

DOI: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-136-144

Оценка риска госпитального летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией SARS-CoV-2: вызовы и перспективы

О.И. Гущина^{1, 3}, Н.Г. Ложкина^{1, 2, 3}, Н.В. Басов^{2, 4}, Е.В. Гайслер², А.Д. Рогачев^{2, 4},
Ю.С. Сотникова^{2, 4, 5}, Ю.В. Патрушев^{2, 5}, А.Г. Покровский²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»
Россия, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»
Россия, 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

³ Городская клиническая больница № 1
Россия, 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 7/1

⁴ Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 9

⁵ Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН
Россия, 630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 5

Аннотация

Острое коронарное событие (ОКС) при наличии инфекции SARS-CoV-2 имеет свои особенности, которые влияют на ход болезни и выбор методов лечения. В связи с недостаточностью данных об указанной категории больных необходимо искать способы определения риска неблагоприятных исходов этого состояния, включая сложности стратификации риска. Цель исследования — оценка клинико-лабораторных параметров и особенностей клинического течения у пациентов с ОКС в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2 на госпитальном этапе, построение прогностической модели риска летального исхода. **Материал и методы.** В исследование включено 225 пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр с диагнозом ОКС, имевших верифицированный диагноз инфекции SARS-CoV-2. Исходно оценено 120 общеклинических, биохимических и инструментальных параметров. Вторым этапом производился анализ плазменных метаболитов у 73 пациентов. **Результаты.** Осуществлено построение прогностической модели с выделением восьми наиболее значимых переменных, коррелирующих с госпитальной смертностью у больных ОКС в сочетании с инфицированием SARS-CoV-2: возраст, наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые выявленной при ОКС), острого почечного повреждения, хронической болезни почек свыше 2 стадии, тяжелое и крайне тяжелое течение SARS-CoV-2 инфекции, уровень ферритина, альбумина и глюкозы в сыворотке крови при поступлении в стационар. Выявлены новые маркеры риска летального исхода — уровень церамида C18 (d18:1/22:0) и церамида (d18:1/24:0). **Заключение.** Предложенный подход оценки риска внутрибольничного летального исхода при остром коронарном синдроме в сочетании с инфицированием SARS-CoV-2 обладает хорошей прогностической точностью, прост в применении.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, инфекция SARS-CoV-2, нелинейная регрессионная модель.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о вкладе авторов: О.И. Гущина — исполнитель исследования, сбор, обработка материала, предварительный статистический анализ, написание текста; Н.Г. Ложкина — руко-

водитель исследования, разработка концепции статьи, сбор первичного литературного материала, заключительная обработка статьи. Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы.

Автор для переписки: Гущина О.И., e-mail: Varalenna@yandex.ru

Для цитирования: Гущина О.И., Ложкина Н.Г., Басов Н.В., Гайслер Е.В., Рогачев А.Д., Сотникова Ю.С., Патрушев Ю.В., Покровский А.Г. Оценка риска госпитального летального исхода у пациентов с острым коронарным синдромом и инфекцией SARS-CoV-2: вызовы и перспективы. *Атеросклероз*, 2024; 20 (2): 136–144. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-136-144

Assessment of the risk of in-hospital fatality in patients with acute coronary syndrome and SARS-CoV-2 infection: challenges and prospects

O.I. Gushchina^{1, 3}, N.G. Lozhkina^{1, 2, 3}, N.V. Basov^{2, 4}, E.V. Gaisler^{2, 4}, A.D. Rogachev^{2, 4}, Yu.S. Sotnikova^{2, 4, 5}, Yu.V. Patrushev^{2, 5}, A.G. Pokrovsky²

¹ Federal State Budgetary Scientific Institution
“Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine”
2, Timakova st., Novosibirsk, 630117, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education
“Novosibirsk National Research State University”
1, Pirogova st., Novosibirsk, 630090, Russia

³ City Clinical Hospital No. 1
6, bldg. 7/1, Zalesskogo st., Novosibirsk, 630047, Russia

⁴ N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of SB RAS
9, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

⁵ G.K. Boreskov Institute of Catalysis of SB RAS
5, Academician Lavrentiev av., Novosibirsk, 630090, Russia

Abstract

An acute coronary event in the presence of SARS-CoV-2 infection has its own characteristics that affect the course of the disease and the choice of treatment methods. Due to the lack of data on this category of patients, it is necessary to look for ways to determine the risk of adverse outcomes of this condition, including the difficulties of risk stratification. Aim: assessment of clinical and laboratory parameters and features of the clinical course in patients with ACS in combination with SARS-CoV-2 infection at the hospital stage. Construction of a prognostic model for the risk of death. **Materials and methods.** The study included 225 patients admitted to the regional vascular center with a diagnosis of ACS and a verified diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Initially, 120 general clinical, biochemical and instrumental parameters were assessed. The second stage involved analysis of plasma metabolites in 73 patients. **Results.** A predictive model was constructed highlighting the eight most significant variables that correlate with in-hospital mortality in patients with ACS in combination with SARS-CoV-2: age, the presence of atrial fibrillation (except for that first detected in ACS), acute kidney injury, CKD above stage 2, severe and extremely severe course of SARS-CoV-2 infection, levels of ferritin, albumin and glycemia in the blood serum upon admission to the hospital. The present study identified new markers of mortality risk, such as C18 ceramide (d18:1/22:0) and ceramide (d18:1/24:0) levels. **Conclusions.** The proposed approach to assessing the risk of nosocomial death in acute coronary syndrome in combination with SARS-CoV-2 infection has good prognostic accuracy and is easy to use.

Keywords: acute coronary syndrome, myocardial infarction, CoV-2 infection, non-linear regression model.

Conflict of interest: The authors do not declare a conflict of interest.

Contribution of the authors: O.I. Gushchina – carried out the research, collection, processing of material, preliminary statistical analysis, writing the text; N.G. Lozhkina – head of the study, development of the concept of the article, collection of primary literary material, final processing of

the article. All authors gave final consent to submit the manuscript and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Correspondence: Gushchina O.I., e-mail: Varalenna@yandex.ru

Citation: Gushchina O.I., Lozhkina N.G., Basov N.V., Gaisler E.V., Rogachev A.D., Sotnikova Yu.S., Patrushev Yu.V., Pokrovsky A.G. Assessment of the risk of in-hospital fatality in patients with acute coronary syndrome and SARS-CoV-2 infection: challenges and prospects. *Atherosclerosis*, 2024; 20 (2): 136–144. doi: 10.52727/2078-256X-2024-20-2-136-144

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы диагностируются у значительного числа пациентов, умерших от COVID-19 (инфекции SARS-CoV-2), по данным регистров различных стран [1]. Острые коронарные события (ОКС) в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2 имеют свои отличительные черты, вклад различных параметров в реальный прогноз пациентов может быть различен. По-прежнему регистрируются случаи заболевания, не исключена вероятность появления новых штаммов с различной эпидемиологической значимостью. Целью исследования стало изучение особенностей клинического течения ОКС в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2 и оценка вклада различных параметров, связанных с внутригоспитальной летальностью, с выделением наиболее значимых из них и построением математической модели риска внутригоспитальной летальности у данных пациентов. Авторами также оценен метаболомный профиль у данной категории больных с целью выявления новых значимых параметров. В этой статье мы стремимся исследовать взаимосвязь между ОКС и коронавирусной инфекцией, проливая свет на возможные механизмы их взаимодействия.

Материал и методы

Выполнено открытое сплошное проспективное нерандомизированное методом параллельных групп исследование, включавшее 225 пациентов, поступивших в региональный сосудистый центр ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 1 г. Новосибирска с диагнозом ОКС, у которых была верифицирована инфекция SARS-CoV-2. Критерии включения: мужчины и женщины 18–90 лет, поступившие в клинику с диагнозом ОКС (с элевацией и без элевации сегмента ST), подтвержденным типичной клиникой, ЭКГ, селективной коронарной ангиографией и реакцией кардиоспецифических ферментов [2, 3], и имевшие верифицированный диагноз инфекции SARS-CoV-2 (не более чем за 28 дней до или в течение 14 дней по-

сле наступления ОКС) [4]; наличие подписанного добровольного информированного согласия. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Критерии исключения: отсутствие подписанного добровольного информированного согласия, злокачественные новообразования, тяжелые аутоиммунные заболевания, терминальная соматическая патология (цирроз печени любой степени тяжести, хроническая болезнь почек (ХБП) выше 4-й стадии, программный гемодиализ), имеющиеся исходно психические расстройства. Больные были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с благоприятным исходом (выздоровление) ($n = 174$), 2-я группа – внутригоспитального летального исхода ($n = 51$).

Методы исследования: общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, ПЦР-тест на COVID-19, ЭКГ, эхокардиография в момент поступления, компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), коронароангиография (КАГ) с выполнением чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики (ЧТКА) и стентированием инфаркт-связанной артерии. Помимо стандартного обследования у 72 пациентов на момент поступления были забраны и заморожены при температуре -70°C образцы плазмы для проведения метаболомного анализа, который был выполнен на базе Новосибирского государственного университета.

Для проверки статистических гипотез относительно свойств обрабатываемых данных и вычисления выборочных характеристик использовались W-критерий Шапиро – Уилка, U-критерий Манна – Уитни, критерий χ^2 Пирсона [5], коэффициент корреляции Спирмена для установления линейной корреляционной зависимости двух выборок. Непрерывные переменные представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), номинальные данные – в виде относительных частот объектов исследования (n , %).

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики

Table 1

Clinical and demographic characteristics

Показатель	Группа 1, $n = 174$ n (%)	Группа 2, $n = 51$ n (%)	p
Возраст	65,6 ± 11,3	75,7 ± 10,1	< 0,05
Мужчины	111 (63,7)	22 (43,1)	< 0,01
Женщины	63 (36,2)	29 (56,8)	< 0,01
С подъемом сегмента ST	135 (77,5)	39 (76,4)	> 0,05
Без подъема сегмента ST	39 (22,4)	12 (23,5)	> 0,05
Развился инфаркт миокарда	154 (88,5)	46 (90,2)	> 0,05
Перенесенный ранее инфаркт миокарда (постинфарктный кардиосклероз)	45 (25,8)	16 (31,3)	> 0,05
Острая сердечная недостаточность (ОСН), Killip ≥ II	39 (22,4)	27 (52,9)	< 0,0001
Артериальная гипертензия	168 (96,5)	49 (96)	> 0,05
Фибрилляция предсердий (исключая впервые развившуюся на фоне ОКС)	29 (16,6)	18 (35,2)	< 0,01
Сахарный диабет	50 (28,7)	22 (43,1)	> 0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7 ± 5,1	30,6 ± 6,1	> 0,05
ХБП ≥ 3 ст.	46 (26,4)	26 (50,9)	< 0,01
Острое почечное повреждение (ОПП)	19 (10,9)	40 (78,4)	< 0,0001
Тяжелое и крайне тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2	45 (25,8)	49 (96)	< 0,0001
Наличие пневмонии	110 (63,2)	50 (98)	< 0,0001
Наличие анемии	54 (31)	37 (72,5)	< 0,0001
Вакцинация	39 (22,4)	3 (5,8)	< 0,01

Результаты

Исходно исследовано 120 параметров, произведен анализ клинических, биохимических, ангиографических факторов, влияющих на внутригоспитальную смертность у 225 больных ОКС. В табл. 1 приведены некоторые клинико-демографические характеристики выделенных групп, в табл. 2 – часть лабораторных показате-

лей, в табл. 3 – некоторые результаты эхокардиографии и КАГ.

Второй этап работы включал проведение сравнительного анализа метаболитов в плазме крови обследованных ($n = 73$). Образцы крови были взяты у пациентов в день поступления в стационар, после чего проводился таргетированный скрининг более 400 метаболитов методом высокоэффективной жидкостной хроматогра-

Таблица 2

Лабораторные параметры

Table 2

Laboratory parameters

Показатель	Группа 1 ($n = 174$)	Группа 2 ($n = 51$)	p
Содержание креатинина при поступлении, мкмоль/л	88,7 ± 6,5	113,5 ± 19,5	<0,001
Уровень креатинина на 7-е сутки болезни, мкмоль/л	107 ± 36,1	217,2 ± 114,3	<0,001
Содержание СРБ при поступлении, мг/л	72,1 ± 57	98,4 ± 94	0,0243
Уровень СРБ на 7-е сутки болезни, мг/л	105,9 ± 71,1	185,7 ± 105,3	<0,0001
Содержание ферритина, мкг/л	270,7 ± 224,2	786,5 ± 373,5	<0,0001
Содержание фибриногена, г/л	5,2 ± 2,1	5,6 ± 1,7	0,2394
Содержание D-димеров при поступлении, нг/мл	565,0 ± 2046,6	2820,4 ± 6936,07	<0,0001
Содержание прокальцитонина при поступлении, нг/мл	0,3 ± 1,2	1,1 ± 2,6	0,0031
Уровень прокальцитонина на 7-е сутки болезни, нг/мл	0,9 ± 2,6	4,9 ± 5,51	<0,0001
Содержание высокочувствительного тропонина I, нг/мл	4,4 ± 7,0	7,4 ± 9,0	0,0147

Таблица 3

Данные эхокардиографии и КАГ

Table 3

Echocardiography and CAG data

Параметр	Группа 1 (<i>n</i> = 174)	Группа 2 (<i>n</i> = 51)	<i>p</i>
ФВ ЛЖ, %	48,7 ± 10,8	41,6 ± 12,2	<0,0001
TAPSE, мм	18,7 ± 3	16 ± 3,7	<0,0001
РСДЛА, мм рт. ст.	30 ± 11,9	42,9 ± 20,9	<0,0001
Однососудистое поражение, <i>n</i> (%)	50 (28,7)	10 (19,6)	> 0,05
Двухсосудистое поражение, <i>n</i> (%)	38 (21,8)	8 (15,6)	> 0,05
≥ трех пораженных сосудов, <i>n</i> (%)	78 (44,8)	33 (64,7)	0,0165
Отсутствие стенозов коронарных артерий, <i>n</i> (%)	8 (4,6)	0	> 0,05

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка по Simpson; TAPSE – оценка систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана; РСДЛА – расчетное систолическое давление в легочной артерии.

фии с масс-спектрометрической детекцией. По клинико-лабораторным, инструментальным показателям результаты, полученные при оценке групп, согласуются с данными основной части работы. Следующим этапом были определены метаболиты, содержание которых достоверно ($p < 0,05$) различается в исследуемых подгруппах больных. Такими метаболитами были ряд церамидов, сфингомиелинов и гликозилцерамидов. Содержание метаболитов указанных классов в плазме крови пациентов с летальным исходом было заметно ниже, чем у выживших пациентов, за исключением 5-гидроксииндолуксусной кислоты, уровень которой в группе пациентов с летальным исходом был выше более чем в 1,5 раза.

Обсуждение

Сформированные группы достоверно различались по возрасту (см. табл. 1). J.J. Zhang et al. в своем метаанализе также приводят возраст как один из основных факторов, ухудшающих прогноз [6]. По наличию подъема сегмента ST на электрокардиограмме группы достоверно не различались. Группы ожидаемо различались по тяжести ОН ($p < 0,0001$).

По результатам КТ-ОГК в группе 1 у 110 (63,2 %) больных выявлены признаки вирусной интерстициальной пневмонии, в группе 2 – у 50 (98 %) ($p < 0,001$). Значимую корреляцию с внутригоспитальной летальностью демонстрировал любой объем поражения легочной ткани по данным КТ ОГК ($r = 0,3191$, $p < 0,05$) [7, 8]. Тяжесть течения инфекции SARS-CoV-2 определялась согласно критериям, приведенным в актуальных на момент курации методических рекомендациях; в группе благоприятного исхода легкое и бессимптомное течение отмече-

но у 56 (32,1 %) человек, среднетяжелое – у 72 (41,3 %), тяжелое – у 42 (24,1 %), крайне тяжелое – у 3 (1,7 %), в группе внутригоспитального летального исхода – соответственно у 2 (3,9 %), 25 (49 %), 24 (47,1 %) пациентов. Тяжелое и крайне тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2 ассоциировалось с внутригоспитальной летальностью ($r = 0,5927$, $p < 0,05$). Любая форма фибрилляции предсердий достоверно ассоциировалась с неблагоприятным прогнозом: в группе неблагоприятного исхода таких пациентов было 35,2 %, в группе выживших – 16,6 % ($p < 0,01$).

Высокий уровень СРБ коррелировал с неблагоприятным прогнозом ($r = 0,3786$). В обеих группах отмечено повышение уровня ферритина в сыворотке крови, в группе летального исхода он был статистически значимо больше, чем в группе 1, и ожидаемо ассоциировался со смертностью ($r = 0,6346$) [9]. Увеличение содержания ферритина в совокупности с лейкопенией, анемией должно вызывать настороженность на предмет синдрома активации макрофагов. С учетом достаточно быстрой динамики концентрации ферритина он является одним из приоритетных маркеров тяжести течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ОКС. Группы существенно различались по содержанию D-димеров и прокальцитонина, оба показателя имели связь со смертностью (соответственно $r = 0,2454$, $p < 0,0001$; $r = 0,4408$, $p < 0,0001$), что соответствует данным мировой литературы [10]. Группа с неблагоприятным прогнозом отличалась более высокой концентрацией маркеров некроза миокарда (см. табл. 2).

Согласно мировым литературным данным [11, 12], значимый вклад в смертность при инфекции SARS-CoV-2 вносит наличие таких фоновых заболеваний, как гипертоническая

болезнь и сахарный диабет. Выраженность гликемии при поступлении (более 7 ммоль/л) коррелировала с прогнозом ($r = 0,3040$; $p < 0,05$), группы достоверно различались по величине данного показателя. Наличие анемии (как диагностированной при поступлении, так и развившейся в момент госпитализации) коррелировало с неблагоприятным прогнозом ($r = 0,35$; $p < 0,05$). Уровень сывороточного железа в группе неблагоприятного прогноза был ниже и составлял $6,45 \pm 4,5$ мкмоль/л ($p < 0,001$), чем в группе с благоприятным прогнозом: $8,82 \pm 4,9$ мкмоль/л, что согласуется с мировыми данными, однако особенности метаболизма железа у данной категории больных не до конца исследованы [13].

ОПП, установленное по критериям KDIGO, диагностировано у 10,9 % пациентов группы благоприятного исхода и у 78,4 % умерших. Наличие ОПП демонстрирует связь с внутригоспитальной летальностью ($r = 0,64$; $p < 0,05$) [14]. Значимые различия отмечены также в нутритивном статусе [15]. Анорексия, связанная с интоксикационным синдромом, одышкой, техническими трудностями питания (включая респираторную поддержку, prone-позицию и т.д.) в совокупности с высокими потребностями организма выражались в снижении уровня общего белка, особенно альбумина, в группе умерших по сравнению с выздоровевшими (соответственно $24,1 \pm 4,3$ и $31,9 \pm 5,1$ г/л, $p < 0,0001$); уменьшение содержания альбумина было связано с риском смерти ($r = -0,554$, $p < 0,001$).

В группе летального исхода ожидаемо [16] отмечены более низкие показатели ФВ ЛЖ, TAPSE, отражающие правожелудочковую дисфункцию. Отмечено также более высокое значение РСДЛА, что связано с легочной гипертензией у данной категории больных. Результаты проведенной КАГ демонстрируют значимые различия между группами, однако это в большей степени отражает особенности маршрутизации больных, и причины подобного распределения, вероятно, спекулятивны.

Значимых различий в медикаментозном и хирургическом лечении обеих групп не было. Расхождения при различных методиках (догоспитальная тромболитическая терапия, применение моноклональных антител и т.д.) отражают интегративную тяжесть состояния больных, особенностей догоспитального этапа и развития осложнений. Рандомизации пациентов по методам лечения не проводилось. Все больные получали помощь согласно актуальным на момент курации временным клиническим рекомендациям по лечению новой коронавирусной инфекции и российскими рекомендациям по лечению ОКС.

В настоящем исследовании отмечен парадоксальный ответ метаболома на острое коронарное событие в сочетании с COVID-19: в подгруппе летальных исходов уровень церамидов существенно ниже, чем в подгруппе выживших, что требует объяснения. Он тесно связан с содержанием сфингомиелинов и сфингозинном. Ранее отмечались повышение концентрации церамидов у больных инфарктом миокарда [17] и его ассоциация с развитием COVID-19 [18, 19]. Следует отметить, что в настоящем исследовании впервые изучен особый фенотип болезни – сочетание ОКС и инфекции SARS-CoV-2. Можно предположить, что при течении заболевания, приведшем к летальному исходу, синтез церамидов истощается за счет уменьшения содержания их предшественников. Данный феномен может быть обусловлен влиянием неструктурных белков вируса SARS-CoV-2 [20]. Изменения в мембранах, которые опосредуют проникновение вируса, могут быть многообещающей мишенью для предотвращения инфекции. Также чрезвычайно перспективным представляется более широкий поиск новых метаболитов в популяции с целью производства новых тестовых методик ранней верификации острого мио-кардиального повреждения и оценки эффективности лечения. Несмотря на то что оценка метаболомного профиля как фактора риска летального исхода остается предметом обсуждения и дискуссий, а его применение пока далеко от того, чтобы стать рутинным в общей клинической практике, в настоящем исследовании выявлены классы метаболитов, которые могут служить потенциальными маркерами риска летального исхода.

Все указанные данные значимы для оценки тяжести состояния у пациентов с ОКС и инфекцией SARS-CoV-2, однако довольно громоздки, требуют большой концентрации внимания врача, что в условиях ограниченного времени и ресурсов затруднительно. Мы попытались выделить наиболее перспективные прогностические параметры. Поскольку оценка содержания метаболитов на текущий момент невозможна в рутинной клинической практике, она была исключена. Принято решение построить прогнозную модель риска госпитального летального исхода. Особенностью данных моделей является вычисление вероятности случайного события (летальный исход). Следовательно, прогнозная модель вычисляет величину (вероятность), которая может меняться в интервале от 0 до 1. За зависимую переменную (обозначим Y) мы приняли летальный исход, независимыми переменными являются возраст, наличие пневмонии и т.д. Так как зависимая переменная Y прини-

мает только два значения (1 – высокий риск смерти в стационаре, т.е. неблагоприятный исход, и 0 – низкий риск, т.е. благоприятный исход), было решено использовать регрессионную логистическую модель, вычисляющая вероятность неблагоприятного исхода. Из 120 изучаемых факторов отобраны 22, удовлетворявшие двум требованиям (соответствующие им независимые переменные обозначены как X1, X2 и т.д.): наличие значимой корреляции с зависимой переменной (летальный исход) и отсутствие корреляции между собой: X1 – возраст пациента (лет), X2 – пол, X3 – класс ОЧН по Killip, X4 – наличие фибрилляции предсердий (исключая впервые выявленную), X5 – тяжесть течения новой коронавирусной инфекции (объединены подгруппы бессимптомного, легкого и среднетяжелого течения и тяжелого и крайне тяжелого), X6 – наличие пневмонии, X7 – наличие анемии, X8 – уровень сыровороточного железа (мкмоль/л), X9 – наличие ОПП, X10 – наличие предшествующей ХБП свыше 2-й стадии, X11 – уровень СРБ (ммоль/л), X12 – уровень D-димеров (нг/мл), X13 – уровень ферритина (нг/мл), X14 – уровень прокальцитонина (нг/мл), X15 – уровень альбумина (г/л), X16 – содержание креатинина при поступлении (ммоль/л), X17 – уровень креатинина на 7-е сутки болезни (ммоль/л), X18 – выполнение ЧТКА, X19 – ФВ ЛЖ (Simpson; %), X20 – TAPSE (мм), X21 – РСДЛА (мм рт. ст.), X22 – гликемия при поступлении (ммоль/л). Количественные переменные указывались конкретным числом, качественные кодировались следующим образом: 1 – признак присутствует, 0 – признак отсутствует.

Все перечисленные выше независимые переменные можно включить в искомую регрессионную модель. Для определения наиболее информативных и вычисления коэффициентов при этих переменных использовался метод Вальда вперед. Восемью переменными, вошедшими в уравнение регрессии, стали возраст пациента, наличие фибрилляции предсердий (кроме впервые возникшей за госпитализацию), тяжелое и крайне тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2, наличие ОПП, ХБП свыше 2-й стадии, уровень ферритина, альбумина, глюкозы на момент поступления. Целесообразно использовать именно восемь переменных, поскольку дальнейшее увеличение их количества не улучшает точность прогноза. Разработанный на основе регрессионной модели калькулятор способен с высокой точностью, специфичностью предсказать риск летального исхода, что позволяет врачам любой специальности быстро производить предварительную оценку риска для

определения дальнейшей тактики. Для удобства использования модели в клинической практике уравнение регрессии запрограммировано в табличном процессоре Excel.

Заключение

В настоящей работе проанализировано течение ОКС в сочетании с инфекцией SARS-CoV-2. Выделены ключевые факторы, оказывающие влияние на риск внутригоспитального летального исхода у этой категории больных. Несмотря на то что оценка метаболомного профиля как фактора риска летального исхода остается предметом обсуждения и дискуссий, а его применение пока далеко от того, чтобы стать рутинным в общей клинической практике, в настоящем исследовании выявлены маркеры риска летального исхода, такие как уровень церамидов d18:1/22:0 и d18:1/24:0. Разработанный авторский подход оценки риска внутригоспитального летального исхода у пациентов с ОКС и инфекцией SARS-CoV-2, включающий возраст пациента, наличие фибрилляции предсердий, тяжелое и крайне тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2, наличие ОПП, ХБП 2-й стадии или выше, уровень ферритина, альбумина, глюкозы на момент поступления. Данная модель запрограммирована в табличном процессоре Excel, что позволяет каждому врачу приемного покоя, профильных отделений, отделений интенсивной терапии легко и быстро рассчитать индивидуальный риск летального исхода у каждого пациента и оптимизировать его ведение.

Благодарность. Авторы выражают благодарность Воскобойникову Юрию Евгеньевичу, доктору физико-математических наук, профессору, заведующему кафедрой прикладной математики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин)» за помощь в статистической части данной работы.

Литература / References

1. 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
2. Российское кардиологическое общество. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Рос. кардиол. журн.*, 2020; 25 (11): 4103. doi: 10.15829/291560-4071-2020-4103 [Russian Society

- of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*, 2020; 25 (11): 4103. (In Russ.). doi: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103].
3. Приказ Минздрава России от 01.07.2015 № 404ан «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при остром инфаркте миокарда (с подъемом сегмента ST электрокардиограммы)». [Order of the Ministry of Health of Russia dated July 1, 2015 No. 404an "On approval of the standard of specialized medical care for acute myocardial infarction (with elevation of the ST segment of the electrocardiogram)"]].
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 от 14.12.2022». 260 с. [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 17 (14/12/2022)». 260 p.].
5. Гайдышев И.П. Анализ и обработка данных: специальный справочник. СПб.: Питер; 2001. 752 с. [Gaidyshev I.P. Data analysis and processing: a special reference book. Saint-Petersburg: Piter; 2001.752 p.].
6. Zhang J.J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2023; 64 (1): 90–107. doi: 10.1007/s12016-022-08921-5
7. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., 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.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (18): 1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
8. Akopyan G.B., Berdalin A.B., Gubskiy I.L., Lelyuk V.G. Differences in dynamics of lung computed tomography patterns between survivors and deceased adult patients with COVID-19. *Diagnostics (Basel)*, 2021; 11 (10): 1937. doi: 10.3390/diagnostics11101937
9. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, Li Y. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2020; 34 (10): e23618. doi: 10.1002/jcla.23618
10. Pérez-García N., García-González J., Requena-Mullor M., Rodríguez-Maresca M.Á., Alarcyn-Rodríguez R. Comparison of analytical values D-dimer, glucose, ferritin and C-reactive protein of symptomatic and asymptomatic COVID-19 patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2022; 19 (9): 5354. doi: 10.3390/ijerph19095354
11. Gattinoni L., Gattarello S., Steinberg I., Busana M., Palermo P., Lazzari S., Romitti F., Quintel M., Meissner K., Marini J.J., Chiumello D., Camporota L. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. *Eur. Respir. Rev.*, 2021; 30 (162): 210138. doi: 10.1183/16000617.0138-2021
12. 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.C., 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.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 2020; Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
13. Taneri P.E., Gómez-Ochoa S.A., Llanaj E., Ragupindin P.F., Rojas L.Z., Roa-Díaz Z.M., Salvador D.Jr., Groothof D., Minder B., Kopp-Heim D., Hautz W.E., Eisen-ga M.F., Franco O.H., Glisic M., Muka T. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.*, 2020; 35 (8): 763–773. doi: 10.1007/s10654-020-00678-5
14. Cheng Y., Luo R., Wang K., Zhang M., Wang Z., Dong L., Li J., Yao Y., Ge S., Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.*, 2020; 97 (5): 829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
15. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J., Wickramasinghe K., Krznaric Z., Nitzan D., Pirlich M., Singer P.; endorsed by the ESPEN Council. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Nutr.*, 2020; 39 (6): 1631–1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022
16. Sheehan M.M., Saijo Y., Popovic Z.B., Faulx M.D. Echocardiography in suspected coronavirus infection: indications, limitations and impact on clinical management. *Open Heart*, 2021; 8 (2): e001702. doi: 10.1136/openhrt-2021-001702
17. Laaksonen R., Ekroos K., Sysi-Aho M., Hilvo M., Vi-hervaara T., Kauhanen D., Suoniemi M., Hurme R., März W., Scharnagl H., Stojakovic T., Vlachopoulou E., Lokki M.L., Nieminen M.S., Klingenberg R., Matter C.M., Hornemann T., Jüni P., Rodondi N., Räber L., Windecker S., Gencer B., Pedersen E.R., Tell G.S., Nygård O., Mach F., Sinisalo J., Lüscher T.F. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. *Eur. Heart. J.*, 2016; 37 (25): 1967 – 1976. doi: 10.1093/eurheartj/ehw148
18. Zhang Y., Li X., Becker K.A., Gulbins E. Ceramide-enriched membrane domains—structure and function. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009; 1788: 178–183.
19. Jenkins G.M., Richards A., Wahl T., Mao C., Obeid L., Hannun Y. Involvement of yeast sphingolipids in the heat stress response of *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 32566–32572.
20. Rao R.P. Ceramide transfer protein function is essential for normal oxidative stress response and lifespan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2007; 104: 11364–11369.

Сведения об авторах:

Олеся Игоревна Гушина, младший научный сотрудник группы клинической экспериментальной кардиологии ФИЦ ФТМ СО РАН; врач-кардиолог РЦ № 1 ГКБ № 1, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2181-3962, e-mail: Varalenna@yandex.ru

Наталья Геннадьевна Ложкина, д-р мед. наук, проф., проф. кафедры иммунологии НГУ; главный научный сотрудник, руководитель группы клинической экспериментальной кардиологии ФИЦ ФТМ СО РАН; кардиолог, куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом РЦ №1 ГКБ №1, Новосибирск, Россия, SPIN-код: 5320-7554; ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Никита Вячеславович Басов, лаборант лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН; лаборант-исследователь лаборатории молекулярной патологии Института медицины и психологии НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-6390-5796, Scopus ID: 57816645200, e-mail: basov@nioch.nsc.ru

Евгений Владимирович Гайслер, канд. техн. наук, заместитель директора Института медицины и психологии НГУ, Новосибирск, Россия, Scopus Author ID: 57222466917, e-mail: evgeniy.gaysler@mail.ru

Артем Дмитриевич Рогачев, канд. хим. наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ НИОХ СО РАН; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии Института медицины и психологии НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-3338-8529, Scopus ID: 36639713900, e-mail: rogachev@nioch.nsc.ru

Юлия Сергеевна Сотникова, канд. хим. наук, старший научный сотрудник, руководитель группы экологических исследований и хроматографического анализа НИОХ СО РАН; научный сотрудник ФИЦ Института катализа СО РАН; старший преподаватель НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-0545-703X, Scopus ID: 57287998200, e-mail: sotnikova@nioch.nsc.ru

Юрий Валерьевич Патрушев, канд. хим. наук, старший научный сотрудник ФИЦ Института катализа СО РАН; доцент НГУ, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0002-2078-5488, Scopus ID: 6506113027, e-mail: patrush@catalysis.ru

Андрей Георгиевич Покровский, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, зав. кафедрой фундаментальной медицины, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной патологии, Новосибирск, Россия, ORCID: 0000-0001-5982-8580, Scopus ID: 57200629822, e-mail: a.pokrovskii@g.nsu.ru

Information about the authors:

Olesya I. Gushchina, junior researcher of the clinical experimental cardiology group FRC FTM, SB RAS; cardiologist RVC No. 1 of City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk, Russia, ORCID ID: 0000-0002-2181-3962, e-mail: Varalenna@yandex.ru

Natalya G. Lozhkina, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of immunology NSU; chief researcher, head of the clinical and experimental cardiology group FRC FTM SB RAS; cardiologist, curator of the department for the treatment of patients with acute coronary syndrome RSC No. 1, City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk Russia, SPIN code: 5320-7554; ORCID: 0000-0002-4832-3197, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

Nikita V. Basov, assistant of laboratory of physiologically active substances NIOCh SB RAS; research assistant of laboratory of molecular pathology IMP NSU, Novosibirsk Russia, ORCID: 0000-0001-6390-5796, Scopus ID: 57816645200, e-mail: basov@nioch.nsc.ru

Evgeny V. Gaisler, candidate of technical sciences, deputy director for innovation IMP NSU, Novosibirsk Russia, Scopus Author ID: 57222466917, e-mail: evgeniy.gaysler@mail.ru

Artem D. Rogachev, candidate of chemical sciences, senior researcher of laboratory of physiologically active substances NIOCh SB RAS; senior researcher of laboratory of molecular pathology IMP NSU, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-3338-8529, Scopus ID: 36639713900, e-mail: rogachev@nioch.nsc.ru

Yulia S. Sotnikova, candidate of chemical sciences, senior researcher, head of the environmental research and chromatographic analysis group of NIOCh SB RAS; research associate of Institute of Catalysis SB RAS; senior lecturer NSU, Novosibirsk, Russia, ORCID ID: 0000-0002-0545-703X, Scopus ID: 57287998200, e-mail: sotnikova@nioch.nsc.ru

Yury V. Patrushev, candidate of chemical sciences, senior research associate of Institute of Catalysis SB RAS; associate professor NSU, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0002-2078-5488, Scopus ID: 6506113027, e-mail: patrush@catalysis.ru

Andrey G. Pokrovsky, doctor of medical sciences, professor, corresponding member RAS, specialist in the field of virology and molecular biology, head of the department of fundamental medicine, principal investigator of the laboratory of molecular pathology of the IMP NSU, Novosibirsk, Russia, ORCID: 0000-0001-5982-8580, Scopus ID: 57200629822, e-mail: a.pokrovskii@g.nsu.ru

Статья поступила 29.04.2024

После доработки 20.05.2024

Принята к печати 27.05.2024

Received 29.04.2024

Revision received 20.05.2024

Accepted 27.05.2024

