640
Международное нормализованное отношение, Ед.	1,3 [IQR: 1,2–1,4]	1,3 [IQR: 1,2–1,5]	1,3 [IQR: 1,2–1,4]	0,457
D-димер, нг/мл	627,0 [IQR: 330,0–993,0]	552,0 [IQR: 322,0–929,0]	696,0 [IQR: 388,0–1000,0]	0,359
C-реактивный белок, мг/л	130,0 [IQR: 66,0–211,0]	125,0 [IQR: 66,0–205,0]	141,0 [IQR: 66,0–227,0]	0,336
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	473,0 [IQR: 331,0–730,0]	467,0 [IQR: 329,0–735,0]	482,0 [IQR: 335,0–729,0]	0,784
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	39,0 [IQR: 24,0–64,0]	40,0 [IQR: 23,0–64,0]	39,0 [IQR: 25,0–63,0]	0,904
Аспаратаминотрансфераза, МЕ/л	59,0 [IQR: 37,0–91,0]	59,0 [IQR: 38,0–89,0]	59,0 [IQR: 36,0–93,0]	0,962
Креатинфосфокиназа, МЕ/л	220,0 [IQR: 118,0–438,0]	220,0 [IQR: 110,0–434,0]	218,0 [IQR: 125,0–509]	0,415
Фоновая терапия				
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, %	124 (30,8)	76 (30,3)	48 (31,6)	0,824
Бета-блокаторы, %	124 (30,8)	75 (29,9)	49 (32,2)	0,657
Антиагреганты, %	19 (4,7)	11 (4,4)	8 (5,3)	0,809
Статины, %	114 (28,3)	67 (26,7)	47 (30,9)	0,360

Примечание: p-value – уровень значимости. Различия статистически незначимые, Me – медиана, [IQR] – межквартильный интервал

пень повреждения по КТ ОГК, наличие искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и фоновую терапию. Полученный результат свидетельствует о том, что возраст 60 лет и более (adj. OR 3,84; 95%-ный ДИ 1,56–9,44, $p = 0,003$), ХБП 3b стадии и выше (adj. OR 4,58; 95%-ный ДИ 2,36–8,90, $p < 0,001$), ХОБЛ (adj. OR 2,35; 95%-ный ДИ 1,12–4,95, $p = 0,024$), за-

болевания периферических артерий (adj. OR 5,08; 95%-ный ДИ 1,87–13,76, $p = 0,001$), значения СРБ 200 мг/л и выше (adj. OR 3,65; 95%-ный ДИ 1,95–6,85, $p < 0,001$) и значения ЛДГ более 300 МЕ/л (adj. OR 3,05; 95%-ный ДИ 1,23–7,58, $p = 0,016$) являются независимыми предикторами летального исхода у пациентов с COVID-19 (табл. 2).

Таблица 2. Результаты многофакторного регрессионного анализа. Приведены независимые предикторы летального исхода в течение 30 дней после госпитализации у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ

Table 2. Results of multivariate regression analysis. The independent predictors of the 30-day mortality rate of patients admitted to the ICU are presented

Независимые предикторы летального исхода		Коэффициент регрессионного уравнения	Откорректированное отношение шансов [95%-ный ДИ]	p -value*
Возраст на момент госпитализации, лет	> 80	1,346	2,74 [1,38–5,44]	0,004
	71–80	1,432	4,19 [1,85–9,45]	0,001
	60–70	1,006	3,84 [1,56–9,44]	0,003
	< 60	Референт		
Хроническая обструктивная болезнь легких	Есть	0,855	2,35 [1,12–4,95]	0,024
	Нет	Референт		
Заболевания периферических артерий	Есть	1,625	5,08 [1,87–13,76]	0,001
	Нет	Референт		
Хроническая болезнь почек, стадия	≥ 3b	1,523	4,58 [2,36–8,90]	< 0,001
	1–3a	Референт		
С-реактивный белок, мг/л	≥ 200	1,295	3,65 [1,95–6,85]	< 0,001
	< 200	Референт		
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	> 500	2,274	9,72 [3,82–24,74]	< 0,001
	300–500	1,115	3,05 [1,23–7,58]	0,016
	< 300	Референт		

Примечание: p -value – уровень значимости; * – различия статистически значимые, [95%-ный ДИ] – 95%-ный доверительный интервал

При проведении регрессионного анализа параметры «возраст на момент госпитализации» и «лактатдегидрогеназа» были закодированы как «категориальные» и приведены к интервальному виду для оптимизации качества регрессионной модели.

Решающее правило прогностической модели:

$$F(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $Z = 0,855$ (если есть ХОБЛ) + 1,625 (если есть заболевание периферических артерий) + 1,006 (если возраст 60–70 лет) + 1,432 (если возраст 70–80 лет) + 1,346 (если возраст ≥ 80 лет) + 2,274 (если ЛДГ > 500 МЕ/л) + 1,115 (если ЛДГ 300–500 МЕ/л) + 1,295 (если СРБ ≥ 200 мг/л) + 1,523 (если класс ХБП ≥ 3b). $F(z)$ – вероятность летального исхода. При $F(z) \geq 0,5$ (вероятность летального исхода более и равна 50%) делается вывод о высокой вероятности летального исхода в ОРИТ.

Оценка регрессионной модели по критерию Хосмера – Лемешова: хи-квадрат = 5,72, $p = 0,678$, процент совокупной объясненной дисперсии: 45,6%. Данная модель визуализирована с помощью номограммы (рис. 2).

Для прогностической модели на обучающей выборке: AUC = 0,868; 95%-ный ДИ 0,814–0,912,

$p < 0,001$, на тестовой выборке: AUC = 0,811; 95%-ный ДИ 0,733–0,874, $p < 0,001$. Различия качества прогностической модели на двух выборках статистически незначимые ($p = 0,213$) (рис. 3). Точка отсечения прогностической модели равна 22 баллам. Чувствительность и специфичность прогноза в тестовой выборке равнялись 74,8% (66,8–81,7) и 78,5% (72,0–84,1) соответственно. Прогностическая ценность положительного результата – 72,3% (66,2–77,7), отрицательного результата – 80,7% (75,7–84,8), прогностическая точность составила 77,0% (72,1–81,4).

По результатам одномерного анализа, возраст, заболевание периферических артерий и стадия ХБП были статистически значимо связаны с длительностью госпитализации (табл. 3).

По результатам одномерного анализа, возраст, концентрация СРБ и ЛДГ в плазме крови в момент поступления в ОРИТ были статистически значимо связаны с длительностью пребывания в отделении реанимации (табл. 3).

Обсуждение

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что у реанимаци-

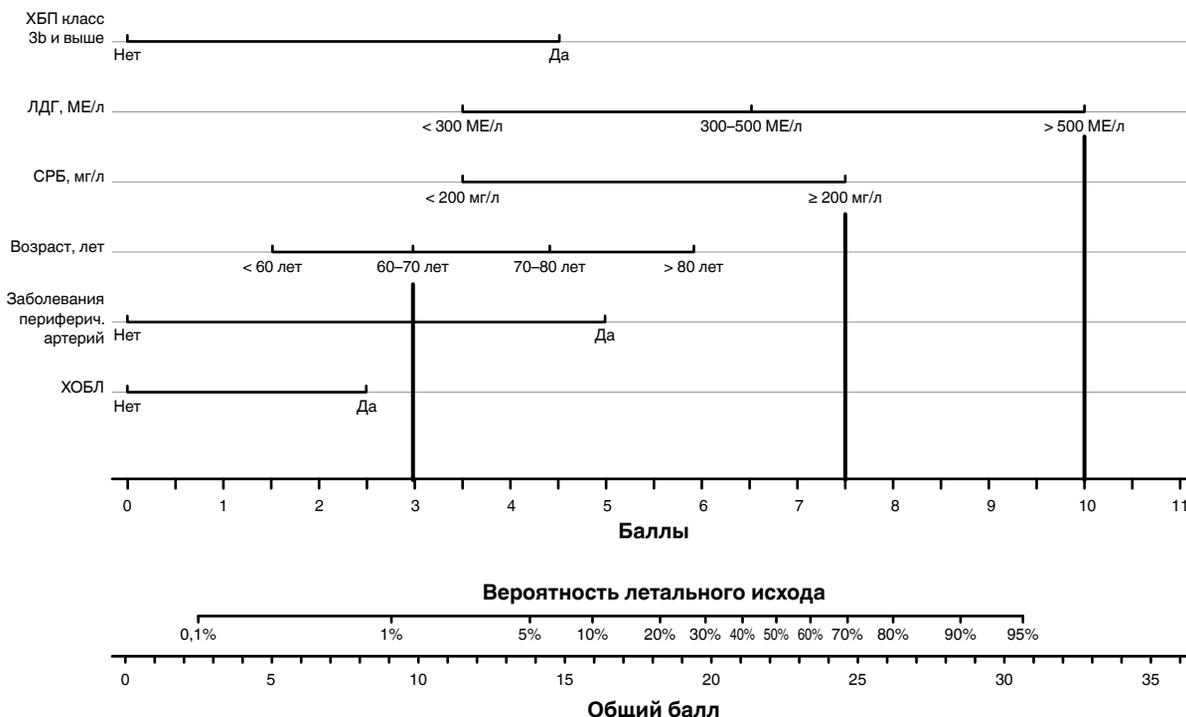


Рис. 2. Номограмма для прогнозирования летального исхода в течение 30 дней после госпитализации у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ.

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Fig. 3. Nomogram for predicting 30-day fatal outcome in ICU patients with COVID-19. Note: CKD – chronic kidney disease; LDH – lactate dehydrogenase; CRP – C-reactive protein; COPD – chronic obstructive pulmonary disease

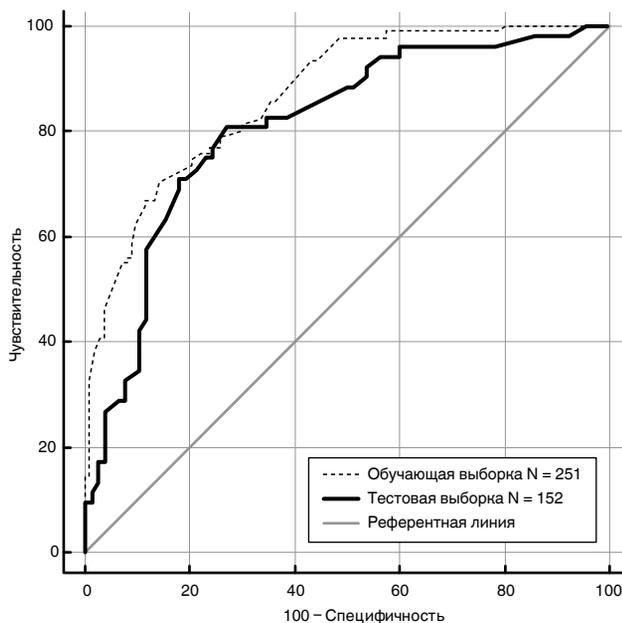


Рис. 3. ROC-кривые для прогностической номограммы в когорте обучения и валидации

Fig. 3. Curves of ROC analysis of the prognostic nomogram in the training and verification group

онных пациентов с COVID-19 в возрасте 60 лет и более, имеющих в анамнезе ХОБЛ, заболевания периферических артерий и ХБП 3b стадии и выше,

была более высокая вероятность госпитальной летальности. Сходные данные получены и в других исследованиях [15, 20]. Хорошо известно, что пожилой возраст определен как основной прогностический фактор развития тяжелого течения COVID-19 и госпитальной летальности из-за возрастных иммунных дисфункций [6, 31]. Кроме того, по данным многих авторов [12, 15, 16, 26], не только возраст, но и сопутствующие заболевания являются предикторами тяжести течения COVID-19 и госпитальной летальности, что совпадает с нашими результатами.

Результаты метаанализа 30 исследований ($n = 21\,309$) F. M. Reyes et al. показали, что пациенты с COVID-19 с ХОБЛ имели более высокий риск госпитальной летальности по сравнению с пациентами без ХОБЛ (OR 2,29; 95%-ный ДИ 1,79–2,93; $I^2\ 59,6\%$) [27].

В другом многоцентровом исследовании STOP COVID-19 ($n = 3\,480$) в период первой волны пандемии на базе клиник Сеченовского университета (Москва) предиктором риска развития госпитальной летальности пациентов с COVID-19, по данным многофакторного анализа, была ХБП (OR 2,99; 95%-ный ДИ 1,89–4,64, $p < 0,001$) [25].

Для проникновения в клетку вирус SARS-CoV-2 использует рецептор ангиотензинпревращающего фермента типа 2 (АПФ2), который экспрессируется не только в верхних и нижних дыхательных путях, но и в сердце, кишечнике, почках, хотя с меньшей

Таблица 3. Связь факторов риска, включенных в номограмму, с длительностью пребывания в ОРИТ и в стационаре
Table 3. The relationship of risk factors included in the nomogram with the length of stay in the ICU and in the hospital

Параметры		Время в стационаре	p-value	Время в ОРИТ	p-value
Возраст на момент госпитализации, лет	> 80	10 [6–16]	0,001*	4 [3–6]	0,009*
	71–80	12 [7–17]		5 [3–8]	
	60–70	14 [9–21]		6 [3–11]	
	< 60	14 [10–19]		5 [3–8]	
Хроническая обструктивная болезнь легких	Есть	13 [6–19]	0,511	5 [3–9]	0,332
	Нет	13 [9–19]		5 [3–8]	
Заболевания периферических артерий	Есть	13 [8–18]	< 0,001*	5 [3–8]	0,640
	Нет	16 [12–22]		5 [3–8]	
Хроническая болезнь почек, стадия	≥ 3b	10 [7–14]	< 0,001*	4 [3–8]	0,240
	1–3a	15 [10–20]		5 [3–8]	
С-реактивный белок, мг/л	≥ 200	14 [10–19]	0,408	6 [4–9]	0,016*
	< 200	13 [8–19]		4 [3–8]	
Лактатдегидрогеназа, МЕ/л	> 500	12 [8–18]	0,111	6 [3–9]	0,013*
	300–500	14 [9–20]		5 [3–9]	
	< 300	15 [11–18]		4 [3–6]	

Примечание: p-value – уровень значимости; * – результаты статистически значимые Me – медиана, [IQR] – межквартильный интервал

интенсивностью [19]. Результаты недавних исследований продемонстрировали повышенную экспрессию АПФ2 в эпителии бронхов и в легочной ткани у пациентов с ХОБЛ и в эпителии проксимальных канальцев почек у пациентов с ХБП по сравнению с группой контроля (пациенты, не имеющие в анамнезе данных заболеваний) [5, 8, 21]. Следует также принимать во внимание, что пациенты с ХОБЛ и ХБП имеют повышенную восприимчивость к вирусным инфекциям, возможно, из-за дисрегуляции иммунной системы [8, 21]. Следовательно, любое увеличение уровня АПФ2 у пациентов с ХОБЛ и ХБП, повышающее восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2, происходит на фоне сниженной защиты организма [19].

В ренин-ангиотензин-альдостероновой системе ангиотензин I, образовавшийся из ангиотензиногена под действием ренина, превращается в ангиотензин II при участии ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II запускает сосудосуживающие и провоспалительные эффекты через ангиотензиновые рецепторы. АПФ2 преобразует ангиотензин I в ангиотензин 1–9, который далее может быть преобразован с помощью АПФ в ангиотензин 1–7, который в свою очередь через рецептор Mas оказывает противовоспалительный эффект. Ангиотензин II может непосредственно активировать экспрессию воспалительных цитокинов макрофагального происхождения, таких как интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-23, ФНО- α , и образование активных форм кислорода, каждый из цитокинов способствует развитию и прогрессированию повреждения органов [4, 19, 21].

Связывание SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2 и проникновение вируса в клетку приводят к подавлению

экспрессии поверхностного АПФ2, беспрепятственному накоплению и активности ангиотензина II и возникновению провоспалительного каскада с увеличением нейтрофильной инфильтрации органов, продукции провоспалительных цитокинов, повышению проницаемости сосудов с повреждением органов-мишеней [7, 19, 30, 33].

Также в нашем исследовании многофакторный анализ показал, что исходные уровни лабораторных показателей при поступлении в ОРИТ ЛДГ 300 МЕ/л и более и СРБ 200 мг/л и более являются основными немодифицируемыми факторами – предикторами наступления неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Полученные результаты соотносятся с ранее опубликованными результатами исследований [20, 22].

Выявленная в данном исследовании связь между повышенным уровнем ЛДГ в крови на момент поступления в ОРИТ и госпитальной летальностью совпадает с результатами других исследований [17]. Высокий уровень ЛДГ может быть хорошим предиктором тяжести течения заболевания и летального исхода у пациентов с COVID-19 [17]. Увеличенная концентрация ЛДГ у пациентов данной категории, вероятно, является следствием гипоксии, что приводит к повышению регуляции гликолитического пути и множественному повреждению органов [18]. У пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 течение заболевания сопровождается каскадом патологических процессов, связанных с активацией системной воспалительной реакции, что проявляется в виде повышения содержания СРБ в плазме крови [18]. Проведенное исследование подтвердило, что исходный уровень СРБ у пациентов с COVID-19 имеет прямую корреляцию с риском

развития летального исхода у пациентов данной категории. Аналогичная связь обнаружена и в других исследованиях, где исходный повышенный уровень СРБ был выявлен у умерших пациентов [24] и являлся фактором риска прогрессирования заболевания у пациентов с COVID-19 [23].

Комплексный анализ исходных лабораторных параметров, данных клинического обследования и демографических факторов в течение нескольких минут – часов при поступлении в отделение реанимации подтверждает ценность этих факторов в оценке прогноза летального исхода у пациентов. Авторы разработали простой в использовании инструмент – номограмму для прогнозирования летального исхода у реанимационных пациентов с COVID-19, основанную на оценке возраста пациентов, сопутствующих заболеваний (ХОБЛ, ХБП 3b стадии и выше, заболевания периферических артерий), уровня СРБ и ЛДГ в сыворотке крови пациентов при поступлении в ОРИТ.

Принцип использования номограммы в данной работе: необходимо найти положение каждой переменной на соответствующей оси, провести перпендикуляр к оси абсцисс для определения количества баллов, затем добавить баллы от всех переменных, посчитать общее количество баллов и далее спроецировать общее количество баллов на линию вероятности летального исхода в ОРИТ, чтобы определить риски неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19, находящихся на лечении в ОРИТ. Использование модели проиллюстрировано на примере пациента 62 лет (3 балла) без коморбидной патологии, с СРБ 252 мг/л (7,5 балла) и ЛДГ 689 МЕ/л (10 баллов) при поступлении (вертикальные линии на рис. 2). Сумма баллов для этого пациента составила 20,5, что соответствует примерно 35% вероятности летального исхода в ОРИТ. При наличии суммы баллов свыше 22 правомерно делать заключение о высокой вероятности летального исхода в течение 30 дней после госпитализации.

Полученная регрессионная модель и ее решающее правило характеризовались высоким качеством прогноза. Более того, высокие значения прогностической ценности положительного результата, прогностической ценности отрицательного результата и прогностической точности представленной модели позволяют использовать результат прогноза для двусторонней интерпретации и выделять группы пациентов низкого и высокого рисков.

Несколько предыдущих исследований также показали клиническую значимость прогностических моделей оценки факторов риска развития неблагоприятного исхода (прогрессирование заболевания или летальный исход) у пациентов с COVID-19 [11, 16, 26, 34, 35] с целью оптимизации оказания медицинской помощи. Полученные в данном исследовании значения качества прогностической модели на двух выборках (обучающая выборка: $AUC = 0,868$ [0,814–0,912], $p < 0,001$, тестовая выборка: $AUC = 0,811$ [0,733–0,874], $p < 0,001$)

соответствуют отличной дискриминационной способности модели, а отсутствие значимых различий параметра AUC в когортах обучения и тестирования свидетельствует о ее устойчивости при проверке. Полученные результаты сопоставимы с ранее опубликованными данными. Так, например, В. Zhang et al. для построения своей номограммы с целью прогнозирования неблагоприятного исхода в течение 30 дней с момента госпитализации в стационар (потребность в ИВЛ, перевод в ОРИТ, развитие шока, полиорганной недостаточности или смерть) использовали 8 предикторов: возраст, ЛДГ, D-димер, АСТ, протромбиновое время, креатинин и глюкозу плазмы крови, КТ ОГК. Данная модель показала хорошую прогностическую значимость как в обучающей когорте ($AUC = 0,963$; 95%-ный ДИ 0,917–0,957, $p < 0,0001$, чувствительность 94,6%, специфичность 78,8%), так и в когорте внутренней валидации ($AUC = 0,877$; 95%-ный ДИ 0,825–0,918, $p < 0,0001$, чувствительность 85,7%, специфичность 72,7%) [34]. Однако недостатком существующих прогностических моделей [16, 26, 34, 35] является то, что они разработаны на пациентах в момент госпитализации в стационар, а не в ОРИТ, и не могут быть применимы для пациентов в критическом состоянии.

В данной работе отмечено, что чем старше пациенты с COVID-19, тем меньше времени они находятся в стационаре или в ОРИТ. Наличие в анамнезе заболеваний периферических артерий или ХБП 3b стадии и выше сопряжено с меньшим временем пребывания в стационаре. Возможно, это связано с тем, что с возрастом с большей вероятностью увеличивается количество сопутствующих заболеваний у пациентов на фоне пониженной функции иммунной системы в результате хронического воспаления, что ведет к повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям, развитию тяжелого течения заболевания и осложнениям. Полученные результаты соотносятся с ранее проведенными работами. В исследовании N. Shryane et al. продемонстрирована связь возраста с длительностью нахождения в ОРИТ. Так, среднее время пребывания пациентов в возрасте 75 лет и старше в отделении реанимации составило $10,7 \pm 1,0$ сут против $15,4 \pm 2,3$ сут в группе пациентов до 50 лет [29].

Увеличение исходного уровня СРБ в нашем исследовании показало положительную статистически значимую корреляцию с количеством дней в ОРИТ, то есть чем выше значение данного лабораторного параметра, тем дольше пациенты лечатся в условиях ОРИТ. Аналогичные данные получены в работе И. М. Устьянцевой и др., где пациенты с медианным значением возраста 69 лет (IQR: 65–72, $p = 0,05$) с более высоким уровнем СРБ больше времени находились в ОРИТ (при уровне СРБ $255,1 \pm 138,2$ мг/л ($p < 0,01$) в реанимации $Me = 17$ дней [IQR: 12–25] против при уровне СРБ $87,1 \pm 51,2$ мг/л – $Me = 3$ дня [IQR: 1–4], $p < 0,01$) [10].

Также авторами отмечено, что увеличение значения инициального ЛДГ связано с меньшей длительностью пребывания в стационаре и более длительной госпитализацией в ОРИТ. Этот результат объясняется тем фактом, что пациенты, которые имели исходный высокий уровень ЛДГ, были в более тяжелом состоянии на момент поступления в стационар и, соответственно, для продолжения лечения переводились в ОРИТ, что подтверждается данными одномерного анализа. Сходные результаты получены и в исследовании F. Zhou et al. В цитируемой работе сообщается о том, что пациенты с COVID-19, имеющие исходный уровень ЛДГ более 245 Ед/л (Me = 521,0 [IQR: 363,0–669,0] Ед/л, $p < 0,0001$), меньше времени находились в стационаре (Me = 7,5 [IQR: 5,0–11,0] дня против Me = 12,0 [IQR: 9,0–15,0], $p < 0,0001$) и дольше лечились в отделении реанимации (аналогично Me = 8,0 [IQR: 4,0–12,0] дня против Me = 7,0 [IQR: 2,0–9,0], $p = 0,41$) [35].

Представленное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, это одноцентровое и ретроспективное исследование, что приводит к известным ограничениям при оценке обоснованности выводов. Во-вторых, так как исследование включает пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ в

период первой волны пандемии COVID-19, то авторы столкнулись с распространенной проблемой на тот момент: трудности диагностики абсолютно нового заболевания и, соответственно, отсутствие стандартизированного подхода к объему выборки анализируемых лабораторных маркеров, что могло привести к неполной клинической характеристике пациентов.

Результаты исследования, по мнению авторов, могут иметь большое практическое значение в прогнозировании риска развития летального исхода у реанимационных пациентов с COVID-19.

Заключение

Данная номограмма обладает хорошими прогностическими способностями относительно возникновения летального исхода в течение 30 дней после госпитализации у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ.

Результаты исследования могут иметь большое практическое значение при формировании групп низкого и высокого риска летального исхода у реанимационных пациентов с COVID-19. Разработанную модель можно использовать для разработки стратегий ведения пациентов с данным заболеванием.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багненко С. Ф., Полушин Ю. С., Шлык И. В. и др. Опыт работы ПСПбГМУ им. И. П. Павлова по оказанию помощи больным с новой коронавирусной инфекцией: первые итоги и уроки // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 7–16. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-7-16>.
2. Белобородова Н. В., Зуев Е. В., Замятин М. Н. и др. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы // Общая реаниматология. – 2020. – № 16 (6). – С. 65–90. doi: 110.15360/1813-9779-2020-4-0-1.
3. Волчков В. А., Пушкин А. С., Рукавишников С. А. и др. Критические значения лабораторных показателей в формировании исхода у пациентов с COVID-19 // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 5. – С. 23–28. doi: 10.17116/anaesthesiology202105123.
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 6 (28.04.2020) / Утв. Минздравом РФ. [Электронный ресурс]. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (дата обращения 01.11.2021).
5. Выхристенко Л. Р., Шастливленко А. И., Бондарева Л. И. и др. Поражение почек при инфекции COVID-19 // Вестник ВГМУ. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 7–23. doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.1.7>.
6. Глыбочко П. В., Фомин В. В., Моисеев С. В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – № 29 (3). – С. 25–36. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
7. Конради А. О., Недошивин А. О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 3861. doi:10.15829/1560-4071-2020-3861.
8. Овсянников Е. С., Авдеев С. Н., Будневский А. В. и др. COVID-19 и хроническая обструктивная болезнь легких: известное о неизвестном //

REFERENCES

1. Bagnenko S.F., Polushin Yu.S., Shlyk I.V. et al. The Pavlov University experience in medical assistance for patients with the novel coronavirus infection: first results and lessons. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 7–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-2-7-16>.
2. Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N. et al. Causal therapy of COVID-19: critical review and prospects. *Obshchaya Reanimatologiya*, 2020, no. 16 (6), pp. 65–90. (In Russ.) doi: 110.15360/1813-9779-2020-4-0-1.
3. Volchkov V.A., Pushkin A.S., Rukavishnikova S.A. et al. Critical values of laboratory tests in outcomes of patients with COVID-19. *Anesteziologya i Reanimatologiya*, 2021, no. 5, pp. 23–28. (In Russ.) doi: 10.17116/anaesthesiology202105123.
4. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19) Versiya 6*. [Provisional guidelines on prevention, diagnostics and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19). Version 6]. (28.04.2020) Approved by the Russian MoH. (Epub.), Available: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (Accessed 01.11.2021).
5. Vykhristenko L.R., Shastlivenko A.I., Bondareva L.I. et al. Kidney injury in COVID-19. *Vestnik VGMU*, 2021, vol. 20, no. 1, pp. 7–23. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.1.7>.
6. Glybochko P.V., Fomin V.V., Moiseev S.V. et al. Outcomes in patients with severe COVID-19 admitted for respiratory support to intensive care units. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya*, 2020, no. 29 (3), pp. 25–36. (In Russ.) doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
7. Konradi A.O., Nedoshivin A.O. Angiotensin II and COVID-19. Secrets of interactions. *Rossiyskiy Kardiologicheskii Zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 4, pp. 3861. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3861.
8. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevskiy A.V. et al. COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease: what is known about the unknown. *Tuberculosis*

- Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 6-15. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15.
9. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г. и др. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19 // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 20-28. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28>.
 10. Устьянцева И. М., Зинченко М. А., Гусельникова Ю. А. и др. SARS-CoV-2. Маркеры воспаления // *Политравма*. – 2020. – № 4. – С. 35-43. doi: 10.24411/1819-1495-2020-10044.
 11. Bakin E. A., Stanevich O. V., Chmelevsky M. P. et al. A novel approach for COVID-19 patient condition tracking: from instant prediction to regular monitoring // *Front. Med.*, 07 December 2021 <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.744652>.
 12. Cai L., Zhou X., Wang M. et al. Predictive Nomogram for severe COVID-19 and identification of mortality-related immune features // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 177-184.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.043.
 13. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chronic. Dis.* – 1987. – Vol. 40, № 5. – P. 373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 14. DeLong E. R., DeLong D. M., Clarke-Pearson D. L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach // *Biometrics*. – 1988. – Vol. 44, № 3. – P. 837-845. [Электронный ресурс]. URL:<https://www.jstor.org/stable/2531595> (дата обращения 01.11.2021).
 15. Fang X., Li S., Yu H. et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Aging*. – 2020. – Vol. 12, № 13. – P. 12493-12503. doi: 10.18632/aging.103579.
 16. Fang X., Li X., Bian Y. et al. Radiomics nomogram for the prediction of 2019 novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2 // *Eur. Radiol.* – 2020. – № 30. – P. 6888-6901. doi: 10.1007/s00330-020-07032-z.
 17. Han Y., Zhang H., Mu S. et al. Lactate dehydrogenase, a risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study // *Aging*. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 11245-11258. doi: 10.1101/2020.03.24.20040162.
 18. Henry B. M., de Oliveira M. H. S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 58, № 7. – P. 1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
 19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*. – 2020. – № 181. – P. 271-280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
 20. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. – 2020. – Vol. 10223, № 395. – P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 21. Imig J. D., Ryan M. J. Immune and inflammatory role in renal disease // *Compr. Physiol.* – 2013. – № 3. – P. 957-976. doi: 10.1002/cphy.c120028.
 22. Izcovich A., Ragusa M. A., Tortosa F. et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 11. – P. e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
 23. Liu W., Tao Z. W., Lei W. et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease // *Chin. Med. J.* – 2020. – Vol. 133, № 9. – P. 1032-1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
 24. Malik P., Patel U., Mehta D. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis // *BMJ Evid. Based Med.* – 2021. – Vol. 26, № 3. – P. 107-108. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.
 25. Munblit D., Nekliudov N. P., Bugaeva O. et al. Stop COVID Cohort: An Observational Study of 3480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 73, № 1. – P. 1-11. doi: 10.1093/cid/ciaa1535.
 26. Nguyen Y., Corre F., Honsel V. et al. A nomogram to predict the risk of unfavourable outcome in COVID-19: a retrospective cohort of 279 hospitalized patients in Paris area // *Ann. Med.* – 2020. – Vol. 52, № 7. – P. 367-375. doi: 10.1080/07853890.2020.1803499.
 27. Reyes F. M., Hache-Marliere M., Karamanis D. et al. Assessment of the association of COPD and asthma with in-hospital mortality in patients with COVID-19. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis // *J. Clin. Med.* – 2021. – № 10. – P. 2087. doi: 10.3390/jcm10102087.
 28. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2 2020. Available from: [Электронный ресурс]. URL:<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2> (дата обращения 2021-06-01).
 - and *Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 6-15. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-6-15.
 9. Polushin Yu.S., Shlyk I.V., Gavrilova E.G. et al. The role of ferritin in assessing COVID-19 severity. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, vol. 18, no. 4, pp. 20-28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-20-28>.
 10. Ustyantseva I.M., Zinchenko M.A., Guselnikova Yu.A. et al. SARS-CoV-2. Inflammation markers. *Politravma*, 2020, no. 4, pp. 35-43. (In Russ.) doi: 10.24411/1819-1495-2020-10044.
 11. Bakin E.A., Stanevich O.V., Chmelevsky M.P. et al. A novel approach for COVID-19 patient condition tracking: from instant prediction to regular monitoring. *Front. Med.*, 07 December 2021. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.744652>.
 12. Cai L., Zhou X., Wang M. et al. Predictive Nomogram for severe COVID-19 and identification of mortality-related immune features. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 177-184.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.043.
 13. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.*, 1987, vol. 40, no. 5, pp. 373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
 14. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 1988, vol. 44, no. 3, pp. 837-845. (Epub.), Available: <https://www.jstor.org/stable/2531595> (Accessed 01.11.2021).
 15. Fang X., Li S., Yu H. et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*, 2020, vol. 12, no. 13, pp. 12493-12503. doi: 10.18632/aging.103579.
 16. Fang X., Li X., Bian Y. et al. Radiomics nomogram for the prediction of 2019 novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Eur. Radiol.*, 2020, no. 30, pp. 6888-6901. doi: 10.1007/s00330-020-07032-z.
 17. Han Y., Zhang H., Mu S. et al. Lactate dehydrogenase, a risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging*, 2020, vol. 12, no. 12, pp. 11245-11258. doi: 10.1101/2020.03.24.20040162.
 18. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S. et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, vol. 58, no. 7, pp. 1021-1028. doi: 10.1515/cclm-2020-0369.
 19. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, no. 181, pp. 271-280. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
 20. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, vol. 10223, no. 395, pp. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
 21. Imig J.D., Ryan M.J. Immune and inflammatory role in renal disease. *Compr. Physiol.*, 2013, no. 3, pp. 957-976. doi: 10.1002/cphy.c120028.
 22. Izcovich A., Ragusa M.A., Tortosa F. et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 11, pp. e0241955. doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
 23. Liu W., Tao Z. W., Lei W. et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin. Med. J.*, 2020, vol. 133, no. 9, pp. 1032-1038. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775.
 24. Malik P., Patel U., Mehta D. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid. Based Med.*, 2021, vol. 26, no. 3, pp. 107-108. doi: 10.1136/bmjebm-2020-111536.
 25. Munblit D., Nekliudov N.P., Bugaeva O. et al. Stop COVID Cohort: An Observational Study of 3480 Patients Admitted to the Sechenov University Hospital Network in Moscow City for Suspected Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 73, no. 1, pp. 1-11. doi: 10.1093/cid/ciaa1535.
 26. Nguyen Y., Corre F., Honsel V. et al. A nomogram to predict the risk of unfavourable outcome in COVID-19: a retrospective cohort of 279 hospitalized patients in Paris area. *Ann. Med.*, 2020, vol. 52, no. 7, pp. 367-375. doi: 10.1080/07853890.2020.1803499.
 27. Reyes F.M., Hache-Marliere M., Karamanis D. et al. Assessment of the association of COPD and asthma with in-hospital mortality in patients with COVID-19. A systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *J. Clin. Med.*, 2021, no. 10, pp. 2087. doi: 10.3390/jcm10102087.
 28. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2.2020, Available from: (Epub.), Available: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2> (Accessed 01.06.2021).

29. Shryane N., Pampaka M., Aparicio-Castro A. et al. Length of stay in ICU of COVID-19 patients in England, March – May 2020 // *Int. J. Popul. Data Sci.* – 2021. – Vol. 5, № 4. – P. 1411. doi: 10.23889/ijpds.v5i4.1411.
30. Sodhi C. P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y. et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2018. – Vol. 314, № 1. – P. L17–L31. doi: 10.1152/ajplung.00498.2016.
31. Wang K., Zuo P., Liu Y. et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – № 71. – P. 2079–2088. doi: 10.1093/cid/ciaa538.
32. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report-40. [Электронный ресурс] URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf>. (дата обращения 01.11.2021).
33. Xu Z., Li W., Han J. et al. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2) // *Sci. Rep.* – 2017. – № 7. – P. 44911. doi: 10.1038/srep44911.
34. Zhang B., Liu Q., Zhang X. et al. Clinical utility of a nomogram for predicting 30-days poor outcome in hospitalized patients with COVID-19: multicenter external validation and decision curve analysis // *Front Med. (Lausanne)*. – 2020. – № 7. – P. 590460. doi: 10.3389/fmed.2020.590460.
35. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.* – 2020. – Vol. 10229, № 395. – P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
36. Zlotnik A., Abaira V. A general-purpose nomogram generator for predictive logistic regression models // *Stata J.* – 2015. – Vol. 15, № 2. – P. 537–546. doi:10.1177/1536867X1501500212.
29. Shryane N., Pampaka M., Aparicio-Castro A. et al. Length of stay in ICU of COVID-19 patients in England, March – May 2020. *Int. J. Popul. Data Sci.*, 2021, vol. 5, no. 4, pp. 1411. doi: 10.23889/ijpds.v5i4.1411.
30. Sodhi C. P., Wohlford-Lenane C., Yamaguchi Y. et al. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2018, vol. 314, no. 1, pp. L17–L31. doi: 10.1152/ajplung.00498.2016.
31. Wang K., Zuo P., Liu Y. et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, no. 71, pp. 2079–2088. doi: 10.1093/cid/ciaa538.
32. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV): situation report-40. Available: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200229-sitrep-40-covid-19.pdf>. (Accessed 01.11.2021).
33. Xu Z., Li W., Han J. et al. Angiotensin II induces kidney inflammatory injury and fibrosis through binding to myeloid differentiation protein-2 (MD2). *Sci. Rep.*, 2017, no. 7, pp. 44911. doi: 10.1038/srep44911.
34. Zhang B., Liu Q., Zhang X. et al. Clinical utility of a nomogram for predicting 30-days poor outcome in hospitalized patients with COVID-19: multicenter external validation and decision curve analysis. *Front Med. (Lausanne)*, 2020, no. 7, pp. 590460. doi: 10.3389/fmed.2020.590460.
35. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 10229, no. 395, pp. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
36. Zlotnik A., Abaira V. A general-purpose nomogram generator for predictive logistic regression models. *Stata J.*, 2015, vol. 15, no. 2, pp. 537–546. doi:10.1177/1536867X1501500212.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии,
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2.

Кузовлев Артем Николаевич

доктор медицинских наук, заместитель
директора – руководитель, заведующий кафедрой
анестезиологии-реаниматологии Института высшего
и дополнительного профессионального образования.
E-mail: artem_kuzovlev@fnkcr.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Ермохина Любовь Вячеславовна

аспирантка кафедры анестезиологии и реаниматологии
Института высшего и дополнительного
профессионального образования.
E-mail: ermokhina_92@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0891-4937>

Берикашвили Леван Бондоевич

научный сотрудник лаборатории клинической
патофизиологии критических состояний.
E-mail: levan.berikashvili@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

Ядгаров Михаил Яковлевич

младший научный сотрудник лаборатории
органопroteкции при критических состояниях.
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

V.A. Negovskiy National Research Institute
of General Reanimatology,
Federal Research Clinical Center
of Reanimatology and Rehabilitation,
25, Build. 2, Petrovka St., Moscow, 107031.

Artem N. Kuzovlev

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director,
Head of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care of the Institute of Higher Education
and Post Graduate Training.
Email: artem_kuzovlev@fnkcr.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Lyubov V. Ermokhina

Post Graduate Student of the Department of Anesthesiology
and Intensive Care of the Institute of Higher Education and
Post Graduate Training.
Email: ermokhina_92@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0891-4937>

Levan B. Berikashvili

Researcher of Laboratory of Clinical Pathophysiology
of Critical States.
Email: levan.berikashvili@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9267-3664>

Mikhail Ya. Yadgarov

Junior Researcher of Laboratory
of Organ Protection in Critical States.
Email: mikhail.yadgarov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Каданцева Кристина Кирилловна

научный сотрудник лаборатории органопroteкции
при критических состояниях.
E-mail: kristina161093@gmail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>

Лихванцев Валерий Владимирович

доктор медицинских наук, заместитель руководителя.
E-mail: lik0704@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В. П. Демикова
Департамента здравоохранения Москвы»,
109263, Москва, ул. Шкулева, 4.

Мельникова Наталья Сергеевна

врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующая
2-м отделением реанимации и интенсивной терапии.
E-mail: doc.nata@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6671-8467>

Чаус Николай Иванович

кандидат медицинских наук,
заместитель главного врача по анестезиологии
и реаниматологии.
E-mail: nikchaus@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5891-3417>

Переходов Сергей Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ, главный врач.
E-mail: s.perekhodov@bk7ru
<https://orcid.org/0000-0002-6276-2305>

Серкова Татьяна Сергеевна

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
студентка.
119146, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.
E-mail: serkovatane@yandex.ru

Kristina K. Kadantseva

Researcher of the Laboratory
of Organ Protection in Critical States.
Email: kristina161093@gmail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6593-8580>

Valeriy V. Likhvantsev

Doctor of Medical Sciences, Deputy Head.
Email: lik0704@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-5442-6950>

V.P. Demikhov City Clinical Hospital,
Moscow Health Department,
4, Shkuleva St., Moscow, 109263.

Natalya S. Melnikova

Anesthesiologist and Emergency Physician of Anesthesiology
and Intensive Care Department no. 2.
Email: doc.nata@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6671-8467>

Nikolay I. Chaus

Candidate of Medical Sciences,
Deputy Chief Physician
in Anesthesiology and Intensive Care.
Email: nikchaus@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5891-3417>

Sergey N. Perekhodov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Honored Doctor of Russia, Chief Physician.
Email: s.perekhodov@bk7ru
<https://orcid.org/0000-0002-6276-2305>

Tatiana S. Serkova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Student.
2, Bd. 4, Bolshaya Pirogovskaya St.,
Moscow, 119146.
Email: serkovatane@yandex.ru