

Системный подход к решению задач
диагностики *in vitro*



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ • БИОМАРКЕРЫ
ДИАГНОЗ • ПРОГНОЗ

COVID-19

ОСЛОЖНЕНИЯ

Вельков В.В.

Вельков В.В.

**Осложнения COVID-19: патофизиология,
биомаркеры, диагноз, прогноз**

АО «ДИАКОН»

Пушино, 2022

Вельков В.В. Осложнения COVID-19: патофизиология, биомаркеры, диагноз, прогноз.
2022. 29с.

Краткий обзор, посвященный рассмотрению основных механизмов развития осложнений COVID-19, применению биомаркеров для оценки рисков их развития при поступлении, прогнозирования их тяжести и мониторинга эффективности терапии. В частности, рассматриваются следующие патофизиологические механизмы: развитие гипервоспаления, гиперкоагуляции, вирусного сепсиса, дисгликемии, дисфункции миокарда, дисфункции почек, дисфункции печени и механизмы прямого инфицирования соответствующих органов вирусом SARS CoV-2. Приводится информация о международных и российских рекомендациях по диагностике осложнений COVID-19. Предназначается для клиницистов и специалистов в области лабораторной диагностики.

Автор считает своей приятной обязанностью сердечно поблагодарить *Л.В.Мухоморову, старшего медицинского советника АО "ДИАКОН" г. Пущино*, за большую помощь, оказанную при работе с текстом.

Введение

Несмотря на широко принимаемые меры по борьбе с пандемией нового коронавируса SARS-CoV-2, ее масштабы разрастаются и представляют серьезную опасность. Особую озабоченность вызывают осложнения, развивающиеся при тяжелом течении заболевания COVID-19, и, в значительном числе случаев, после выздоровления [1-3].



Стадии COVID-19

Первая стадия. Длительность — от 2 до 14 дней (медиана — 5 дней). Размножение вируса преимущественно в респираторной системе, симптомы легкие, часто неспецифические. Около 75% пациентов остаются в этой стадии, прогноз благоприятный, выздоровление.

Вторая стадия. Легочная фаза. У 20% пациентов в легких развиваются локальные зоны воспаления с последующим вероятным развитием вирусной пневмонии, гематологических нарушений, лихорадки и гипоксии. Значительная вероятность госпитализации, искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Третья стадия. У 5% пациентов развиваются гипервоспаление в различных органах (внелегочный системный гипервоспалительный синдром), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сердечная недостаточность, коагулопатия, острое повреждение миокарда, острое повреждение почек, повреждения печени, поджелудочной железы; происходит присоединение вторичных инфекций (ко-инфекций и супер-инфекций — вирусных, бактериальных, грибковых). У критических больных часто развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), септический шок, полиорганная недостаточность (ПОН) [4].

Длительная полиорганная дисфункция (ДПД).

При тяжелом COVID-19 у некоторых пациентов может развиваться ДПД (Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2, PASC). При исследовании результатов аутопсий 44 пациентов было обнаружено наличие вируса в различных органах, включая мозг, в том числе у тех пациентов, у которых инфекция была бессимптомной или мягкой и длилась, по крайней мере, 230 дней. При этом, персистирующая вирусная РНК обнаруживалась во многих легочных и внелегочных тканях [5].

Особенности влияния COVID-19 на организм человека

Важной особенностью тяжелого течения коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является запуск «цепной реакции» взаимно активируемых патологических состояний. Образуется порочный круг, который представляет собой сложнейшую клиническую проблему. Звеньями «цепной реакции» являются вирусная пневмония и острая респираторная недостаточность; набирающий силу цитокиновый шторм, распространяемый кровотоком; повреждения сосудистого эндотелия, гиперкоагуляция и множественные тромбозы; гипервоспаление в различных органах; изменения в органах, вызванные прямым инфицированием вирусом; последовательное «отключение» внутренних органов, ведущее к полиорганной недостаточности. Все это лежит в основе патогенеза осложнений COVID-19, чреватых неблагоприятным исходом заболевания. При тяжелом течении инфекции под угрозой поражения находятся буквально все системы органов, что представлено на рисунке 1.

Рассмотрим подробно и проанализируем все варианты осложнений COVID-19 далее в этой научной работе.

Sars COV-2 ИНФИЦИРУЕТ МНОГИЕ ОРГАНЫ

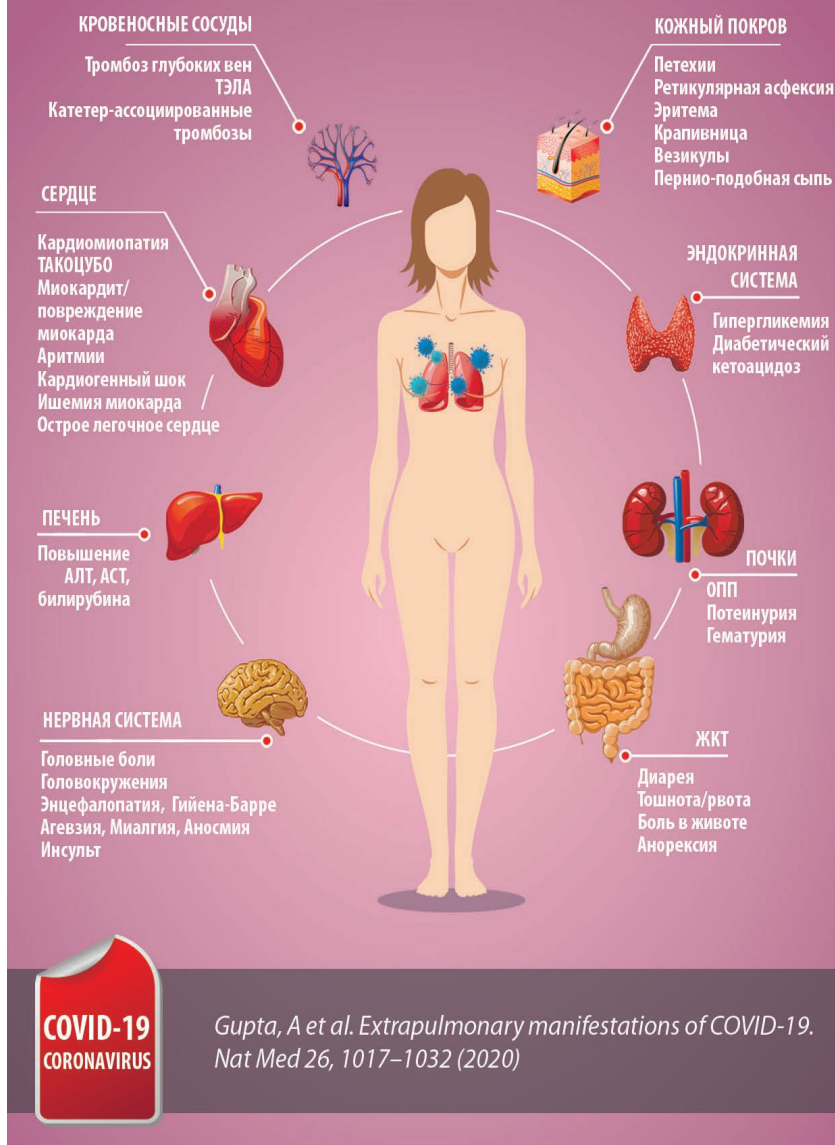


Рис. 1. Осложнения COVID-19.

Вирусный сепсис COVID-19

У 10-20% пациентов с COVID-19 развивается критическое состояние, которое соответствует диагностическим критериям СЕПСИС-3: «сепсис — это жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию» [6]. При этом, многие пациенты с клинической картиной сепсиса имеют отрицательные гемокультуры и отрицательные респираторные культуры (без бактерий и грибов).

Чем вирусный сепсис отличается от бактериального?

Классическое представление о бактериальном или грибковом сепсисе — наличие двух фаз: ССВО и синдрома системного воспалительного ответа; функция которого — подавить развитие инфекции: активация синтеза провоспалительных медиаторов (цитокиновый шторм) и других провоспалительных факторов. Однако факторы ССВО могут повреждать и собственные органы. Для того, чтобы избежать этого, активируется вторая фаза сепсиса — системный противовоспалительный ответ: активация синтеза противовоспалительных медиаторов, которые нейтрализуют воспаление и его повреждающее действие на собственные органы (рис.2., [7])



Рис. 2. Схема развития бактериального и грибкового сепсиса.

Однако, при вирусном сепсисе COVID-19 такого не происходит. Синдром системного противовоспалительного ответа не

реализуется, и ССВО переходит в «ССГВО» — в самоубийственный синдром системного гипервоспалительного ответа. (Рис.3, [8]).

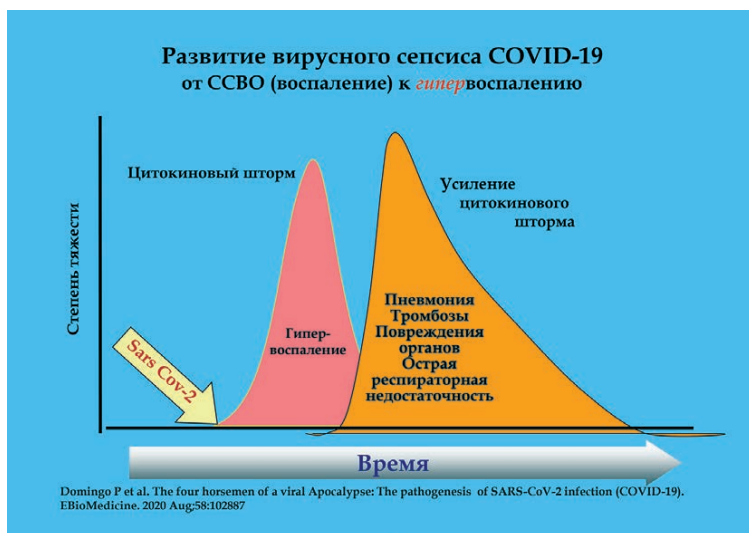


Рис. 3. Схема развития вирусного сепсиса COVID-19.

«Визитная карточка» тяжелого COVID-19 — гипервоспалительная реакция организма на инфекцию, т.н. «цитокиновый шторм» — всё возрастающее неуправляемое образование макрофагов, синтезирующих провоспалительные цитокины, повышенные концентрации которых еще больше стимулируют образование макрофагов, их синтезирующих. Всё это приводит к «самоубийственной» сверх-активации иммунитета [9].

Схема развития вирусного сепсиса COVID-19

А. Развитие неуправляемого, усиливающегося цитокинового шторма, повышение уровней провоспалительных медиаторов, эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, органная недостаточность вызываемая высокими уровнями провоспалительных медиаторов, находящихся в кровотоке.

Б. Прямое инфицирование органов, на поверхности которых расположен ангиотензин-превращающий фермент АПФ2, используемый вирусом SARS-CoV-2 как рецептор для проникновения в соответствующие клетки и последующее размножение вируса в них, что ведет к органной дисфункции.

При этом повышаются уровни провоспалительных цитокинов,

таких как ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-7, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), и таких биомаркеров, как скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), пресепсин (ПСП) лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и ферритин. Также повышаются уровни биомаркеров, характеризующих дисфункцию соответствующего органа.

ИЛ-6

Повышенные уровни ИЛ-6 обнаруживаются у более 50% госпитализированных пациентов, при этом степень повышения ассоциирована с тяжестью заболеваний и с другими биомаркерами гипервоспаления. Вместе с тем характер динамики ИЛ-6 отражает степень эффективности терапии и прогнозирует благоприятные или неблагоприятные исходы.

Лабораторные показатели и биомаркеры, с которыми положительно коррелируют уровни ИЛ-6 — максимальная температура тела, уровни СРБ, ПКТ, ЛДГ, Д-димера и ферритина [10].

С-реактивный белок при COVID-19 — показатель тяжести повреждения легких и маркер присоединения супер-инфекции.

СРБ повышается после увеличения концентрации провоспалительных цитокинов. Как правило, это фиксируется у 98,7% госпитализированных пациентов [11].

Уровни СРБ положительно коррелируют с размером области «матового стекла» на компьютерной томографии легких и тяжестью респираторной недостаточности [12, 13].

Прокальцитонин

Нормальные уровни ПКТ при COVID-19 обычно находятся в диапазоне 0,01–0,02 нг/мл. Уровни, повышенные до 0,05 нг/мл и более, ассоциированы с тяжестью заболевания, объемом «зоны матового стекла» и пятикратным повышением риска развития неблагоприятных исходов [14].

Отражают ли повышенные уровни СРБ и ПКТ наличие бактериальной или грибковой супер-инфекции?

Показано, что СРБ и ПКТ могут повышаться и при отсутствии супер-инфекций (при отрицательных гемокультурах). Отметим, что при COVID-19 исследования гемокультур дают значительное количество ложно-отрицательных результатов, особенно при превентивной эмпирической антибиотикотерапии.

Пресепсин

ПСП — ранний биомаркер активации врожденного иммуни-

тета при системных инфекциях. Повышается через 30–60 минут после появления в крови патогенов, до повышения цитокинов и за 2–3 дня до клинической манифестации системного воспаления. Отражает интенсивность активации фагоцитоза, осуществляемого макрофагами в ответ на присутствие патогенов (бактерии, грибки); при поступлении прогнозирует органную недостаточность и исходы; при мониторинге — быстро (в течение 4–6 ч) отражает эффективность терапии [15,16].

Показано, что при COVID-19 и отсутствии бактериальных и грибковых супер-инфекций повышение ПСП прогнозирует тяжесть развития инфекции и неблагоприятные исходы. Данных об уровнях ПСП при присоединении супер-инфекций пока нет [17-19].

Лактатдегидрогеназа

ЛДГ повышена у 40% госпитализированных пациентов, что связано с высокими рисками развития ОРДС и летального исхода.

Ферритин

Ферритин играет центральную роль в обеспечении гомеостаза железа и является одним из положительных реактантов острой фазы воспаления (как и СРБ). Уровни ферритина положительно коррелируют с тяжестью COVID-19. Высокая гиперферритинемия ассоциирована с вторичным гемофагоцитарным лимфогистиозом, известным также как синдром активации макрофагов (macrophage activation syndrome, MAS) — угрожающим жизни гипервоспалительным повреждением, связанным с инфекцией [20].

Так чем же отличается «классический сепсис» от вирусного сепсиса COVID-19? В специальном исследовании сравнивались лабораторные показатели у 53 пациентов ОРИТ, умерших при тяжелом COVID-19, и у 26 пациентов, умерших в другом госпитале от бактериального сепсиса. Показано, что вирусный и бактериальный сепсис имеют различные клинические характеристики органной дисфункции и статуса коагуляции. Для сепсиса COVID-19 по сравнению с бактериальным характерно следующее: ограниченное повышение цитокинов, уровни ИЛ-6 в 65 раз ниже, уровни Д-димера в 5 раз выше и поразительно высокий тропонин [21].

Биомаркеры цитокинового шторма, гипервоспаления, супер-инфекций и сепсиса — СОЭ, СРБ, ПКТ, ПСП, ферритин, ИЛ-6. Уровни всех этих маркеров повышены!

Для подтверждения наличия бактериальных и грибковых супер-инфекций необходимы гемокультуры и/или микробиологические исследования.

Гематологические нарушения при COVID-19

Лимфопения

Диагностируется у 60–90% пациентов, поступающих с COVID-19. Характеризуется сниженным количеством лимфоцитов — менее 1000/мкл ($<1 \times 10^9/\text{л}$, у взрослых). Метаанализ показал, что пониженные концентрации лимфоцитов связаны с трехкратным риском развития тяжелого COVID-19 (отношение рисков (ОР) — 2,99; 1,31–6,82). Снижение лимфоцитов $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$ прогнозирует тяжелые клинические исходы [22].

SARS-CoV-2 инфицирует лимфоциты

Электронная микроскопия и иммуногистохимический анализ образцов аутопсии пациентов с тяжелым COVID-19 показали, что рецепторы АПФ2 экспрессируются на поверхности лимфоцитов. SARS-CoV-2 проникает в лимфоциты, активно в них размножается и оказывает цитотоксический эффект. Подчеркнем, что лимфоциты — главные клетки иммунной системы, которые обеспечивают гуморальный и клеточный иммунитет [23].

Нейтрофилия

Патология, характеризующаяся высоким содержанием нейтрофильных лейкоцитов; связана с развитием коагулопатии и органной недостаточности из-за инфильтрации в ткани и образования внеклеточных нейтрофильных «ловушек». Метаанализ показал, что нейтрофилия связана с риском развития тяжелого COVID, ОР — 7,99 (1,77–36,14) и летального исхода, ОР — 7,87 (1,75–5,35) [24].

Отношение количества нейтрофилов к количеству лимфоцитов (ОНЛ, neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR).

Показатель, который при высоких значениях является независимым фактором риска повышения тяжести заболевания, ассоциированной с риском смерти от всех причин [25].

Тромбоцитопения

Патология, связанная со снижением количества тромбоцитов и повышенной кровоточивостью, фактор риска утяжеления

COVID-19. Метаанализ показал, что тромбоцитопения развивается у 5-21% пациентов. Низкий уровень тромбоцитов связан с высокой тяжестью COVID-19, ОР — 5,1 (1,8–14,6). Количество тромбоцитов $< 200 \times 10^9/\text{л}$ (медиана) при поступлении связано с повышением смертности в 3 раза [26, 27].

Показатели гематологических нарушений — снижение количества лимфоцитов, повышение показателя ОНЛ и количества нейтрофилов, тромбоцитопения.

COVID-19: патофизиология гиперкоагуляции

Развитие протромботического состояния, именуемого COVID-19-ассоциированной коагулопатией, отмечается в среднем у 50% госпитализированных больных и является предиктором летального исхода. Отличительная черта данной коагулопатии — «тромбовоспаление», наиболее выраженное в легочных сосудах. Действительно, пневмония COVID-19 ассоциирована с повреждением эндотелиальных клеток (из-за цитокинового шторма), синтезом тканевых факторов свертывания и гиперактивацией коагуляционного каскада. Все эти факторы приводят к ухудшению оксигенации. Локальная гипоксия, в свою очередь, увеличивает коагуляцию, что повышает гипоксию. Повышенная гипоксия усиливает коагуляцию и т.д. Активированные или поврежденные эндотелиальные клетки выделяют мультимеры фактора Виллебранда, которые могут связываться с тромбоцитами и приводить к микротромбозам. В целом гиперкоагуляция стимулируется взаимоактивирующим взаимодействием между воспалением и коагуляцией: воспаление повышает коагуляцию, повышенная коагуляция приводит к распространению микротромбозов и тромбозов внутри организма, а гиперкоагуляция приводит к нарушению иммунитета и развитию ОРДС [8].

Более того, SARS-CoV-2 инфицирует клетки эндотелия, выстилающие кровеносные сосуды изнутри (на их поверхности расположены рецепторы АПФ2), вызывает в них цитокиновый шторм (гипервоспаление) и повреждает их. Для предотвращения кровотечений из поврежденных сосудов, в них индуцируется образование тромбов: в начальной фазе инфекции преимущественно в легких, затем, при тяжелом течении COVID-19, и в других органах, в которых может происходить образование тромбоэмболии (за-

купорки сосудов оторвавшимся тромбом) и развитие гипоксии.

В целом, гиперкоагуляция приводит к тромботическим коагулопатиям, таким как пульмонарные микротромбозы и ДВС-синдром. Патофизиологические механизмы развития включают прямое инфицирование клеток эндотелия и/или гипервоспаление, что ведет к повышению продукции тромбина и ингибированию фибринолиза, а также гипоксемию, усиливающую тромбообразование из-за повышения вязкости крови.

Коагулопатия при COVID-19 отличается от ДВС-синдрома, так как при ней отмечаются высокие уровни фибриногена, нормальное или слегка удлиненное протромбиновое время (ПВ) и АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время), количество тромбоцитов $>100 \times 10^3/\text{ml}$, и отсутствие значительных кровотечений. Инфекция SARS-CoV-2 также ассоциирована с высоким риском развития тромбоза глубоких вен и связанному с ним повышением Д-димера, фибриногена, фактора VIII.

Повышенный Д-димер

Раннее показание для начала антикоагулянтной терапии. Этот маркер используется и для мониторинга ее эффективности. Метаанализы показали, что повышенные уровни Д-димера положительно коррелируют с тяжестью заболевания, прогнозируют поступление в ОРИТ, развитие ОРДС, перевод на ИВЛ и фатальные исходы. Д-димер при поступлении $>2.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ — предиктор фатального исхода. Наличие в анамнезе тромбоза глубоких вен значительно повышает риск развития тромбозов при COVID-19.

Маркерами этих осложнений являются Д-димер, ПВ, фибриноген [28].

Биомаркеры нарушения коагуляции — Д-димер, продукты деградации фибрина, протромбиновое время, АЧТВ, фибриноген. Все эти показатели повышены!

COVID-19: диабетические осложнения

Сахарный диабет стимулирует развитие COVID-19, а COVID-19 стимулирует развитие диабета.

При тяжелом COVID-19 часто повышен уровень глюкозы, осо-

бенно при наличии предшествовавшего СД. Такая дисгликемия влияет на многие биохимические пути и стадии инфекции. Так, повышение уровней глюкозы в сурфактанте альвеол и слизи снижает врожденную противовирусную защиту легких, что повышает тяжесть инфекции и репликацию вируса, нарушает регуляцию иммунного ответа, вызывает цитокиновый шторм и ОРДС, что приводит к полиорганной недостаточности и тромбозу [29].

Вирус SARS-CoV-2 инфицирует поджелудочную железу, что снижает секрецию инсулина.

Рецептор вируса АПФ2 и связанные с ним факторы, стимулирующие внедрение вируса в клетки, экспрессируются на бета-клетках поджелудочной железы. В итоге, вирус инфицирует бета-клетки и вызывает их апоптоз, что снижает секрецию инсулина [30].

В одном из исследований показано, что в поджелудочной железе вирус инфицирует клетки островков Лангерганса, клетки протоков и эндотелиальные клетки, что приводит к генерализованному фиброзу, связанному с множественными микрососудистыми тромбами и прогрессированием СД [31]. Возрастающая гипергликемия приводит: к гликозилированию рецептора АПФ2 и спайкового белка S-1, что повышает эффективность проникновения вируса в различные клетки и тяжесть инфекции; инактивации системы врожденного иммунитета, что увеличивает чувствительность клеток к гипервоспалению и к снижению функции Т-клеток, что повышает интенсивность развития COVID-19 [32, 33]. Снижение секреции инсулина ведет к высокой кетонемии и развитию диабетического кетоацидоза (ДКА) [34].

Частота развития СД при COVID-19 и COVID-19 при СД.

Встречаемость СД при COVID-19 — от 5% до 36%. Она зависит от страны, возраста больного, тяжести коронавирусной инфекции, наличия ожирения и гипертензии. В США смертность при сочетании COVID-19 с СД у негоспитализированных лиц — 6%, у госпитализированных — 24%, в ОРИТ — 32% [35, 36].

В КНР частота поступлений в ОРИТ с предшествовавшим СД — 22.2%, без СД — 5.9% [37].

В Мексике при поступлении в ОРИТ гипергликемию имеют 48,5% пациентов, из них 29% — с предшествовавшим СД [38].

При COVID-19 СД повышает частоту развития и тяжесть коморбидных состояний (табл.1) [39].

Таблица 1

	COVID-19 + СД	COVID-19 без СД
Гипертензия	56,9%	28,8
ССЗ	20,9	11,1
Цереброваскулярные заболевания	7,8 %	1,3%

Наличие СД при COVID-19 стимулирует развитие сердечно-сосудистых осложнений (табл.2) [40].

Таблица 2. Частота сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19 и СД

	без СД (%)	с СД (%)
Острый миокардит	15,5	36,6
ОИМ	1,4	9,9
Фибрилляция предсердий	1,4	12,7

Наличие СД при COVID-19 стимулирует развитие ренальных осложнений.

Частота ренальных осложнений при сочетании COVID-19 и СД 1 типа — 20-25%, COVID-19 и СД 2 типа ~ 40%. Диабетическая болезнь почек (ДБП) наблюдается у 30-40%.

При COVID-19 и СД с ДБП по сравнению с COVID-19 с СД и без ДБ риск развития пневмонии повышен в 2 раза, риск необходимости интубации — в 2 раза, риск перевода в ОРИТ — на 52,6%, риск смерти — на 27,14% [41, 42]

Биомаркеры диабетических осложнений COVID-19

Наличие при COVID-19 сахарного диабета усиливает повышение биомаркеров воспаления, таких, как СРБ, ферритин, ИЛ-6, Д-димер, фибриноген, СОЭ [43].

Повышение гликозилированного гемоглобина HbA1c положительно коррелирует с повышением биомаркеров воспаления и гиперкоагуляции: СРБ, ферритином, фибриногеном, СОЭ и с низкой сатурацией (SaO₂) [44].

COVID-19 и СД: лабораторная диагностика

Диагностика дисгликемии проводится при поступлении, мониторинге, выписке, после выписки и включает исследование

уровня глюкозы натощак и HbA1c. Для обнаружения гипервоспаления исследуют С-реактивный белок, ИЛ-6, ферритин, Д-димер; в диагностике сердечно-сосудистых осложнений помогают высокочувствительный тропонин и NT-proBNP. Ренальные осложнения подтверждаются исследованиями креатинина, белка в моче, цистатина С в сыворотке и моче.

Биомаркеры диабетических осложнений — глюкоза, HbA1c, СРБ, ИЛ-6, ферритин, Д-димер, сТп, BNP/NT-proBNP, креатинин, белок в моче, цистатин С в сыворотке, цистатин С в моче. Все эти маркеры повышены!

COVID-19: осложнения, связанные с ожирением

Адипозные ткани секретируют различные гормоны (лептин, адипонектин и др.), цитокины (ИЛ-6, ФНО-альфа и др.), а также хемокины, компоненты комплемента, белки ренин-ангиотезин-альдостероновой системы и др. соединения, что обеспечивает поддержание метаболического гомеостаза.

Ожирение (ОЖ) — это быстро развивающаяся пандемия; в настоящее время ОЖ подвержено 39% населения планеты. Согласно данным ВОЗ, в Европейских странах и США ОЖ имеют 62,5% лиц, а в странах Юго-Восточной Азии — 21,9%. Наиболее частые метаболические нарушения при ОЖ — это инсулинорезистентность, СД 2 типа, гипертриглицеридемия, атеросклероз, гипертензия, ССЗ и заболевания, связанные с воспалением [45, 46].

ОЖ повышает риск развития COVID-19 и его тяжесть

Метаанализы показали, что ОЖ повышает риск развития тяжелого течения COVID-19, в частности, риски госпитализации, поступления в ОРИТ, ИВЛ и летального исхода, в особенности, при тяжелом ОЖ. Патологические механизмы, происходящие при этом в адипозных тканях, включают нарушения врожденного и адаптивного иммунного ответа, хроническое воспаление и оксидативный стресс, эндотелиальную дисфункцию, гиперкоагуляцию, аномальную активацию комплемента, сверхактивацию ренин-ангиотезин-альдостероновой системы, дефицит витамина Д, дисбиоз кишечника и повышение уровней рецептора ФПФ2, что делает адипозные клетки, находящиеся в различных частях тела, потенциальными мишенями для SARS-CoV-2 [47].

SARS-CoV-2 инфицирует адипозные ткани

Действительно показано, что инфицирование адипозных тканей приводит к воспалительному ответу и секреции провос-

палительных медиаторов, характерных для тяжелого COVID-19. В адипозных тканях вирус инфицирует зрелые адипоциты и воспалительную субпопуляцию макрофагов, которые интенсивно активируются при инфекции. Наиболее прямым доказательством этого является обнаружение вирусной РНК в образцах аутопсии лиц, умерших от COVID-19. В целом, в адипозных тканях происходит размножение SARS-CoV-2 со всеми вытекающими гипервоспалительными последствиями, а сами адипоциты являются резервуаром, из которого вирус распространяется по организму [48].

ОЖ повышает риск развития COVID-19 и его тяжести

При исследовании 5700 пациентов (США), госпитализированных с COVID-19, ОЖ имели 41,7% пациентов, среди них 33,8% имели также и СД. Во Франции среди пациентов, находящихся на инвазивной вентиляции легких, 81,8% имели тяжелое ОЖ, в то время как среди не имевших ожирения на ИВЛ находились 41,9%. В Англии среди пациентов, поступивших в ОРИТ, ОЖ имели 72%, в США — 88%, в КНР — 35%. В КНР, согласно другому исследованию, у пациентов с лишним весом риск развития тяжелого COVID-19 составлял 1,84, а у пациентов с ОЖ — 3,4 [49].

COVID-19: биомаркеры при ОЖ и метаболическом синдроме

Среди 303 пациентов, госпитализированных со среднетяжелым COVID-19, были выявлены лица с ОЖ и среди них — лица с метаболическим синдромом (МС). Пациенты с ОЖ и МС более часто имели тяжелую пневмонию, респираторную недостаточность, повышение креатинина и тропонина. Маркерами тяжести при ОЖ с МС были ИЛ-6, ЛДГ, тропонин. Эти показатели важны для персонализированной терапии различных групп пациентов с ОЖ [50].

COVID-19: кардиальные осложнения

Исходные ССЗ повышают риск развития тяжелого COVID-19, а утяжеление COVID-19 повышает риск развития кардиальных осложнений.

Это показано в многочисленных исследованиях. В частности, в США у лиц с исходными (предшествовавшими) ССЗ и кардио-метаболическими факторами риска частота госпитализаций с COVID-19 достигает 63,5% [51].

Патогенез миокардиальных осложнений при COVID-19

Цитокиновый шторм и гипервоспаление ведут к развитию

миокардита. Респираторная недостаточность и гипоксемия повреждают кардиомиоциты; возникает нарушение баланса поступления/потребления кислорода. Развивается гиперкоагуляция, микрососудистый тромбоз; происходит диффузное повреждение эндотелия — эндотелиит в различных органах, включая сердце. Воспаление и/или стресс вызывает атеротромбоз [52].

И что особенно серьезно — предшествовавшие ССЗ приводят к повышению синтеза АПФ в миоцитах, что делает сердце мишенью для прямого инфицирования [53].

Действительно, с помощью различных методов показано, что вирус SARS-CoV-2 прямым образом инфицирует кардиомиоциты, вызывает в них цитокиновый шторм, гипервоспаление, тромбоз, диссоциацию саркомеров, снижение сократимости и смерть кардиомиоцитов. Гипервоспаление и цитокиновый шторм в миокарде приводят к развитию миокардита, а респираторная недостаточность повреждает кардиомиоциты [54, 55].

Обструктивные и необструктивные повреждения миокарда

С помощью ангиографии показано, что при COVID-19 и ИМпСТ обструктивные заболевания коронарных артерий имели 83% пациентов, а необструктивные — 13%. При ИМпСТ с необструктивными заболеваниями наблюдался более диффузный подъем ST сегмента, чем при обструктивных повреждениях, и более диффузная аномалия движения стенки ЛЖ. Внутригоспитальная смертность в обеих группах составляла 30%. В целом, относительно большая доля пациентов с COVID-19 и ИМ с подъемом ST сегмента имела необструктивные повреждения коронарных артерий [56].

Что показывает высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов

Четвертое всеобщее определение ИМ рекомендует высокочувствительное (ВЧ) измерение тропонина (Тн) как важнейший диагностический критерий ИМ. Термин ИМ следует использовать при выявлении повреждения сердца в сочетании с клиническими доказательствами ишемии миокарда. Диагностическим критерием ИМ является повышение и/или снижение уровня Тн — при условии, что хотя бы одно значение его концентрации превышает уровень 99-ой процентиля (верхний референсный предел — ВРП). В целом, для диагностики ИМ необходимо наличие динамики (дельты) концентрации ВЧ Тн в течение 1–3 часов в виде ее повышения (при увеличении зоны мионекроза) или динамики (дельты) в виде ее снижения (при реперфузии). Также рекомендуется применение но-

вого термина — «неишемическое миокардиальное повреждение». Под ним понимают стабильно повышенную концентрацию ВЧ Тн при отсутствии дельты и при отсутствии признаков ишемии [57, 58].

Таким образом, при ишемическом повышении ВЧ Тн наблюдается положительная дельта — в течение 1, 2 или 3 часов происходит повышение концентрации ВЧ Тн выше верхнего предела нормы. Механизмами данного процесса являются тромбоз, спазм артерий, нарушение баланса поступления/потребления кислорода. В этом случае ставится диагноз ИМ.

При неишемическом повышении ВЧ Тн дельты концентрации не наблюдается. Значения ВЧ Тн выше верхнего референсного предела, но в течение 1–3 ч нет повышения. Диагноз — неишемическое повреждение миокарда.

При наличии динамики ВЧ Тн возможен диагноз инфаркта миокарда 1го или 2го типа (ИМ1 и ИМ2). При отсутствии динамики и отсутствии ишемии может иметь место гипервоспаление в миокарде, возможны легочная эмболия, повреждения, связанные с гипоксией, миокардит, кардиомиопатия Такоцубо.

Парадоксальная динамика повышения ВЧ Тн при COVID-19: чем выше ВЧ Тн, тем более неблагоприятный прогноз

Показано, что у критических невыживших пациентов уровни ВЧ Тн Т составляли 290,6 нг/л против 3,2 нг/л у выживших. Исследования динамики ВЧ Тн дали неожиданный результат: динамика повышения уровней ВЧ Тн у пациентов с неблагоприятным исходом действительно имела место, но не в течение 1–3 ч, что соответствовало бы ишемической патологии (в т.ч. ОИМ), а в течение 20 и **более дней**. Дельта при этом наблюдалась в течение 3–5 дней (рис.4. [59]).

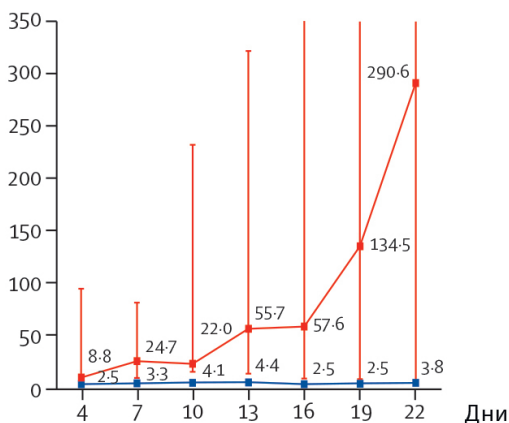


Рис. 4. Динамика повышения ВЧ Тн у выживших и **невыживших** пациентов

Означает ли это, что «медленное» повышение ВЧ Тн, идущее параллельно с повышением биомаркеров цитокинового шторма (ИЛ-6), гипервоспаления (СРБ) и коагулопатии (Д-димер), отражает медленное прогрессирование неишемического миокардиального повреждения, не связанного с развитием «классического» ОИМ [60]?

Весьма интересна и ситуация с поведением при COVID-19 другого маркера — NT-proBNP, «классического» маркера сердечной недостаточности.

При COVID-19 повышение NT-proBNP не связано с сердечной недостаточностью

Показано, что повышение NT-proBNP выявляется у 48,5% госпитализированных пациентов, но клинические критерии СН были только у 11,9% пациентов [61].

При этом повышенные уровни NT-proBNP положительно коррелировали с уровнями ВЧ Тн, тяжестью повреждения легких согласно КТ и независимо от других показателей были ассоциированы со смертностью от всех причин [62, 63].

Для адекватной оценки кардиорисков при COVID-19 необходимо снижение значений верхних референсных пределов соответствующих кардиомаркеров

В широкомасштабном исследовании пациентов с COVID-19 было обнаружено, что использование для оценки кардиорисков значений верхнего референсного предела (верхнего предела нормы) ВЧ Тн и проведение на их основании терапии, не эффективно. Оказалось, что пограничные уровни кардиомаркеров, исходно установленные для практически здоровых общих популяций, недооценивают риск 28-дневной летальности у лиц с COVID-19. В итоге, для оценки кардиорисков у пациентов с COVID-19 нормальные пограничные уровни таких биомаркеров как ВЧ Тн, NT-proBNP, КК-МБ и миоглобин рекомендуется снижать на 50% [64].

**Биомаркеры кардиологических осложнений — сТн и BNP/NT-proBNP.
Их концентрации повышены!**

COVID-19: ренальные осложнения

На поверхности клеток тубулярного эндотелия расположены рецепторы АПФ2. Таким образом, SARS-CoV-2 преимущественно инфицирует канальцы, а также подоциты клубочков, что приводит к эндотелиальной дисфункции и нарушениям микроциркуляции в почках. При этом, наличие предшествовавших хронических болезней почек повышает частоту развития ренальных осложнений

и их тяжесть. Для диагностики ренальных осложнений применяются биомаркеры тубулярной и гломерулярной дисфункции.

Частота ренальных осложнений при COVID-19

Согласно метаанализам, развитие острого повреждения почек (ОПП) происходит весьма часто. Чем тяжелее инфекция, тем выше вероятность развития ОПП. При анализе данных 30639 пациентов выявлено, что частота развития ОПП составляла 28% (22%–34%): у пациентов ОРИТ — 46% (35%–57%), ренальная заместительная терапия (РЗТ) проводилась в среднем у 9% больных (7%–11%) [65].

В другом исследовании было показано, что среди 14732 пациентов ОПП развилось у 29.3%; при этом ОПП первой стадии у 51.7%, ОПП второй стадии — у 9.5%; ОПП третьей стадии — у 38.7%; РЗТ применялась у 17.1%. Смертность при COVID-19 с ОПП составила 51.6% (против 8,6% при COVID-19 без ОПП) [66].

В целом, при COVID-19 основными факторами риска развития ОПП третьей стадии являются наличие критического заболевания и системного воспаления. ОПП развивается у 97,3% пациентов ОРИТ, для которых характерны респираторная недостаточность, необходимость в ИВЛ и высокие уровни провоспалительных биомаркеров [67].

Коронавирус SARS-CoV-2 инфицирует почки

То, что COVID-19 прямым образом инфицирует почки и развивается в них, доказано с помощью различных методов [68–70].

1) аутопсия образцов взятых у лиц, умерших от COVID-19. Показано наличие в почках желтых тубулярных повреждений;

2) гибридизация *in situ*. Показано, что вирусные РНК синтезируются и накапливаются преимущественно в канальцах и частично в клубочках;

3) иммунохимия. Обнаружено, что вирусные нуклеокапсиды и S-белки присутствуют в канальцах;

4) иммуногистохимия. Показано, что в канальцах действительно накапливаются вирусные нуклеокапсиды и S-белки;

5) иммунофлуоресценция. Подтверждено, что антигены нуклеокапсида и S-белков связаны с рецепторами АПФ2, расположенными в канальцах. Более того, показано, что у пациентов с подтвержденной по нозофарингеальным мазкам инфекцией обнаруживается белок S в моче (шипы, ответственные за внедрение вируса в клетки с рецептором АПФ2) [71].

Есть и еще одно доказательство — прямое определение вирусной РНК SARS-CoV-2 в моче с помощью полимеразной цепной реакции (RT PCR). Положительные тесты наиболее частыми были у

пациентов ОРИТ [72].

В целом, при COVID-19 наиболее частыми ренальными осложнениями являются острый тубулярный некроз и фокально-сегментарный гломерулосклероз [73].

COVID-19: протеинурия и гипоальбуминемия

При поступлении с тяжелой протеинурией весьма высоки риски перевода пациентов в ОРИТ, на ИВЛ, проведение РЗТ [74, 75]. Показательно, что для COVID-19 весьма эффективным прогностическим показателем является гипоальбуминемия. Альбумин — это отрицательный реактант острой фазы воспаления. Гипоальбуминемия связана с такими тяжелыми осложнениями, как острая сердечная недостаточность, цитокиновый шторм, сепсис, ОРДС, ОПП. Определение сывороточного альбумина рекомендуется проводить при поступлении для своевременного выявления риска развития состояний, угрожающих жизни [76].

COVID-19: биомаркеры ренальных осложнений

Рекомендуется проводить дифференциальную диагностику и мониторинг гломерулярной и тубулярной дисфункции. Для диагностики гломерулярной дисфункции рекомендуется измерение следующих показателей: сывороточный креатинин, азот мочевины крови, протеинурия, цистатин С в крови.

Для диагностики тубулярной дисфункции применяется измерение в моче бета-2-микроглобулина ($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ MG), N-ацетил- β -D-глюкоаминидазы (NAG — N-acetyl- β -D-glucosaminidase), ретинол-связывающего белка (retinol binding protein — RBP), белка связывающего жирные кислоты печеночного типа (liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), молекулы повреждения почек — KIM-1 (kidney injury molecule 1), особо может быть рекомендовано измерение в моче цистатина С [77-79].

После выписки из стационара функция почек может не восстановиться. Так, из 5216 госпитализированных пациентов 32% имели ОПП, 12% из которых находились на РЗТ. После выписки у 47% из них уровни сывороточного креатинина до исходных значений не восстановились [80].

В другом исследовании показано, что у 35 % из 1993 пациентов через 6 месяцев после выписки скорость клубочковой фильтрации оставалась сниженной. Таким образом, лицам, перенесшим COVID-19, рекомендуется мониторинг ренальной функции [81].

Ренальные маркеры — креатинин в сыворотке, цистатин С (в крови и моче). Их уровни повышены!

COVID-19: осложнения функций печени

Схема развития

Эпителиальные клетки (холангиоциты), выстилающие желчные протоки, содержат рецептор АПФ2. Инфицирование этих клеток вирусом SARS-CoV-2 приводит к прямому цитотоксическому эффекту, гипервоспалению, тромбообразованию в сосудах печени, нарушению барьерной и транспортной функции холангиоцитов. Дополнительно к этому, гипоксия, связанная с COVID-19, также приводит к ишемическим повреждениям печени [82].

В целом, вирус SARS-CoV-2 может прямым образом поражать холангиоциты и гепатоциты, выстилающие внутри- и внепеченочные желчные протоки, так как они также содержат АПФ2, хотя и в относительно низкой концентрации. Согласно гистологическим данным, инфицирование печени приводит к портальному и микро-сосудистому фиброзу, стеатозу, дисфункции митохондрий, легкому портальному и лобулярному воспалению. С помощью методов иммуногистохимии и трансмиссионной электронной микроскопии показано, что в цитоплазме гепатоцитов действительно содержатся вирусные частицы SARS-CoV-2, которые имеют нормальную оболочку со спайковыми белками (S-белки, «шипы»), что свидетельствует о репликации вируса SARS-CoV-2 в печени [83].

Полагается, что повреждения печени при COVID-19 связаны с гипервоспалительным ответом организма на инфекцию и применением гепатотоксичных фармакологических препаратов. Повышение уровней печеночных биомаркеров ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Согласно метаанализу (данные 20724 госпитализированных пациентов), повышенные уровни АЛТ или АСТ были ассоциированы с тяжестью COVID-19 и рисками перевода в ОРИТ, острой респираторной недостаточности и летального исхода [84].

COVID-19: биомаркеры дисфункции печени

Аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) — показатели воспаления печени; общий и прямой билирубин, альбумин сыворотки — показатели ее функционального состояния.

Повышенная фосфатаза щелочная общая — показатель воспаления желчных протоков [85].

COVID-19: частота развития осложнений печени

Повышенные уровни биомаркеров печеночной дисфункции и

высокие трансаминазы у госпитализированных пациентов обнаруживаются весьма часто. Показано, что у 15–50% таких пациентов повышены печеночные маркеры, в частности, АСТ — у 18,2–66,9% пациентов; АЛТ — у 5%–28%; ГГТ — у 12%–17%. При этом, показатели трансаминаз обычно в 1–3 раза превышают верхний предел нормы, реже > 5 раз. Уровни АСТ обычно выше, чем уровни АЛТ. Трансаминазы, повышенные при поступлении, обычно еще больше повышаются в течение заболевания [86, 87].

Одно из исследований в США (1827 госпитализированных пациентов) показало, что повреждения печени имеют место у 40%–83,4% пациентов и могут свидетельствовать о неблагоприятном исходе заболевания [85].

Весьма показательно исследование, проведенное в КНР (n=5771). Печеночная дисфункция развивалась у 15% пациентов на 17-й день после поступления при развитии острого респираторного синдрома, сердечно-сосудистых осложнений и острого повреждений почек. При этом риск смерти от всех причин возрастал при значениях АСТ 40–120 Ед/л — в 4,8 раза, АСТ >120 Ед/л — в 14,9 раз [88].

При исследовании уровней альбумина (n=299) было установлено, что его пониженные уровни наблюдались у 35,5% пациентов. Они составляли $37,6 \pm 6,2$ мл/л у выживших против $30,5 \pm 4,0$ у невыживших пациентов и были ассоциированы с неблагоприятными исходами. Таким образом, гипоальбунемия — предиктор неблагоприятных исходов, не связанный с уровнями трансаминаз, возрастом и коморбидностью [89].

Предшествующие патологии печени повышают риск развития COVID-19, а утяжеление течения COVID-19 повышает риск развития осложнений печени

Частота развития COVID-19 при хронических заболеваниях печени (ХЗП) составляет 10–35%. Повышенные уровни трансаминаз при поступлении встречаются у 2,5%–76,3% таких пациентов [86].

Неалкогольное жировое заболевание печени (НАЖЗП) — это печеночная манифестация метаболического синдрома, связанная с высоким риском развития СД 2 типа и COVID-19. Частота встречаемости НАЖЗП в западном мире — 20%–30%, в азиатском мире — 5%–18%. При ожирении частота встречаемости составляет 80%–90%, при гиперлипидемии — 30%–50%. В целом, «эпидемия НАЖЗП порождает пандемию COVID-19». Пациенты с НАЖЗП, особенно со стеатогепатитом, печеночно-клеточной недостаточ-

ностью, а также лица, страдающие от сопутствующих метаболических заболеваний, таких как диабет, гипертония и ожирение, входят в группу очень высокого риска и развития COVID-19 и его более тяжелого течения [90].

Осложнения со стороны печени при COVID-19: диагностическое и прогностическое значение биомаркеров

Показано, что повышение маркеров дисфункции печени коррелирует с повышением маркеров гипервоспаления (ИЛ-6, СРБ) и повышением тропонина — маркера повреждения миокарда [91, 92].

Таблица 3. Повышенные уровни биомаркеров и риске неблагоприятных исходов (отношение рисков) [85]:

При поступлении	ИВЛ	Смерть
АСТ	3,09	1,12
Общий билирубин	0,78	5,62

При госпитализации	ИВЛ	Смерть
АСТ	5,87	2,19
Общий билирубин	2,26	3,41

COVID-19: измерение биомаркеров печеночной дисфункции — рекомендации

- *Амбулаторные пациенты без исходной печеночной патологии, находящиеся дома на карантине* — измерения не проводятся.
- *Госпитализированные пациенты* — измерения при поступлении: АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, билирубин, альбумин, и последующий их мониторинг.
- *Пациенты с повышенными АЛТ и АСТ* — необходимо исключить вирусные гепатиты (особенно важно для развивающихся стран) [86].

При печеночной дисфункции отмечается повышение значений АСТ, АЛТ, общего билирубина. Показатели альбумина снижены [93].

COVID-19: показатели для оценки рисканеблагоприятных исходов

В специальном исследовании оценивался риск т.н. композитного неблагоприятного исхода в виде поступления в ОРИТ, снижения сатурации кислородом < 90%, инвазивной ИВЛ, тяжелого течения заболевания, смерти. Обобщенные результаты 32 исследований (10491 пациентов) выявили следующие показатели (Табл.6.4)

Таблица 4. Значения отношения рисков [94].

повышенный ПКТ	6,33
повышенная ЛДГ	5,48
повышенный СРБ	4,37
повышенный Д-димер	3,39
лимфопения	3,33
тромбоцитопения	2,36
повышенный креатинин	2,84
повышенная АСТ	2,75
повышенная АЛТ	1,71

Потенциальная роль измерения биомаркеров при развитии осложнений COVID-19:

- раннее указание на вероятное развитие инфекции
- подтверждение заболевания и оценка степени его тяжести
- формулирование критериев для госпитализации
- выявление рисков развития осложнений различных органов
- формулирование критериев перевода пациентов в ОРИТ и на ИВЛ
- формулирование тактики персонализированной терапии
- мониторинг эффективности терапии COVID-19
- прогнозирование исходов
- формулирование критериев выписки из ОРИТ и из больницы

Общие рекомендации основываются на предложенной ВОЗ клинической категоризации различных особенностей COVID-19 и модифицируются согласно результатам текущих исследований [95].

Для лиц без симптомов или с легким течением COVID-19 и не имеющих хронических заболевания лабораторные исследования не являются необходимыми.

Лицам с легким течением заболевания при наличии коморбидности или с умеренной тяжестью заболевания при поступлении рекомендуется выполнение следующих исследований: полный анализ крови (ОАК), СРБ, сывороточный креатинин, тесты на дисфункцию печени. Если какие-либо из этих показателей и маркеров отклоняются от нормы, данные пациенты принадлежат к тяжелой категории.

Если выявленная патология показателей персистирует в течение второй недели, рекомендуется повторное проведение ОАК и исследование СРБ для определения тенденции течения заболевания и принятия решения о дальнейшем мониторинге и дальней-

ших исследованиях.

Для всех пациентов тяжелой категории рекомендуется дополнительное исследование следующих показателей и биомаркеров: ПВ, АЧТВ, МНО, ферритин, Д-димер, кардиальный тропонин и NT-pro-BNP.

Для критических пациентов проводятся дополнительные исследования — ИЛ-6 и серийные измерения лактата.

Госпитализированным пациентам проводят мониторинг эффективности терапии: повторные ОАК и исследование СРБ через 48–72 ч после поступления или раньше, затем — через 24–48 ч. Мониторинг ферритина, согласно текущим данным, не рекомендуется [96].

Текущие рекомендации МЗ РФ по лабораторной диагностике осложнений COVID-19

Изданы и регулярно обновляются временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 14 (27.12.2021):

https://cmonкоронавирус.рф/ai/doc/1213/attach/vmr_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf

Заключение

Патогенез тяжелого течения COVID-19 — «цепная реакция» развития взаимно активирующихся осложнений, основные из которых:

- вирусная пневмония, острая респираторная недостаточность;
- всё возрастающий цитокиновый шторм, распространяемый кровотоком;
- повреждения эндотелия;
- гиперкоагуляция и распространению тромбозов;
- гипервоспаление в различных органах;
- прямое инфицирование различных органов вирусом SARS-CoV-2;
- последовательные «отключения» различных органов;
- полиорганная недостаточность

Помогут ли биомаркеры остановить цепную реакцию развития осложнений COVID-19?

В целом, можно утверждать, что биомаркеры осложнений COVID-19 могут при поступлении прогнозировать и диагностировать развитие конкретных осложнений и оценивать их тяжесть, при мониторинге — оценивать эффективность проводимой терапии и способствовать принятию обоснованных клинических решений.

Список литературы

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, Singh KP, Chaicumpa W, Bonilla-Aldana DK, Rodriguez-Morales AJ. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Jun 24;33(4):e00028-20.
2. Lutchmansingh DD, Knauert MP, Antin-Ozerkis DE, Chupp G, Cohn L, Dela Cruz CS, Ferrante LE, Herzog EL, Koff J, Rochester CL, Ryu C, Singh I, Tickoo M, Winks V, Gulati M, Possick JD. A Clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY: Learning From the Past, Looking to the Future. *Chest.* 2021 Mar;159(3):949-958.
3. Ciaccio M, Agnello L. Biochemical biomarkers alterations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Diagnosis (Berl).* 2020 Nov 18;7(4):365-372.
4. Zakeri R, Pickles A, Carr E, Bean DM, O'Gallagher K, Kraljewis Z, Searle T, Shek A, Galloway JB, Teo JTH, Shah AM, Dobson RJB, Bendayan R. Biological responses to COVID-19: Insights from physiological and blood biomarker profiles. *Curr Res Transl Med.* 2021 May; 69(2):103276.
5. Chertow D et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain 2021 December 20th, DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1139035/v1>
6. Singer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–81
7. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23-36
8. Domingo P et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *EBioMedicine.* 2020 Aug;58:102887
9. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr.* 2021 Mar 30;8:607647
10. Xinjuan Suna et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020 Jun;53:38-42
11. Smilowitz NR et al. JS. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J.* 2021 Jan 15:eaa1103.
12. Chaochao Tan et al. C-reactive Protein Correlates With Computed Tomographic Findings and Predicts Severe COVID-19 Early. *J Med Virol.* 2020;92(7):856-862.
13. Mueller et al., Inflammatory Biomarker Trends Predict Respiratory Decline in COVID-19 Patients 2020, *Cell Reports Medicine* 1.
14. Han T et al. Procalcitonin for patient stratification and identification of bacterial co-infection in COVID-19. *Clin Med May* 2020
15. Chenevier-Gobeaux C et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta.* 2015;450:97-103
16. www.presepsintest.ru
17. Zaninotto M, Mion MM, Cosma C, Rinaldi D, Plebani M. Presepsin in risk stratification of SARS-CoV-2 patients. *Clin Chim Acta* 2020;507:161–163.
18. Ahmed S, Mansoor M, Shaikh MS, Siddiqui I. Presepsin as a Predictive Biomarker of Severity in COVID-19: A Systematic Review. *Indian J Crit Care Med.* 2021 Sep;25(9):1051-1054.
19. Mabrey FL, Morrell ED, Bhatraju PK, Sathe NA, Sakr SS, Sahi SK, West TE, Mikacenic C, Wurfel MM. Plasma Soluble CD14 Subtype Levels Are Associated With Clinical Outcomes in Critically Ill Subjects With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Explor.* 2021 Dec 9;3(12):e0591
20. Cihakova D, Streiff MB, Menez SP, Chen TK, Gilotra NA, Michos ED, Marr KA, Karaba AH, Robinson ML, Blair PW, Dioverti MV, Post WS, Cox AL, R Antar AA. High-value laboratory testing for hospitalized COVID-19 patients: a review. *Future Virol.* 2021 Sep.
21. Yu J et al. Severe COVID-19 has a distinct phenotype from bacterial sepsis: a retrospective

cohort study in deceased patients. *Ann Transl Med* 2021;9(13):1054 <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-1291>

22. Zhao Q et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul;96:131-135.

23. Abdullaev, A. et al. Viral Load and Patterns of SARS-CoV-2 Dissemination to the Lungs, Mediastinal Lymph Nodes, and Spleen of Patients with COVID-19 Associated Lymphopenia. *Viruses* 2021, 13, 1410.

24. Henry B et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed.* 2020 Sep 7;91(3):e2020008

25. Zeng ZY et al. Predictive value of the neutrophil to lymphocyte ratio for disease deterioration and serious adverse outcomes in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021 Jan 18;21(1):80

26. Lippi G et al. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 506: 145–148

27. Cihakova D, Streiff MB, Menez SP, Chen TK, Gilotra NA, Michos ED, Marr KA, Karaba AH, Robinson ML, Blair PW, Dioverti MV, Post WS, Cox AL, R Antar AA. High-value laboratory testing for hospitalized COVID-19 patients: a review. *Future Virol.* 2021 Sep;10.2217/fvl-2020-0316.

28. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88(1):15-27.

29. Logette E et al. Elevated Blood Glucose Levels as a Primary Risk Factor for the Severity of COVID-19. *medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.29.21256294>; May 1, 2021.*

30. Wu CT et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab.* 2021 May 18;S1550-4131(21)00230-8.

31. Qadir MMF, et al. SARS-CoV-2 infection of the pancreas promotes thrombo-fibrosis and is associated with new-onset diabetes. *JCI Insight.* 2021 Jul 9;151551

32. Landstra CP et al. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 17

33. Corrao S et al. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 31;12:609470

34. Viswanathan V et al. Bidirectional link between diabetes mellitus and coronavirus disease 2019 leading to cardiovascular disease: A narrative review. *World J Diabetes.* 2021 Mar 15;12(3):215-237

35. Corrao S et al. Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 31;12:609470

36. Landstra CP et al. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 17

37. Li G et al. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanism *Int J Endocrinol.* 2021 Apr 1;2021:7394378

38. Martínez-Murillo C et al. COVID-19 in a country with a very high prevalence of diabetes: The impact of admission hyperglycaemia on mortality. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021 Jun 14;4(3):e00279

39. Apicella M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Sep;8(9):782-792

40. Abe T, et al. Cardiovascular complications in COVID-19 patients with or without diabetes mellitus. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020 Dec 25;4(2):e00218

41. Landstra CP et al. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 17

42. Leon-Abarca JA et al. The impact of COVID-19 in diabetic kidney disease and

- chronic kidney disease: A population-based study medRxiv preprint doi: [tps://doi.org/10.1101/2020.09.12.20193235](https://doi.org/10.1101/2020.09.12.20193235)
43. Guo W et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar 31:e3319
 44. Wang Z et al. Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Jun; 164:108214.
 45. Banerjee M, Gupta S, Sharma P, Shekhawat J, Gauba K. Obesity and COVID-19: A Fatal Alliance. *Indian J Clin Biochem.* 2020 Jul 10;35(4):1-8.
 46. Mundi MS, Patel JJ, Mohamed Elfadil O, Patel J, Patel I, Nanda S, Hurt RT. When Pandemics Collide: the Interplay of Obesity and COVID-19. *Curr Gastroenterol Rep.* 2021 Nov 4;23(12):26
 47. Dalamaga M, Christodoulatos GS, Karampela I, Vallianou N, Apovian CM. Understanding the Co-Epidemic of Obesity and COVID-19: Current Evidence, Comparison with Previous Epidemics, Mechanisms, and Preventive and Therapeutic Perspectives. *Curr Obes Rep.* 2021 Sep;10(3):214-243.
 48. Giovanni J. Martinez-Colon et al. SARS-CoV-2 infects human adipose tissue and elicits an inflammatory response consistent with severe COVID-19. bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.24.465626>
 49. Banerjee M, Gupta S, Sharma P, Shekhawat J, Gauba K. Obesity and COVID-19: A Fatal Alliance. *Indian J Clin Biochem.* 2020 Jul 10;35(4):1-8.
 50. Perpiñan, C.; Bertran, L.; Terra, X.; Aguilar, C.; Lopez-Dupla, M.; Alibalic, A.; Riesco, D.; Camaron, J.; Perrone, F.; Rull, A.; et al. Predictive Biomarkers of COVID-19 Severity in SARS-CoV-2 Infected Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. *J. Pers. Med.* 2021, 11, 227.
 51. O'Hearn M et al. Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations Attributable to Cardiometabolic Conditions in the United States: A Comparative Risk Assessment Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2021 Feb;10(5):e019259.
 52. Bavishi C, et al. Special Article — Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020 Sep-Oct;63(5): 682-689.
 53. Tucker, N.R. et al. (2020) Myocyte specific upregulation of in cardiovascular disease: implications for SARS-CoV-2 mediated myocarditis. medRxiv 2020.04.09.20059204
 54. Bojkova D et al. SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *Cardiovasc Res.* 2020 Dec 1;116(14):2207-2215
 55. Bailey AL et al. SARS-CoV-2 Infects Human Engineered Heart Tissues and Models COVID-19 Myocarditis. bioRxiv 2020 Nov
 56. Diaz-Arocutipa C, et al. ST-segment elevation in patients with COVID-19: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Mar 1:1–8.
 57. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al., Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231–64.
 58. Вельков В.В. Высококчувствительное измерение кардиальных тропонинов: алгоритмы, интерпретация, клинические последствия. *Медицинский алфавит*, 2020, т.1, N 7, с.30-41.
 59. Zhou F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020, 28;395(10229):1054-1062
 60. Li C et al. Longitudinal correlation of biomarkers of cardiac injury, inflammation, and coagulation to outcome in hospitalized COVID-19 patients. *J Mol Cell Cardiol.* 2020 Oct;147:74-8
 61. Caro-Codón J et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients *Eur J Heart Fail.* 2021 Mar;23(3):456-464.

62. Wang L et al. Association between NT-proBNP Level and the Severity of COVID-19 Pneumonia. *Cardiol Res Pract.* 2021 Jul 8;2021:5537275
63. Zinellu A, Sotgia S, Carru C and Mangoni AA (2021) B-Type Natriuretic Peptide Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression. *Front. Cardiovasc. Med.*
64. Qin JJ et al., Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19 Hypertension. 2020 Oct;76(4):1104-1112.
65. Silver SA, Beaubien-Souligny W, Kishibe T, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 2023;3(1):83-98. doi: 10.1016/j.2020.11.008.Review.
66. Charytan DM, Parnia S, Khatri M, et al. Incidence of Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 Critical Illness in New York City. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4):916-927. Doi: 10.1016/j.ekir.2021.01.036. Review.
67. Hardenberg JB, Stockmann H, Aigner A et al. Critical Illness and Systemic Inflammation Are Key Risk Factors of Severe Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep.* 2021;6(4):905-915. doi: 10.1016/j.ekir.2021.01.011.
68. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383(6):590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
69. Wang M, Xiong H, Chen H, et al. Renal Injury by SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Kidney Dis (Basel).* 2021;7(2):100-110. doi: 10.1159/000512683.
70. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021; 12(1):2506 doi: 10.1038/s41467-021-22781-1.
71. George S, Pal AS, Gagnon G, et al. Evidence for SARS-CoV-2 Spike Protein in the Urine of COVID-19 Patients. *medRxiv preprint.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250637>
72. de Souza SP, Silveira MAD, Souza et al. Evaluation of urine SARS-COV-2 RT-PCR as a predictor of acute kidney injury and disease severity in patients with critical COVID-19. *J Int Med Res.* 2021;49(5):3000605211015555. doi: 10.1177/03000605211015555
73. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM et al., Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2023;31(3):e2176. doi:10.1002/rmv.2176. Review.
74. Karras A, Livrozet M, Lazareth H et al. Proteinuria and Clinical Outcomes in hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Single-Center Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023;16(4):514–21. doi: 10.2215/CJN.09130620.
75. Bassoli C, Oreni L, Ballone E, et al. Role of serum albumin and proteinuria in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4): e13946. doi: 10.1111/ijcp.13946.
76. Viana-Llamas MC, Arroyo-Espliguero R, Silva-Obregón JA et al. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study. *Med Clin (Engl Ed).* 2021;156(9):428-436. doi:10.1016/j.medcli.2020.12.018
77. Temiz MZ , MD 1 ; Ibrahim Hacıbey I, Yazar O. Altered kidney function and acute kidney damage markers predict survival outcomes of COVID-19 patients: A prospective pilot study. *medRxiv preprint.* 2021.<https://doi.org/10.1101/2021.01.10.20249079>.
78. Yildirim C, Ozger HS, Yasar E, et al. Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. *Nephrology (Carlton).* 2021;26(6):513-521. doi:10.1111/nep.13856.
79. Sun DQ, Wang TY, Zheng KI et al. Subclinical Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Nephron.* 2020;144(7):347-350. doi: 10.1159/000508502.
80. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, et al. Acute Kidney Injury in a National Cohort of

Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16(1):14-25. doi: 10.2215/CJN.09610620

81. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patient discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

82. Nasa P et al. COVID-19 and the liver: What do we know so far? *World J Hepatol*. 2021 May 27;13(5):522-532.

83. Marjot T et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May;18(5):348-364

84. Del Zompo F, De Siena M, Ianiro G, Gasbarrini A, Pompili M, Ponziani FR. Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Dec;24(24):13072-13088.

85. Hundt MA et al. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020 Oct;72(4):1169-1176

86. Spearman CW, et al. COVID-19 And The Liver: a 2021 Update. *Liver International*. *Liver Int*. 2021 Jun 21.

87. Xu W, et al. Dynamic Changes in Liver Function Tests and Their Correlation with Illness Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *Clin Interv Aging*. 2021. 21;16:675-685

88. Lei F et al. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 In China. *Hepatology*. 2020 Aug;72(2):389-398.

89. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, Lin S. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):2152-2158.

90. Ahmed M et al. Nonalcoholic fatty liver disease and COVID-19: An epidemic that begets pandemic. *World J Clin Cases*. 2021 Jun 16;9(17):4133-4142

91. Effenberger M et al. Systemic inflammation as fuel for acute liver injury in COVID-19. *Dig Liver Dis*. 2021 Feb;53(2):158-165

92. Mousaad Elemam N et al. A single centered study reveals association between liver injury and COVID-19 infection. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Jun 25.

93. Рекомендации Всемирной Гепатологической Организации по лечению пациентов с COVID-19 и заболеваниями печени. Hamid S et al., WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2021 Jan;55(1):1-11.

94. Preeti Malik. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine* 2021; 26:107–108.

95. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Available online at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications> (accessed September 17, 2020).

96. Samprathi M and Jayashree M (2021) Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front. Pediatr*. 8:607647

Научные обзоры и практические рекомендации,
касающиеся современных методов лабораторной диагностики,
а также новости мировой лабораторной медицины
можно найти в Интернете на сайте
www.diakonlab.ru
в разделе "Библиотека"

По всем вопросам,
связанным с приобретением диагностических реагентов
и оборудования для лабораторной клинической диагностики,
обращаться:



Центральный офис:

142290, г. Пущино, Моск. обл., ул. Грузовая, 1а
Тел.: (495) 980-63-39; 980-63-38
Факс: (495) 980-66-79
E-mail: sale@diakonlab.ru

Телефон горячей линии: 8-800-200-63-39

АНАЛИЗАТОРЫ И РЕАГЕНТЫ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Clima MC-15/ MC-15 с RFID
ДИАКОН-ДС



ДДС-240
ДИАКОН-ДС



Реагенты ДИАКОН-ДС
для клинической химии



КоаТест-4
НПЦ Астра, Россия



Реагенты ДИАКОН-ДС
для гематологических
исследований



Реагенты ДИАКОН-ДС
для диагностики
системы гемостаза



SUPER GL
ДИАКОН-ДС



SUPER GL Compact
ДИАКОН-ДС



Расходные материалы
линейки ДДС
для системы серии SUPER GL



Группа компаний «ДИАКОН», 142290, Московская Область, г.Пушино, ул.Грузовая, 1А,
Телефон горячей линии: 8-800-2006-339; многоканальный тел: 8(495) 980-63-39;
✉ diakonlab.ru; ✉ sale@diakonlab.ru; @diakonlab