

Биомаркеры клинической и рентгенологической тяжести новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и их ассоциация с тяжелым вариантом ее течения

Карнаушкина М.А.^{1,4}, Тополянская С.В.¹, Антонова Е.В.², Мацюк Н.В.², Васильева И.С.¹, Струтынская А.Д.³, Тюрин И.Е.³

¹ *Первый Московский государственный медицинский университет (МГМУ) имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)*

Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

² *Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы*

Россия, 129336, г. Москва, ул. Стартовая, 4

³ *Российская академия непрерывного профессионального образования*

Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁴ *Российский университет дружбы народов*

Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

РЕЗЮМЕ

Цель. Установление биомаркеров клинической, рентгенологической и лабораторной тяжести инфекции COVID-19 и выявление их взаимосвязи.

Материалы и методы. Выполнено ретроспективное исследование, в которое включены 155 пациентов, проходивших лечение в Госпитале для ветеранов войн № 3 с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2» с 6 апреля по 10 июня 2020 г. Пациентам выполнено клинико-лабораторное обследование. Проведен межгрупповой статистический анализ клинико-лабораторных показателей в зависимости от критериев клинической тяжести и выраженности рентгенологических признаков патологии органов грудной клетки по данным компьютерной томографии (КТ).

Результаты. У больных с легким течением COVID-19 отмечался более низкий уровень лейкоцитов, мочевины, креатинина, билирубина и аспартатдегидрогеназы (АсАТ) по сравнению с соответствующим уровнем показателей у пациентов с крайне тяжелым течением заболевания. Выявлен более низкий уровень кальция в периферической крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19 и повышение в этой группе уровня глюкозы крови. Пациенты из группы КТ1, как и больные с клинически легким течением новой коронавирусной инфекции, имели достоверно более низкое содержание нейтрофилов, мочевины, креатинина, АсАТ и глюкозы крови и более высокий уровень кальция крови в сравнении с пациентами с различными КТ-паттернами. В группе пациентов с летальным исходом значимо чаще выявлялись сердечно-сосудистые заболевания по сравнению с выписанными больными.

Заключение. Установлено наличие ряда биомаркеров, характеризующих тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Однако выявленные различия в лабораторных маркерах клинической и рентгенологической тяжести заболевания не позволяют в настоящий момент дать однозначный ответ на вопрос о характере взаимосвязи между клинической тяжестью течения, КТ-картиной и лабораторными показателями тяжести COVID-19.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, лимфоциты, D-димер, глюкоза, кальций, компьютерная томография, клиническая тяжесть.

✉ *Васильева Ирина Сергеевна, e-mail: emmans@rambler.ru.*

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие. Исследование одобрено Первым МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 19-20 от 02.07.2020).

Для цитирования: Карнаушкина М.А., Тополянская С.В., Антонова Е.В., Мацюк Н.В., Васильева И.С., Струтынская А.Д., Тюрин И.Е. Биомаркеры клинической и рентгенологической тяжести новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и их ассоциация с тяжелым вариантом ее течения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (1): 50–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-50-58>.

Biomarkers of clinical and radiological severity of a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus, and their association with a severe variant of its course

Karnaushkina M.A.^{1,4}, Topolyanskaya S.V.¹, Antonova E.V.², Matsyuk N.V.², Vasilyeva I.S.¹, Strutynskaya A.D.³, Tyurin I.E.³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8/2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

² Hospital for War Veterans No. 3 of the Moscow City Health Department
4, Startovaya Str., Moscow, 129336, Russian Federation

³ Russian Academy of Continuing Professional Education
2/1, build. 1, BARRIKADNAYA Str., Moscow, 125993, Russian Federation

⁴ Peoples' Friendship University of Russia
6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 1117198, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To establish biomarkers for clinical, radiological, and laboratory severity of COVID-19 infection and to identify their relationships.

Materials and methods. A retrospective study was carried out which included 155 patients undergoing treatment at the Hospital for War Veterans No. 3 with a confirmed diagnosis of novel coronavirus infection caused by nCoV from April 6 to June 10, 2020. All patients underwent clinical and laboratory examination. An intergroup statistical analysis of clinical and laboratory parameters was carried out depending on the criteria of clinical severity and severity of radiological signs of chest organ pathology according to computed tomography (CT).

Results. Patients with mild COVID-19 showed a lower level of leukocytes, urea, creatinine, bilirubin, and aspartate dehydrogenase (AsAT), as opposed to the corresponding levels in patients with extremely severe course of the disease. A lower level of calcium in the peripheral blood was found in patients with severe COVID-19, along with an increase in blood glucose.

Patients from the CT1 group as well as patients with a clinically mild course of the novel coronavirus infection had significantly lower levels of neutrophils, urea, creatinine, AsAT, and blood glucose and a higher level of blood calcium in comparison with patients with various CT patterns. In the group of patients with a fatal outcome, cardiovascular diseases were significantly more often detected, as opposed to the discharged patients.

Conclusion. A number of biomarkers characterizing the severity of the novel coronavirus infection caused by the SARS-CoV-2 virus have been identified. However, the revealed differences in the laboratory markers of the clinical and radiological severity of the disease do not currently allow to give a clear answer about the nature of the relationship between the clinical severity of the disease, CT findings, and laboratory indicators of COVID-19 severity.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, lymphocytes, D-dimer, glucose, calcium, CT scan, clinical severity.

Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflict of interest related to the publication of this manuscript.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. Every participant of the study signed an informed consent. The study was approved by the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Protocol No. 19-20 of 02.07.2020).

For citation: Karnauzhkina M.A., Topolyanskaya S.V., Antonova E.V., Matsyuk N.V., Vasilyeva I.S., Strutynskaya A.D., Tyurin I.E. Biomarkers of clinical and radiological severity of a new coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 virus, and their association with a severe variant of its course. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (1): 50–58. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-1-50-58>.

ВВЕДЕНИЕ

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, который преимущественно поражает дыхательные пути [1]. У некоторых пациентов патологическое воздействие SARS-CoV-2 приводит к формированию гиперергического иммунного ответа [2]. Это влечет за собой массивное повреждение легочной паренхимы, полиорганной недостаточности с развитием клинической картины септического шока и «цитокинового шторма» [3–5]. Кроме того, поражение сердца, печени, поджелудочной железы, почек обуславливается развитием виремии у пациентов с тяжелым течением заболевания [5–7].

По данным различных исследований, тяжесть клинического состояния наиболее значимо коррелирует с наличием лимфопении, повышенного уровня нейтрофилов, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, интерлейкинов (ИЛ) 1 и 6, нарастанием концентрации D-димера с развитием внутрисосудистой гиперкоагуляции [6–10]. В последнее время опубликовано несколько работ, демонстрирующих связь гипокальциемии и гипергликемии с тяжелым течением заболевания [3–8].

Летальность при полиорганном вирусном поражении и гиперактивации иммунной системы крайне высока. В настоящее время смертность от новой коронавирусной инфекции составляет 3–10% [1, 2, 11–13]. Несмотря на большое количество опубликованных исследований, посвященных изучению маркеров тяжелого и крайне тяжелого течения COVID, достоверных ранних клинических и рентгенологических предикторов подобного фатального течения заболевания недостаточно. Кроме того, в ряде случаев наблюдается клиничко-рентгенологическая диссоциация, когда объем поражения, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), не соответствует полученным объектив-

ным клиническим данным. В связи с чем среди приоритетных направлений клинических исследований стоит изучение особенностей клинического течения инфекции у пациентов с тяжелыми и крайне тяжелыми формами заболевания и поиск ранних биологических маркеров подобного неблагоприятного развития событий.

Цель исследования – установление биомаркеров клинической, рентгенологической и лабораторной тяжести инфекции COVID-19 и анализ их взаимосвязи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено ретроспективное поперечное исследование, в которое методом простого случайного отбора были включены 155 пациентов, в том числе 82 (52,9%) мужчины и 73 (47,1%) женщины, проходивших лечение в Госпитале для ветеранов войн № 3 с подтвержденным диагнозом «новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2» с 6 апреля по 10 июня 2020 г. Средний возраст пациентов составил 64,0 (59,5–81,0) года.

Диагноз новой коронавирусной инфекции был подтвержден положительной полимеразной цепной реакцией, проведенной при поступлении пациентов в стационар, и наличием характерной рентгенологической картины на КТ ОГК.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013), Национальным стандартом РФ по надлежащей клинической практике, а также с другими соответствующими этическими стандартами и одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол № 19-20 от 02.07.2020).

При поступлении в стационар всем пациентам, включенным в исследование, проводилось клиничко-лабораторное обследование, включавшее сбор анамнестических данных, физикальное обследова-

ние, клинический и биохимический анализы крови, исследование электролитов крови и коагулограмму, компьютерную томографию органов грудной клетки при поступлении и в динамике. КТ ОГК проводилась на томографах Toshiba Aquilion One 160 (Япония) и Toshiba SXL 64 (Япония). Лечение пациентов осуществлялось согласно методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1]. Все пациенты были старше 18 лет, не имели психических заболеваний, не страдали алкоголизмом и наркоманией и подписали информированное согласие.

Для достижения поставленной цели нами проведен межгрупповой статистический анализ клинико-лабораторных показателей в зависимости от критериев клинической тяжести, а также тяжести заболевания по данным КТ. В качестве клинических критериев тяжести течения COVID-19 использовали критерии, указанные в методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1]. В качестве КТ-критериев тяжести течения использовали рентгенологические критерии диагностики воспалительных изменений органов грудной клетки при COVID-19 [2].

Для статистической обработки данных анамнеза и клинико-функциональных показателей использовали пакет программ Statistica 10.0. Для оценки различия средних значений в попарно несвязанных выборках – *U*-критерий Манна – Уитни, множественного сравнения – непараметрический ранговый критерий Краскела – Уоллиса. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) величин, количественные – в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Статистически значимой считали разницу значений при $p < 0,05$. Для анализа зависимости проведены корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена и однофакторный регрессионный анализ. Корреляционная связь оценивалась как сильная, если коэффициент корреляции составлял от $\pm 0,7$ до ± 1 ; средняя: от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$; слабая: от 0 до $\pm 0,299$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что пациенты с легкой степенью тяжести заболевания имели достоверно более низкий уровень нейтрофилов в периферической крови в сравнении с пациентами с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов при поступлении в стационар в зависимости от тяжести течения COVID-19, $M \pm SD$

Показатель	Клиническая тяжесть 1	Клиническая тяжесть 2	Клиническая тяжесть 3	Клиническая тяжесть 4	p^*
Лейкоциты	$6,35 \pm 3,6$	$7,67 \pm 3,9$	$8,52 \pm 4,7$	$9,47 \pm 4,8$	0,007
Нейтрофилы	$4,46 \pm 3,2$	$5,55 \pm 3,7$	$6,90 \pm 4,5$	$8,10 \pm 4,8$	0,02
Общий белок	$65,3 \pm 6,8$	$64,3 \pm 5,2$	$63,2 \pm 5,1$	$58,4 \pm 4,6$	0,02
Альбумин	$36,4 \pm 4,1$	$33,9 \pm 5,6$	$32,6 \pm 5,4$	$29,1 \pm 2,6$	0,001
Мочевина	$7,3 \pm 2,4$	$6,9 \pm 2,2$	$10,7 \pm 3,8$	$15,3 \pm 4,1$	0,002
Креатинин	$126,5 \pm 31,2$	$114,8 \pm 30,1$	$116,5 \pm 29,6$	$176,1 \pm 32,6$	0,005
Билирубин	$13,5 \pm 4,1$	$11,3 \pm 3,9$	$13,4 \pm 3,6$	$21,9 \pm 5,2$	0,007
АсАТ	$59,2 \pm 26,2$	$51,9 \pm 23,3$	$91,0 \pm 59,3$	$102,8 \pm 65,5$	0,01
Кальций	$0,98 \pm 0,35$	$0,93 \pm 0,24$	$0,85 \pm 0,29$	$0,49 \pm 0,16$	0,002
Глюкоза	$6,99 \pm 2,7$	$7,46 \pm 2,8$	$8,28 \pm 3,2$	$11,9 \pm 3,8$	0,02

* тест Краскела – Уоллиса (здесь и в табл. 2).

У пациентов с легким течением выявлены статистически значимые различия ряда лабораторных показателей в сравнении с группой больных с крайне тяжелым течением заболевания. Так, у больных с легким течением COVID-19 отмечался более низкий уровень лейкоцитов, мочевины, креатинина, билирубина и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сравнении с группой пациентов с крайне тяжелым течением.

Кроме того, у пациентов с более легким течением новой коронавирусной инфекции зарегистрированы статистически значимо более высокие показатели уровня альбумина в крови по сравнению с больными с более тяжелым.

При проведении межгруппового сравнения отмечен факт достоверно более низкого уровня кальция в периферической крови у пациентов с тяжелым

течением COVID-19 и повышение в этой группе концентрации глюкозы крови (см. табл. 1). Мы не получили данных о достоверном различии в уровне других электролитов (натрий, калий, хлор, железо) между группами пациентов с различной клинической степенью тяжести заболевания.

С целью выявления различий клинико-лабораторных показателей у пациентов, стратифицированных в соответствии с критериями тяжести COVID-19 по данным КТ, был проведен межгрупповой сравнительный анализ (табл. 2).

Исходя из представленных в табл. 2 данных, пациенты из группы КТ1, как и больные с клинически легким течением новой коронавирусной инфекции, имели достоверно более низкое содержание ней-

трофилов, мочевины, креатинина, АсАТ и глюкозы крови и более высокий уровень кальция крови в сравнении с пациентами с различными КТ-паттернами. Установлены также и дополнительные лабораторные маркеры, по которым различались пациенты в данных группах и не различались больные с разной клинической степенью тяжести заболевания. Этими маркерами оказались показатели содержания лимфоцитов, эозинофилов, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), D-димера и СРБ. Из представленных в табл. 2 данных видно, что пациенты из группы с менее выраженными изменениями в легочной ткани имели более высокий уровень лимфоцитов в периферической крови и более низкие уровни ЛДГ, D-димера и СРБ.

Таблица 2

Сравнительный анализ лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар в зависимости от степени изменений, выявленных при КТ ОГК (КТ0–КТ4), $M \pm SD$					
Показатель	КТ1	КТ2	КТ3	КТ4	p^*
Нейтрофилы	4,78 ± 3,3	5,98 ± 3,7	5,73 ± 3,6	7,46 ± 3,9	0,01
Лимфоциты	1,66 ± 0,62	1,18 ± 0,71	1,29 ± 0,9	0,94 ± 0,32	0,001
Альбумин	36,9 ± 4,6	33,3 ± 3,7	33,6 ± 5,2	30,4 ± 2,8	0,001
Мочевина	6,3 ± 5,2	8,1 ± 3,6	8,5 ± 4,7	12,1 ± 8,3	0,001
Креатинин	123,4 ± 78,1	130,3 ± 65,4	103,5 ± 56,9	152,1 ± 90,0	0,01
АсАТ	43,6 ± 12,5	62,3 ± 24,9	75,2 ± 28,7	77,1 ± 30,8	0,02
ЛДГ	563,4 ± 102,5	826,2 ± 259,4	866,9 ± 234,9	1 103,0 ± 522,4	0,003
Кальций	1,06 ± 0,46	0,94 ± 0,21	0,84 ± 0,32	0,703 ± 0,18	0,01
Глюкоза	6,49 ± 2,3	7,41 ± 2,7	8,12 ± 2,5	10,0 ± 4,2	0,001
D-димер	583,2 ± 132,4	1 780,9 ± 1 446,9	1 663,6 ± 1 165,4	1 750,3 ± 1 240,8	0,001
C-реактивный белок	48,4 ± 23,7	125,8 ± 82,2	127,4 ± 73,5	171,0 ± 90,4	0,001

На следующем этапе исследования у пациентов с отрицательной динамикой на КТ ОГК проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей, полученных при поступлении в стационар, в зависимости от исходов заболевания (выписка/смерть). Из 104 пациентов с отрицательной КТ-динамикой, исход заболевания был летальным у 82 пациентов. При поступлении состояние умерших впоследствии пациентов было расценено как тяжелое у 61 (73,8%) больного, как крайне тяжелое – у 21 (26,2%). Однако КТ-картина при поступлении у них же распределилась следующим образом: КТ2 выявлена у 19 (23%), КТ3 – у 44 (54%) и КТ4 – у 19 (23%) пациентов. При проведении попарного сравнения (тест Манна – Уитни) выявлены значимые различия уровня лимфоцитов, эозинофилов, ЛДГ, D-димера и СРБ между группами КТ2 и КТ3, КТ4 ($p < 0,01$). Однако мы выявили лишь незначительные различия по клинико-лабораторным показателям (уровень лимфоцитов и мочевины) между пациентами с КТ-паттернами 3 и 4 ($p < 0,05$).

Нами также получены данные, указывающие на то, что при выписке из стационара часть пациентов (15 (9,6%) человек) при характере поражения легочной ткани КТ3 и КТ4 имела легкую клиническую степень тяжести заболевания и (или) клинико-лабораторные данные не имели отклонений от нормы.

Для выявления причин и маркеров отрицательной динамики заболевания была выделена группа пациентов с летальным исходом. Данная группа пациентов была выделена и в связи с тем, что у них проведено патологоанатомическое исследование, по результатам которого можно было с полной уверенностью говорить о наличии тех или иных осложнений COVID-19 и причинах летального исхода. При анализе данных патологоанатомического исследования было установлено, что у 80 (97,5%) умерших пациентов осложнением заболевания был острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Тромбоэмболия легочной артерии выявлена у 8 (9,8%), сепсис – у 2 (2,4%), ишемический инсульт – также у 2 (2,4%) пациентов. Прижизненные микробиологические исследова-

дования трахеобронхиального аспирата и выявленные при проведении гистологического посмертного исследования участки нейтрофильной инфильтрации, свидетельствующие о присоединении бактериальной инфекции, обнаружены у 58 (70,7%) человек.

Мы изучили распределение коморбидной патологии у пациентов с различным исходом заболевания (выписка/летальный исход). Данные по распределению коморбидной патологии между данными группами представлены в табл. 3.

Таблица 3

Распределение сопутствующих заболеваний у больных с разным исходом COVID-19, n (%)		
Показатель	Пациенты, выписанные из стационара, n = 73	Пациенты с летальным исходом, n = 82
Гипертоническая болезнь	38 (52%)	67 (81,7%)
Ишемическая болезнь сердца	33 (45%)	52 (63,4%)
Хроническая сердечная недостаточность	9 (12%)	44 (54%)
Сахарный диабет	29 (40%)	29 (35,4%)
Онкологические заболевания (в анамнезе)	44 (60%)	13 (16%)
Хронические заболевания легких	47 (64%)	26 (32%)
Коморбидная патология отсутствует	26 (36%)	12 (14,6%)

Полученные данные показали, что в группе пациентов с летальным исходом значимо чаще выявлялись сердечно-сосудистые заболевания по сравнению с выписанными больными. При этом коморбидная патология в этой группе отсутствовала только у 14,6% пациентов в отличие от группы выписанных из стационара, у которых коморбидная патология отсутствовала почти в 1/3 наблюдений. Это может свидетельствовать о том, что сопутствующая сердечно-сосудистая патология в большей степени ассоциирована с неблагоприятным исходом заболевания.

Анализ связей между данными клинико-лабораторных исследований и степенью тяжести COVID-19, определяемой на основании клинической и рентгенологической классификаций, выполненный с использованием коэффициента корреляции Спирмена, продемонстрировал сильную положительную корреляционную связь с уровнем нейтрофилов, альбумина, креатинина, мочевины и кальция. Сильная отрицательная корреляционная связь была обнаружена между показателями лимфоцитов и КТ-паттерном (КТ1–4). Положительная корреляция средней силы была выявлена между уровнем D-димера, глюкозы, СРБ и КТ-паттерном (КТ1–4). Эти данные подтверждают ценность комплексного анализа лабораторных параметров, данных клинического обследования и КТ-картины заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Установленные в ходе проведенного исследования клинические биомаркеры тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 соотносятся с опубликованными данными. Нами показано, что уровень нейтрофилов, лимфоцитов, альбумина, мочевины,

креатинина, D-димера, кальция, глюкозы и СРБ в сыворотке крови ассоциирован с тяжестью и исходом заболевания у больных с COVID-19. Некоторые исследователи полагают, что лейкоцитоз, нейтрофилез и повышение уровня СРБ могут отражать присоединение бактериальной инфекции, утяжеляющей течение COVID-19 [5, 6, 9]. Повышенный уровень СРБ, АсАТ, ЛДГ, D-димера и лимфоцитопения, по данным тех же исследователей, практически не регистрировались у пациентов с легким течением COVID-19 в отличие от пациентов с тяжелым течением инфекции [6, 7]. Это еще раз доказывает, что при легком течении наблюдается редкое присоединение бактериального воспалительного процесса и развитие полиорганной недостаточности.

В ряде других исследований в качестве прогностического маркера тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 выступала гипокальциемия [7–9]. Низкая концентрация кальция в сыворотке крови может быть результатом снижения абсорбции электролита в кишечнике, дисрегуляции кальциевого обмена на фоне гиперпаратиреоза и снижения уровня витамина D, а также прямого вирусного воздействия. Показано, например, что при различных вирусных инфекциях кальций необходим для поступления вируса в клетки хозяина, созревания, а также для других этапов размножения вируса. Так, при сходной инфекции, вызванной вирусом того же семейства SARS-CoV, внутриклеточное нарушение гомеостаза кальция способствовало активации провоспалительных механизмов и повышению уровня ИЛ-1 и ИЛ-6, фактора некроза опухоли α . Это приводило к повреждению легочной ткани [13].

Наличие гипоальбуминемии, увеличение креатинина и мочевины в сыворотке крови можно рассма-

тривать, вероятно, в качестве биомаркеров развития полиорганной недостаточности [7, 9]. Кроме того, в нескольких исследованиях была продемонстрирована связь гипопроотеинемии с гипокальциемией в острой фазе COVID-19 и их ассоциация с летальным исходом заболевания [5, 10].

В ходе проведенного нами анализа выявлен повышенный уровень глюкозы крови у больных в острой фазе COVID-19. Показатели глюкозы были статистически значимо выше при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания. Сахарный диабет рассматривают как одну из наиболее частых коморбидных патологий, утяжеляющих течение COVID-19 [14, 15]. В нашей группе пациентов диагноз «сахарный диабет» до поступления в стационар был у 58 (37,4%) человек. При этом гипергликемия в ходе пребывания в стационаре госпитализации зарегистрирована у 72 (46,5%) пациентов. Поскольку у большинства больных, у которых в анамнезе отсутствовал диагноз сахарного диабета, гипергликемия была преходящей и разрешалась к моменту выписки из стационара, то данный диагноз «сахарный диабет» при выписке им не ставился.

Выявленное нами повышение уровня глюкозы крови в ходе течения COVID совпадает с результатами других исследований [8, 16]. Увеличенная концентрация глюкозы у больных COVID-19, вероятно, связана с повреждением поджелудочной железы. О повреждении поджелудочной железы, в пользу которого свидетельствует повышение уровня амилазы и липазы в плазме крови, сообщалось и в исследовании D.J. Drucker (2020). По данным этого автора, умеренное повышение уровня глюкозы выявлено более чем у 2/3 пациентов [16]. Нарушение углеводного обмена может быть связано с тем, что SARS-CoV-2 тропен к двум рецепторам – ангиотензинпревращающего фермента-2 (АПФ2) и дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), участвующим в различных этапах метаболизма углеводов. Кроме того, эти рецепторы могут быть задействованы в регуляции воспалительных реакций, влиянии на состояние сердечно-сосудистой системы и почек. Таким образом, экспрессия АПФ2 как в эндокринной, так и в экзокринной части поджелудочной железы может обуславливать развитие панкреатита у ряда больных на фоне COVID-19, что способствует обострению или возникновению *de novo* сахарного диабета при тяжелом течении этой инфекции [16].

Поскольку оценка клинической тяжести течения COVID-19 основана не только на результатах клинико-лабораторных методов исследования, но и на характере и объеме поражения легочной паренхимы, в ряде работ была предпринята попытка ис-

пользования данных КТ ОГК в качестве прогностических критериев тяжести клинического состояния пациентов [2].

В ходе проведенного исследования мы не выявили четкой взаимосвязи между клиническим течением заболевания и КТ-картиной при оценке тяжести и исхода COVID-19. Так, установлено наличие статистически значимых различий уровня маркеров инфекционно-воспалительного процесса, лимфоцитов, мочевины, креатинина, ЛДГ, АсАТ, кальция, глюкозы, D-димера в периферической крови между группами пациентов с различным характером изменений легочной ткани при исходном КТ-исследовании. Однако этих различий не выявлено в группах пациентов, распределенных в соответствии с той же классификацией при выписке. Несмотря на то, что при выписке у них сохранялись изменения, соответствующие как КТ1, КТ2, так и КТ3, КТ4. Выявлены лишь незначительные различия по уровню лимфоцитов и мочевины между пациентами с КТ3 и КТ4.

В мае 2020 г. была опубликована статья, в которой авторы указывают на тот факт, что пожилой возраст и высокий уровень ЛДГ являются независимыми факторами риска тяжелого течения болезни даже у пациентов с легкой степенью COVID-19 [17], что согласуется с данными, полученными нами при проведении сравнительно анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии различных биомаркеров, характеризующих тяжесть течения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Однако выявленные различия в лабораторных маркерах клинической и рентгенологической тяжести заболевания не позволяют в настоящий момент дать однозначный ответ на вопрос о характере взаимосвязей между клинической тяжестью течения, КТ картиной и лабораторными показателями тяжести COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19. Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> 2.
2. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Временные методические рекомендации. Версия 7. (03.06.2020). М., 2020: 165.
3. Baig A.M., Khalleed A., Ali U., Syeda H. Evidence of COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020; 11 (7): 995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.

4. Livingston E., Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020; 323 (14): 1335. DOI: 10.1001/jama.2020.4344.
5. Kobayashi T., Jung S.M., Linton N.M., Kinoshita R., Hayashi K., Miyama T., Anzai A., Yang Y., Yuan B., Akhmetzhanov A.R., Suzuki A., Nishiura H. Communicating the risk of death from novel coronavirus disease (COVID-19). *J. Clin. Med.* 2020; 9 (2): 580. DOI: 10.3390/jcm9020580 32098019.
6. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3 32171076.
7. Huang R., Zhu L., Xue L., Liu L., Yan X., Wang J., Zhang B., Xu T., Ji F., Zhao Y., Cheng J., Wang Y., Shao H., Hong S., Cao Q., Li C., Zhao X.A., Zou L., Sang D., Zhao H., Guan X., Chen X., Shan C., Xia J., Chen Y., Yan X., Wei J., Zhu C., Wu C. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu Province, China: a retrospective, multi-center study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020;14 (5):e0008280. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008280.
8. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus–Infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585 32031570.
9. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G., Ma K., Xu D., Yu H., Wang H., Wang T., Guo W., Chen J., Ding C., Zhang X., Huang J., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368: m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
10. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
11. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
12. Wu J.T., Leung K., Bushman M., Kishore N., Niehus R., de Salazar P.M., Cowling B.J., Lipsitch M., Leung G.M. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat. Med.* 2020; 26 (4): 506–510. DOI: 10.1038/s41591-020-0822-7.
13. Cappellini F., Brivio R., Casati M., Cavallero A., Contro E., Brambilla P. Low levels of total and ionized calcium in blood of COVID-19 patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (9): e171–e173. DOI: 10.1515/cclm-2020-0611.
14. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z., Guo Q., Ji R., Wang H., Wang Y., Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91–95. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017 32173574.
15. Barton L.M., Duval E.J., Stroberg E., Ghosh S., Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 153 (6): 725–733. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa062.
16. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes – shared pathways with therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2020; 41 (3): 11. DOI: 10.1210/endo/bnaa011.
17. Shi J., Li Y., Zhou X., Zhang Q., Ye X., Wu Z., Jiang X., Yu H., Shao L., Ai J.W., Zhang H., Xu B., Sun F., Zhang W. Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: A multicenter nested case-control study. *BMC Med.* 2020; 18 (1): 168. DOI: 10.1186/s12916-020-01633-7.

Вклад авторов

Карнаушкина М.А. – разработка концепции и дизайна исследования, написание текста, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи. Тополянская С.В. – проверка критически важного интеллектуального содержания. Антонова Е.В. – сбор и обработка материала, участие в написании текста. Мацюк Н.В. – анализ и интерпретация данных, статистическая обработка результатов исследования. Васильева И.С. – сбор и обработка материала, участие в написании текста. Струтынская А.Д. – участие в статистической обработке результатов исследования и подготовке текста статьи. Тюрин И.Е. – участие в разработке концепции и дизайна исследования, написание текста, редактирование.

Сведения об авторах

Карнаушкина Мария Александровна, д-р мед. наук, профессор, кафедра госпитальной терапии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики имени академика В.С. Моисеева, Российский университет дружбы народов, г. Москва. ORCID 0000-0002-8791-2920.

Тополянская Светлана Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра госпитальной терапии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва. ORCID 0000-0002-4131-8432.

Антонова Елена Валерьевна, фтизиатр, Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва.

Мацюк Наталья Васильевна, зав. консультативно-диагностическим отделением, Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва.

Васильева Ирина Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной терапии № 2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва. ORCID 0000-0003-2654-1561.

Стругинская Анастасия Дмитриевна, аспирант, кафедра рентгенологии и радиологии, Российская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва. ORCID 0000-0001-9325-5587.

Тюрин Игорь Евгеньевич, д-р мед. наук, гл. внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике Минздрава России, зав. кафедрой рентгенологии и радиологии, Российская академия непрерывного профессионального образования, г. Москва. ORCID 0000-0003-3931-1431.

(✉) **Васильева Ирина Сергеевна**, e-mail: emmans@rambler.ru

Поступила в редакцию 02.10.2020

Подписана в печать 25.12.2020