

АГАЕВА АНАСТАСИЯ ИСМАИЛОВНА

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И
ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент

Мелехов Александр Всеволодович

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, доцент

Джиоева Ольга Николаевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт профессионального образования и аккредитации, директор института

Доктор медицинских наук, профессор

Малявин Андрей Георгиевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр.6

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр.6 и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 20___ г

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Духанин Александр Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Изучение показателей острого периода коронавирусной инфекции как индикаторов клинического ухудшения пациентов, а также долгосрочных последствий заболевания COVID-19 имеет важное значение для понимания течения болезни, оценки индивидуальной и популяционной оценки потребности в реабилитации, прогнозирования воздействия заболевания на пациентов и здравоохранение.

Несмотря на растущее число публикаций на тему распространенности и выраженности остаточных симптомов после COVID-19, исследований, освещающих их связь с клиническими, инструментальными и лабораторными параметрами в остром периоде заболевания, мало, а их результаты неоднородны. Это обусловлено различиями дизайна исследований и способов набора данных, различными подходами к оценке. В зарубежных работах описана распространенность и характеристики последствий перенесенной коронавирусной инфекции на разных сроках наблюдения, преимущественно до полугода: 2 недели [Tenforde M. et al., 2020], 1-3 месяца [Carfi A. et al., 2020; Carvalho-Schneider C. et al., 2021; Goërtz Y. et al., 2020; Halpin S. et al., 2021; Kashif A. et al., 2021; Liang L. et al., 2020; Mandal S. et al., 2021; Moreno-Pérez O. et al., 2021; Raman B. et al., 2021; Sathyamurthy P. et al., 2021; Venturelli S. et al., 2021], 3-6 месяцев [Bellan M. et al., 2021; Dennis A. et al., 2021; Garrigues E. et al., 2020; Gautam N. et al., 2022; Huang C. et al., 2021; Stavem K. et al., 2021], 6-12 месяцев [Davis H. et al., 2021; Maestre-Muñiz M. et al., 2021; Yomogida K. et al., 2020].

Отечественными исследователями создан регистр «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ) для изучения состояния пациентов, перенесших COVID-19 в Евразийском регионе. Опубликованы сведения о динамике коморбидности и частоте выявления симптоматики через 3, 6 и 12 месяцев после выписки [Арутюнов Г. П. и др., 2023]. Отмечен ряд отличий самочувствия российских пациентов, перенесших COVID-19, связанных, возможно, с демографическими характеристиками популяции, особенностями организации оказания медицинской помощи и информационного фона во время пандемии.

Работ, сопоставляющих показатели тяжести течения COVID-19 в остром периоде заболевания, с частотой и тяжестью остаточных симптомов в отсроченном периоде, в доступной медицинской литературе, включая иностранную, очень мало, дизайн этих

исследований различен, данные разрознены, сроки мониторинга составляют несколько месяцев.

Степень разработанности темы исследования.

В настоящее время не существует единого алгоритма, позволяющего прогнозировать течение и исход болезни у пациентов с коронавирусной инфекцией. Знания о предикторах внутрибольничной смертности важны для определения тактики ведения пациентов, исхода болезни. В опубликованных работах описаны некоторые клинические, лабораторные и инструментальные данные, которые могут быть использованы для этого, однако информация не систематизирована, качество доказательств вариабельно.

Цель исследования

Выявление взаимосвязи между клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками течения COVID-19 и особенностями ведения стационарных пациентов с исходом, наличием и выраженностью симптомов в отдаленном периоде.

Задачи исследования

1. В ходе ретроспективного анализа проанализировать связь клинических, лабораторных, инструментальных особенностей течения COVID-19 и применявшихся в остром периоде заболевания методов лечения с его исходом у стационарных больных.
2. При телефонном контакте оценить наличие, структуру и выраженность симптомов в отдаленном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции.
3. Изучить связь между зарегистрированными в остром периоде заболевания клиническими, лабораторными, инструментальными показателями и применявшихся в остром периоде заболевания методов лечения и наличием симптомов.
4. Изучить факторы, влияющие на трехлетнюю выживаемость пациентов, перенесших COVID-19.

Научная новизна

На основе ретроспективного анализа данных, полученных в остром периоде COVID-19, подтверждено прогностическое значение основных клинических, лабораторных и инструментальных показателей на отечественной популяции пациентов первой волны пандемии.

Впервые на отечественной популяции проведена комплексная оценка взаимосвязи между клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками течения COVID-19 и особенностями ведения стационарных пациентов с наличием и выраженностью симптомов в отдаленном периоде.

Показано, что наиболее важными факторами, ассоциированными с большей вероятностью пяти самых распространенных симптомов в постковидном периоде оказались женский пол, наличие ишемической болезни сердца (ИБС) и факт пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) во время госпитализации с COVID-19. Большая частота выявления симптомов у женщин и пациентов без верифицированной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) этиологии заболевания сопровождалась у них большей частотой тревоги и депрессии, чем у мужчин и пациентов, имевших положительные ПЦР-тесты.

Также выявлено, что лучшая трехлетняя выживаемость пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, связана с возрастом ≤ 59 лет, отсутствием ИБС, суммой баллов по шкале NEWS при поступлении ≤ 7 , отсутствием необходимости проведения высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) и максимальным уровнем лимфоцитов $>28\%$ в остром периоде COVID-19.

Практическая значимость

Проведено многомесячное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19. Выявлены факторы, ассоциированные с большей вероятностью наличия пяти наиболее часто встречаемых симптомов в постковидном периоде, а также факторы, обуславливающие лучшую отдаленную выживаемость через 3 года после выписки.

Прогнозирование неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции, а также разработанная логистическая модель для прогнозирования сохранения постковидных симптомов могут быть использованы в практическом здравоохранении на стационарном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией, а также для оценки потребности в реабилитации этих пациентов.

Методология и методы исследования

Для реализации данной работы были сформулированы цель, задачи и дизайн исследования.

Исследование представляет собой ретроспективный анализ медицинской документации (историй болезни) пациентов, госпитализированных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией и подозрением на нее, проспективное наблюдение за пациентами в течение года после выписки с помощью телефонных опросов о наличии и выраженности симптомов, а также оценку отдаленной выживаемости через 3 года после выписки по данным Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) города Москвы.

В ходе анализа были выявлены взаимосвязи между клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками течения COVID-19, особенностями ведения стационарных пациентов с исходом и выраженностью остаточных симптомов в отдаленном периоде, а также с отдаленной выживаемостью через 3 года после выписки.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ретроспективный анализ клинических, лабораторных и инструментальных особенностей течения COVID-19 и его исходов у стационарных больных позволил выявить, что лучшая внутрибольничная выживаемость пациентов, госпитализированных с COVID-19, была ассоциирована с женским полом, возрастом ≤ 59 лет, суммой баллов по шкале NEWS < 3 , лабораторными показателями в момент госпитализации (С-реактивный белок (СРБ) < 26 мг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) < 510 Ед/л, лимфоциты $> 1,35 \cdot 10^3/\text{мм}^3$ или > 23 %, тромбоциты $> 190 \cdot 10^3/\text{мм}^3$) и на пике заболевания (креатинин < 97 мкм/л, лейкоциты $\leq 7,3 \cdot 10^3/\text{мм}^3$), отсутствием хронической сердечной недостаточности (ХСН) и меньшим объемом поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ). Влияния изученных групп лекарственных препаратов на внутрибольничную выживаемость выявлено не было.

2. Разнообразные жалобы имелись у большинства пациентов спустя 5-12 месяцев после перенесенного COVID-19: у 63% опрошенных на пилотном этапе, а при использовании более чувствительной методики опроса - у 75%. Наиболее частыми жалобами были слабость/утомляемость (31,3 и 47,5 % опрошенных), боли в суставах (31,3 и 47,5 %) и одышка/чувство нехватки воздуха (31,3 и 43,2 %). Выраженность лидирующих симптомов на втором опросе при оценке по десятибалльной шкале была низкой.

3. Большая частота выявления в постковидном периоде симптомов у женщин и пациентов без верифицированной методом ПЦР этиологии заболевания сопровождалась у них большей частотой тревоги и депрессии, чем у мужчин и пациентов, имевших положительные ПЦР-тесты. Менее выраженная связь количества и частоты жалоб прослеживалась с клинической тяжестью в момент поступления в стационар по шкале NEWS, объемом поражения легочной ткани по данным КТ на пике заболевания, максимальным уровнем СРБ и коморбидностью. Взаимосвязь между выраженностью остаточных симптомов и применявшихся в остром периоде заболевания методов лечения также не выявлена.

4. Лучшая трехлетняя выживаемость пациентов, перенесших COVID-19, была ассоциирована с возрастом ≤ 59 лет, отсутствием ИБС, суммой баллов по шкале NEWS ≤ 7 , отсутствием проведения ВПО, максимальным лимфоцитозом > 28 % в остром периоде.

Некоторые из выявленных при телефонных опросах симптомы (наличие заложенности и болей в груди, продуктивный кашель и боли в мышцах, выявленные при первом опросе) также оказались связаны с прогнозом, вероятно, отражая проявления коморбидности.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты данной работы внедрены в практическую деятельность 1-го терапевтического отделения ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ», терапевтического отделения филиала №1 ГБУЗ «ГП № 220 ДЗМ».

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов исследования характеризуется объемом выборки (n=348) и использованием стандартных статистических методов обработки полученной информации (Excel и Jamovi) с использованием непараметрической и корреляционной оценки данных, а также бинарной логистической регрессии.

По результатам диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ (3 статьи и 2 тезиса), из них 3 в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Основные результаты диссертационной работы представлены на междисциплинарной научно-практической конференции молодых учёных, проводимой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России совместно с ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России: «Новая коронавирусная инфекция. Опыт диагностики, лечения и профилактики» (Москва, 2021 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская реабилитация при Covid-19: постковидный синдром» (Москва, 2021 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные подходы к особенностям течения и диагностике новой коронавирусной инфекции Covid-19» (Курск, 2021), XVII Международной/XXVI Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2022 г.), VI съезде молодых терапевтов в рамках XXIX Российского национального конгресса-онлайн «Человек и лекарство» (Москва, 2022 г.), 20th European Congress of Internal Medicine (Малага, 2022 г.), на 18 Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023 г.).

Апробация диссертации состоялась на научном совещании сотрудников кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № от 5 от 14.12.2023)

Личный вклад автора

Автором были сформулированы цель, задачи и дизайн исследования. Проведена статистическая обработка данных для получения достоверных результатов, на основании которых разработаны возможности прогнозирования течения заболевания и исходов у больных с новой коронавирусной инфекцией.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.18. Внутренние болезни, пунктам 1, 2, 3 и 5.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 136 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, библиографического указателя литературы, включающего 114 источников, из них 16 – на русском и 98 – на английском языке, а также 1 приложения. Иллюстративный материал представлен 16 таблицами и 48 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для анализа использовали данные 348 пациентов, госпитализированных в Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (ЛРЦ) в связи с подозрением на коронавирусную инфекцию с 13.04.2020 по 10.06.2020.

На первом (ретроспективном) этапе исследования из медицинской документации ретроспективно были собраны сведения о возрасте, поле, индексе массы тела (ИМТ), курении, дате начала COVID-19, динамике лабораторных исследований (уровня креатинина, СРБ, ЛДГ, лейкоцитов, лимфоцитов, наличие/отсутствие верификации диагноза с помощью ПЦР, уровня сатурации, температуры тела, градации тяжести поражения легких по данным КТ 0-4, продолжительности интервала QT на электрокардиографии (ЭКГ), видах применявшейся лекарственной терапии, необходимости и сроках пребывания в ОРИТ, кислородной поддержки, в т.ч. ВПО, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), продолжительности госпитализации и исходах.

На втором этапе, в качестве пилотного исследования через 143 (131-154) дня после начала заболевания проведен телефонный опрос 195 (58,2%) выписанных пациентов. На основании литературных данных были выделены симптомы, наиболее часто выявлявшиеся у пациентов в постковидном периоде, которые были нами объединены в опросник. Пациентов

просили ответить (в формате “Да/Нет”) на вопрос о наличии у них следующих симптомов: одышка, чувство нехватки воздуха, чувство заложенности в груди, кашель, выделение мокроты, слабость, утомляемость, боль в груди, отсутствие обоняния, отсутствие или нарушение вкуса, снижение аппетита, боль в суставах, боль в мышцах, заложенность носа, отделяемое из носа, головная боль, головокружение, диарея, покраснение глаз, сухость глаз, повышение температуры тела, тревога, подавленное настроение, выпадение волос. Для дальнейшего анализа использовали частоту выявления конкретного симптома в выборке и количество имеющихся у одного пациента симптомов.

Также мы просили оценить общее состояние своего здоровья до и после перенесенной коронавирусной инфекции по 100-балльной шкале.

На третьем этапе исследования, через 340 (325-351) дней после начала заболевания нами повторно опрошены 183 (54,6%) выписанных пациента (93,9% от опрошенных на первом этапе). Мы детализировали ответы на вопросы, попросив оценить пациентов выраженность каждого симптома по 10-балльной шкале, аналогично шкале Борга или визуальным аналоговым шкалам.

При дальнейшем анализе считали, что симптом наличествует, если пациент оценивал его выраженность ≥ 1 балла. Переход к этой, более чувствительной, методике, затруднял сопоставление распространенности симптомов на двух этапах телефонного опроса, но позволял оценить не только частоту, но и субъективную тяжесть каждого симптома.

Для анализа также использовали количество имеющихся симптомов и сумму баллов, а также самооценку пациентом общего состояния своего здоровья до и после перенесенной COVID-19 по 100-балльной шкале.

Статистическая обработка данных

Полученные результаты обрабатывались в программах Excel и Jamovi. Для описания непрерывных переменных использовалась медиана и интерквартильный размах, порядковых – среднее и стандартное отклонение. В случае неполных данных указано точное количество пациентов с известным значением параметра (n). Для сравнения независимых количественных переменных использовался метод Манна-Уитни (p_{MW}), качественных – метод χ^2 (p_{χ^2}), для сравнения зависимых переменных – метод Уилкоксона (p_W). При многогрупповом сравнении использовали метод Краскелла-Уоллиса. Внутрибольничная и отдаленная выживаемость, а также риск наличия симптомов в отдаленном периоде оценивались методом Каплана-Майера с оценкой статистической значимости по логранговому критерию (P_{LR}) и критерию Гехана (P_G).

Построение прогностической модели вероятности наличия симптомов выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка, метрики качества - AUC (площадь под ROC-кривой).

Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика выборки

В момент госпитализации возраст пациентов ($n=348$) составил 58,9 (49-70) лет, минимальный возраст – 18 лет, максимальный – 96 лет. Среди них было 197 (57%) женщин и 151 мужчин (43%). ИМТ в момент поступления в стационар составил 28,4 (24,9-32,1) кг/м². Пациенты были госпитализированы на 8 (6-11) дни болезни. Продолжительность госпитализации составила 17 (14-20) койко-дней. Сумма баллов по шкале NEWS в момент поступления составила $2,5 \pm 2,1$. Пациенты старше медианы возраста поступали в более тяжелом состоянии, чем более молодые пациенты ($2,7 \pm 2,2$ и $2,2 \pm 1,9$ соответственно, $p=0,021$). Сумма баллов NEWS у мужчин и женщин статистически значимо не отличалась. Доля пациентов с коронавирусной этиологией заболевания, подтвержденной методом ПЦР оказалась достаточно высока – 71%.

Наиболее распространенными коморбидностями были ожирение (53 %), гипертоническая болезнь (42,8%) и сахарный диабет (12,6 %). Высокая частота онкологической коморбидности (12,9 %) связана с тем, что 39 пациентов были переведены в ЛРЦ из другого лечебного учреждения, где получали химио- и/или лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований.

Количество пациентов, получавших лечение в ОРИТ составило 17 %, получавших оксигенотерапию - 7,5%, получавших ВПО - 2,6 %, получавших ИВЛ – 6,7 %. Пациенты в остром периоде заболевания получали гидроксихлорохин (ГХХ, 80 %), азитромицин (71 %), другие антибиотики (80 %), нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярный гепарин (НМГ) (82 %), лопинавир/ритонавир (3,1 %), глюкокортикостероиды (ГКС, 12 %), тоцилизумаб (6 %), сарилумаб (2%), барицитиниб (4 %).

Опрошенные в сравнении с основной выборкой госпитализированных пациентов были младше, имели большие значения ИМТ и большее количество сопутствующих заболеваний, а также поступали на большем сроке заболевания. По другим признакам опрошенные оказались репрезентативны по отношению к исходной выборке госпитализированных. Возраст мужчин и женщин на трех этапах исследования статистически значимо не отличался.

Предикторы внутрибольничной летальности

За время лечения в стационаре скончалось 2 женщины (1%) и 11 мужчин (7,3%), ($p=0,002$). Доля мужчин была статистически значимо выше среди умерших, чем среди выживших (85 и 42%, $p=0,002$). Кривые выживаемости Каплана-Мейера при разделении выборки по полу расходились статистически значимо (Рисунок 1 А). Умершие пациенты были старше, чем выжившие (64,2 (59,8-78,1) и 58,5 (48,9-69,9) лет, $p=0,065$). Для пациентов младше и старше медианы возраста внутрибольничная летальность составила соответственно 1,2 и 6,2%, $p=0,013$ (Рисунок 1 Б). Сумма баллов по шкале NEWS при поступлении была статистически значимо выше у пациентов, скончавшихся во время госпитализации, чем у выживших (6 (3-6) и 2 (1-3), $p<0,001$). Внутрибольничная летальность составила для пациентов с суммой баллов по шкале NEWS при поступлении <3 и ≥ 3 – 1,0 и 7,7%, $p=0,001$ (Рисунок 1 В).

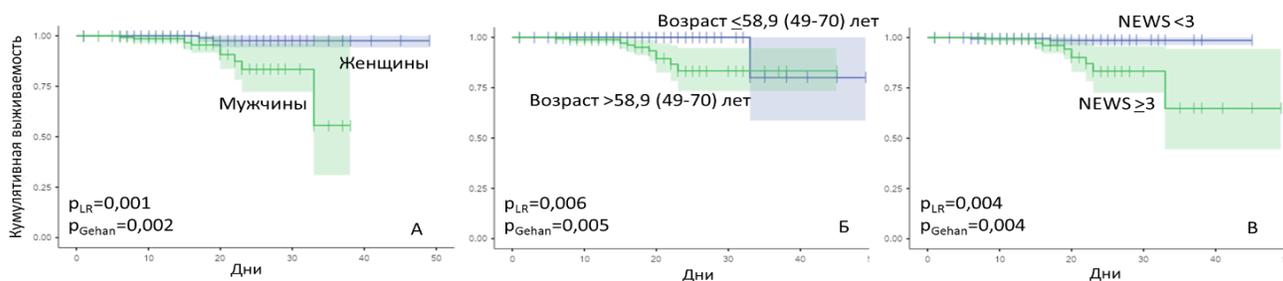


Рисунок 1 – Внутрибольничная выживаемость пациентов, разделенных по полу (А), медиане возраста (Б), медиане суммы баллов шкалы NEWS (В). Цветные зоны отражают 95% доверительный интервал.

Из изученных лабораторных показателей у умерших и выживших статистически значимо также отличались максимальный зафиксированный (но не при поступлении) уровень лейкоцитов (14,1 (10,2-17,8) и 7,2 (5,8-9,5) $\cdot 10^3/\text{мм}^3$, $p<0,001$), абсолютное и относительное количество лимфоцитов при поступлении (0,7 (0,55-1,1) и 1,4 (0,955-1,8) $\cdot 10^3/\text{мм}^3$, $p=0,002$; 18 (10-23) и 23 (15,3-31,8)%, $p=0,009$). Разделение выборки по медианам значений этих показателей приводило к статистически значимому расхождению кривых кумулятивной внутрибольничной выживаемости (Рисунок 2).

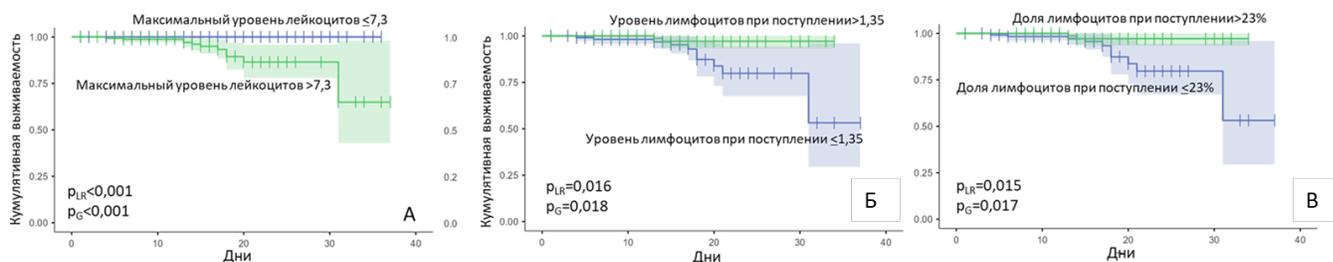


Рисунок 2 – Внутрибольничная выживаемость пациентов, разделенных по медиане максимального зафиксированного уровня лейкоцитов (А), медианам уровня (Б) и доли (В) лимфоцитов при поступлении.

Цветные зоны отражают 95% доверительный интервал.

Количество тромбоцитов также было более низким у умерших, чем у выживших, как в момент поступления, так и минимальное зафиксированное значение (127 (90-186) и 191 (154-234), $p=0,007$; 72 (50-125) и 173 (136-208), $p<0,001$).

У умерших в стационаре концентрация креатинина была выше, чем у выживших, как при поступлении 101 (85-126) и 92 (75-107) мкм/л, $p=0,068$), так и максимальный зарегистрированный уровень (172 (107-336) и 96 (81-116) мкм/л, $p<0,001$), кривые выживаемости расходились статистически значимо при разделении выборки по медиане максимального зафиксированного за время госпитализации уровня креатинина (Рисунок 3 Д).

Выраженность лабораторных признаков воспаления была выше у умерших, чем у выживших: СРБ при поступлении 73 (49-102) и 25 (6-64) мг/л, $p=0,002$, на пике заболевания – 191 (124-203) и 47 (11-97) мг/л, $p<0,001$; ЛДГ при поступлении 931 (675-1131) и 503 (404-653) Ед/л, $p<0,001$, на пике заболевания – 1589 (1155-1712) и 556 (444-707) Ед/л, $p<0,001$; При разделении выборки по медиане значений уровней СРБ и ЛДГ (как в момент поступления в стационар, так и на пике заболевания), внутрибольничная летальность также отличалась статистически значимо (Рисунок 3 А, Б, В,Г).

Принципиальное наличие любой коморбидности, количество сопутствующих заболеваний и каждое из них по отдельности, включая ожирение и ИБС, не были связаны с внутрибольничным прогнозом статистически значимо, за исключением ХСН. Внутрибольничная летальность для пациентов без и с ХСН составила 3,2 и 28,6%, $p<0,001$ (Рисунок 3 Е).

Градация объема поражения легочной ткани по данным КТ у умерших пациентов была больше, чем у выживших (2 (2-3) и 2 (1-2), $p=0,065$ при поступлении, 4 (4-4) и 2 (1-3), $p<0,001$ на пике заболевания). Кривые выживаемости при разделении выборки по градациям объема легочного поражения расходились статистически значимо, в т.ч. при разбиении выборки на две подгруппы по медиане градации объема поражения (КТ0-2 и КТ3-4, Рисунок 4).

При исследовании внутрибольничной выживаемости в подгруппах, выделенных на основании применявшихся препаратов (ГХХ, азитромицина и/или других антибиотиков, НФГ/НМГ, ГКС и биологически активных препаратов), статистически значимых отличий не выявлено. Вышеуказанные закономерности прослежены как в общей выборке, так и в подгруппе пациентов с подтвержденной методом ПЦР коронавирусной этиологией заболевания.

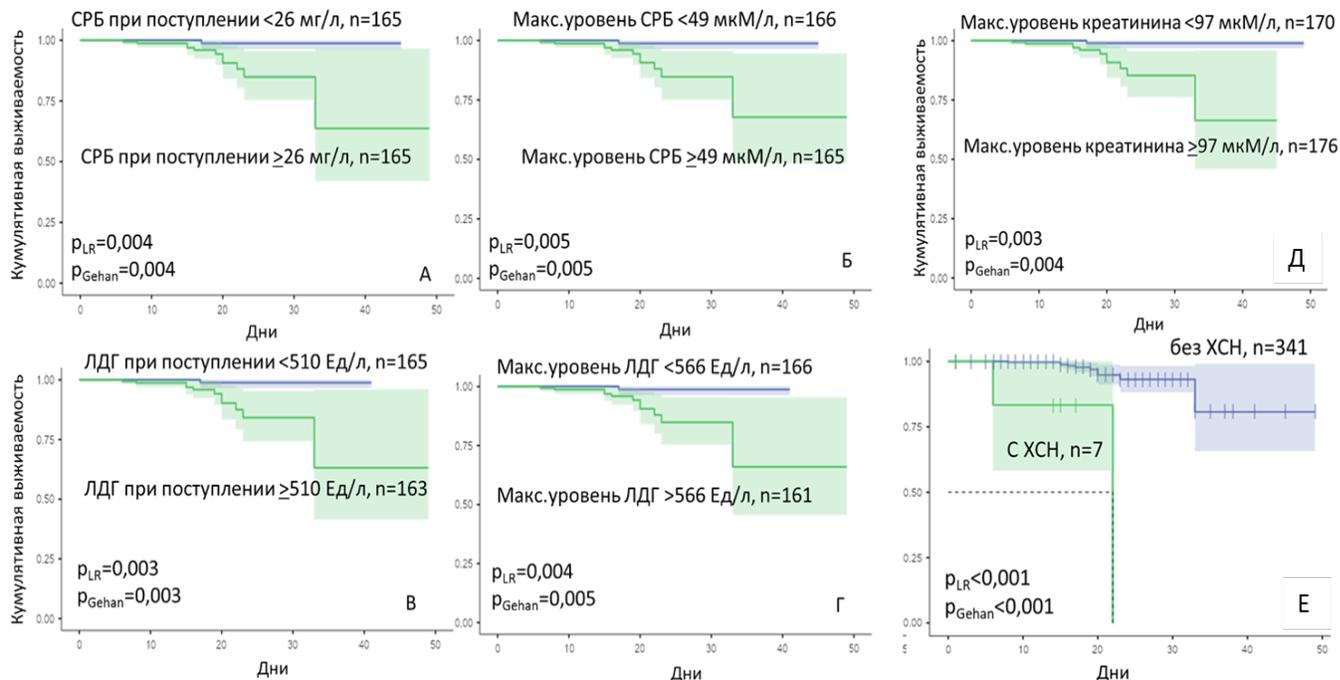


Рисунок 3 – Внутрибольничная выживаемость пациентов, разделенных по медиане уровня СРБ при поступлении (А), максимального зарегистрированного уровня СРБ (Б), уровня ЛДГ при поступлении (В), максимального уровня ЛДГ (Г), медиане максимального зафиксированного значения креатинина (Д), наличию и отсутствию ХСН (Е). Цветные зоны отражают 95% ДИ.

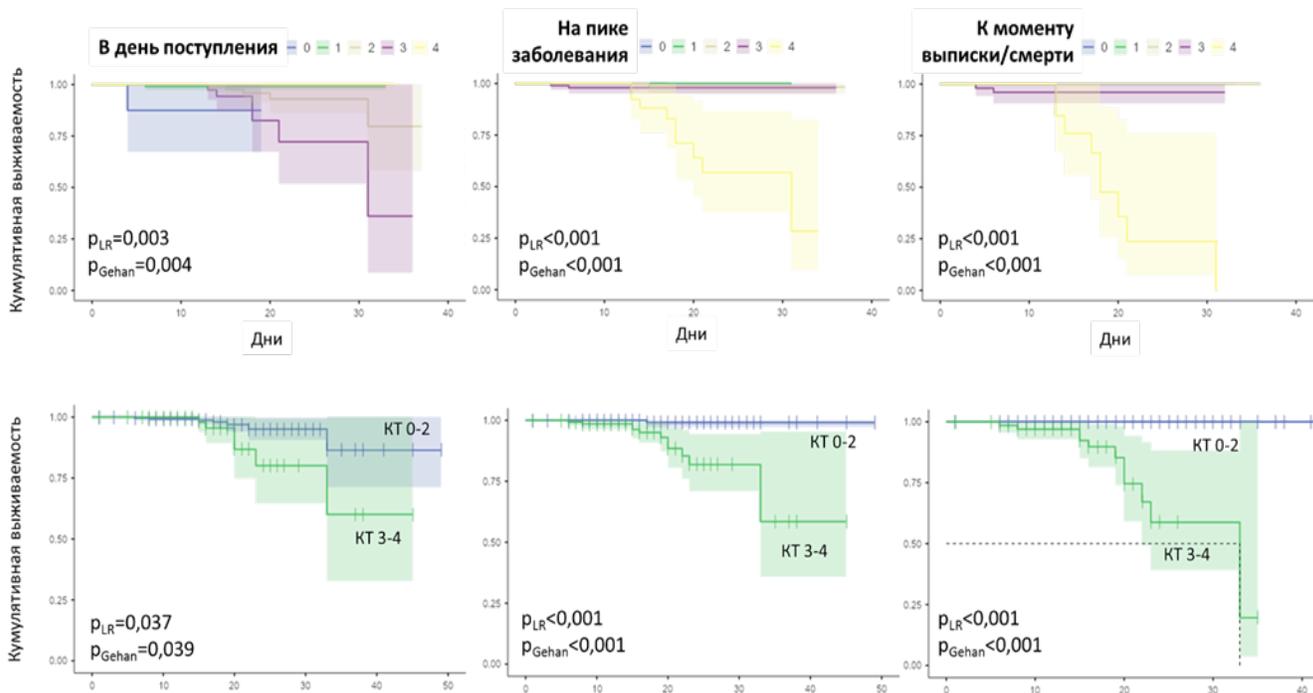


Рисунок 4 – Внутрибольничная выживаемость пациентов с различными градациями объема поражения легочной ткани по данным КТ.

Самооценка здоровья до и после перенесенной коронавирусной инфекции по данным телефонного опроса

На Рисунке 5 представлены результаты субъективной оценки пациентами своего здоровья по 100-балльной шкале до и после перенесенного COVID-19 при первом и втором опросе.

Отмечено статистически значимое снижение оценок после перенесенного заболевания, усугубившееся к моменту второго опроса. При этом оценки исходного состояния здоровья на разных этапах опроса значимо не отличались.

На двух этапах опроса женщины и пациенты старше медианы возраста оценивали свое самочувствие после перенесенной коронавирусной инфекции статистически значимо хуже, чем мужчины и более молодые пациенты.

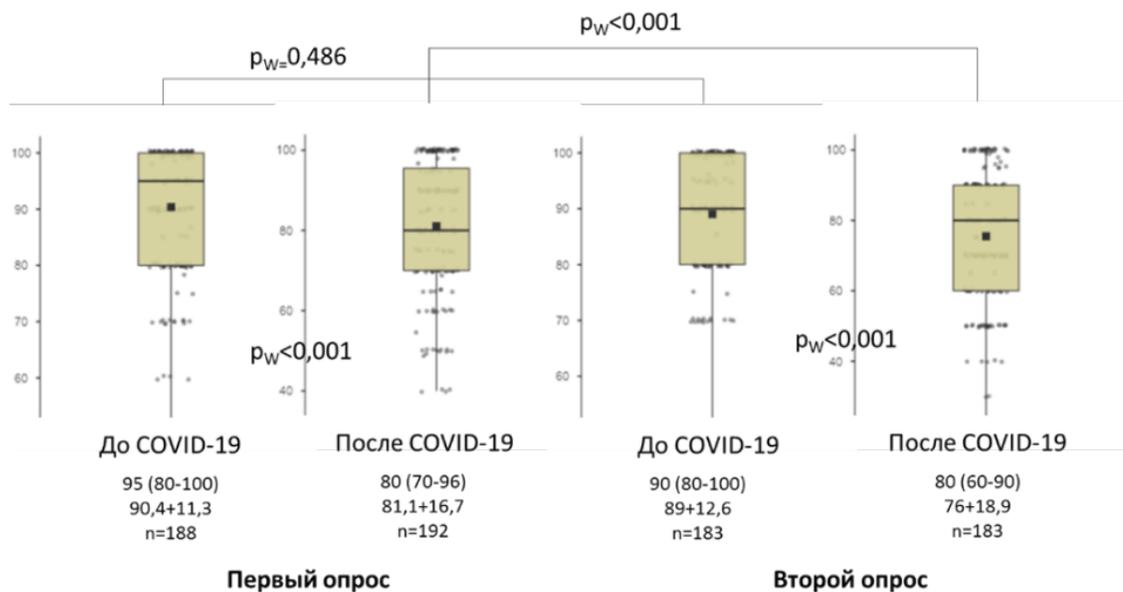


Рисунок 5– Субъективная оценка состояния своего здоровья по 100-балльной шкале до и после перенесенной коронавирусной инфекции на двух этапах телефонного опроса.

Характер и выраженность жалоб в отдаленном периоде после COVID-19 по данным телефонного опроса

При анализе данных, полученных при телефонном опросе пациентов, выяснилось, что разнообразные жалобы предъявляли 63% опрошенных через 143 (131-154) дней после дебюта заболевания и 75% - через 340 (325-351) дней. Частота выявления симптомов на двух этапах телефонного опроса представлена на Рисунке 6. Для удобства восприятия частота выявления одышки/чувства нехватки воздуха, слабости/утомляемости и кашля/выделения мокроты объединены, поскольку симптомы практически синонимичны. Наиболее частыми жалобами

были слабость/утомляемость (31,3 и 47,5% участников двух опросов соответственно), боли в суставах (31,3 и 47,5%) и одышка/чувство нехватки воздуха (31,3 и 43,2%).

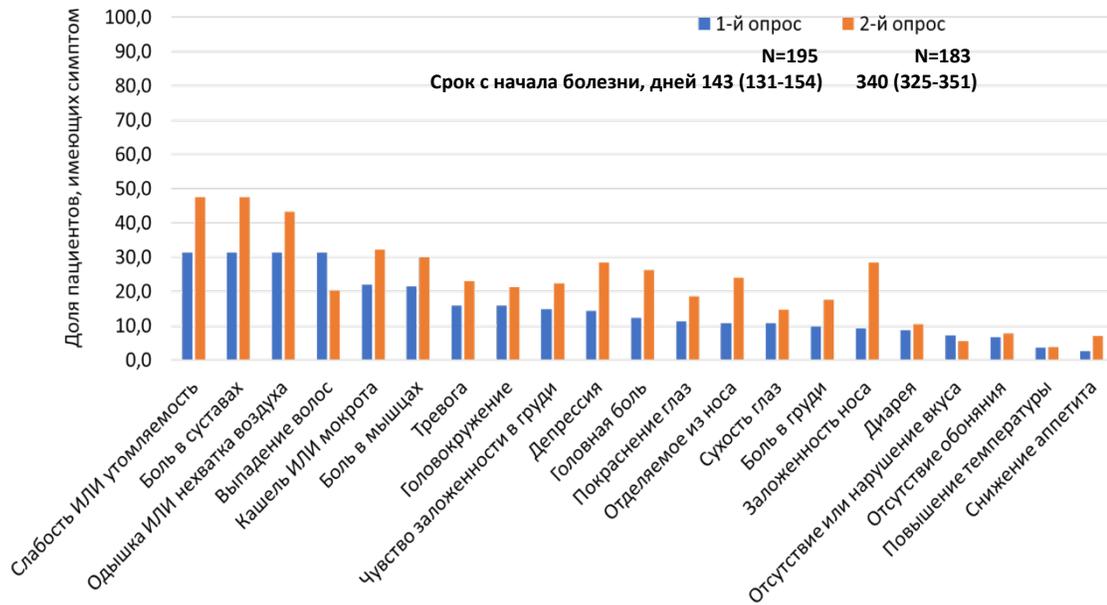


Рисунок 6 – Частота выявления симптомов на двух этапах телефонного опроса.

Рисунок 7 демонстрирует количество пациентов с различным количеством жалоб на двух этапах опроса. Как видно, на первом этапе ни одного симптома не было у 37% пациентов, а на втором – у 25%. Количество симптомов, выявленных у опрошенных составило 2 (0-6) на первом этапе и 4 (1-8) на втором. Заметное увеличение частоты выявления практически всех симптомов на втором опросе можно объяснить изменением методики опроса с переходом от бинарной к более чувствительной, десятибалльной шкале. В связи с этим анализ статистической значимости отличий частоты симптомов на двух этапах исследования не проводили.

На Рисунке 8 демонстрируется средняя выраженность по 10-балльной шкале каждого из симптомов, выявленных на втором опросе. Утомляемость/слабость, одышка/чувство нехватки воздуха, боль в суставах и мышцах занимают лидирующие позиции, однако их выраженность достаточно низкая.

Выраженность тревоги на втором опросе у женщин и мужчин составила $1,8 \pm 3,1$ и $0,7 \pm 2,1$ баллов ($p=0,003$), депрессии $-0,9 \pm 2,2$ и $2,3 \pm 3,2$ баллов ($p < 0,001$). При разделении выборки в ходе сравнительного анализа по другим параметрам (включая наличие, количество и тип коморбидности, изученные виды лекарственных препаратов, применявшихся в остром периоде заболевания, основные показатели тяжести течения COVID-19) статистически значимых отличий распространенности и выраженности тревоги и депрессии выявлено не было.

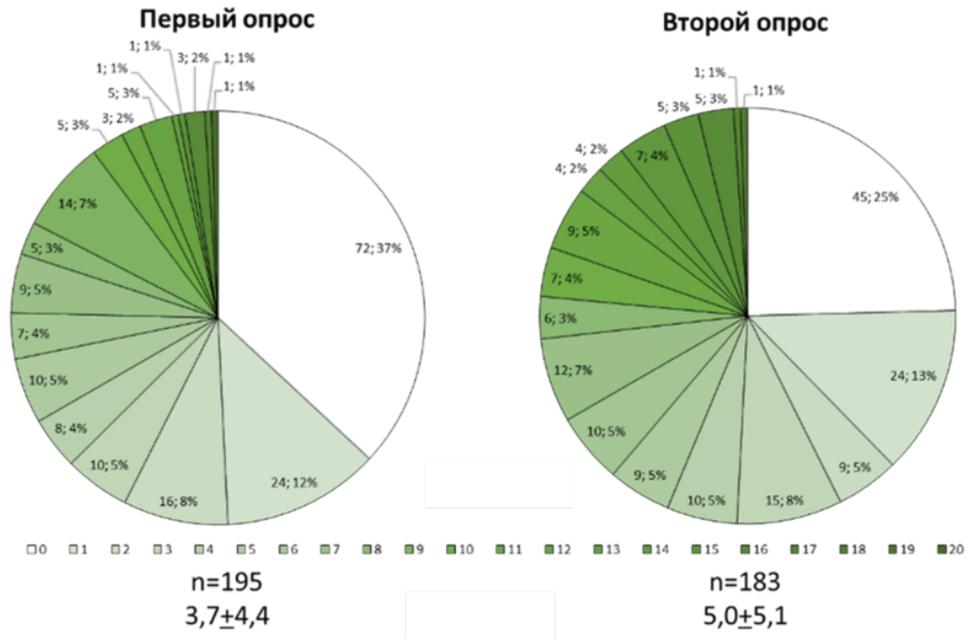


Рисунок 7 - Количество и доля опрошенных пациентов с разным количеством симптомов на двух этапах телефонного опроса.

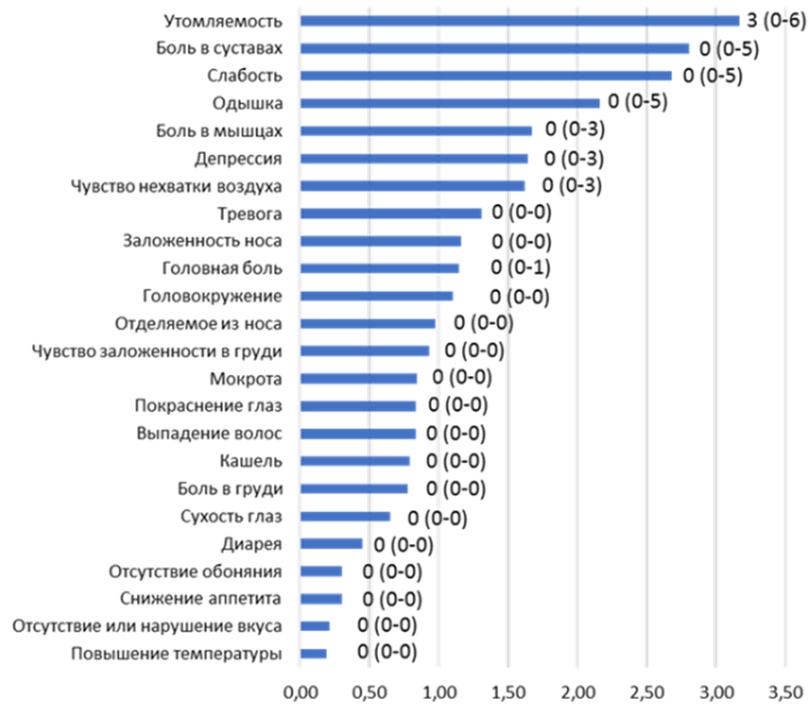


Рисунок 8 – Средняя выраженность симптомов, выявленных на втором опросе (по 10-балльной шкале). Цифрами указана медиана и интерквартильный размах выраженности симптома.

Частота и выраженность жалоб в различных подгруппах пациентов.

Количество симптомов было статистически значимо более высоким у женщин, чем у мужчин ($4,8 \pm 4,5$ и $2,2 \pm 3,7$, $p < 0,001$ на первом опросе; $6,3 \pm 5,2$ и $3,4 \pm 4,5$, $p < 0,001$ на втором). Бóльшая распространенность всех симптомов у женщин (Рисунок 9) была ассоциирована с большей частотой тревоги и депрессии, чем у мужчин, что было заметно на обоих опросах: на первом опросе на тревогу жаловались 27,6 женщин и 8,9% мужчин, $p < 0,001$, на депрессию - 20 и 7,8% соответственно, $p = 0,015$; на втором опросе эти показатели составили 31,7 и 12,2%, $p = 0,002$ и 39,6 и 14,6%, $p < 0,001$.

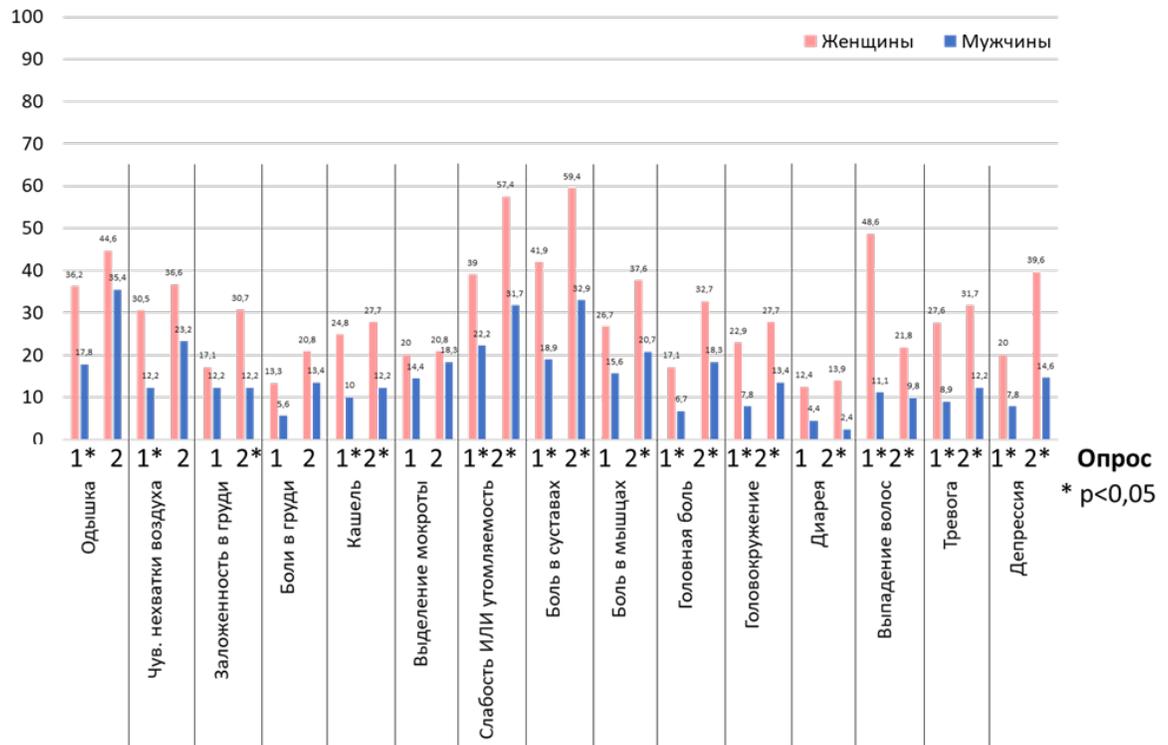


Рисунок 9 - Частота выявления симптомов у мужчин и женщин на двух этапах опроса.

Количество и частота жалоб при телефонных опросах были заметно выше у пациентов, имевших ≥ 3 баллов по шкале NEWS в момент поступления в стационар в остром периоде; с бóльшим объемом поражения легочной ткани по данным КТ на пике заболевания; с максимальным уровнем СРБ, зафиксированном в остром периоде, выше медианы значений (для ЛДГ эта закономерность была схожей, однако практически не имела статистической значимости); у пациентов, которым во время госпитализации с COVID-19 потребовалось пребывание в ОРИТ в сравнении с менее тяжелыми больными. Вопреки ожиданиям, у тех из них, кому требовалось проведение ВПО или ИВЛ в постковидном периоде, частота и количество жалоб были меньше. Частота и количество жалоб были больше у пациентов с сопутствующими заболеваниями, чем без них, однако статистической значимости эти

отличия не достигали. ИМТ и минимальное значение сатурации, зафиксированное в остром периоде COVID-19, оказались достаточно мало связаны с частотой жалоб.

Количество жалоб были выше у пациентов без молекулярно-биологического подтверждения коронавирусной этиологии заболевания, чем у пациентов с хотя бы одним положительным ПЦР-тестом в остром периоде заболевания.

Подгрупповой анализ выраженности симптомов на втором опросе выявил схожие с их частотой и количеством ассоциации с женским полом, коморбидностью и показателями тяжести острого периода и подтвердил отсутствие ее значимых отличий у пациентов, разделенных по медиане возраста и максимальной температуре тела в остром периоде COVID-19. Закономерности распределения выраженности жалоб в зависимости от верификации коронавирусной этиологии заболевания соответствовали описанным выше.

Частота различных жалоб и выраженность симптомов, выявленных в ходе двух опросов, статистически значимо не отличались при разделении пациентов по видам изученных препаратов, применявшихся в остром периоде заболевания (ГХХ, азитромицина и/или других антибиотиков, противовирусных препаратов, НФГ/НМГ, ГКС и биологически активных препаратов).

Предикторы сохранения симптомов в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции

При проведении анализа Каплана-Мейера из изученных факторов статистически значимым прогностическим значением в отношении одышки/чувства нехватки воздуха на обоих этапах телефонного опроса обладали только женский пол и более высокие значения ЛДГ в остром периоде COVID-19. Наличие ИБС, сумма баллов по шкале NEWS при госпитализации >5 , наибольшая градация поражения легочной ткани по данным КТ при госпитализации и при выписке определяли большую вероятность жалоб на одышку/чувство нехватки воздуха только при первом, но не втором опросе. Большая вероятность одышки/чувства нехватки воздуха на втором (но не первом, менее чувствительном) опросе была у пациентов с максимальной зафиксированной температурой тела и уровнем СРБ при поступлении меньше медианных значений. Проведение анализа в отношении вероятности слабости/утомляемости выявило схожие закономерности.

Резюме результатов анализа влияния изученных факторов на кумулятивный риск наличия жалоб в постковидном периоде приведено в Таблице 1, в которой указаны значения p_{LR} и p_G для каждого сравнения.

На основании выявленных факторов, связанных с наличием наиболее часто встречающихся в постковидном периоде симптомов (одышка/нехватка воздуха, слабость/утомляемость, кашель/выделение мокроты, боли в суставах, боли в мышцах, тревога, депрессия) нами создана бинарная логистическая модель (Рисунок 10), статистически достоверно предсказывающая их наличие к моменту первого и второго опросов.

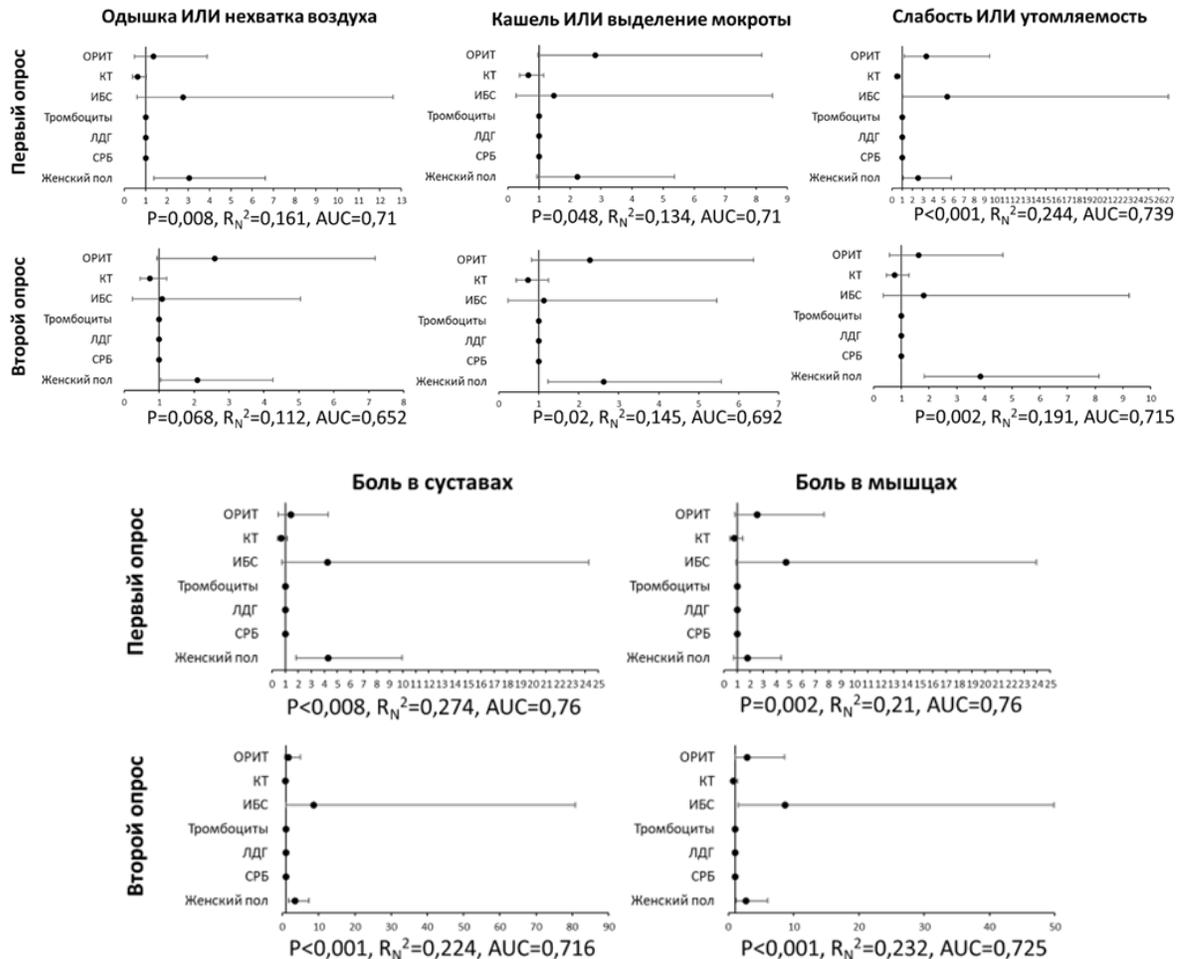


Рисунок 10– Предикторы симптоматики в отдаленном периоде: бинарная логистическая регрессия. Указано отношение шансов и 95% ДИ.

Модель включала в себя следующие переменные: женский пол, наличие/отсутствие ИБС, уровень СРБ при госпитализации, максимальный зафиксированный уровень ЛДГ, максимальный зафиксированный уровень тромбоцитов, факт нахождения в ОРИТ, градацию тяжести поражения легких по данным КТ к моменту выписки.

Добавление в модель других изученных показателей по отдельности или в различных комбинациях, а также удаление вышеперечисленных, снижало ее предиктивные свойства. Ожидается наиболее значимое влияние на вероятность наличия этих жалоб в постковидном периоде имел женский пол, наличие ИБС и факт пребывания в ОРИТ во время

госпитализации с COVID-19. Интересно, что эта модель с сопоставимой точностью предсказывала наличие жалоб на тревогу на первом опросе ($P=0,028$, $R_N^2=0,151$, $AUC=0,744$) и депрессии на втором ($P=0,032$, $R_N^2=0,14$, $AUC=0,674$).

Предикторы отдаленной выживаемости

Для оценки отдаленной выживаемости в декабре 2023 г. мы дополнительно к данным телефонных опросов собрали сведения об обращениях за медицинской помощью или смерти пациентов, получавших лечение в ЛРЦ по поводу COVID-19 в апреле-июне 2020 г., из Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) города Москвы. Выяснилось, что к моменту финального сбора данных с дебюта COVID-19 из исходной когорты выписанных живыми ($n=335$) умерло 30 пациентов, 7 из которых были дважды опрошены нами по телефону. Срок наблюдения составил 40 (12-44) месяцев.

Ожидаемо хуже была отдаленная выживаемость пациентов старше медианы возраста (Рисунок 11А). Количество и виды коморбидности на отдаленную выживаемость значимого влияния не оказывали, за исключением ИБС (Рисунок 11Б). Кроме того, выживаемость была хуже у пациентов, которым в остром периоде COVID-19 требовалось проведение ВПО (Рисунок 11В). Единственным лабораторным показателем острого периода, по медиане которого выборка разделялась на подгруппы со статистически значимо отличавшейся выживаемостью, оказалось максимальное значение относительного лимфоцитоза (Рисунок 11Г).

Сумма баллов по шкале NEWS при поступлении в стационар в остром периоде COVID-19 оказалась также связана с отдаленной выживаемостью (Рисунок 12), однако при разделении выборки на 2 части статистическая значимость отличий выживаемости достигалась только при выделении подгрупп с 0-7 баллов и 8-10 баллов, но не по меньшим разделяющим значениям NEWS.

На подгруппе пациентов с верифицированной методом ПЦР коронавирусной этиологией заболевания эти закономерности сохранялись, новые выявлены не были.

Интересно, что ряд симптомов, выявленных при телефонных контактах, оказались связаны с выживаемостью после опроса. Так, наличие заложенности и болей в груди при первом опросе определяли худшую выживаемость. Наличие этих симптомов логично считать проявлениями ИБС, также достоверно связанной с выживаемостью.

Кроме того, выявлена связь выживаемости с наличием при первом опросе продуктивного кашля и болей в мышцах, что довольно труднообъяснимо и можно связывать либо с ко-вариантностью этих симптомов со значимыми предикторами выживаемости, либо с

наличием бактериальных осложнений или самостоятельных заболеваний. Наличие боли в мышцах было связано с отдаленной выживаемостью и при первом (статистически значимо), и при втором опросе (близко к статистически значимому).

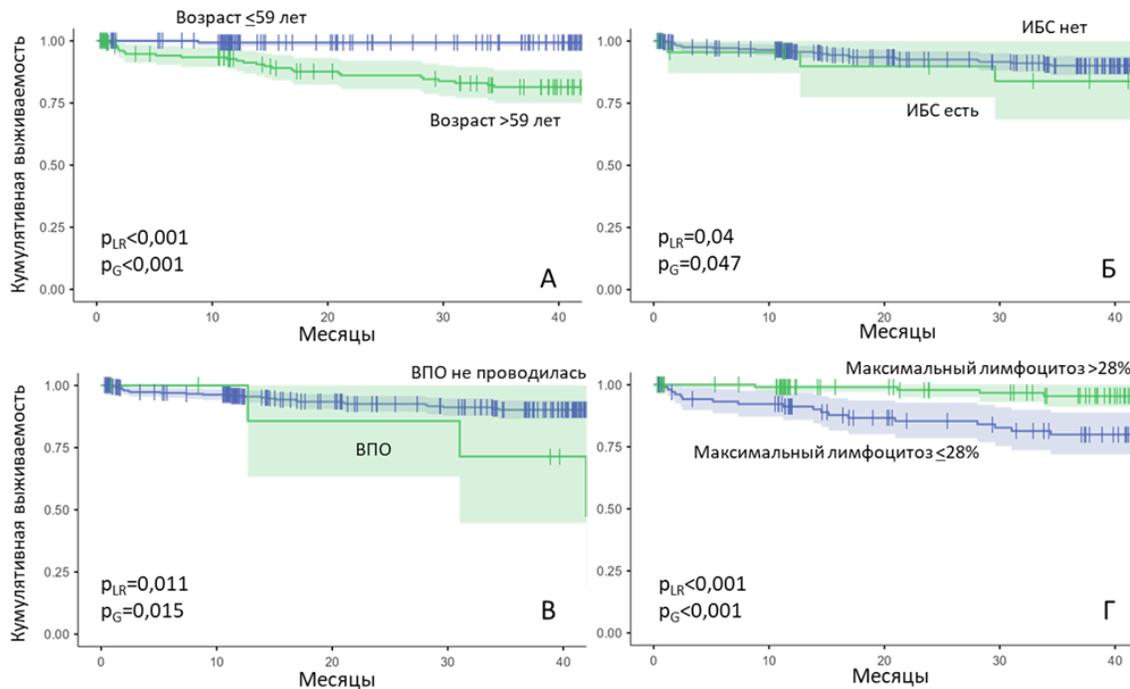


Рисунок 11 – Отдаленная выживаемость пациентов старше и младше медианы возраста (А), с наличием и отсутствием ИБС (Б), получавших и не получавших высокопоточную оксигенацию (В) и имевших максимальные значения относительного лимфоцитоза выше и ниже медианы значений (Г) в остром периоде COVID-19.

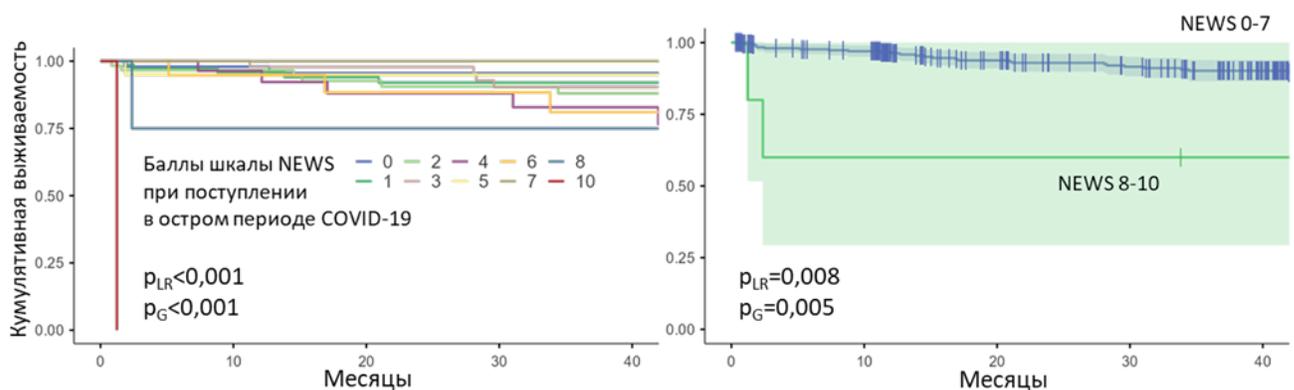


Рисунок 12 – Отдаленная выживаемость пациентов с различной суммой баллов шкалы NEWS при поступлении в ЛРЦ в остром периоде COVID-19.

Таким образом, при изучении внутрибольничной выживаемости мы подтвердили неблагоприятное прогностическое значение мужского пола, возраста, снижения сатурации,

градации объема поражения легких по данным КТ, лейкоцитоза, лимфопении, тромбопении, повышения СРБ и ЛДГ, креатинина, наличия ХСН. Влияния изученных групп лекарственных препаратов на внутрибольничную выживаемость выявлено не было.

В отдаленном периоде после COVID-19 у опрошенных пациентов наиболее частыми жалобами были слабость/утомляемость, боли в суставах и одышка/чувство нехватки воздуха. Большая вероятность их наличия у женщин и пациентов без верифицированной методом ПЦР этиологии заболевания была ассоциирована с большей частотой тревоги и депрессии. Частично наличие симптомов могло объясняться наличием сопутствующих заболеваний. Однако удалось проследить и наличие связи этих жалоб с показателями тяжести течения коронавирусной инфекции.

Трехлетняя выживаемость пациентов, перенесших COVID-19, была связана с возрастом, наличием ИБС, суммой баллов по шкале NEWS, необходимостью проведения ВПО и выраженностью относительного лимфоцитоза в остром периоде. Некоторые из выявленных при телефонных опросах симптомы также оказались связаны с прогнозом, вероятно, отражая проявления коморбидности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Лучшая внутрибольничная выживаемость пациентов, госпитализированных с COVID-19, была ассоциирована с женским полом, возрастом ≤ 59 лет, суммой баллов по шкале NEWS < 3 , рядом лабораторных показателей при поступлении (СРБ < 26 мг/л, ЛДГ < 510 Ед/л, лимфоцитов $> 1,35 \cdot 10^3/\text{мм}^3$, тромбоцитов $> 190 \cdot 10^3/\text{мм}^3$), отсутствием ХСН и меньшим объемом поражения легочной ткани по данным КТ. Влияния изученных групп лекарственных препаратов на выживаемость выявлено не было.

2. Разнообразные жалобы выявлены у 63% опрошенных на пилотном этапе через 143 (131-154) дня после дебюта COVID-19, а через 340 (325-351) дней, при использовании более чувствительной методики опроса - у 75%. Наиболее частыми жалобами были слабость/утомляемость (31,3 и 47,5% опрошенных), боли в суставах (31,3 и 47,5%) и одышка/чувство нехватки воздуха (31,3 и 43,2%). Выраженность лидирующих симптомов на втором опросе при оценке по десятибалльной шкале была низкой.

3. Частота выявления в постковидном периоде симптомов была выше у женщин и пациентов без верифицированной методом ПЦР этиологии заболевания, сопровождалась у них большей частотой тревоги и депрессии, чем у мужчин и пациентов, имевших положительные ПЦР-тесты. Менее выраженная связь количества и частоты жалоб

прослеживалась с клинической тяжестью по шкале NEWS при госпитализации, объемом поражения легочной ткани по данным КТ на пике заболевания, максимальным уровнем СРБ и коморбидностью. Взаимосвязь между выраженностью остаточных симптомов и применявшихся в остром периоде заболевания методов лечения также не выявлена.

4. Лучшая трехлетняя выживаемость пациентов, перенесших COVID-19, была ассоциирована с возрастом ≤ 59 лет, отсутствием ИБС, суммой баллов по шкале NEWS 0-7, отсутствием проведения ВПО, максимальным лимфоцитозом > 28 % в остром периоде. Наличие некоторых симптомов оказалось связано с худшим прогнозом, вероятно, отражая проявления коморбидности.

Практические рекомендации

1. На госпитальном этапе ведения пациентов с коронавирусной инфекцией рекомендовано прицельное внимание к пациентам мужского пола, в возрасте $> 58,9$ лет, суммой баллов по шкале NEWS ≥ 3 , с ХСН, большим объемом поражения легочной ткани по данным КТ, имеющим менее благоприятный прогноз. Пороговые значения некоторых лабораторных показателей при госпитализации, связанные с плохим прогнозом: СРБ > 26 мг/л, ЛДГ > 510 Ед/л, лимфоциты $< 1,35 \cdot 10^3 / \text{мм}^3$, тромбоциты $< 190 \cdot 10^3 / \text{мм}^3$.

2. Предсказательное значение клинических, лабораторных и инструментальных показателей острого периода COVID-19 в отношении самочувствия в отсроченном периоде невелико, однако можно ожидать большей частоты и выраженности симптомов у женщин, пациентов с сопутствующей ИБС, с большей тяжестью поражения легких по данным КТ и пациентов, нуждавшихся в лечении в ОРИТ во время госпитализации с COVID-19.

3. Большая частота жалоб у женщин и пациентов без верифицированной методом ПЦР этиологии заболевания была ассоциирована с большей распространенностью у них тревоги и депрессии (по самооценке), что определяет необходимость их психологической поддержки в постковидном периоде.

4. Наличие разнообразных симптомов спустя 5-12 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, в т.ч. у пациентов с небольшой тяжестью течения острого периода COVID-19 требует тщательного обследования пациентов для определения причин жалоб и их связи с коморбидностью, прежде всего, ИБС и ХСН.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Невозможно утверждать, что выявленные при опросах симптомы являются прямым следствием перенесенной коронавирусной инфекции, и не связаны с наличием сопутствующих заболеваний, поскольку сравнения с сопоставимой по полу, возрасту и коморбидности выборкой пациентов, не переносивших COVID-19 не проводилось. Кроме того, неизвестно, имели ли опрошенные пациенты какие-либо жалобы до перенесенного COVID-19 и какова была их выраженность. Частично преодолеть это ограничение в нашей работе мы смогли благодаря ретроспективной самооценке самочувствия пациентов до коронавирусной инфекции по 100-балльной шкале. Устранение этих ограничений возможно только в рамках крупного проспективного сравнительного исследования с включением пациентов, не переносивших COVID-19, сопоставимых по полу, возрасту и коморбидности. В складывающихся обстоятельствах ожидать появления такого исследования не приходится.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Агаева А.И. Организация оказания медицинской помощи больным Covid-19 в неинфекционном стационаре г. Москвы: опыт перепрофилирования /Никитин И.Г., Мелехов А.В., Агаева А.И. и др.//**Терапевтический архив.**–2020. –Т. 92. –№ 11. – С. 31-37.
2. Агаева А.И. Сопоставление данных компьютерной томографии с исходами, клиническими и лабораторными характеристиками пациентов с Covid-19/Мелехов А.В., Сайфуллин М.А., Агаева А.И. и др.// **Архивъ внутренней медицины.** – 2021. – Т. 11. – № 6 (62) – С. 447-456.
3. Агаева А.И. Симптоматика в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции: результаты длительного наблюдения/Мелехов А.В., Агаева А.И., Никитин И.Г.// **Архивъ внутренней медицины.** – 2022. –Т. 12. – № 4 (66). – С. 302-309.
4. Агаева А.И. Предикторы сохранения симптомов в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции/Агаева А.И.//Сборник тезисов XVII Международной (XXVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 2022. – С. 52.
5. Agaeva A. Prevalence and severity of symptoms after coronavirus infection: results of long-term follow-up/Agaeva A., Melekhov A., Nikitin I.//Abstract book of the 20th European Congress of Internal Medicine, EJCRIM –2022. – 9 (S1). –P. 149.