

DOI: 10.56871/RBR.2024.52.14.004

УДК [578.834.1+616-036.21+616.24-002-089.168.8]-053.9

ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ COVID-19 ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ С КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© Екатерина Юрьевна Соловейчик, Ильдар Ильдусович Лутфарахманов, Петр Иванович Миронов, Андрей Германович Какаулин, Ильдар Искандарович Галимов

Башкирский государственный медицинский университет. 450008, г. Уфа, Республика Башкортостан, ул. Ленина, 3

Контактная информация: Екатерина Юрьевна Соловейчик — аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии.

E-mail: lubimaydo4@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9180-5258> SPIN: 1869-9127

Для цитирования: Соловейчик Е.Ю., Лутфарахманов И.И., Миронов П.И., Какаулин А.Г., Галимов И.И. Факторы риска неблагоприятных исходов COVID-19 пневмонии у пациентов отделений интенсивной терапии с коморбидными заболеваниями // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 31–41. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.52.14.004>

Поступила: 05.02.2024

Одобрена: 26.03.2024

Принята к печати: 20.05.2024

Резюме. Введение. Основными факторами риска неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 пневмонией являются возраст и коморбидные заболевания. Для точной стратификации риска важна комплексная динамическая оценка клинических, лабораторных и гемодинамических факторов пациентов. **Цель исследования** — оценка факторов риска развития летального исхода у пациентов с COVID-пневмонией с коморбидными заболеваниями на основе анализа временных трендов клинико-лабораторных характеристик. **Материалы и методы.** Ретроспективное обсервационное мультицентровое исследование 125 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с лабораторно подтвержденным COVID-19 и/или с диагнозом U07.1 по МКБ-10, госпитализированных с острой дыхательной недостаточностью, было проведено с марта 2020 г. по май 2022 г. Критерий невключения — рефрактерный септический шок. Демографические, клинические и лабораторные данные пациентов были записаны на момент госпитализации и в первые 5 суток лечения. **Результаты.** При анализе операционных характеристик и кривых выживаемости Каплана–Мейера возраст пациентов >71 года, индекс массы тела >29,8 кг/м² и уровни D-димера >1600 нг/мл и прокальцитонина >3,4 нг/мл были статистически значимо связаны с риском смерти. Для двух параметров (уровни D-димера и прокальцитонина) прогностическая величина временного тренда была статистически значимо выше в сравнении с их суточными значениями. **Заключение.** Увеличение риска смерти пациентов с COVID-19 пневмонией и коморбидными заболеваниями связано с пожилым возрастом и высоким индексом массы тела, но не с коморбидными заболеваниями. Временные тренды D-димера и прокальцитонина обладают большей прогностической ценностью в сравнении с их суточными значениями.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, коморбидные заболевания, риск смерти, временные тренды

RISK FACTORS FOR ADVERSE OUTCOMES OF COVID-19 PNEUMONIA IN PATIENTS INTENSIVE CARE UNIT WITH COMORBID DISEASES

© Ekaterina Yu. Soloveychik, Ildar I. Lutfarakhmanov, Petr I. Mironov, Andrey G. Kakaulin, Ildar I. Galimov

Bashkir State Medical University. 3 Lenin str., Ufa Republic of Bashkortostan 450008 Russian Federation

Contact information: Ekaterina Yu. Soloveychik — postgraduate student of the Department of Anesthesiology and Resuscitation.

E-mail: lubimaydo4@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9180-5258> SPIN: 1869-9127

For citation: Soloveychik EYu, Lutfarakhmanov II, Mironov PI, Kakaulin AG, Galimov II. Risk factors for adverse outcomes of COVID-19 pneumonia in patients intensive care unit with comorbid diseases. Russian Biomedical Research. 2024;9(2):31–41. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.52.14.004>

Received: 05.02.2024

Revised: 26.03.2024

Accepted: 20.05.2024

Abstract. Introduction. The main risk factors for adverse outcomes in patients with COVID-19 pneumonia are age and comorbidities. For accurate risk stratification, a comprehensive dynamic assessment of clinical, laboratory, and hemodynamic factors of patients is important. **The aim of the study** was to assess the risk factors for the development of a lethal outcome in patients with COVID-19 pneumonia with comorbid diseases based on the analysis of time trends in clinical and laboratory characteristics. **Materials and Methods.** A retrospective observational, multicenter study of 125 patients aged 18 to 75 years with laboratory-confirmed COVID-19 and/or ICD-10 U07.1 hospitalized with acute respiratory failure was conducted from March 2020 to May 2022. Demographic, clinical, and laboratory data of patients were recorded at the time of hospitalization and during the first 5 days of treatment. **Results.** In the analysis of operational characteristics and Kaplan–Meier survival curves, the age of patients >71 years, body mass index >29.8 kg/m², and D-dimer levels >1600 ng/mL and procalcitonin >3.4 ng/mL were statistically significantly associated with the risk of death. For two parameters (D-dimer and procalcitonin levels), the prognostic value of the temporal trend was statistically significantly higher compared to their daily values. **Conclusion.** The increased risk of death in patients with COVID-19 pneumonia and comorbid diseases is associated with older age and high body mass index, but not with comorbid diseases. Temporal trends in D-dimer and procalcitonin have a greater predictive value compared to their daily values.

Keywords: COVID-19, pneumonia, comorbid diseases, risk of death, temporal trends

ВВЕДЕНИЕ

Основными факторами, которые усугубляют риск развития тяжелого заболевания и летального исхода у пациентов с COVID-19 и вызванной им пневмонией, помимо возраста, являются коморбидные заболевания — артериальная гипертензия, сахарный диабет, избыточная масса тела и другие [1–3, 6–9, 20].

В ряде крупных многоцентровых исследований были проанализированы клинические и лабораторные характеристики пациентов на момент госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где несколько сывороточных биомаркеров предсказывали неблагоприятный исход заболевания, включая повышенные уровни интерлейкина-6, ферритина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, D-димера, фибриногена, а также сниженные уровни антитромбина и лимфопению [1, 5, 10, 12, 20]. Для стратификации риска при реализации протоколов лечения COVID-19 пневмонии важна комплексная динамическая оценка клинических, лабораторных и гемодинамических факторов пациентов. Поскольку пациенты с COVID-19 пневмонией и коморбидными заболеваниями требуют проведения длительной респираторной поддержки в условиях ОРИТ, для более точной оценки прогноза выживаемости предложено использовать временные тренды клинических и лабораторных характеристик [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашего исследования являлась оценка факторов риска развития летального исхода у пациентов ОРИТ с COVID-19 пневмонией с коморбидными заболеваниями на основе анализа временных трендов клинко-лабораторных характеристик.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн — ретроспективное обсервационное мультицентровое исследование было проведено на базе Республиканской клинической инфекционной больницы и Клинической больницы скорой медицинской помощи (г. Уфа, Республика Башкортостан) с марта 2020 г. по май 2022 г. В исследование были последовательно включены 130 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с лабораторно подтвержденным COVID-19 и/или с диагнозом U07.1 по МКБ-10 (высокое подозрение по клиническим показаниям и/или подтвержденное положительным тестом полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой полимера в реальном времени (ПЦР-тест) в мазках из носа и глотки или аспирате из нижних дыхательных путей), госпитализированных в ОРИТ с острой дыхательной недостаточностью (сатурация крови кислородом (SpO₂) <90% при комнатном воздухе или <95% при вдыхании 2 л кислорода через назальные канюли) для проведения респираторной поддержки. Критерием невключения в исследование был рефрактерный септический шок, определяемый как потребность в дозе норэпинефрина или эквивалента выше >0,1 мкг/кг в минуту или использование двух или более вазопрессоров.

Демографические данные пациентов (возраст, пол, индекс массы тела, коморбидные заболевания, дата начала заболевания) были записаны на момент госпитализации. Клинические данные пациентов (параметры респираторной поддержки: высокопоточная кислородная терапия, неинвазивная и искусственная вентиляция легких (НИВЛ и ИВЛ); параметры дыхания: фракция вдыхаемого кислорода (FiO₂), соотношение SpO₂/FiO₂; лекарства: противовирусные, иммуномодулирующие и вазоактивные препараты, антибиотики, кортикостероиды) записывали в медицинскую информаци-



онную систему ПроМед на момент госпитализации, а затем ежедневно в течение первых 5 суток лечения. Лечение пациентов осуществляли согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России, актуальным на период госпитализации.

Из исследования были исключены пациенты, которые умерли ($n=5$) в первые 24 часа госпитализации, таким образом, 125 пациентов были включены в окончательный анализ. Результаты ПЦР-тестирования были положительными у 110 (88,0%) пациентов. Характеристики коморбидных заболеваний пациентов с COVID-19 пневмонией представлены в таблице 1. По крайней мере одно заболевание было зарегистрировано у 29 пациентов, чаще всего ожирение (44,8%) или артериальная гипертензия (24,1%). У остальных пациентов было зарегистрировано от 2 до 7 (всего 217) заболеваний, в среднем 2,26 заболеваний на одного пациента. Артериальная гипертензия была наиболее распространенным коморбидным заболеванием (54,4%), за которым следовали заболевания сердца (34,4%), ожирение (35,2%), сахарный диабет (21,6%). Артериальная гипертензия сочеталась с наибольшим количеством коморбидных заболеваний, чаще всего с заболеваниями сердца (33,6%), ожирением и сахарным диабетом (поровну по 18,1%). Заболевания сердца закономерно чаще всего сочетались с ожирением (15,5%), сердечной аритмией (14,6%). Ожирение и сахарный диабет сочетались в 9,5% случаев коморбидных заболеваний.

Статистическую обработку данных выполнили с использованием программного пакета MedCalc (v 11.3.1.0, Бельгия) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и 25–75% межквартильного интервала, категоризованные переменные представлены в виде абсолютных значений и относительной частоты. Срав-

нение результатов между группами пациентов проводили с помощью U-теста Манна–Уитни для непараметрических переменных и χ^2 -критерия Пирсона или точного теста Фишера для соответствующих категоризованных переменных. Мы рассчитали оценки выживаемости Каплана–Мейера и использовали логарифмический ранговый тест для сравнения групп по выживаемости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные жизненно важные характеристики и методы лечения нами отслеживались с начала заболевания (табл. 2).

Медиана длительности лихорадки у выживших пациентов составляла 12,6 (7,8–14,5) дней, кашель сохранялся в течение 17,9 (13,0–25,6) дней (рис. 1). Медиана времени от начала заболевания до начала одышки была одинаковой у выживших и умерших пациентов, со средней продолжительностью 14,2 (8,6–17,6) дней у выживших пациентов. Медиана времени от начала заболевания до интубации трахеи и ИВЛ составляла 17,5 (11,9–21,0) дней. Медиана времени от одышки до ИВЛ составляла 7,0 (3,0–9,5) дней. Медиана длительности респираторной поддержки составила 5 (3–19) дней в диапазоне от 1 до 70 дней. Медиана длительности госпитализации в ОРИТ составила для умерших пациентов 7,5 (3,5–15,6) дней, для выживших пациентов 9,4 (4,7–24,0) дней в диапазоне от 3 до 73 дней. Медиана длительности госпитализации составила 19,5 (10,8–44,5) дней в диапазоне от 1 до 96 дней. Медиана времени от начала болезни до выписки из стационара составляла 25,6 (15,2–36,0) дней, медиана времени до смерти составляла 19,6 (9,1–30,1) дней. Совокупное время наблюдения с момента госпитализации до перевода из ОРИТ или смерти составило 2655 дней с медианой 22,1 (11,3–32,9) пациенто-дней с диапазоном от 4 до 50 дней.

Таблица 1

Коморбидные заболевания пациентов с COVID-19 пневмонией

Table 1

Comorbid diseases of patients with COVID-19 pneumonia

Характеристики / Characteristics	Значения / Values
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension, n (%)	68 (54,4)
Сахарный диабет / Diabetes mellitus, n (%)	27 (21,6)
Ожирение / Obesity, n (%)	44 (35,2)
Сердечная аритмия / Cardiac arrhythmia, n (%)	18 (14,4)
Заболевания сердца / Heart diseases, n (%)	43 (34,4)
Заболевания легких / Lung diseases, n (%)	20 (16,0)
Заболевания почек / Kidney diseases, n (%)	9 (7,2)
Заболевания печени / Liver diseases, n (%)	12 (9,6)
Злокачественные новообразования / Malignant neoplasms, n (%)	8 (6,4)
Индекс Чарльсона, баллы / Charleson Index, points	3,1 (1,6–4,8)
Индекс Чарльсона >3 баллов / Charleson Index >3 points, n (%)	45 (36,0)

Таблица 2

Демографические и клинические характеристики стратифицированных групп пациентов с COVID-19 пневмонией

Table 2

Demographic and clinical characteristics of stratified groups of patients with COVID-19 pneumonia

Характеристики / Characteristics	Выжившие / Survival (n=55)	Умершие / Dead (n=70)	p
Пациенты / Patients, n	55	70	—
Возраст, лет / Age, years	63,0 (48,7–76,4)	72,1 (57,7–81,4)	0,001
Мужчины / Men, n (%)	27 (49,1)	37 (52,9)	Нд / Ud
ИМТ кг/м ² / BMI, kg/m ²	29,1 (23,4–34,8)	27,1 (22,2–32,0)	0,037
Одышка / Dyspnea, n (%)	52 (94,5)	65 (92,8)	Нд / Ud
Кашель / Cough, n (%)	52 (94,5)	67 (95,7)	Нд / Ud
Лихорадка / Fever, n (%)	50 (90,9)	67 (95,7)	Нд / Ud
Площадь поражения легких начальная / Initial area of lung damage, %	39,3 (19,3–59,3)	46,8 (21,8–71,8)	Нд / Ud
Площадь поражения легких / Final area of lung damage, %	64,9 (47,1–82,7)	62,0 (41,7–82,3)	Нд / Ud
Положительный ПЦР-тест / Positive PCR test, n (%)	52 (94,5)	58 (82,9)	0,048
Медикаменты / Medicines, n (%)			
Противовирусные / Antiviral	47 (85,5)	54 (77,1)	Нд / Ud
Моноклональные антитела / Monoclonal antibodies	13 (23,6)	20 (26,7)	Нд / Ud
Глюкокортикостероиды / Glucocorticosteroids	55 (100,0)	62 (88,6)	0,010
Мочегонные / Diuretics	31 (56,4)	40 (57,1)	Нд / Ud
Антикоагулянты / Anticoagulants	51 (92,7)	67 (89,3)	Нд / Ud
Гипотензивные / Hypotensive	32 (58,2)	45 (64,3)	Нд / Ud
Антибиотики / Antibiotics	55 (100,0)	61 (87,1)	0,006
Лечебные мероприятия, n (%)			
Респираторная поддержка / Respiratory support	47 (85,4)	35 (50,0)	0,001
ИВЛ / MV	8 (14,5)	35 (50,0)	0,001
Вазопрессорная поддержка / Vasopressor support	19 (34,5)	21 (28,0)	Нд / Ud
Нутритивная поддержка / Nutritional support	31 (56,4)	52 (69,3)	Нд / Ud

Примечание: ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИМТ — индекс массы тела; нд — недостоверные отличия; ПЦР — полимеразная цепная реакция.
Note: Ud — unreliable differences; BMI — body mass index; MV — mechanical ventilation; PCR — polymerase chain reaction.

Сравнительный анализ течения основных симптомов течения заболевания и тактики лечения у выживших и умерших пациентов представлен на рисунке 1.

На момент госпитализации в ОРИТ соотношение SpO₂/FiO₂ составляло 118,0% (63,1–172,8), при этом все пациенты нуждались в респираторной поддержке, из них 65,6% пациентов понадобилась высокопоточная кислородная терапия или НИВЛ. Из 46 пациентов, кому потребовалась ИВЛ, умерло 38 пациентов. Пациенты, изначально получавшие респираторную поддержку в виде неинвазивной вентиляции легких, имели статистически значимо более низкий риск смерти, чем пациенты, изначально получавшие ИВЛ: относительный риск (ОР) 0,82; 95% ДИ 0,72–0,95; p=0,010. Пациенты, изна-

чально получавшие респираторную поддержку в виде НИВЛ с последующим переходом на ИВЛ, имели статистически значимо более высокий риск смерти в сравнении с пациентами, чья респираторная поддержка ограничилась только НИВЛ: ОР 1,49; 95% ДИ 1,23–1,78; p=0,010. Независимо от времени начала респираторной поддержки, летальность пациентов с последующей ИВЛ была сравнима с летальностью пациентов, которым ИВЛ проводилась с момента госпитализации: ОР 1,18; 95% ДИ 0,75–1,33; p=0,120. Противовирусные препараты получали 80,8% пациентов, антибактериальную терапию — 92,8% пациентов, моноклональные антитела — 26,4% пациентов, кортикостероиды — 93,6% пациентов. Для выживших пациентов, получавших противовирусные препараты,

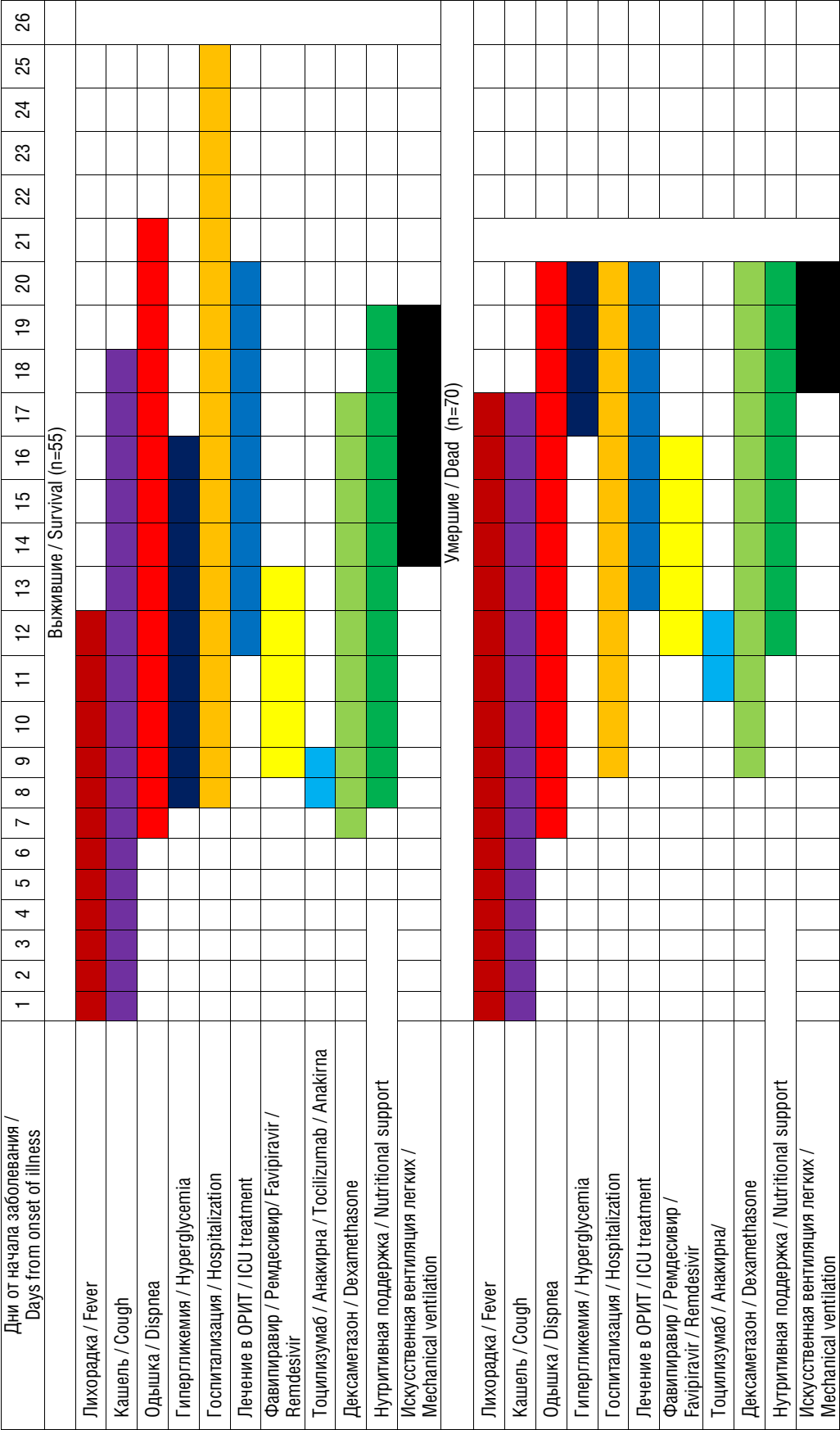


Рис. 1. Клиническое течение основных симптомов и тактики лечения стратифицированных групп пациентов с COVID-19 пневмонией и коморбидными заболеваниями. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

Fig. 1. Clinical course of the main symptoms and treatment tactics of stratified groups of patients with COVID-19 pneumonia and comorbid diseases. ICU — intensive care unit

Таблица 3

Временные тренды жизненно важных характеристик у стратифицированных групп пациентов с COVID-19 пневмонией

Table 3

Time trends of the vital characteristics of stratified groups of patients with COVID-19 pneumonia

Показатели / Indicators	Выжившие / Survival (n=55)			Умершие / Dead (n=70)			p
	Госпитализация / Hospitalization	Перевод в ОРИТ / ICU transfer	Начало ИВЛ / Start MV	Госпитализация / Hospitalization	Перевод в ОРИТ / ICU transfer	Начало ИВЛ / Start MV	
САД, мм рт.ст. / MAP, mm Hg	95,0 (83,7–106,3)	93,8 (74,8–112,8)	87,8 (72,1–103,5)	95,1 (85,1–105,1)	96,2 (83,6–108,8)	89,6 (71,8–107,4)	Нд / Ud
ЧСС, мин / RR, min	89,7 (75,2–104,2)	86,2 (72,8–99,6)	92,6 (72,5–112,7)	87,4 (76,0–98,8)	84,4 (70,3–98,5)	85,9 (69,7–102,1)	Нд / Ud
ЧДД, мин / HR, min	23,4 (20,9–25,9)	25,2 (22,6–27,8)	28,1 (23,0–33,2)	23,3 (20,3–26,3)	23,8 (20,6–27,0)	25,4 (20,8–30,0)	Нд / Ud
Температура тела / Body temperature, °C	37,4 (36,7–38,1)	36,9 (36,3–37,5)	36,9 (36,2–37,6)	37,3 (36,6–38,0)	36,9 (36,5–37,3)	36,6 (35,9–37,3)	Нд / Ud
SpO ₂ /FiO ₂	177,4 (164,1–190,4)	115,2 (67,6–162,8)	90,4 (76,3–104,5)	174,8 (158,4–191,2)	120,8 (58,7–182,9)	90,0 (76,7–103,3)	Нд / Ud
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	125,8 (100,4–151,2)	119,8 (93,7–145,9)	115,0 (89,5–140,5)	124,2 (96,8–151,2)	123,4 (99,9–157,0)	114,1 (87,9–140,3)	Нд / Ud
Эритроциты, × 10 ⁶ /мкл / Erythrocyte, × 10 ⁶ /vcl	4,2 (3,3–5,1)	3,9 (3,1–4,7)	3,9 (3,0–4,7)	4,2 (3,4–5,0)	4,1 (3,3–4,9)	3,9 (3,0–4,8)	Нд / Ud
Лейкоциты, × 10 ³ /мкл / Leukocyte, × 10 ³ /vcl	8,4 (4,2–12,6)	11,6 (5,6–17,6)	14,7 (6,1–23,3)	8,9 (3,3–14,5)	12,5 (5,1–19,9)	15,5 (4,2–26,8)	Нд / Ud
Лимфоциты, × 10 ³ /мкл / Lymphocyte, × 10 ³ /mcl	1,15 (0,35–1,95)	0,83 (0,20–1,46)	0,90 (0,15–1,65)	1,03 (0,37–1,69)	0,66 (0,06–1,24)	0,68 (0,14–1,22)	Нд / Ud
Нейтрофилы, × 10 ³ /мкл / Neutrophils, × 10 ³ /mcl	8,4 (7,4–9,3)	8,8 (7,9–9,7)	8,5 (7,3–9,7)	8,1 (6,8–9,4)	8,4 (7,5–9,4)	8,6 (7,6–9,6)	Нд / Ud
Тромбоциты, × 10 ³ /мкл / Platelets, × 10 ³ /mcl	194,1 (100,5–187,7)	216,2 (103,1–329,3)	193,6 (78,5–308,7)	202,4 (112,2–292,6)	214,7 (111,2–318,2)	206,0 (94,5–317,5)	Нд / Ud
СОЭ, мм/час / ESR, /mm/h	37,8 (21,9–53,7)	42,6 (11,4–73,8)	31,9 (9,9–53,9)	33,4 (14,2–52,6)	31,9 (15,7–48,1)	27,4 (9,3–45,5)	Нд / Ud
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	9,1 (3,7–14,5)	9,3 (4,6–14,0)	10,2 (6,7–15,7)	8,4 (4,8–12,0)	8,2 (4,4–12,0)	10,2 (2,1–18,3)	Нд / Ud
Натрий, ммоль/л / Sodium, mmol/l	139,2 (131,4–147,0)	139,8 (132,4–209,6)	143,2 (132,7–153,7)	138,1 (131,7–144,5)	138,5 (133,1–143,9)	141,6 (133,5–149,7)	Нд / Ud
Калий, ммоль/л / Potassium, mmol/l	4,4 (3,3–5,5)	4,3 (3,6–5,0)	4,7 (3,4–6,0)	4,6 (3,4–5,8)	4,2 (3,3–5,1)	4,7 (3,2–6,2)	Нд / Ud
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mcmmol/l	107,5 (29,7–185,3)	101,1 (32,6–209,6)	118,5 (60,7–220,2)	87,9 (42,6–133,2)	82,7 (32,7–147,6)	101,0 (58,0–198,0)	Нд / Ud
Билирубин, мкмоль/л / Bilirubin, mcmmol/l	8,9 (3,2–15,0)	10,6 (4,9–26,3)	12,4 (7,0–25,5)	12,5 (3,2–32,2)	10,4 (6,0–24,8)	8,6 (3,9–14,3)	0,004
АЛТ, Ед/л / ALT, un/l	35,3 (16,5–54,1)	39,0 (12,8–65,2)	42,7 (10,3–85,2)	33,4 (17,1–59,7)	39,8 (12,7–66,9)	52,9 (13,8–102,0)	Нд / Ud
АСТ, Ед/л / AST, un/l	53,6 (17,8–89,4)	54,1 (12,5–105,7)	64,1 (18,5–99,7)	54,7 (10,2–99,2)	63,9 (13,9–150,0)	62,9 (11,7–107,2)	Нд / Ud
МНО / INR	1,1 (0,9–1,3)	1,2 (1,0–1,4)	1,3 (0,9–1,7)	1,2 (0,8–1,6)	1,2 (0,9–1,5)	1,3 (0,7–1,9)	Нд / Ud

Окончание табл. 3 / Ending of the table 3

Показатели / Indicators	Выжившие / Survival (n=55)			Умершие / Dead (n=70)			p
	Госпитализация / Hospitalization	Перевод в ОРИТ / ICU transfer	Начало ИВЛ / Start MV	Госпитализация / Hospitalization	Перевод в ОРИТ / ICU transfer	Начало ИВЛ / Start MV	
АЧТВ, сек / APTT, sec	33,9 (25,1–42,7)	33,8 (25,3–42,3)	36,5 (19,7–53,3)	32,6 (24,1–41,1)	34,4 (18,6–50,2)	33,7 (20,2–47,2)	Нд / Ud
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	5,2 (4,1–6,3)	4,8 (3,4–6,2)	4,1 (2,8–5,4)	4,7 (3,5–5,9)	4,7 (3,1–6,3)	3,5 (2,2–4,8)	Нд / Ud
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	1409 (365–3154)	1506 (419–2993)	1532 (1249–2782)	2453 (773–4133)	1850 (424–3274)	3031 (1759–4303)	0,001
Белок, г/л / Protein, g/l	62,6 (50,4–74,8)	57,3 (68,4–66,2)	50,9 (43,2–58,6)	66,3 (59,0–73,6)	59,0 (50,4–67,6)	54,0 (45,3–62,7)	Нд / Ud
Альбумин, г/л / Albumen, g/l	32,5 (26,4–38,6)	28,6 (24,0–33,2)	26,2 (20,4–32,0)	32,8 (26,1–39,5)	30,5 (24,4–36,6)	29,4 (24,8–34,0)	Нд / Ud
Прокальцитонин, нг/мл / Procalcitonin, ng/ml	2,7 (0,7–8,1)	1,7 (0,9–5,5)	2,8 (0,8–8,8)	2,8 (0,8–6,7)	5,6 (2,2–17,9)	11,2 (4,5–17,9)	Нд / Ud
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	101,7 (15,1–188,3)	98,9 (14,4–193,4)	97,3 (24,3–153,9)	123,5 (23,2–245,9)	106,9 (17,6–196,2)	118,1 (12,2–234,0)	Нд / Ud

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; МНО — международное нормализованное отношение; нд — недостоверные отличия; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; САД — среднее артериальное давление; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; FiO₂ — фракция вдыхаемого кислорода; SpO₂ — сатурация крови кислородом.

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; APTT — activated partial thromboplastin time; CRP — C-reactive protein; ESR — erythrocyte sedimentation rate; HR — heart rate; ICU — intensive care unit; INR — international normalized ratio; MAP — mean arterial pressure; MV — Mechanical ventilation; RR — respiratory rate; ud — unreliable differences; FiO₂ — fraction of inspired oxygen; SpO₂ — blood oxygen saturation.

медиана времени от начала болезни до начала лечения составила 9,9 (82–17,4) дней.

Временные тренды 23 параметров на протяжении госпитализации в стратифицированных группах пациентов представлены в таблице 3.

Исходное количество лимфоцитов в начале заболевания было примерно равным у выживших и умерших пациентов; у выживших пациентов количество лимфоцитов было самым низким на 7–8-й день после начала болезни и нормализовалось во время госпитализации, тогда как лимфопения без динамики наблюдалась у умерших пациентов. Уровни D-димера были явно повышены у умерших в сравнении с выжившими пациентами на протяжении всего клинического течения и увеличивались при ухудшении течения болезни. У умерших пациентов содержание прокальцитонина быстро увеличивалось с 7–8-го дня после начала заболевания, тогда как уровни С-реактивного белка уменьшались с 12-го дня болезни для выживших пациентов. Суточные значения трех параметров (частота дыхательных движений, СОЭ и общий билирубин) были статистически значимо связаны с меньшим риском смерти. Для двух параметров (уровни D-димера и прокальцитонина) прогностическая величина временного тренда была статистически значимо выше в сравнении с их суточными значениями.

При ROC-анализе множества клинических и лабораторных параметров функции сердца, легких, почек, печени и свертывающей системы крови на момент госпитализации

и в динамике лечения только возраст пациентов >71 года, ИМТ >29,8 кг/м², уровни D-димера >1600 нг/мл и прокальцитонина >3,4 нг/мл были статистически значимо связаны с риском смерти (табл. 4). При этом степень выраженности коморбидности (индекс Чарльсона) практически не определяла исход заболевания.

Оценка кривых выживаемости Каплана–Мейера показала статистически значимо меньшую выживаемость в группе пожилых пациентов с большим ИМТ, имевших более значимые уровни исследуемых биомаркеров (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы описали клинико-лабораторные параметры и исходы последовательно госпитализированных пациентов с коморбидными заболеваниями, имевших тяжелую острую дыхательную недостаточность, ассоциированную с COVID-19 пневмонией. С целью выявления факторов риска смерти мы проанализировали суточные значения и временные тренды 23 клинико-лабораторных параметров, связанных с острой органной дисфункцией, нарушением свертываемости крови, воспалительной реакцией в первые 5 суток лечения и их взаимосвязь с летальным исходом. Большинство пациентов были госпитализированы в ОРИТ из-за острой гипоксемической дыхательной недостаточности, которая требовала проведения респираторной поддержки

Таблица 4

Операционные характеристики ROC-анализа

Table 4

Operational characteristics of ROC-analysis

Характеристики / Characteristics	Точка разделения / Cut of point	Площадь под ROC-кривой / AUG ROC	95% ДИ / CI	p
Возраст, лет / Age, year	71	0,69	0,61–0,78	0,001
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	29,8	0,61	0,51–0,69	0,047
Индекс Чарльсона, баллы / Charleson Index, points	3	0,57	0,48–0,66	0,154
Кортикостероиды, сутки назначения / Corticosteroids, daily prescription	8	0,80	0,69–0,85	0,001
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/ml	1600	0,62	0,53–0,70	0,023
Прокальцитонин, нг/мл / procalcitonin, ng/ml	3,4	0,57	0,48–0,66	0,099

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела.

Note: CI — confidence interval; IBM — body mass index.

Таблица 5

Сравнение кривых выживаемости Каплана–Мейера

Table 5

Comparison of Kaplan–Meier survival curves

Характеристики / Characteristics	OP / OR	95% ДИ / CI	Величина p / Magnitude p
Возраст >71 года / Age >71 years	2,83	1,75–4,58	0,001
ИМТ >29,8 кг/м ² / BMI >29.8 kg/m ²	1,60	1,07–2,66	0,044
Индекс Чарльсона >3 баллов / Charleson Index >3 points	1,35	0,69–2,64	0,310
Кортикостероиды >8 суток назначения / Corticosteroids >8 days of prescription	3,67	2,24–6,00	0,001
Д-димер >1600 нг/мл / D-dimer >1600 ng/ml	2,09	1,16–3,78	0,010
Прокальцитонин >3,4 нг/мл / Procalcitonin >3.4 ng/ml	2,19	1,24–3,89	0,003

Примечание: ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; OP — отношение рисков.

Note: CI — confidence interval; IBM — body mass index; OR — odds ratio.

в широком диапазоне от высокопоточной кислородной терапии до ИВЛ. Общая летальность составила 56,0%, достигая 81,4% у пациентов на ИВЛ. Потребность в ИВЛ в нашей популяции пациентов 34,4% была сопоставима с ранее опубликованными данными других исследований от 15 до 71%, тогда как доля использования НИВЛ 65,6% была больше ранее цитированных — от 14 до 62% [8, 12, 15, 18, 20].

Наше когортное исследование выявило несколько явных факторов неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 пневмонией и коморбидными заболеваниями, в частности, возраст старше 71 года, ИМТ больше 29,8 кг/м² и уровни D-димера больше 1600 нг/мл и прокальцитонина больше 3,4 нг/мл были связаны с более высокими рисками смерти в стационаре. Ранее сообщалось, что пожилой возраст является важным независимым предиктором смертности при SARS и MERS [4, 11]. Результаты нашего исследования подтверждают, что летальность пациентов была особенно высокая среди пожилых мужчин. Медиана возраста пациентов, госпитализированных в ОРИТ, составила 69,0 (59,7–79,2) лет, что

свидетельствует о том, что сам по себе пожилой возраст является фактором риска.

В нашем исследовании факторов риска смерти два параметра показали статистически значимо большее различие во временных трендах между выжившими и умершими пациентами, чем их суточное значение. Это подтверждает данные, что изменения клинических параметров на протяжении первых дней лечения отличаются у выживших и умерших пациентов и что динамика переменных в процессе лечения более релевантная, чем их суточное значение на момент госпитализации пациента [13, 16, 17, 19]. Мы обнаружили сильную связь между риском смерти и биомаркером дисфункции свертывающей системы крови. Величина влияния временного тренда уровней D-димера на риск смерти превышала суточное значение этого параметра в любой день измерения. Многие клиничко-лабораторные параметры органной недостаточности и воспалительной реакции организма, которые фиксировали на момент госпитализации пациентов, были больше у умерших пациентов, и данные различия увеличивались в процес-

се лечения. Таким образом, раннее и своевременное выявление временного тренда наиболее угрожающих на момент госпитализации параметров может помочь в уменьшении повреждения органов и оптимизации лечения. В то же время отсутствовала взаимосвязь между степенью выраженности коморбидности и риском развития летального исхода.

Наше исследование имеет несколько ограничений. Данные о ранее существовавших коморбидных заболеваниях были извлечены из медицинской информационной системы, следовательно, их тяжесть не была оценена. Учитывая сложный период, в течение которого проводилось исследование, не все лабораторные тесты были проведены у всех пациентов, включая лактатдегидрогеназу и сывороточный ферритин, поэтому их роль в прогнозировании неблагоприятного исхода может быть недооценена. Интерпретация наших результатов может быть ограничена небольшим размером исследуемой популяции пациентов. Большой размер выборки может помочь определить прогностическую ценность предикторов неблагоприятных исходов, таких как госпитализация в ОРИТ, ИВЛ или смерть.

ВЫВОДЫ

1. Увеличение риска смерти пациентов с COVID-19 пневмонией и коморбидными заболеваниями связано с пожилым возрастом (ОР 2,83; 95% ДИ 1,75–4,58; $p=0,001$) и высоким ИМТ (ОР 1,60; 95% ДИ 1,07–2,66; $p=0,044$), но не коморбидными заболеваниями.

2. Временные тренды клинико-лабораторных параметров, связанных с острой органной дисфункцией или системным воспалением — высокие уровни D-димера (ОР 2,09; 95% ДИ 1,16–3,78; $p=0,010$) и прокальцитонина (ОР 2,19; 95% ДИ 1,24–3,89; $p=0,003$), обладают большей прогностической ценностью в сравнении с их разовыми суточными значениями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article,

final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Поросова Н.В., Палеев Ф.Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2021;61(2):4–14. DOI: 10.18087/cardio.2021.2.n1532.
2. Галимов И.И., Миронов П.И., Лутфарахманов И.И. и др. Оценка факторов риска смерти пациентов с COVID-19, требующих проведения искусственной вентиляции легких. Хирургическая практика. 2021;2(44):39–47. DOI: 10.38181/2223-2427-2021-1-39-47.
3. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Choi K.W., Chau T.N., Tsang O. et al. Princess Margaret Hospital SARS Study Group. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Ann Intern Med. 2003;139(9):715–723. DOI: 10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00005.
5. Ge H., Wang X., Yuan X. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39(6):1011–1019. DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z.
6. Grasselli G., Greco M., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated with Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy. Italy. JAMA Intern Med. 2020;180(10):1345–1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
7. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. JAMA. 2020;323(16):1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
8. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. 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.
9. Gupta S., Hayek S.S., Wang W. et al. Factors Associated with Death in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 in the US. JAMA Intern Med. 2020;180(11):1436–1447. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3596.
10. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020;58(7):1116–1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.

11. Hong K.H., Choi J.P., Hong S.H. et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). *Thorax*. 2018;73(3):286–289. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209313.
12. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Lavillegrand J.R., Garnier M., Spaeth A. et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):9. DOI: 10.1186/s13613-020-00798-x.
14. Patel B.V., Haar S., Handlip R. et al. United Kingdom COVID-ICU National Service Evaluation. Natural history, trajectory, and management of mechanically ventilated COVID-19 patients in the United Kingdom. *Intensive Care Med*. 2021;47(5):549–565. DOI: 10.1007/s00134-021-06389-z.
15. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
16. Wendel Garcia P.D., Fumeaux T., Guerci P. et al. RISC-19-ICU Investigators. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *E Clinical Medicine*. 2020;25:100449. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100449.
17. Xie J., Wu W., Li S. et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2020;46(10):1863–1872. DOI: 10.1007/s00134-020-06211-2.
18. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
19. Zanella A., Florio G., Antonelli M. et al. COVID-19 Italian ICU Network. Time course of risk factors associated with mortality of 1260 critically ill patients with COVID-19 admitted to 24 Italian intensive care units. *Intensive Care Med*. 2021;47(9):995–1008. DOI: 10.1007/s00134-021-06495-y.
20. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. Galimov I.I., Mironov P.I., Lutfarakhmanov I.I. i dr. Otsenka faktorov riska smerti patsientov s COVID-19, trebuyushchikh provedeniya iskusstvennoy ventilyatsii legkikh. [Assessment of risk factors for death in patients with COVID-19 requiring mechanical ventilation]. *Khirurgicheskaya praktika*. 2021;2(44):39–47. DOI: 10.38181/2223-2427-2021-1-39-47. (in Russian).
3. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Choi K.W., Chau T.N., Tsang O. et al. Princess Margaret Hospital SARS Study Group. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med*. 2003;139(9):715–723. DOI: 10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00005.
5. Ge H., Wang X., Yuan X. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011–1019. DOI: 10.1007/s10096-020-03874-z.
6. Grasselli G., Greco M., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Risk Factors Associated with Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy. *Italy. JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345–1355. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.
7. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574–1581. DOI: 10.1001/jama.2020.5394.
8. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. 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.
9. Gupta S., Hayek S.S., Wang W. et al. Factors Associated with Death in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1436–1447. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.3596.
10. Han H., Yang L., Liu R. et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116–1120. DOI: 10.1515/cclm-2020-0188.
11. Hong K.H., Choi J.P., Hong S.H. et al. Predictors of mortality in Middle East respiratory syndrome (MERS). *Thorax*. 2018;73(3):286–289. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209313.
12. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
13. Lavillegrand J.R., Garnier M., Spaeth A. et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):9. DOI: 10.1186/s13613-020-00798-x.
14. Patel B.V., Haar S., Handlip R. et al. United Kingdom COVID-ICU National Service Evaluation. Natural history, trajectory, and management of mechanically ventilated COVID-19 patients in the

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Paleev F.N. i dr. Klinicheskaya kartina i faktory, assotsirovannyye s neblagopriyatnymi iskhodami u hospitalizirovannykh patsientov s novoy koronavirusnoy infektsiey COVID-19. [Clinical picture and factors associated with adverse outcomes in hospitalized patients with novel coronavirus infection COVID-19]. *Kardiologiya*. 2021;61(2):4–14. DOI: 10.18087/kardio.2021.2.n1532. (in Russian).



- United Kingdom. *Intensive Care Med.* 2021;47(5):549–565. DOI: 10.1007/s00134-021-06389-z.
15. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
16. Wendel Garcia P.D., Fumeaux T., Guerci P. et al. RISC-19-ICU Investigators. Prognostic factors associated with mortality risk and disease progression in 639 critically ill patients with COVID-19 in Europe: Initial report of the international RISC-19-ICU prospective observational cohort. *E Clinical Medicine.* 2020;25:100449. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100449.
17. Xie J., Wu W., Li S. et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2020;46(10):1863–1872. DOI: 10.1007/s00134-020-06211-2.
18. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
19. Zanella A., Florio G., Antonelli M. et al. COVID-19 Italian ICU Network. Time course of risk factors associated with mortality of 1260 critically ill patients with COVID-19 admitted to 24 Italian intensive care units. *Intensive Care Med.* 2021;47(9):995–1008. DOI: 10.1007/s00134-021-06495-y.
20. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.