

УДК[616.98:578.834.1+616.921.5]-074

DOI: <https://doi.org/10.35693/AVP626365>

© This work is licensed under CC BY 4.0

©Authors, 2024

ПРЕДИКТОРЫ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

О.В. Губайдуллина, А.В. Алексанкин

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» (Самара, Российская Федерация)

Для цитирования: Губайдуллина О.В., Алексанкин А.В. **Предикторы летального исхода COVID-19 у пациентов отделения интенсивной терапии.** *Аспирантский вестник Поволжья.* 2024;24(2):11-20. DOI: <https://doi.org/10.35693/AVP626365>

■ Сведения об авторах

Губайдуллина О.В. – врач анестезиолог-реаниматолог.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4871-3013> E-mail: manovaolesya@yandex.ru

Алексанкин А.В. – заведующий отделением анестезиологии и реанимации №2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4518-9233> E-mail: aleksankin10@mail.ru

■ Аннотация

Цель – выявление потенциальных независимых рутинных лабораторных предикторов летального исхода от COVID-19 у пациентов в критическом состоянии, поступивших в отделения интенсивной терапии.

Материал и методы. В моноцентровое исследование были включены 120 взрослых пациентов с COVID-19 в критическом состоянии, поступивших в отделение интенсивной терапии Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина с 1 августа по 31 октября 2021 года. Были собраны данные по демографическим данным, компьютерной томографии грудной клетки, эхокардиографии, УЗИ вен нижних конечностей, лабораторным исследованиям при поступлении в отделение интенсивной терапии и клиническим результатам. Данные лабораторных исследований выживших и умерших пациентов сравнивались с целью выявления факторов риска летальности. Для изучения связи различных лабораторных параметров со смертностью был проведен одновариантный и многовариантный логистический регрессионный анализ.

Результаты. В результате нашего исследования мы получили модель множественной логистической регрессии, позволяющую прогнозировать летальные исходы ($AUC=0,820$) с относительно высокой чувствительностью (85%) и специфичностью (85%). По нашей модели повышенные ЛДГ (ОШ, 0,99; 95% ДИ, 0,99-1,2), мочевины (ОШ, 0,82; 95% ДИ, 0,68-0,96), глюкозы (ОШ, 0,99; 95% ДИ, 0,84-1,15), АСАТ (ОШ, 0,97; 95% ДИ, 0,94-0,99), а также лимфопения (количество лимфоцитов $<3,00 \times 10^9/\text{л}$, ОШ, 2,53; 95% ДИ, 0,99-6,93) были прогностическими для летального исхода больных COVID в критическом состоянии. Кроме того, пожилой возраст, высокий процент поражения легких по данным КТ и низкий сердечный выброс также были связаны с высоким риском смертности.

Заключение. Уровни ЛДГ, мочевины, АСАТ, глюкозы и лимфоцитов у пациентов с COVID-19 при поступлении в отделение интенсивной терапии должны рассматриваться врачами как независимые предикторы отрицательного исхода.

■ **Ключевые слова:** COVID-19, реанимация и интенсивная терапия, независимые предикторы отрицательного исхода.

■ **Конфликт интересов:** не заявлен.

■ Список сокращений

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; ИМТ – индекс массы тела; ОЦК – объем циркулирующей крови; НЛИ – нейтрофильно лейкоцитарный индекс; АЛАТ – аланинаминотрансфераза; АСАТ – аспартатаминотрансфераза; КФК – креатинфосфокиназа; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; СРБ – С-реактивный белок; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение; КТ – компьютерная томография; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЛОП – логарифмическое отношение правдоподобия; ППК – площадь под кривой.

Получено: 01.02.2024

Одобрено: 01.10.2024

Опубликовано: 19.11.2024

PREDICTORS OF LETHAL COVID-19 IN PATIENTS OF INTENSIVE CARE UNIT

Olesya V. Gubaidullina, Artem V. Aleksankin

Samara State Medical University (Samara, Russian Federation)

Citation: Gubaidullina OV, Aleksankin AV. **Predictors of lethal COVID-19 in patients of intensive care unit.**

Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya. 2024;24(2):11-20. DOI: <https://doi.org/10.35693/AVP626365>

■ Information about authors

Olesya V. Gubaidullina – anesthesiologist-intensive care physician.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4871-3013> E-mail: manovaolesya@yandex.ru

Artem V. Aleksankin – Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4518-9233> E-mail: aleksankin10@mail.ru

Received: 01.02.2024

Accepted: 01.10.2024

Published: 19.11.2024

■ Abstract

Aim – to identify potential independent routine laboratory predictors of lethal COVID-19 in critically ill patients admitted to the ICU.

Material and methods. This single-centered study included 120 critically ill adult patients with COVID-19 admitted to ICU of the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin from August 1 to October 31, 2021. Data on demographics, chest computed tomography, echocardiography, lower extremity venous ultrasound, laboratory tests upon admission to ICU, and clinical outcomes were collected. Data of laboratory tests between survived and deceased patients were compared to identify risk factors of lethality. Univariable and multivariable logistic regression analyses were performed to examine the association of different laboratory parameters with mortality.

Results. As a result of our study, we obtained a multiple logistic regression model that can predict lethal outcomes (AUC=0.820) with relatively high sensitivity (85%) and specificity (85%).

According to our model, elevations in LDH (OR, 0.99; 95% CI, 0.99-1.2), Urea (OR, 0.82; 95% CI, 0.68-0.96), Glucose (OR, 0.99; 95% CI, 0.84-1.15), ASAT (OR, 0.97; 95% CI, 0.94-0.99), and also lymphopenia (lymphocytes count $<3.00 \times 10^9/L$, OR, 2.53; 95% CI, 0.99-6.93) were predictive for lethal outcome of critically ill COVID-19 patients. Besides, by previously reported data, older age, a high percentage of lung damage on CT, and low heart output also were associated with high mortality risk.

Conclusion. Thus, LDH, Urea, ASAT, Glucose, and lymphocyte levels in COVID-19 patients upon ICU admission should be considered by physicians as independent predictors of the negative outcome.

■ **Keywords:** COVID-19, intensive care units, independent predictors of the negative outcome.

■ **Conflict of interest:** *nothing to disclose.*

ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) впервые идентифицирована в Ухане в декабре 2019 года и благодаря быстрому распространению по всему миру была объявлена ВОЗ пандемией уже через три месяца от появления первых случаев заражения [1]. К середине декабря 2021 года в мире было выявлено более 277 млн случаев этого заболевания, из которых около 5,3 млн закончились летальным исходом [2]. Уровень смертности от COVID-19 варьирует в зависимости от возраста и наличия сопутствующих заболеваний в широком диапазоне – от 0,2% среди здоровых молодых людей и достигает 10–15% у пожилых людей, имеющих хронические заболевания [3–5]. Инфекция COVID-19 имеет широкий спектр клинических проявлений, в большинстве случаев протекает с симптомами острой респираторной инфекции (80%), которая может сопровождаться различными неврологическими, дерматологическими и гастроэнтерологическими симптомами, миалгией, изменением обоняния, вкуса и т.д. Примерно в 20% случаев развивается пневмония, тяжелые случаи наблюдаются в 1–5% случаев и связаны с острым респираторным дистресс-синдромом, который требует госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [6–8]. Несмотря на существенный прогресс в разработке протоколов поддерживающей терапии с момента начала пандемии, летальность в отделениях интенсивной терапии остается высокой и находится в пределах 50–90% среди пациентов, которым требуется инвазивная вентиляция легких [9–11]. Своевременное назначение релевантной медикаментозной поддержки является ключевым фактором в лечении тяжелых пациентов в ОРИТ и требует выявления достоверных предикторов смертности на этапе госпитализации. С начала пандемии опубликовано множество исследований и систематических обзоров, посвященных выявлению клиничко-лабораторных предикторов тяжелого течения COVID-19 на популяционном уровне [12–19]. Была установлена связь сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонии, хронических заболеваний легких, диабета, ожирения и пожилого возраста с тяжестью COVID-19 [20–28]. В настоящее время предполагается, что повышение уровня IL-6, D-димера,

лактатдегидрогеназы, трансаминаз (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК), С-реактивного белка (СРБ), мочевины и креатинина, а также укорочение протромбинового времени (ПТВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), изменения других показателей гемостаза, лимфопения, нейтрофилия и моноцитоз могут быть прогностическими параметрами тяжелого течения и высокого риска смерти при COVID-19 [29–35]. Однако результаты исследований имеют ограничения и получены на разнородных выборках. Также все еще мало данных о предикторах летальности среди пациентов с тяжелой формой COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии. Кроме того, появление новых штаммов SARS-CoV-2 может влиять на клинические проявления и динамику лабораторных показателей у пациентов.

ЦЕЛЬ

Выявление клинических предикторов летального исхода у тяжелобольных пациентов, госпитализированных в ОРИТ в период с 1 августа по 31 октября 2021 года, когда в регионе преобладал дельта-штамм SARS-CoV-2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ретроспективное одноцентровое исследование «случай – контроль» вошло 120 пациентов, госпитализированных в отделение анестезиологии и реанимации №2 Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина в период с 1 августа по 31 октября 2021 года. Подтверждение инфицирования вирусом SARS-CoV-2 проводилось с помощью ПЦР-анализа образцов, полученных из носоглотки. Для оценки степени повреждения легких использовалась компьютерная томография (КТ) грудной клетки, учитывались типичные изменения, характерные для COVID-19 пневмонии (двустороннее поражение, симптом матового стекла, очаги консолидации, ретикулярные изменения, плевральный выпот, увеличение лимфоузлов). В зависимости от объема поражения легких результаты КТ интерпретировались как легкая (КТ-1, <25%), умеренная (КТ-2, 25–50%), среднетяжелая (КТ-3, 50–75%) и тяжелая степень поражения (КТ-4, >75%). Всем пациентам при поступлении

в госпиталь проводились ПЦР и КТ-исследования, последующие КТ проводились в случае ухудшения состояния пациента и были обязательны при поступлении в ОРИТ. Критериями перевода пациентов из инфекционного отделения в ОРИТ являлись ухудшение клинического состояния, сопровождающееся снижением $SpO_2 < 93\%$, несмотря на O_2 -терапию до 15 л/мин, прогресс поражения легких по результатам КТ-исследования, признаки системной

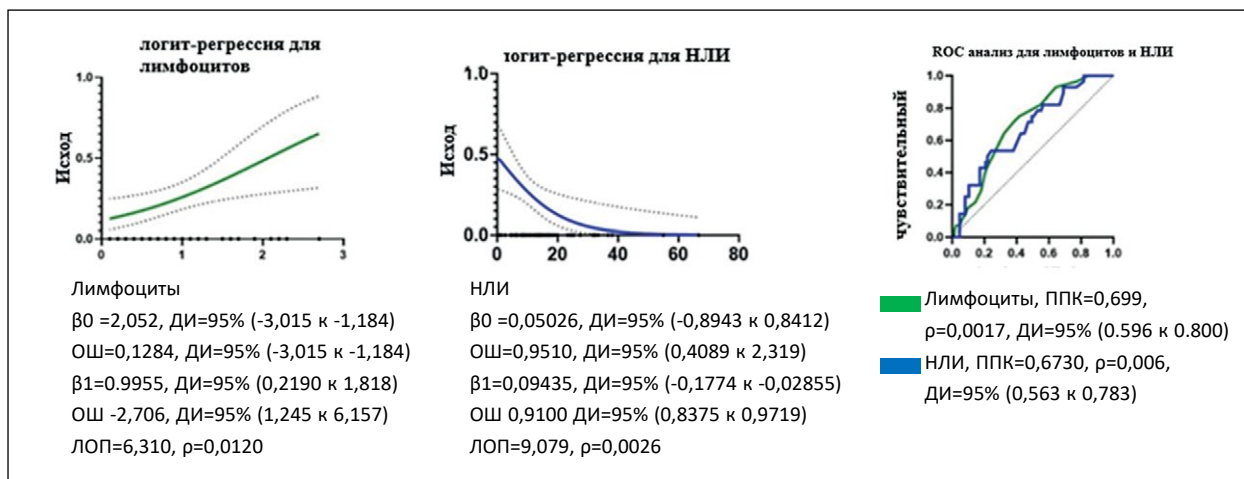
воспалительной реакции, значительное ухудшение показателей газов артериальной крови. Для исследования были отобраны пациенты с ОРДС тяжелой степени в соответствии с Берлинскими критериями ОРДС. Лечение пациентов проводилось в соответствии с Временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 Минздрава России. Использовался противовирусный препарат фавипиравир (для пациентов с массой тела < 75 кг по 1600 мг два раза в сутки в первый день, далее по 600

Таблица 1 / Table 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов при поступлении в отделение интенсивной терапии с тяжелым ОРДС вследствие пневмонии, вызванной COVID-19

Clinical and laboratory characteristics of patients admitted to the intensive care unit with severe ARDS due to pneumonia caused by COVID-19

Параметры	Общая выборка (n=120)	Выжившие пациенты отделения интенсивной терапии (n=30)	Умершие пациенты отделения интенсивной терапии (n=90)	p, значения
Возраст, Ме (IQR)	66 (55–72)	62,5 (39,5–65,2)	69 (58–74)	^a 0,0004*
Мужчины, n (%)	47 (39,2)	23 (31,5)	50 (68,5)	^b 0,0902
Женщины, n (%)	73 (60,8)	8 (17)	39 (83)	
ИМТ, кг/м ² , Ме (IQR)	29,2 (26,2–34,8)	28,5 (25,7–31,2)	29,3 (26,4–35,2)	^a 0,5945
Анализы цельной крови				
ОЦК, 10 ¹² /л, Ме (IQR)	4,0 (3,8–5,0)	4,0 (3,75–5,0)	4,0 (3,8–5,0)	^a 0,3642
Гемоглобин, г/л, Ме (IQR)	126 (103–136)	125 (105–135)	127 (100–138)	^a 0,6056
Гематокрит, %, Ме (IQR)	36 (29–39)	35 (30–37)	36 (28,7–39)	^a 0,7258
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, Ме (IQR)	11,0 (7,15–14,0)	10,5 (7,8–13,25)	11,0 (6,8–15,0)	^a 0,7268
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (IQR)	176 (139–232)	192 (152–223)	174 (137–234)	^a 0,5704
Лимфоциты, 10 ⁹ /л, Ме (IQR)	0,8 (0,5–1,2)	1,0 (0,7–1,3)	0,7 (0,5–1,0)	^a 0,0042*
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л, Ме (IQR)	9,6 (6,0–12,0)	8,3 (6,2–11,0)	9,7 (6,0–12,8)	^a 0,4906
Моноциты, 10 ⁹ /л, Ме (IQR)	0,4 (0,3–0,7)	0,45 (0,3–0,58)	0,4 (0,3–0,7)	^a 0,9420
НЛИ, Ме (IQR)	11,0 (6,6–16,7)	7,95 (5,16–11,80)	11,18 (8,33–18,57)	^a 0,0056*
Биохимические параметры				
Глюкоза, ммоль/л, Ме (IQR)	7,0 (5,0–10,0)	5,0 (4,2–8,6)	7,0 (5,0–10,0)	^a 0,0154*
Белок, г/л, среднее значение ± SD	63 ± 9,6	63,2 ± 9,5	63 ± 9,7	^a 0,8793
Альбумин, г/л, Ме (IQR)	31,0 (28,0–35,0)	31,0 (28,5–35,5)	31,0 (28,0–34,3)	^a 0,7769
Билирубин, мкмоль/л, Ме (IQR)	8,0 (5,0–10,0)	6,5 (4,3–8,8)	8,0 (5,0–11,0)	^a 0,1129
АЛАТ, Ед/л, Ме (IQR)	34,0 (22,5–53,0)	31,0 (16,0–45,0)	35,5 (22,8–59,8)	^a 0,2368
ASAT, Ед/л, Ме (IQR)	43,0 (28,5–64,5)	31,5 (20,8–53,3)	48,0 (31,0–69,0)	^a 0,0108*
Соотношение ASAT/ALAT	1,166 (0,85–1,89)	1,10 (0,87–1,93)	1,20 (0,83–1,89)	^a 0,6492
КФК, Ед/л, Ме (IQR)	103,0 (48,3–201,8)	50,0 (37,0–154,0)	124,0 (53,0–231,0)	^a 0,0049*
ЛДГ, Ед/л, Ме (IQR)	511,5 (331,8–714,5)	325,0 (227,0–553,0)	540,0 (923,5–756,0)	^a 0,0008*
СРБ, мг/л, Ме (IQR)	109,0 (45,0–141,0)	104,0 (45,0–144,5)	110,0 (45,0–140,8)	^a 0,8464
Креатинин, мкмоль/л, Ме (IQR)	74,0 (60,0–102,0)	68,5 (48,3–85,8)	77,0 (63,0–106,0)	^a 0,0034*
Мочевина, ммоль/л, Ме (IQR)	8,0 (5,6–11,0)	5,8 (3,0–8,0)	8,0 (6,4–12,0)	^a 0,0001*
Натрий, ммоль/л, Ме (IQR)	131,0 (129,0–135,0)	130,0 (128,0–133,8)	131,0 (129,0–136,0)	^a 0,1625
Калий, ммоль/л, среднее значение ± SD	3,81 ± 0,63	3,48 ± 0,55	3,9 ± 0,63	^a 0,0110*
Коагулограмма				
АЧТВ, Ме (IQR)	29,0 (27,0–35,0)	32,0 (28,3–36,0)	29,0 (26,0–35,0)	^a 0,0751
Протромбиновое время, s, Ме (IQR)	14,0 (13,0–16,0)	14,0 (12,5–17,0)	14,0 (13,0–16,0)	^a 0,3708
Протромбин, Ме (IQR)	61,0 (55,0–69,0)	67,0 (56,5–80,5)	61,0 (55,0–68,0)	^a 0,0541
МНО, Ме (IQR)	1,3 (1,2–1,4)	1,2 (1,2–1,6)	1,3 (1,2–1,4)	^a 0,8034
Фибриноген, г/л, среднее значение ± SD	4,552 ± 1,752	4,617 ± 1,320	4,533 ± 1,863	^a 0,8402
Компьютерная томография (данные для 116 человек)				
КТ-1 (<25%), n (%)	16	7	9	^a 0,0249*
КТ-2 (25–50%), n (%)	34	11	23	
КТ-3 (50–75%), n (%)	30	8	22	
КТ-4 (>75%), n (%)	36	3	33	
Электрокардиограмма				
Сердечный выброс, %, Ме (IQR)	60,0 (57,0–64,0)	63,0 (58,0–66,0)	60,0 (57,0–63,0)	^a 0,0166*
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст., Ме (IQR)	34,0 (29,0–38,0)	32,0 (25,0–35,2)	34,5 (30,0–38,0)	^a 0,1171



Примечания: а – выполнен t-критерий (критерий Манна – Уитни в случае непараметрического распределения); б – выполнен точный тест Фишера; с – проведен тест хи-квадрат.

Рисунок 1. Одновариантная логистическая регрессия и ROC-анализ уровня лимфоцитов и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса.

Figure 1. Single-variant logistic regression and ROC analysis of lymphocyte levels and neutrophil-lymphocyte index.

мг 2 раза в сутки не более 10 дней, для пациентов с массой тела >75 кг по 1800 мг 2 раза в сутки в первый день, далее по 800 мг 2 раза в сутки не более 10 дней). Назначались кортикостероиды (метилпреднизолон по 60 мг 3-4 раза в сутки в течение 4 дней с постепенным снижением дозы до полной отмены или дексаметазон по 8–12 мг два раза в сутки в течение 4 дней с постепенным снижением дозы до полной отмены). Проводилась терапия гепарином (подкожно 5000 ЕД 2-3 раза/сут) или НМГ эноксапарин натрия (подкожно 4000 анти-Ха МЕ (40 мг) 1 раз/сут) под контролем АЧТВ, ПТВ, ПТ и ПТИ. Антибактериальная и антимикотическая терапия проводилась эмпирически и в соответствии с оценкой чувствительности микроорганизмов к химиотерапии. Для поддержки гемодинамики использовались норадреналин, адреналин, добутамин или дофамин в зависимости от клинического статуса пациента. В качестве патогенетической терапии цитокинового шторма назначались тоцилизумаб (селективный блокатор рецепторов IL-6, в дозе 4–8 мг на кг массы тела внутривенно) и олокизумаб (селективный ингибитор IL-6, в дозе 128 мг (2 флакона по 160 мг/мл, 0,4 мл)) при наличии двух и более критериев: одышка в покое >25 resp/min, $SpO_2 < 93\%$, уровень СРБ >9 норм или трехкратный рост в течение 3–5 дней, лимфопения $< 3 \times 10^9/\text{л}$, уровень ЛДГ >1,5 норм на 3–5 дни заболевания, уровень ферритина >2 норм на 3–5 дни заболевания.

Данные пациентов при поступлении и в течение пребывания в госпитале оценивались двумя врачами и были получены при анализе электронной медицинской документации. Фиксировались демографические данные, наличие сопутствующих заболеваний, продолжительность пребывания в госпитале, необходимость интубации трахеи, проводимая терапия, данные лабораторных и инструментальных исследований, а также клинические исходы. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, получения информированного согласия пациентов не требовалось вследствие ретроспективного характера данных.

Статистический анализ. Для статистической обработки и визуализации данных использовалось программное

обеспечение GraphPad Prism 9.3.0. Сравнения двух независимых выборок проводилось с помощью методов параметрической ($\text{mean} \pm \text{SD}$, t-критерий) или непараметрической (Me, IQR, тест Манна – Уитни) статистики в зависимости от распределения переменной. С помощью критерия Шапиро – Уилка оценивалась нормальность распределения. Точный тест Фишера использовался для проверки значимости связи между категориальными переменными в таблицах сопряженности признаков размерности 2x2, Chi-square тест использовался в таблицах сопряженности большей размерности. Однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ использовался для выявления независимых лабораторных предикторов летального исхода. При построении модели многофакторной логистической регрессии учитывался тип распределения переменных, мультиколлинеарность, равномерность дисперсии переменных (гомоскедастичность). Проверка гипотезы осуществлялась с помощью вычисления логарифма отношения правдоподобия и теста Hosmer – Lemeshow. Для оценки качества бинарных классификаторов использовался ROC-анализ, также оценивалась прогностическая сила регрессионной модели. Для всех анализов статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст пациентов составил 66 (55–72) лет. Среди пациентов преобладали женщины – 60,83%. Инвазивная вентиляция легких применялась у 67,5% пациентов, остальные 32,5% находились на неинвазивной O_2 -терапии, центральный венозный катетер был установлен у 79,16% пациентов, инотропная поддержка оказывалась в 72,5% случаев. Среди сопутствующих заболеваний гипертоническая болезнь наблюдалась у 93,1%, основные сердечно-сосудистые заболевания – у 55,2%, заболевания почек – у 17,2%, хронические обструктивные заболевания легких – у 6,89%, онкологические заболевания в анамнезе – у 6,9%. Смертность составила 74,16% (89/120).

В результате сравнительного анализа были выявлены значительные отличия между группами выживших

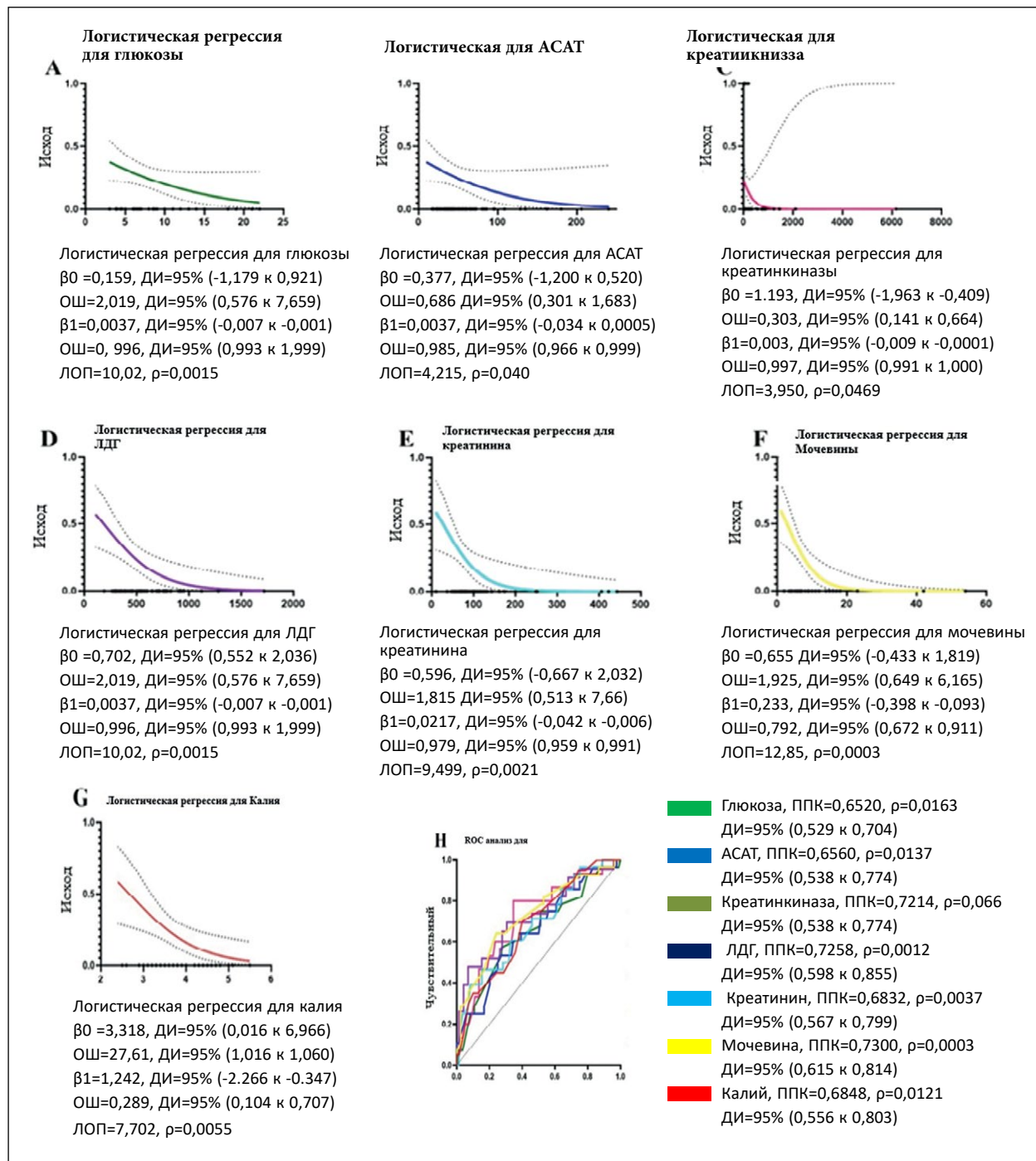


Рисунок 2. Одновариантная логистическая регрессия (AG) и ROC-анализ (H) для различных биохимических параметров.

Figure 2. Single-variant logistic regression (AG) and ROC analysis (H) for various biochemical parameters.

и умерших пациентов на момент поступления в ОРИТ (таблица 1).

Умершие пациенты были старше, имели меньшее число лимфоцитов, более высокие уровни глюкозы, АСАТ, СРБ, ЛДГ, креатинина, мочевины и калия, отличались более низким сердечным выбросом и более тяжелым поражением легких. Моноклональные антитела против IL-6 (олокизумаб) или рецептора IL-6 (тоцилизумаб) были назначены 19 (15,8%) пациентам, при этом не было выявлено значимых

отличий между группами пациентов в зависимости от применения моноклональных антител (точный тест Фишера, $p = 0,0911$, $\text{ОШ} = 2,46$, 95% ДИ 0,8521-6,340). Стоит отметить, что не было выявлено различий по ИМТ, уровню протеина, альбумина и СРБ, а также по показателям коагуляции и уровню фибриногена. Бактериemia была выявлена у 49 (40,8%) пациентов и ассоциировалась с повышенным риском летальности (точный тест Фишера, $p = 0,0097$, относительный риск = 3,92, 95% ДИ 1,363-12,02). При этом уровень глюкозы в группе пациентов с выявленной бактериемией был значимо выше, чем у пациентов без бактериемии (тест Манна – Уитни, $p = 0,0243$; статистика конкордантности, $p = 0,0253$, ППК=0,637, 95% ДИ 0,5220-0,7529). Следует отметить, что бактериemia чаще наблюдалась у пациентов

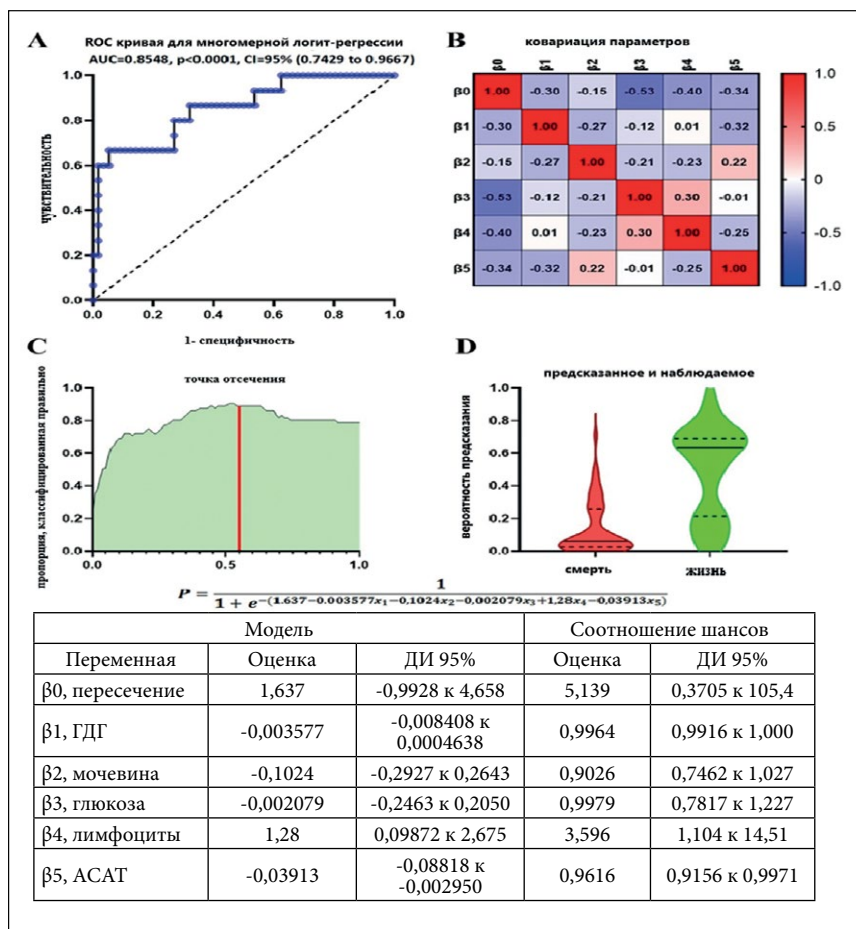


Рисунок 3. Многовариантная логистическая регрессия и ROC-анализ (А) на основе уровней ЛДГ, мочевины, глюкозы, лимфоцитов и АСАТ.

Figure 3. Multivariate logistic regression and ROC analysis (A) based on LDH, urea, glucose, lymphocytes and ASAT levels.

на инвазивной вентиляции легких (точный тест Фишера, $p = 0,0449$, ОШ=2,90, 95% ДИ 1,023-6,981) и с центральным венозным катетером (точный тест Фишера, $p=0,0093$, ОШ=5,360, 95% ДИ 1,415-18,20). При этом необходимо подчеркнуть, что анализ крови на стерильность проводился всем пациентам при поступлении в ОРИТ до проведения инвазивных манипуляций, связанных с катетеризацией центральных вен или интубацией трахеи. При поступлении в ОРИТ всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, но ни у одного из них не было выявлено признаков тромбоза поверхностных, глубоких или перфорантных вен. Среднее время пребывания в ОРИТ составило 12 (6–18) дней, и было значительно меньше для умерших пациентов – 9 (5–15) дней, чем для выживших – 16 (7–24) дней (Me, IQR, Манна – Уитни, $p=0,0027$). Среднее время пребывания в инфекционном отделении до госпитализации составило 3 (1–5) дня и не отличалось между группами выживших и умерших пациентов.

Для определения прогностических факторов летального исхода нами был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ по каждому из лабораторных тестов, которые отличались между группами выживших

и погибших (рисунки 1, 2). Затем были отобраны наиболее значимые параметры, которые использовались для построения модели многофакторной логистической регрессии (рисунок 3).

Отрицательная прогностическая сила (%) = 88,71. Положительная прогностическая сила (%) = 88,89. Проверка гипотез: критерий Хосмера – Лемешова = 13,11, $p = 0,1081$, логарифмическое отношение правдоподобия = 23,89, $p=0,0002$. Ковариационная матрица (В) – диагностика коллинеарности, показывает степень взаимосвязи для каждой пары переменных. График С показывает установленную точку отсечения вероятности для многофакторной логистической регрессии, в соответствии с которой происходит бинарная классификация наблюдаемых исходов. На графике D представлено распределение прогнозируемых вероятностей для обеих групп (выживших и умерших) в соответствии с установленной точкой отсечения. На графике E представлена формула полной многофакторной логистической регрессии, предсказывающей смертность у пациентов с COVID-19 на момент госпитализации в ОРИТ. Также на этом графике приведена таблица, описывающая модель: указаны численные коэффициенты регрессии, отношения шансов и 95% и доверительные интервалы для каждой переменной.

При выборе параметров для построения общей модели учитывались такие характеристики переменных, как величина дисперсии, гомоскедастичность и коллинеарность. Например, уровень креатинина не был включен в модель из-за высокой корреляции с уровнем мочевины, при этом ее распределение было ближе к нормальному, чем у креатинина. В конечном итоге наиболее оптимальными факторами, которые вошли в общую модель многофакторной регрессии и имели наибольшую прогностическую значимость, оказались: уровень ЛДГ, мочевины, глюкозы, АСАТ, а также число лимфоцитов.

Интересно отметить, что в нашем исследовании для пациентов с COVID-19 тяжелой степени такие общепринятые факторы риска смерти, как ИМТ, число тромбоцитов, нейтрофилов, уровни протеина, альбумина, АЛАТ, СРБ, а также показатели коагуляции не имели значимой прогностической ценности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Однофакторный логистический анализ показал, что число лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, уровни глюкозы, АСАТ, СРБ, мочевины, креатинина, ЛДГ и калия могут выступать в качестве

независимых предикторов смертности при поступлении в отделения интенсивной терапии. Проведение многофакторного логистического анализа позволило построить математическую модель для прогноза смертности у пациентов в ОРИТ на основе уровней ЛДГ, мочевины, глюкозы, АСАТ, а также числа лимфоцитов. В основе полученных результатов лежат патофизиологические механизмы развития полиорганной недостаточности и шока, которые связаны с чрезмерным иммунным ответом, системной дисфункцией эндотелия и нарушением процессов клеточной репарации у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [36–40]. Отсутствие прогностической значимости таких факторов, как ИМТ, число тромбоцитов, нейтрофилов, уровней протеина, альбумина, АЛАТ и СРБ, по-видимому, обусловлено выборкой пациентов, в которую вошли только тяжелые случаи COVID-19, что привело к меньшей разнородности выборки по этим показателям. Отсутствие прогностической значимости для параметров коагуляции связано с проведением жесткой антикоагулянтной терапии большинству пациентов до поступления в ОРИТ. Эти результаты отражают низкую предсказуемость и многогранность клинического течения COVID-19.

Таким образом, полученные нами данные могут помочь врачам-реаниматологам в оценке клинического статуса пациентов при поступлении в ОРИТ и могут способствовать своевременному назначению соответствующей терапии. Однако стоит отметить, что данное исследование имеет ряд недостатков, связанных с малым объемом выборки, несбалансированностью данных по классам выживших и умерших, отсутствием ряда анамнестических данных по курению и использованию медикаментов для лечения сопутствующих заболеваний. Поэтому для создания более точной модели прогноза и выявления новых предикторов летального исхода требуется проведение многоцентровых исследований на больших когортах пациентов, которые будут включать большее число исследуемых параметров.

Гетерогенность клинического течения COVID-19 связана с множеством факторов. По-видимому, наиболее значимыми из них являются HLA-фенотип [41, 42] и история антигенных вызовов, с которыми сталкивался человек в течение жизни [43–47]. Суммарно эти факторы влияют на эффективность иммунного ответа против SARS-COV-2. Установлено, что тяжелые формы COVID-19 связаны с aberrантным иммунным ответом, который характеризуется избыточной активацией клеток врожденного иммунитета и накоплением провоспалительных макрофагов и нейтрофилов в легких, более низким содержанием специализированных антигенпрезентирующих клеток, а также поликлональной активацией Т-лимфоцитов по сравнению с легкими и среднетяжелыми случаями COVID-19 [48, 49]. Предполагается, что чрезмерная активация клеток моноцитарного дифферона приводит к избыточной продукции провоспалительных медиаторов и лежит в основе развития

цитокинового шторма [50, 51], в то время как накопление нейтрофилов сопровождается дисбалансом между образованием и деградацией внеклеточных ловушек нейтрофилов и приводит к формированию микротромбозов и проявлениям коагулопатии на уровне микроциркуляторного русла с повреждением различных органов и тканей и высвобождением большого количества внутриклеточных ферментов [52, 53]. По-видимому, описанные механизмы играют важную роль в случаях быстрого ухудшения клинического состояния пациентов с высокой вирусной нагрузкой, которое зачастую наблюдается при COVID-19 и, возможно, связано с изначально высокой инфицирующей дозой SARS-COV-2 [54, 55]. Другие механизмы могут лежать в основе ухудшения состояния пациентов после 7–9 дня от начала заболевания во время сероконверсии. Предположительно они могут быть связаны с формированием некачественных антител с низкой специфичностью вследствие нарушения механизма V(D)J рекомбинации из-за негативного влияния S-белка коронавируса на репарационный аппарат В-клеток [39]. Также показано, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 нарушен механизм гликозилирования шарнирных участков молекул IgG – в сыворотке крови таких пациентов обнаруживаются высокие титры антител к S-белку SARS-COV-2 с низким фукозилированием, которые при взаимодействии с макрофагами вызывают избыточный воспалительный ответ [56, 57]. Последнее также может лежать в основе повышенного тромбообразования и развития цитокинового шторма [57]. Мы описали лишь некоторые механизмы, которые могут участвовать в патогенезе COVID-19 и отражают высокую клиническую гетерогенность и непредсказуемость этого заболевания. Таким образом, более полная расшифровка механизмов патогенеза COVID-19 и выявление наиболее значимых факторов риска требуют проведения широких клинических и фундаментальных исследований с фокусом на генетические и иммунологические особенности течения этого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Однофакторный, а затем многофакторный регрессионный анализ показал, что уровень ЛДГ, мочевины, глюкозы, АСАТ и число лимфоцитов могут выступать в качестве независимых предикторов летального исхода и должны учитываться врачами-реаниматологами при оценке клинического состояния пациентов для своевременного назначения релевантной терапии. Наши данные в целом согласуются с предыдущими исследованиями, направленными на выявление прогностических факторов тяжелого течения COVID-19. Однако необходимы дальнейшие многоцентровые исследования на больших когортах пациентов для определения более точной связи между различными предикторами смертности, чтобы более корректно выявлять пациентов с высокой вероятностью неблагоприятного исхода при поступлении в ОРИТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19 -March 2020.
URL: <https://www.who.int/>
2. Coronavirus Cases, Retrieved December 22, 2020.
URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

3. Soneji S, Beltrán-Sánchez H, Yang JW, Mann C. Population-level mortality burden from novel coronavirus (COVID-19) in Europe and North America. *Genus*. 2021;77(1):7.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s41118-021-00115-9>
4. Simonsen L, Viboud C. A comprehensive look at the COVID-19 pandemic death toll. *Elife*. 2021;10:e71974.
DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.71974>
5. Wei C, Lee CC, Hsu TC, et al. Correlation of population mortality of COVID-19 and testing coverage: a comparison among 36 OECD countries. *Epidemiol Infect*. 2020;149:e1.
DOI: <https://doi.org/10.1017/S0950268820003076>
6. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7-8):377-382.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>
7. Kutsuna S. Clinical Manifestations of Coronavirus Disease 2019. *JMA J*. 2021;15;4(2):76-80.
DOI: <https://doi.org/10.31662/jmaj.2021-0013>
8. Al-Swiahb JN, Motiwala MA. Upper respiratory tract and otolaryngological manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systemic review. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211016965.
DOI: <https://doi.org/10.1177/20503121211016965>
9. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-1614.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326>
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
11. Auld SC, Harrington KRV, Adelman MW, et al. Emory COVID-19 Quality and Clinical Research Collaborative. Trends in ICU Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Tale of Three Surges. *Crit Care Med*. 2022;50(2):245-255.
DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005185>
12. Zhang JJ, Lee KS, Ang LW, et al. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2199-2206.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa576>
13. Li J, He X, Yuan Yuan, et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):82-89.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.008>
14. Lu L, Zhong W, Bian Z, et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(4):e18-e25.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.002>
15. Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020;91(3):e2020008.
DOI: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10217>
16. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239802.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239802>
17. Israfil SMH, Sarker MMR, Rashid PT, et al. Clinical Characteristics and Diagnostic Challenges of COVID-19: An Update From the Global Perspective. *Front Public Health*. 2021;8:567395.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.567395>
18. Poly TN, Islam MM, Yang HC, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:620044.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.620044>
19. Sharma J, Rajput R, Bhatia M, et al. Clinical Predictors of COVID-19 Severity and Mortality: A Perspective. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:674277.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.674277>
20. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
21. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581.
DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
22. Sattar N, Valabhji J. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19: Summary of the Best Evidence and Implications for Health Care. *Curr Obes Rep*. 2021;10(3):282-289.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-021-00448-8>
23. Gerayeli FV, Milne S, Cheung C, et al. COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *E Clinical Medicine*. 2021;33:100789.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100789>
24. Harrison SL, Buckley BJR, Rivera-Caravaca JM, et al. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021;7(4):330-339.
DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab029>
25. Park BE, Lee JH, Park HK, et al. Daegu COVID-19 Research Project. Impact of Cardiovascular Risk Factors and Cardiovascular Diseases on Outcomes in Patients Hospitalized with COVID-19 in Daegu Metropolitan City. *J Korean Med Sci*. 2021;36(2):e15.
DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e15>
26. Norouzi M, Norouzi S, Ruggiero A, et al. Type-2 Diabetes as a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Microorganisms*. 2021;9(6):1211.
DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9061211>

27. Gangadharan C, Ahluwalia R, Sigamani A. Diabetes and COVID-19: Role of insulin resistance as a risk factor for COVID-19 severity. *World J Diabetes*. 2021;12(9):1550-1562.
DOI: <https://doi.org/10.4239/wjcd.v12.i9.155>
28. Du Y, Zhou N, Zha W, Lv Y. Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: A meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021;31(3):745-755.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.009>
29. Li G, Xu F, Yin X, et al. Lactic dehydrogenase-lymphocyte ratio for predicting prognosis of severe COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(4):e24441.
DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002441>
30. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021;42(23):2270-2279.
DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa110>
31. Hansrivijit P, Gadiya KP, Gangireddy M, Goldman JD. Risk Factors, Clinical Characteristics, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Medicines (Basel)*. 2021;8(1):4.
DOI: <https://doi.org/10.3390/medicines8010004>
32. Martínez-Urbistondo M, Gutiérrez-Rojas Á, Andrés A, et al. Severe Lymphopenia as a Predictor of COVID-19 Mortality in Immunosuppressed Patients. *J Clin Med*. 2021;10(16):3595.
DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10163595>
33. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489-500.
DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.202006520>
34. Basheer M, Saad E, Hagai R, Assy N. Clinical Predictors of Mortality and Critical Illness in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Metabolites*. 2021;11(10):679.
DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo11100679>
35. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10.
DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>
36. Obando-Pereda G. Can molecular mimicry explain the cytokine storm of SARS-CoV-2? An in silico approach. *J Med Virol*. 2021;93(9):5350-5357.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27040>
37. Mehta P, Fajgenbaum DC. Is severe COVID-19 a cytokine storm syndrome: a hyperinflammatory debate. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(5):419-430.
DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000822>
38. Deng H, Tang TX, Chen D, et al. Endothelial Dysfunction and SARS-CoV-2 Infection: Association and Therapeutic Strategies. *Pathogens*. 2021;10(5):582.
DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10050582>
39. Jiang H, Mei YF. SARS-CoV-2 Spike Impairs DNA Damage Repair and Inhibits V(D)J Recombination In Vitro. *Viruses*. 2021;13(10):2056.
DOI: <https://doi.org/10.3390/v13102056>
40. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological Association of Endothelial Dysfunction with Fatal Outcome in COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2021;22(10):5131.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22105131>
41. Migliorini F, Torsiello E, Spiezia F, et al. Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):84.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00563-1>
42. Naemi FMA, Al-Adwani S, Al-Khatibi H, Al-Nazawi A. Association between the HLA genotype and the severity of COVID-19 infection among South Asians. *J Med Virol*. 2021;93(7):4430-4437.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.27003>
43. Sen SR, Sanders EC, Santos AM, et al. Evidence for Deleterious Antigenic Imprinting in SARS-CoV-2 Immune Response. *bioRxiv [Preprint]*. 2021:2021.05.21.445201.
DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.05.21.445201>
44. Aydllo T, Rombauts A, Stadlbauer D, et al. Immunological imprinting of the antibody response in COVID-19 patients. *Nat Commun*. 2021;12(1):3781.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23977-1>
45. Koneru G, Batiha GE, Algammal AM, et al. BCG Vaccine-Induced Trained Immunity and COVID-19: Protective or Bystander? *Infect Drug Resist*. 2021;14:1169-1184.
DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S300162>
46. Sohrabi Y, Dos Santos JC, Dorenkamp M, et al. Trained immunity as a novel approach against COVID-19 with a focus on Bacillus Calmette-Guérin vaccine: mechanisms, challenges and perspectives. *Clin Transl Immunology*. 2020;9(12):e1228.
DOI: <https://doi.org/10.1002/cti2.1228>
47. Debisarun PA, Gössling KL, Bulut O, et al. Induction of trained immunity by influenza vaccination - impact on COVID-19. *PLoS Pathog*. 2021;17(10):e1009928.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009928>
48. Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(6):842-844.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0901-9>
49. Vázquez-Jiménez A, Avila-Ponce De León UE, Matadamas-Guzman M, et al. On Deep Landscape Exploration of COVID-19 Patients Cells and Severity Markers. *Front Immunol*. 2021;12:705646.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.705646>
50. Otsuka R, Seino KI. Macrophage activation syndrome and COVID-19. *Inflamm Regen*. 2020;40:19.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00131-w>

51. Iqbal A, Hoda F, Najmi AK, Haque SE. Macrophage Activation and Cytokine Release Syndrome in COVID-19: Current Updates and Analysis of Repurposed and Investigational Anti-Cytokine Drugs. *Drug Res (Stuttg)*. 2021;71(4):173-179. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1291-7692>
52. Ackermann M, Anders HJ, Bilyy R, et al. Patients with COVID-19: in the dark-NETs of neutrophils. *Cell Death Differ*. 2021;28(11):3125-3139. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41418-021-00805-z>
53. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and Neutrophils: The Relationship between Hyperinflammation and Neutrophil Extracellular Traps. *Mediators Inflamm*. 2020;2020:8829674. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8829674>
54. Tan C, Li S, Liang Y, Chen M, Liu J. SARS-CoV-2 viremia may predict rapid deterioration of COVID-19 patients. *Braz J Infect Dis*. 2020;24(6):565-569. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.08.010>
55. Filipovic N, Saveljic I, Hamada K, Tsuda A. Abrupt Deterioration of COVID-19 Patients and Spreading of SARS COV-2 Virions in the Lungs. *Ann Biomed Eng*. 2020;48(12):2705-2706. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10439-020-02676-w>
56. Hoepel W, Chen HJ, Geyer CE, et al. High titers and low fucosylation of early human anti-SARS-CoV-2 IgG promote inflammation by alveolar macrophages. *Sci Transl Med*. 2021;13(596):eabf8654. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf8654>
57. Bye AP, Hoepel W, Mitchell JL, et al. Aberrant glycosylation of anti-SARS-CoV-2 spike IgG is a prothrombotic stimulus for platelets. *Blood*. 2021;138(16):1481-1489. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011871>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Губайдуллина О.В. – обоснование концепции и дизайна исследования; написание текста. Алексанкин А.В. – разработка методологии исследования; интерпретация результатов исследования; редактирование статьи.	Contribution of individual authors. Gubaydullina O.V. - substantiation of the concept and design of the study; writing of the text. Aleksankin A.V. - development of the research methodology; interpretation of research results; editing of the article.
Автор для переписки Губайдуллина Олеся Викторовна Адрес: ул. З. Космодемьянской, д. 21, кв. 285, г. Самара, Россия, 443115. E-mail: manovaolesya@yandex.ru	Corresponding Author Olesya V. Gubaidullina Address: 21 Z. Kosmodemyanskaya st., 21, apt. 285, Samara, Russia, 443115. E-mail: manovaolesya@yandex.ru