

На правах рукописи

Комиссарова Ксения Вадимовна

**Особенности течения «пневмонии» с критической степенью поражения легких (КТ-4),
вызванной вирусом SARS-CoV-2**

3.1.18. Внутренние болезни

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат медицинских наук, доцент

Гордеев Иван Геннадьевич
Дорошенко Дмитрий Александрович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Бернс Светлана Александровна**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, общей врачебной практики с курсом гастроэнтерологии Института профессионального образования и аккредитации, заведующий кафедрой; отдел изучения патогенетических аспектов старения, руководитель отдела

доктор медицинских наук, профессор **Сперанская Александра Анатольевна**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра рентгенологии и радиационной медицины, профессор кафедры

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", г. Москва

Защита состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) 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 (Пироговский Университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор



Духанин Александр Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Наиболее значимым проявлением инфекции, вызванной Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2 (SARS-CoV-2), в клинической практике является поражение легочной ткани с развитием нарушения функции легких (To et al., 2021), которое у части пациентов осложняется развитием острого респираторного дистресс-синдрома с необходимостью перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) (Wu et al., 2020). Смертность у таковых может достигать 70% и более (Grasselli et al., 2020, Armstrong et al., 2020), а ключ к улучшению результатов лечения данной категории в настоящее время не найден (Клыпа и др., 2020). Ведущую роль в диагностике легочного повреждения при Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) играет компьютерная томография (КТ). В Российской Федерации (РФ) рекомендована к применению визуальная «эмпирическая» шкала КТ, которая основана на оценке примерного процентного объема поражения легочной ткани с градацией степеней от КТ 0 до КТ 4 с интервалами поражения легких в 25%, при этом доказано увеличение вероятности смерти от КТ-0 к КТ-4 (Синицын и др., 2020; Морозов и др., 2020), что делает пациентов с КТ-4 наиболее неблагоприятной прогностической группой. Данная категория до настоящего времени отдельно не изучалась. В литературе описываются пациенты тяжелого/критического течения, однако критерии определения больных в ту или иную группу в многочисленных исследованиях разнятся от самого факта поражения легких, наличия признаков дыхательной недостаточности (ДН) (Martino et al., 2022) до необходимости лечения в условиях отделения интенсивной терапии (Глыбочко и др., 2020). Также отсутствуют данные об особенностях постковидного периода у пациентов с КТ-4, несмотря на доказанное влияние тяжести течения заболевания на их выраженность (Ayoubkhani et al., 2021; Han et al., 2022).

Помимо клинических проявлений, у большинства пациентов, госпитализированных в остром периоде, в отдаленном периоде (6 месяцев и более) имеются патологические изменения на КТ, распространенность которых в течение года по данным метаанализа по теме составляет 7,1% – 96,7% (Marialusia et al., 2023). Клиническое значение выявляемых КТ-паттернов не установлено: имеются данные о взаимосвязи изменений диффузионной способности легких, показателей функции внешнего дыхания, повышении частоты одышки с фиброзоподобными изменениями на КТ (Han et al., 2021), независимым предиктором которых выступает большой объем поражения легочной ткани (Luger et al., 2022). Другие исследования не отмечают ассоциации изменений на КТ и одышки (Погосова и др., 2022).

На сегодняшний день очевиден волнообразный характер пандемии COVID-19 с эпизодами значимого нарастания/снижения количества заболевших. В каждом географическом регионе данный процесс имеет свои особенности (Баврина и др., 2021). Сравнение волн пандемии дает представление об особенностях различных штаммов SARS-CoV-2, эффективности проводимых мероприятий, что позволяет выявлять необходимость изменений в алгоритмах медицинской помощи (Iftimie et al., 2021). При этом целесообразен анализ случаев с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания как наиболее уязвимых в отношении летального исхода. Описанные пациенты в контексте особенностей волн пандемии в русскоязычной литературе не рассматривались.

Вышеизложенное подчеркивает важность изучения пациентов с поражением легких при COVID-19 на 75% и более (степень КТ-4) на стационарном этапе лечения, а также в отдаленном периоде, и сравнения различных волн пандемии.

Цель исследования

Оценить особенности течения, отдаленные клинические и рентгенологические последствия при поражении легких крайне тяжелой степени тяжести (КТ-4), вызванном вирусом SARS-CoV-2.

Задачи исследования:

1. Оценка исходов госпитализации у пациентов, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2 с КТ-4, поиск факторов, влияющих на них, а также поиск факторов, влияющих на исход заболевания у пациентов молодого и среднего возраста. Изучение роли динамики КТ-картины в прогнозировании исхода.
2. Оценка и сравнение основных особенностей клинического, рентгенологического течения заболевания и исходов в различные волны пандемии у пациентов с поражением легких степени КТ-4.
3. Оценка частоты и сроков смерти от всех причин через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 с поражением легких степени КТ-4, и поиск факторов, влияющих на них. Изучение роли динамики КТ-картины в прогнозировании отдаленного исхода.
4. Оценка симптомов через 6 месяцев после выписки из стационара у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких степени КТ-4.
5. Оценка КТ-картины в отдаленном периоде (6–13 месяцев после выписки) после поражения легких степени КТ-4. Изучение взаимосвязи сохраняющихся изменений на КТ и клинических данных в отдаленном периоде.

Научная новизна

В данном исследовании впервые была изучена группа пациентов с коронавирусной инфекцией, исходя из рентгенологического критерия наличия крайне тяжелого поражения легочной ткани (КТ-4), в том числе в контексте сравнения этапов развития алгоритмов медицинской помощи, на каждом из которых доминировали различные штаммы SARS-CoV-2 (волны пандемии). Определено, что стремительное прогрессирование поражения легких ассоциировано с увеличением вероятности летального исхода в данной группе, а также выделены другие факторы, влияющие на прогноз в стационаре, в том числе факт применения ингибиторов интерлейкинов (ИИЛ). Впервые описан катамнез пациентов, перенесших КТ-4, выделены факторы, влияющие на отдаленный прогноз. Проиллюстрирована роль проведения КТ в отдаленном периоде, а также описана клиническая значимость выявляемых рентгенологических паттернов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты текущего исследования расширяют возможности дифференцированного подхода в исследуемой группе. Несмотря на то, что степень поражения легких изолированно является неблагоприятным прогностическим фактором, в условиях пандемии и масштабной нагрузки на стационарное звено здравоохранения, выделение более уязвимых подгрупп даже внутри неблагоприятной группы имеет определенное значение. Подтверждение целесообразности уделения внимания скорости прогрессирования заболевания позволяет использовать данный критерий в качестве дополнительного при определении показаний к госпитализации пациента в стационар.

Выделенные факторы неблагоприятного отдаленного прогноза, а также распространенность и тяжесть постковидных явлений у данной группы создают плацдарм для совершенствования алгоритмов постгоспитального мониторинга и реабилитации. Описанная роль возраста, коморбидности, а также степени КТ при поступлении в стационар позволяет использовать указанные критерии при выборе метода и объема мониторинга после выписки из стационара.

Ценностью исследования также является установление клинической значимости фиброзоподобных изменений на КТ в отдаленном периоде, которые были единственным ассоциируемым фактором с одышкой из исследуемых.

Сравнение волн пандемии, в особенности выявленное снижение частоты летальных исходов в третью волну, дают понимание эффективности комплексных проводимых мероприятий в отношении изучаемой группы больных.

Также данное диссертационное исследование раскрывает потенциальные задачи дальнейшего изучения вопроса.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой наблюдательное нерандомизированное исследование. В его основу легла концепция наличия особенностей у больных с площадью поражения легких 75% и более как в остром, так и в отдаленном периоде, а также целесообразность изучения данной группы в контексте сравнения волн пандемии как индикатора эффективности проводимых мероприятий и особенностей различных штаммов вируса. В соответствии с изложенным были сформулированы цели и задачи исследования, для достижения которых определены объект, методы исследования, а также этапы выполнения. Объектом исследования являются пациенты, которые в периоды, соответствующие «пикам» заболеваемости в г. Москве, по данным оперативного штаба по борьбе с COVID-19 и срокам перепрофилирования стационара, были госпитализированы в ГКБ №15 им. О.М. Филатова и проходили лечение по поводу коронавирусной инфекции с крайне тяжелой степенью поражения легких (КТ-4). Предметом послужили данные медицинской документации, а также дополнительно клинические и инструментальные данные на проспективном этапе.

Положения, выносимые на защиту

1. Частота летальных исходов у пациентов, госпитализированных в стационар по поводу COVID-19 со степенью поражения легких КТ-4, составляет более 50%. Помимо более старшего возраста и наличия двух и более сопутствующих заболеваний, к предикторам неблагоприятного прогноза относится ряд клинических и лабораторных параметров, развитие осложнений, особенности терапии. Определенное значение могут иметь особенности динамики КТ-картины. У пациентов моложе 60 лет часть факторов может терять значение при прогнозировании исхода.

2. Третья волна, в которую доминировал дельта-штамм (B.1.617) SARS-CoV-2, отличалась от предыдущих увеличением количества пациентов с КТ-4, постковидных явлений и в то же время более благоприятным прогнозом в стационаре. Особенности первых волн в большей степени связаны с изменениями в подходах к лечению заболевания, а также с популяционными факторами.

3. Пациенты, перенесшие COVID-19 со степенью поражения легких КТ-4, уязвимы в отношении летального исхода в первые месяцы после выписки. Сохраняется роль возраста и коморбидной патологии в прогнозировании полугодового исхода. Также значение имеет своевременность госпитализации и проводимая терапия в остром периоде.

4. Абсолютное большинство пациентов, у которых площадь поражения легких в остром периоде составляла более 75%, через 6 месяцев после выписки из стационара сообщают о симптомах, которые не отмечались до заболевания. Наиболее частый и стойкий симптом в отдаленном периоде – одышка.

5. Через 6–12 месяцев после выписки из стационара более чем в 95% случаев на КТ имеются патологические изменения, выявление которых может иметь клиническое значение.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки) и 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждена достаточным числом включенных больных (n=1093), учетом данных современной литературы при отборе параметров для анализа на ретроспективном этапе, применением современных методов инструментального обследования на проспективном этапе, тщательной и корректной статистической обработкой полученных данных. Полученные результаты согласуются с данными публикаций по теме в авторитетных источниках.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 22 марта 2024 г. (протокол № 7).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения и результаты исследования используются в клинической практике ведения пациентов в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы и в педагогической работе на кафедре госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Личный вклад автора

Автору исследования принадлежит ведущая роль в его проведении. Автором были проанализированы данные современной литературы по изучаемому вопросу, сформулированы цели и задачи исследования; проводился поиск больных и анализ медицинской документации на ретроспективном этапе, работа с пациентами на проспективном этапе (проведение телефонных контактов, очных визитов, регистрация необходимой информации); проведена статистическая обработка полученных результатов и их интерпретация, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автором написаны все разделы диссертации и подготовлены публикации результатов научной работы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ. Отдельные материалы диссертации представлены на 18-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 22.11.2023).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который содержит 279 источников, в том числе отечественных – 39 и зарубежных – 240. Иллюстративный материал представлен 18 таблицами, 61 рисунком, клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе ГБУЗ «ГКБ №15 ДЗМ» и было одобрено локальным этическим комитетом (ЛЭК) стационара (протокол №234 от 31.03.21), ЛЭК РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол №211 от 18.10.21) одобрил поправки к протоколу. В исследование были включены пациенты, которые находились на лечении в ГКБ №15 в периоды с 04.04.2020 по 01.07.2020, с 01.10.2020 по 22.01.2021 и с 15.06.2021 по 28.08.2021 (три волны пандемии) с установленной в стационаре методом КТ степени КТ-4 высокой вероятности COVID-19. В исследование не включались несовершеннолетние пациенты, случаи, требующие проведения дифференциального диагноза между вирусной пневмонией и иными заболеваниями с аналогичной картиной в легких, в том числе случаи установления альтернативного диагноза после выписки из стационара, а также больные, участвующие в любом плацебо-контролируемом исследовании по COVID-19. На ретроспективном этапе было включено 1093 пациента, из них 537 (49,1%) женщин (95% ДИ: 46,1-52,1), возраст – 69 (59–79) лет.

Пациенты делились на группы, в соответствии с волной (группы 1, 2 и 3 соответственно): группа первой волны (n=225): женщин – 108 (48,0%), возраст – 68 (58–78) лет; группа второй волны (n=478): женщин – 220 (46,0%), возраст – 71 (61–80) год; группа третьей волны (n=390):

209 (53,6%) женщин, возраст – 66 (58–77) лет. По доступным данным (Карпова, 2022) в сроки, соответствующие первой и второй волнам, в РФ доминировал уханьский/дикий штамм SARS-CoV-2, в третью – дельта-штамм (В 1.617). Группы сравнивались по следующим параметрам: пол, возраст, ранее известная или выявленная в стационаре сопутствующая патология (сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ): гипертоническая болезнь (ГБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), острый инфаркт миокарда (давностью не более 28 дней до госпитализации, ОИМ), острое нарушение мозгового кровообращения (давностью не более 21 дня до госпитализации, ОНМК), фибрилляция предсердий (ФП); заболевания бронхолегочной системы (БЛЗ): бронхиальная астма (БА), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); сахарный диабет (СД); ожирение, определяемое по индексу массы тела (ИМТ) более 30 кг/м², онкологическая патология (онкопатология), хроническая болезнь почки 5 стадии, лечение программным гемодиализом (ПГД). Отдельно учитывалась коморбидность, за которую принималось наличие у пациента одновременно двух и более заболеваний. Также анализировались: канал госпитализации (скорая медицинская помощь или перевод из другого стационара), факты и причины госпитализаций в течение 14 суток до текущей; данные при поступлении в стационар: степень КТ, показатель неинвазивной оксиметрии с помощью пульсоксиметра (SpO₂_{пост}), лабораторные показатели (уровень лейкоцитов, тромбоцитов, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, прокальцитонина, фибриногена, D-димера); данные, отражающие динамику заболевания: сутки, на которые поражение легких достигло КТ-4 (интервал «дебют заболевания – КТ-4»), минимальное значение SpO₂, зарегистрированное в стационаре (SpO₂_{min}), лабораторные показатели (максимальный уровень лейкоцитов, наличие лейкопении и тромбоцитопении в госпитализацию, максимальное значение СРБ, ферритина, прокальцитонина, фибриногена, D-димера), максимальный уровень респираторной поддержки в течение госпитализации (низкопоточная оксигенотерапия (НПО), высокопоточная оксигенотерапия (ВПО), неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ), ИВЛ, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)), степень КТ при выписке, наличие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) (тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз других локализаций (ТДЛ)), наличие осложнений со стороны легких (гнойные, деструктивные, пневмоторакс); данные о проведенной терапии: случаи назначения противовирусных препаратов (лопинавир/ритонавир, фавипиравир, риамилловир, ремдесивир), колхицина, гидроксихлорохина, блокаторов янус-киназ (барицитиниб, тофацитиниб), ингибиторов интерлейкинов (ИИЛ) (тоцилизумаб, левилимаб, олокизумаб), глюкокортикостероидов (ГКС), профилактических и лечебных доз антикоагулянтов (АК_{проф}, АК_{леч}).

Далее проводился поиск факторов, влияющих на исход госпитализации в общей выборке. Пациенты делились на группы в соответствии с исходом госпитализации: выжившие (n=369) – 187 (50,7%) женщин, возраст – 62 (52–71) года, умершие (n=724) – 350 (48,3%) женщин, возраст 72 (63–81) года, которые сравнивались по параметрам, перечисленным выше. Аналогичный поиск факторов проводился среди пациентов моложе 60 лет (n=290): выжившие – 158 пациентов, 68 (43,0%) женщин, возраст – 50 (42–55) лет, умершие – 132 пациента, 43 женщины (32,6%), возраст – 52 (45–57) года).

Проспективный этап заключался в работе с выписанными. Из 369 пациентов с 341 (92,4%) удалось установить телефонный контакт через 6 месяцев (для пролеченных во вторую и третью волны) и через 12 месяцев (для пациентов первой волны), в ходе которого уточнялся исход, в случае смерти у родственников уточнялись даты и причины. Через год после выписки проводился повторный телефонный контакт с пациентами второй и третьей волн. Выжившие опрашивались на предмет наличия и выраженности одышки по шкале Modified Medical Research Council (mMRC), иных жалоб. Было опрошено 215 пациентов: 186 пациентов второй и третьей волн, 29 пациентов первой волны. В анализ не включались жалобы, которые беспокоили пациентов до заболевания. После сбора данных проводился поиск факторов, влияющих на отдаленный исход: деление пациентов на выживших (n=289, 143 (49,5%) женщины, возраст – 61 (52–70) год) и умерших (n=52, возраст – 71 (64–81) год, 30 (57,7%) женщин) и сравнение групп по параметрам,

перечисленным ранее. Среди пациентов, опрошенных по состоянию через 6 месяцев, проводилось изучение особенностей постковидного периода. С этой целью на разных этапах проводилось деление на группы (рисунок 1), которые также сравнивались между собой по параметрам, перечисленным ранее.

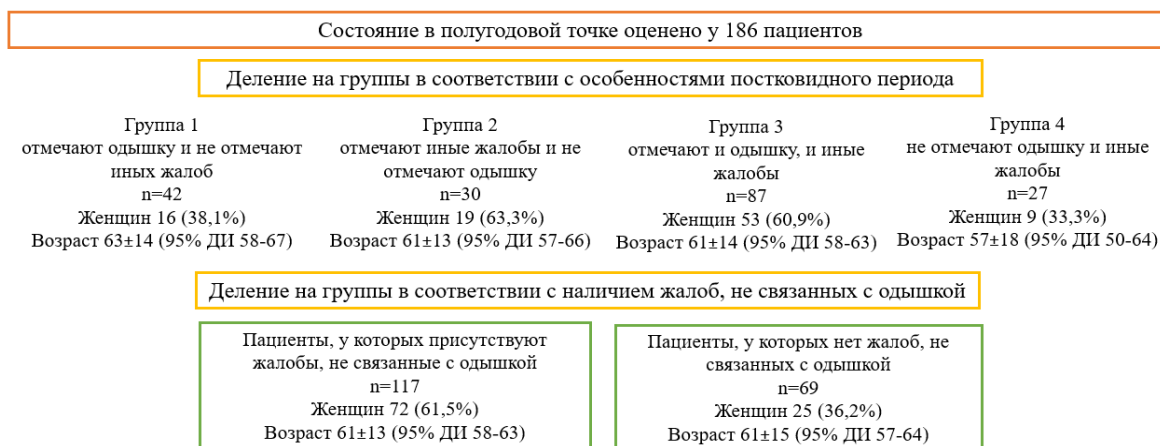


Рисунок 1 – Деление на группы при оценке особенностей постковидного периода в точке 6 мес.

Всем выжившим было предложено посетить ГКБ №15 для обследования. Был проведен 51 очный визит (26 (51,0%) женщин, средний возраст – 57±12 (95% ДИ: 53-60) лет), который включал: подписание информированного согласия на участие в исследовании, оценку уровня одышки по шкале mMRC, заполнение опросного листа по симптомам (рисунок 2), а также мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки (МСКТ ОГК) на томографе Toshiba Aquilion 64 без контрастного усиления с толщиной среза 0,5 мм, напряжением тока на трубке 120 кВ, силой тока 150 мА и лучевой нагрузкой на одно исследование 2,5–3 мЗв с последующим описанием врачами-рентгенологами. В данной работе учитывались следующие КТ-паттерны: «матовые стекла», ретикулярные изменения, участки уплотнения (консолидация), линейные фиброзоподобные изменения, очаговый фиброз.

Опросник для пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких степени КТ-4

1. ФИО.
2. Из следующего списка отметьте симптомы, которые беспокоили Вас после выписки из стационара (не отмечайте симптомы, которые наблюдались у вас до болезни). Напротив каждого симптома укажите его примерную продолжительность в неделях или месяцах:
 - а. Слабость
 - б. Одышка
 - в. Кашель
 - г. Тяжесть в груди
 - д. Изменение обоняния
 - е. Потеря волос
 - ж. Кожная сыпь
 - з. Учащение сердцебиения
 - и. Снижение памяти/ «туман» в голове
 - к. Диарея
 - л. Повышение температуры тела
 - м. Шаткость походки
 - н. Другое (расшифровать) _____.

3. Из следующего списка отметьте симптомы, которые присутствуют у вас до сих пор (не отмечайте симптомы, которые наблюдались у вас до болезни):
 - а. Слабость
 - б. Одышка
 - в. Кашель
 - г. Тяжесть в груди
 - д. Изменение обоняния
 - е. Потеря волос
 - ж. Кожная сыпь
 - з. Учащение сердцебиения
 - и. Снижение памяти/ «туман» в голове
 - к. Диарея
 - л. Повышение температуры тела
 - м. Шаткость походки
 - н. Другое (расшифровать) _____.
4. Оцените по шкале от 1 до 10 влияние указанных симптомов на качество Вашей жизни, где 1 балл не влияет на качество жизни, 10 баллов - существенно снижает качество жизни.
5. Какие реабилитационные мероприятия были доступны Вам после выписки из стационара?
 - а. Наблюдение пульмонолога.
 - б. Пешие прогулки на свежем воздухе.
 - в. Дыхательная гимнастика.
 - г. Физиотерапевтические мероприятия.
 - д. Санаторно-курортное лечение.

Благодарим Вас за заполнение данной формы.

Рисунок 2 – Опросный лист, используемый при проведении исследования (разработан автором)

Деление на группы обследованных очно проводилось в соответствии с волной пандемии: первая волна (n=12), 2 женщины (16,7%), возраст – 58 (54–63) лет, обследованы через 372±33 дня (95% ДИ: 350-393), вторая волна (n=13), 5 (38,5%) женщин, возраст – 52 (47–66) года,

обследованы через 205 ± 25 дней (95% ДИ: 190-220), третья волна ($n=26$), 19 (73,1%) женщин, возраст – 60 (51–66) лет, обследованы через 241 ± 25 день (95% ДИ: 231-251). Группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,787$), однако в группе 1 женщин было меньше, чем в группе 3 ($p=0,004$, $p_{12}=0,378$, $p_{13}=0,002$, $p_{23}=0,079$). Проводилось сравнение по частоте встречаемости различных паттернов, степени одышки, баллу влияния симптомов на качество жизни, отмеченному в опроснике. Для оценки возможной взаимосвязи между изменениями в легких и выраженностью одышки пациенты делились на группы в соответствии со степенью по mMRC: 19 пациентов (возраст – 57 (49–63) лет, 9 (47,4%) женщин) в группе степени 0; 32 (возраст – 56 (50–67) лет, 17 (53,1%) женщин) в группе, объединяющей пациентов с 1 и 2 степенями одышки.

Статистическая обработка данных

Сбор, систематизация полученных данных осуществлялся в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия), jamovi 2.3.28.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при $n < 50$), критерия Колмогорова–Смирнова (при $n > 50$). Количественные показатели с нормальным распределением представлены средним арифметическим значением (M) и стандартными отклонениями (SD), а также границами 95% доверительного интервала (95% ДИ). Количественные данные с распределением, отличным от нормального, представлены медианой (Me) и квартилями (Q1 – Q3). При сравнении двух групп по количественному показателю с нормальным распределением использовался t-критерий Стьюдента. При сравнении двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, использовался U-критерий Манна–Уитни. При сравнении более двух групп по количественному показателю с нормальным распределением использовался однофакторный дисперсионный анализ. Для сравнения более двух групп по количественному показателю с распределением, отличным от нормального, использовался критерий Краскела–Уоллиса с поправкой по методу Бонферрони на множественность сравнений. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. При анализе четырехпольных таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), критерий Фишера (при значении менее 10), вычислялись отношения шансов и 95% доверительный интервал. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона и критерия Фишера, а также попарное сравнение групп при выявлении значимых различий.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана–Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками наблюдений считаются константными.

Для построения прогностической модели вероятности определенного исхода использован метод бинарной логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на часть дисперсии, объясняемую с помощью модели, служил коэффициент R^2 Найджелкерке. Качество прогностической модели оценивалось исходя из значений площади под ROC-кривой со стандартной ошибкой (AUC) и 95% доверительным интервалом (ДИ) и критерия Акаике (AIC). Исследование предикторов одышки включало анализ четырех моделей классификации: дерево решений, случайный лес, логистическая регрессия и градиентный бустинг. Для оценки использовались метрики Classification Accuracy (CA), F1-мера, чувствительность и специфичность. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. При представлении значений p-value в случаях попарного сравнения между тремя группами для удобства указывались номера сравниваемых групп субскриптом. Пример: $p_{12} < 0,001$ – значение p-value для сравнения групп 1 и 2. В ряде случаев субскриптом указывался параметр сравнения, для которого представлено значение p-value. Пример: $p_{КТ2} = 0,564$ – значение p-value для сравнения групп по частоте встречаемости степени КТ-2.

Результаты исследования. Ретроспективный этап

Характеристика пациентов с КТ-4. Сравнение трех волн пандемии

Более половины выборки составляли коморбидные больные – 789 (72,2%; 95% ДИ: 69,4–74,8), а 897 (82,1%; 95% ДИ: 79,7–84,3) имели хотя бы одно ССЗ. При сравнении волн обращали на себя внимания значимые различия по некоторым параметрам, в особенности по частоте встречаемости КТ-4. Проводилось сравнение частоты КТ-4 в месяцы наибольшей заболеваемости в каждую волну по г. Москве: май 2020 года для группы 1 – всего 5552 пролеченных случаев COVID-19, ноябрь 2020 года для группы 2 – 6639 пролеченных случаев, июль 2021 года для группы 3 – 5420. Было выявлено увеличение частоты КТ-4 в июле 2021 года (третья волна) – 196 (3,6%) по сравнению с маем 2020 года (первая волна) – 89 (1,6%) и ноябрем 2020 года (вторая волна) – 103 (1,6%) ($p < 0,001$, $p_{12} = 0,826$, $p_{13} < 0,001$, $p_{23} < 0,001$). Больные группы 2 были старше (возраст – 71 (61–80) год), чем групп 1 и 3 (возраст – 68 (58–78) и 66 (58–77) лет соответственно) ($p = 0,002$ $p_{12} = 0,036$, $p_{23} < 0,001$ $p_{13} = 0,390$). В той же группе была выявлена большая частота некоторых сопутствующих заболеваний: ССЗ – 412 (86,2%) против 160 (75,1%), 316 (81,0%) в группах 1 и 3 соответственно ($p = 0,001$, $p_{12} < 0,001$, $p_{23} = 0,040$, $p_{13} = 0,084$), СД – 190 (39,7%) против 62 (27,6%), 75 (19,2%) в группах 1 и 3 соответственно ($p = 0,001$ $p_{12} = 0,002$ $p_{23} < 0,001$ $p_{13} = 0,974$), а также большее количество коморбидных больных – 384 (80,3%) против 135 (60,0%) и 270 (69,2%) в группах 1 и 3 ($p = 0,001$, $p_{12} < 0,001$ $p_{23} < 0,001$, $p_{13} = 0,020$). В группе 3 чаще наблюдалось ожирение – 75 (19,2%) против 29 (12,9%) и 65 (13,6%) в группах 1 и 2 соответственно ($p = 0,036$ $p_{12} = 0,797$ $p_{23} = 0,025$ $p_{13} = 0,043$), реже, чем в двух других ХБП 5Д с ПГД – 9 (2,3%) против 12 (5,3%) и 28 (5,9%) в группах 1 и 2 ($p = 0,033$ $p_{12} = 0,779$ $p_{23} = 0,010$ $p_{13} = 0,047$).

Состояние больных требовало госпитализации на 7 (4–10) сутки от начала заболевания во всех трех группах, $p = 0,746$. При поступлении в стационар более чем у половины всех больных выборки – 564 (51,6%; 95% ДИ 48,6–54,6) – определялась степень поражения легких КТ-4 (108 (48,8%) пациентов группы 1, 260 (54,4%) группы 2, 196 (50,3%) группы 3, $p_{КТ4} = 0,276$). В группе 3 больше пациентов – 63 (16,2%) – поступали в стационар с КТ-1, чем в группе 1 – 14 (6,2%) и 2 – 49 (10,3%) ($p_{КТ1} < 0,001$, $p_{13} < 0,001$, $p_{23} = 0,010$, $p_{12} = 0,082$). При сравнении групп по степеням КТ-0, КТ-2, и КТ-3 значимых различий не получено ($p_{КТ0} = 0,254$, $p_{КТ2} = 0,564$, $p_{КТ3} = 0,322$). У 778 (71,2%; 95% ДИ: 68,4–73,9) при поступлении регистрировалось снижение SpO_2 ниже 95%. В группе второй волны $SpO_{2\text{пост}}$ было ниже (90 (86–95) %), чем в первую волну (92 (89–95)%) и третью волну (92 (88–95)%), $p = 0,001$, $p_{12} = 0,001$, $p_{23} < 0,001$ $p_{13} = 0,809$.

Интервал «дебют заболевания – КТ-4» не отличался в трех группах и составил 11 (8–16) суток. $SpO_{2\text{min}}$ в течение госпитализации было выше в третью волну (82 (76–87)%), чем в первую (80 (70–88) %) и вторую (80 (70–86)%), $p = 0,001$, $p_{12} = 0,632$ $p_{23} < 0,001$ $p_{13} = 0,004$. Различия утратили значимость при сравнении среди выживших ($SpO_{2\text{min}}$ 82 (76–90)% в группе 1, $SpO_{2\text{min}}$ 84 (78–89)% в группе 2, $SpO_{2\text{min}}$ 85 (80–88)% в группе 3, $p = 0,634$), однако в третью волну меньшему количеству выживших требовалось проведение ИВЛ – 1 (0,6%) против 11 (8,2%) во вторую волну и 12 (19,1%) в первую волну ($p < 0,001$, $p_{12} = 0,028$, $p_{13} < 0,001$, $p_{23} < 0,001$), что может свидетельствовать о менее выраженной ДН в данной группе.

ВТЭО развивались у 219 (20,0%) больных выборки (95% ДИ: 17,7–22,5), рисунок 3.

Частота развития всех ВТЭО не отличалась в трех группах, однако в группе 1 было выявлено повышение частоты ТГВ. Из осложнений со стороны легких наиболее часто выявлялся пневмоторакс.

Сравнение частоты использования различных групп препаратов иллюстрирует изменение терапевтических алгоритмов от первой волны к третьей в виде значимого повышения частоты использования ГКС, ИИЛ, блокаторов янус-киназ, противовирусных препаратов, а также различных доз антикоагулянтов (рисунок 4). Колхицин применялся в 70 (6,4%; 95% ДИ: 5,0–8,0) случаях: у 64 пациентов второй волны (13,4% от всех пациентов данной группы), в двух случаях в первую волну (0,9%), у четырех пациентов третьей волны (1,0%), $p < 0,001$, $p_{12} < 0,001$, $p_{13} = 1,000$, $p_{23} < 0,001$.

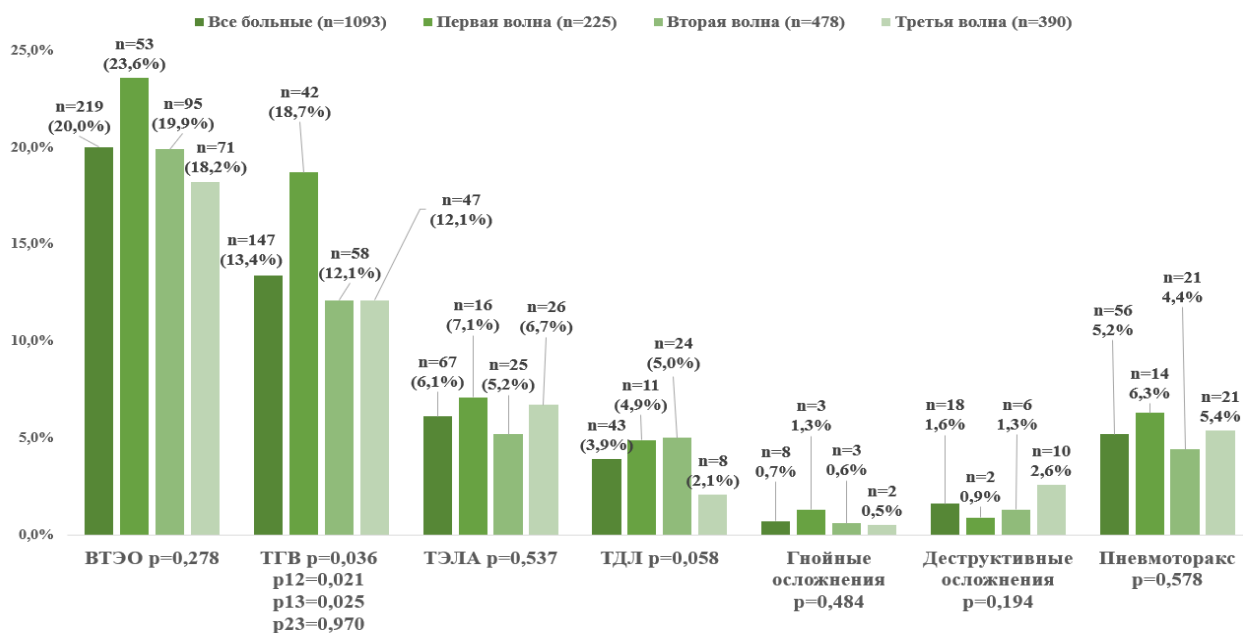


Рисунок 3 – Сравнение частоты ВТЭО и осложнений со стороны легких по волнам пандемии

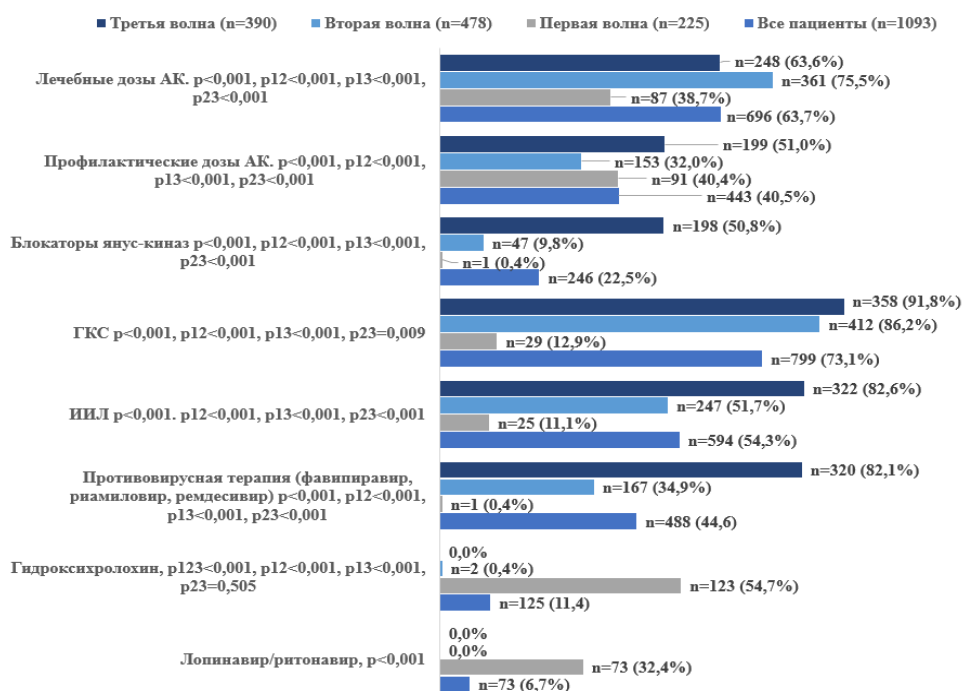


Рисунок 4 – Сравнение подходов к терапии в три волны пандемии

Частота летальных исходов была значимо ниже в третью волну (215 (55,1%)) по сравнению с первой (165 (73,3%)) и второй (344 (72,0%)) волнами, $p<0,001$, $p_{12}=0,705$, $p_{13}<0,001$, $p_{23}<0,001$.

Оценка исходов заболевания в стационаре и поиск факторов, влияющих на них

Частота смертей больных с КТ-4 в стационаре в общей выборке составила 66,2% (95% ДИ: 63,3-69,0, 724 случая). При сравнении выписанных и умерших был выявлен ряд значимых различий. Умершие были значимо старше – 71 (64–81) год, чем выжившие – 61 (52–70) год, $p<0,001$, и у них чаще встречались некоторые сопутствующие заболевания (таблица 1).

Умершие поступали в стационар с более низкими значениями $SpO_{2\text{пост}}$: 92 (88–95)% против 93 (90–95)% у выживших, $p<0,001$, а также чаще с КТ-4: 416 (57,5%) против 148 (40,1%) выживших, $p_{КТ4}<0,001$, ОШ=2,017 (95% ДИ: 1,563-2,603).

Таблица 1 – Сравнение немодифицируемых параметров у выживших и умерших больных

Характеристика	Выжившие (n=369)	Умершие (n=724)	p-value	ОШ	95% ДИ
Коморбидность, n,	217 (58,8)	572 (79,0)	0,001	2,636	2,005-3,466
ССЗ, n, (%)	267 (72,4)	630 (87,0)	0,001	2,560	1,869-3,507
ГБ, n, (%)	262 (71,0)	622 (85,9)	0,001	2,490	1,832-3,386
ИБС, n, (%)	50 (13,6)	203 (28,0)	0,001	2,486	1,770-3,490
ПИКС, n, (%)	30 (8,1)	126 (17,4)	0,001	2,381	1,565-3,623
ФП, n, (%)	54 (14,6)	181 (25,0)	0,001	1,944	1,392-2,716
СД, n, (%)	104 (28,2)	255 (35,2)	0,019	1,385	1,054-1,821
ОНМК, n (%)	9 (2,4)	66 (9,1)	<0,001	4,012	1,976-8,146

Заболевание у умерших развивалось более стремительно, что выражается в укорочении интервала «дебют заболевания – КТ-4» до 10 (7–15) суток против 13 (9–17) суток у выживших, $p<0,001$. Уровни лейкоцитов, СРБ, ферритина, прокальцитонина и D-димера у умерших были выше как при поступлении, так и в течение всей госпитализации (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение лабораторных показателей у выживших и умерших

Параметр	Все больные (n=1093)	Выжившие (n=369)	Умершие (n=724)	p-value
Лейкоциты, референсные значения: $4-9 \times 10^9$ кл/л				
При поступлении, Ме (Q1-Q4)	8 (5-12) (n=1077)	7 (5-10) (n=363)	8 (6-13) (n=713)	<0,001
Максимальное значение, Ме (Q1-Q4)	16 (11-22) (n=1079)	13 (9-17) (n=362)	17 (12-24) (n=717)	<0,001
D-димер, референсные значения: 0-550 нг/мл 50 (13,6)				
При поступлении, Ме (Q1-Q4)	1118 (631-3506) (n=902)	866 (481-2027) (n=302)	1300 (715-3953) (n=600)	<0,001
Максимальное значение, Ме (Q1-Q4)	4373 (1981-6265) (n=1033)	3486 (1387-4600)	4600 (2620-6674) (n=685)	<0,001
С-реактивный белок, референсные значения: 0-0,5 мг/л				
При поступлении, Ме (Q1-Q4)	100 (47-174) (n=1070)	78 (36-139) (n=361)	116 (57-189) (n=709)	<0,001
Максимальное значение, Ме (Q1-Q4)	147 (81-218) (n=1081)	106 (52-176) (n=364)	168 (94-242) (n=717)	<0,001
Ферритин, референсные значения: 30-220 мг/моль				
При поступлении, Ме (Q1-Q4)	644 (347-851) (n=543)	545 (308-773) (n=239)	680 (387-891) (n=304)	0,017
Максимальное значение, Ме (Q1-Q4)	920 (555-1344) (n=701)	814 (449-1236) (n=300)	947 (656-1426) (n=401)	0,002
Прокальцитонин, референсные значения: 0-0,05 нг/мл				
При поступлении, Ме (Q1-Q4)	0 (0-1) (n=709)	0 (0-0) (n=263)	0 (0-1) (n=446)	<0,001
Максимальное значение, Ме (Q1-Q4)	1 (0-3) (n=946)	0 (0-1) (n=333)	1 (0-5) (n=613)	<0,001

Лейкопения чаще наблюдалась у выживших как при поступлении (47 (12,9%) против 57 (8,0%) случаев у умерших, $p=0,10$, ОШ=1,708; 95% ДИ: 1,135-2,570), так и в течение госпитализации (115 (31,2%) против 135 (18,6%) случаев у умерших, $p<0,001$, ОШ=1,975, 95% ДИ: 1,480-2,637). Тромбоцитопения в остром периоде у выживших выявлялась реже – 176 (47,7%), чем у умерших – 423 (59,3%), $p<0,001$, ОШ=1,541, 95% ДИ: 1,198-1,983).

У умерших чаще встречались ВТЭО (164 (22,7%) против 55 (14,9%) у выживших, $p=0,002$, ОШ=1,672; 95% ДИ: 1,196-2,338), в частности: ТГВ (112 (15,5%) против 35 (9,5%) у выживших, $p=0,006$, ОШ=1,746; 95% ДИ: 1,168-2,611) и ТЭЛА (56 (7,8%) против 11 (3,0%), $p=0,002$ ОШ=2,730; 95% ДИ: 1,410-5,270).

Параметры, по которым были получены статистически значимые различия между выжившими и умершими, были рассмотрены в качестве предикторов смерти в стационаре с помощью многофакторного анализа. Составлены прогностические модели. Модель 1 оценивала взаимосвязь состояния при поступлении с исходом и включала немодифицируемые факторы и данные при поступлении в стационар. Результаты бинарной логистической регрессии представлены на рисунке 5.

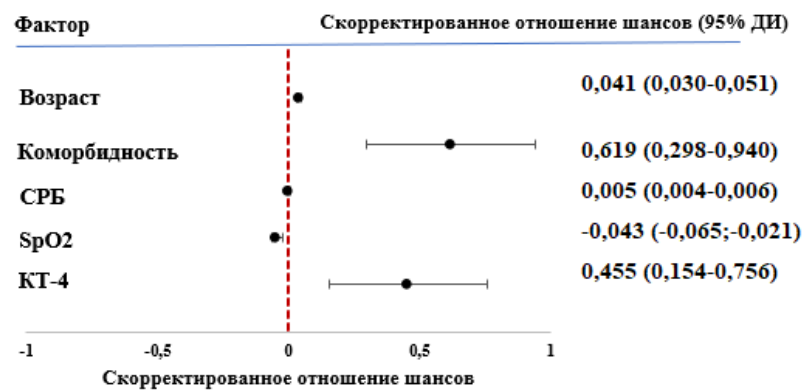


Рисунок 5 – Направление и мера влияния предикторов летального исхода в стационаре, модель 1 (отражены значения $\log OR \pm 95\%$ ДИ)

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%, \quad z = 0,676 + 0,041X_{\text{возраст}} - 0,043X_{\text{SpO2пост}} + 0,005X_{\text{СРБ}} + 0,619X_{\text{коморбидность}} + 0,455X_{\text{КТпост}}, \quad (1)$$

где P – вероятность летального исхода, $X_{\text{возраст}}$ – возраст в годах, $X_{\text{коморбидность}}$ – коморбидность (0 – менее 2-х сопутствующих заболеваний, 1 – более двух сопутствующих заболеваний), X_{SpO2} – $\text{SpO2}_{\text{пост.}}$ в процентах, $X_{\text{СРБ}}$ – уровень СРБ при поступлении, $X_{\text{КТпост}}$ – степень КТ при поступлении (1 – КТ-4, 2 – КТ-1,2,3). Коэффициент R^2 Найджелкерке – 0,231, AUC – $0,754 \pm 0,015$ (95% ДИ: 0,724-0,783). Специфичность – 0,419, чувствительность – 0,885. Модель статистически значима ($p<0,001$).

Модель 2 оценивала взаимосвязь динамики заболевания и исхода и, помимо немодифицируемых факторов, включала частоту развития осложнений, лабораторные данные и скорость прогрессирования. Также при анализе было выявлено, что все учитываемые в исследовании группы препаратов, присутствующие во временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 18-й версии от 26.10.2023, применялись у выживших чаще, чем у умерших (рисунок 6). После формирования модели 2 факты их использования были добавлены как потенциальные предикторы. В итоговой модели влияние на исход оказывало применение ИИЛ (рисунок 7), при этом остальные факторы, которые предварительно вошли в модель 2, не теряли своей значимости.

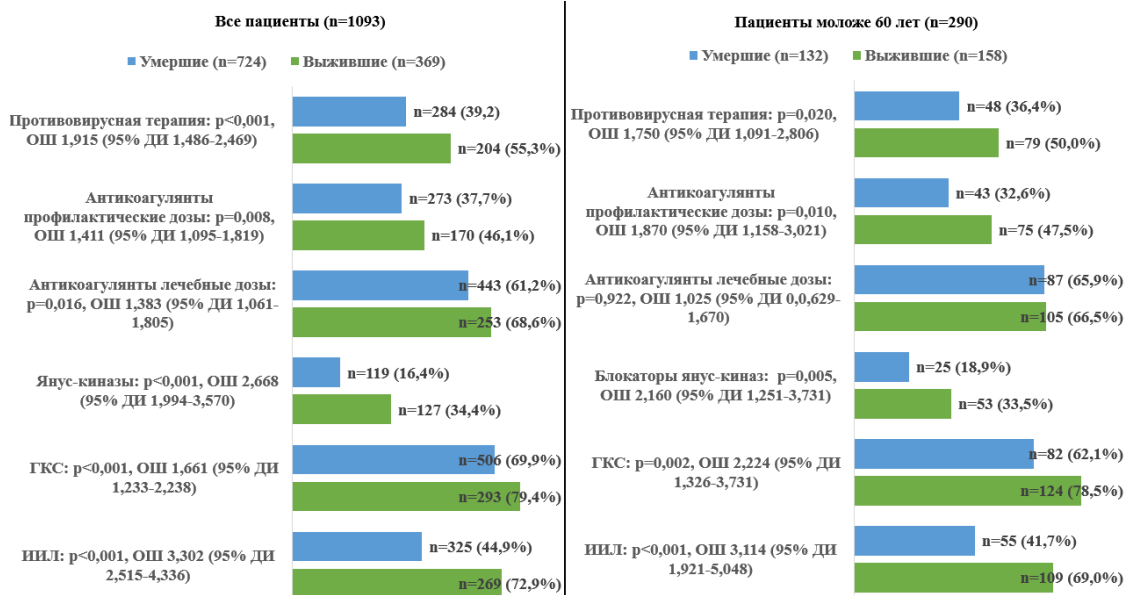


Рисунок 6 – Сравнение терапии у выживших и умерших больных

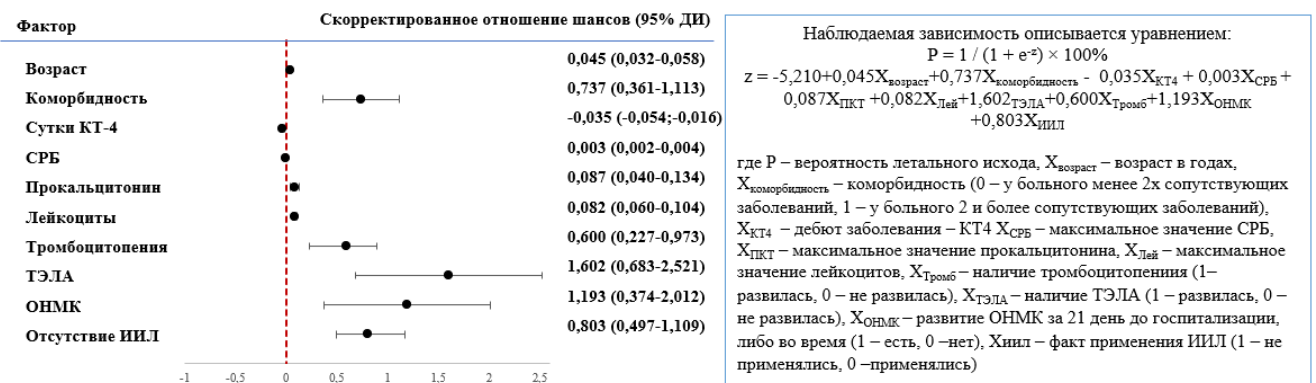


Рисунок 7 – Модель прогнозирования летального исхода для всех пациентов с учетом особенностей терапии (отражены значения logOR + 95% ДИ)

Коэффициент R^2 Найджелкерке – 0,408, Специфичность – 0,605, Чувствительность – 0,870, AUC – $0,840 \pm 0,013$ (95% ДИ: 0,816-0,865). Модель статистически значима $p < 0,001$.

Аналогичный анализ проводился для пациентов моложе 60 лет ($n=290$). Частота летальных исходов среди них составила 45,5% (95% ДИ: 39,7-51,4; 132 случая). Умершие пациенты подгруппы были старше выживших (возраст 52 (45–57) года против 50 (42–55) лет, $p < 0,001$), чаще страдали коморбидной патологией – 75 (56,8%) против 71 (44,9%), $p = 0,044$, ОШ 1,612 (95% ДИ 1,012-2,569). Различий в частоте ССЗ по аналогии с больными всех возрастов не наблюдалось: 82 (62,1%) умерших, 82 (51,9%) выживших, $p = 0,080$, ОШ 1,520 (95% ДИ: 0,950-2,432). У умерших чаще развивался ТГВ (24 (18,2%) против 15 (9,5%), $p = 0,031$, ОШ 2,164 (1,082-4,326)). Как и среди пациентов всех возрастов, у умерших пациентов моложе 60 лет были значимо выше максимальные значения провоспалительных маркеров: СРБ 135 (53–199) мг/л против 77 (39–148) мг/л у выживших ($p < 0,001$), ферритина 1022 (710–1409) мг/моль против 890 (471–1297) мг/моль ($p < 0,001$), прокальцитонина 2 (0–9) нг/мл против 0 (0–1) нг/мл ($p < 0,001$). Также у умерших наблюдались более высокие значения лейкоцитов – $20 (12–26) \times 10^9$ кл/л против $13 (9–17) \times 10^9$ кл/л у выживших подгруппы ($p < 0,001$), и чаще развивалась тромбоцитопения – 72 (56,2%) случая против 62 (40,8%) случая у выживших, $p = 0,010$, ОШ 1,866 (95% ДИ: 1,159-3,004). Лейкопения, напротив, чаще встречалась у выживших моложе 60 лет – 42 (27,5%) против 21 (16,3%) у умерших подгруппы, $p = 0,025$, ОШ 1,946 (95% ДИ: 1,082-3,500). По результатам сравнительного анализа между выжившими и умершими потенциальные предикторы оценивались в многофакторной модели, в которую также были добавлены группы препаратов (рисунок 6). В итоговую модель в качестве значимого предиктора вошли ИИЛ (рисунок 8).

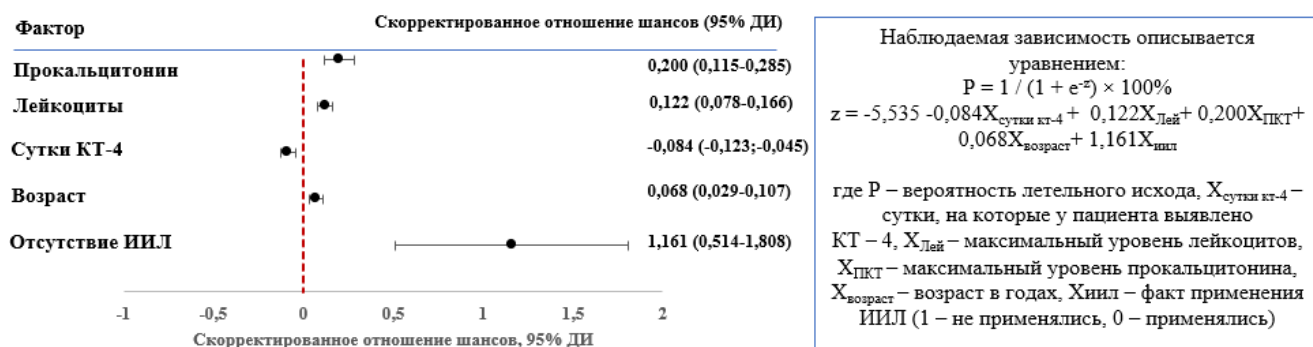


Рисунок 8 – Модель прогнозирования летального исхода для пациентов моложе 60 лет с учетом особенностей терапии (отражены значения logOR + 95% ДИ)

Модель статистически значима ($p < 0,001$): AUC – $0,856 \pm 0,024$ (95% ДИ: 0,809-0,904), R2 Найджелкерке – 0,474, специфичность – 0,820, чувствительность – 0,706. Обращает на себя внимание, что у пациентов моложе 60 лет утратили значимость коморбидность, наличие недавнего ОНМК, тромбоцитопения и развитие ТЭЛА, тогда как скорость прогрессирования КТ-картины, уровни лейкоцитов и прокальцитонина сохранили свою значимость.

Также определено, что большинству выживших – 257 (69,1%, 95% ДИ: 64,7-74,3) – за период лечения не требовалось оксигенотерапии выше НПО.

Результаты исследования. Проспективный этап

Кривая Каплана–Мейера (рисунок 9) иллюстрирует, что все известные летальные исходы по любым причинам наступили в течение 6 месяцев после выписки – 52 (15,2%; 95% ДИ: 11,6-19,5), наибольшее количество – 35 (70,0%, 95% ДИ: 55,4-82,1) в течение первых 45 суток. В 2 случаях не были получены точные данные о сроках смерти.

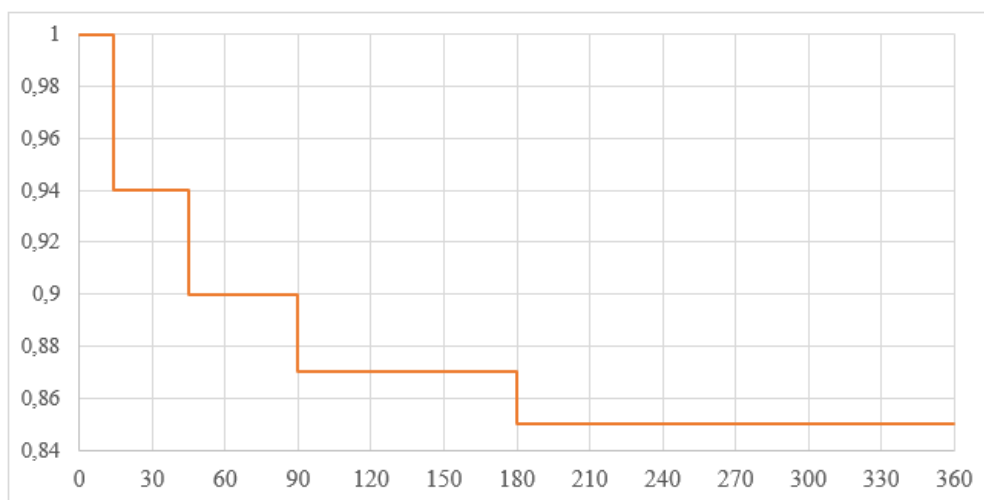


Рисунок 9 – Кривая Каплана–Мейера для события «смерть от всех причин»

Данные о причинах смерти удалось получить по 48 из 52 случаев (92,3%). Более половины случаев смерти из известных приходилось на коронавирусную инфекцию и ее последствия – 27 (56,3%; 95% ДИ: 35,8-64,2). Характерно распределение предполагаемых причин смерти в зависимости от сроков с начала заболевания: в сроки, соответствующие острому периоду, в 100% (2 случая) предполагаемая причина смерти – COVID-19, в сроки long-covid периода – 9 (26,5%) предполагаемых причин не связаны с COVID-19, а через 13 недель и более от начала заболевания доля предполагаемых причин смерти, не связанных с COVID-19, составляла большинство в структуре – 10 (77,0%) (рисунок 10).

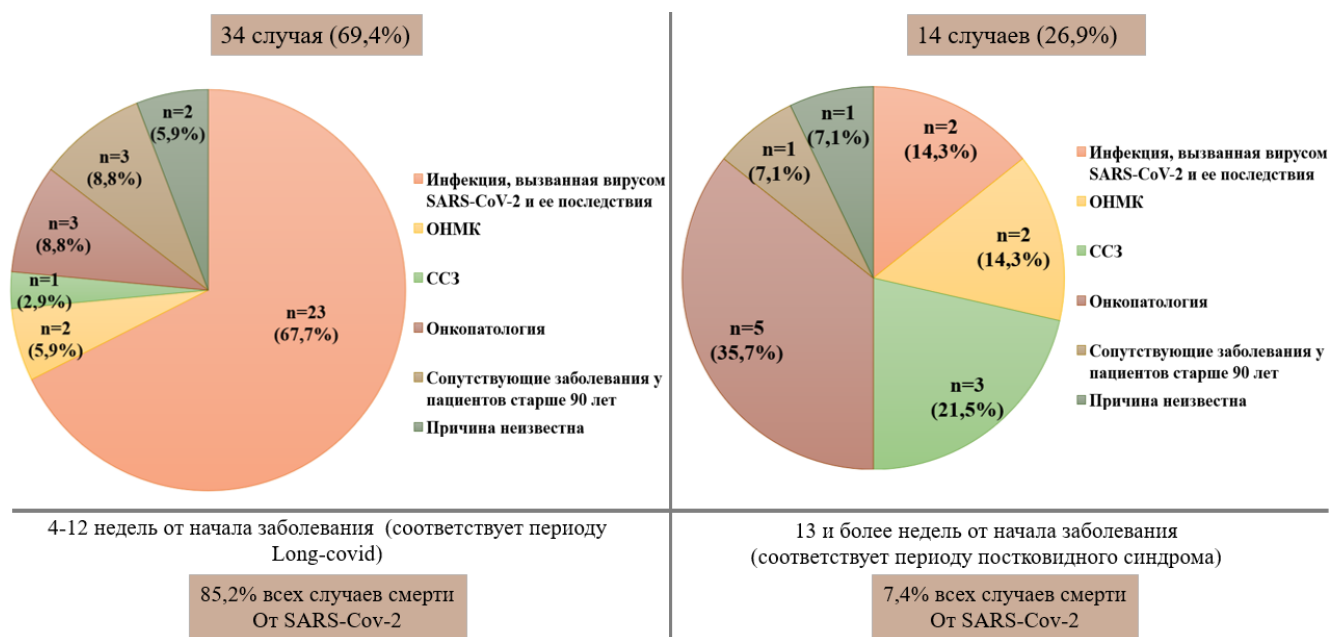


Рисунок 10 – Предполагаемые причины смерти выписанных пациентов в зависимости от сроков заболевания

Сравнительный анализ выживших и умерших по всем причинам выявил значимые различия. Умершие чаще страдали коморбидной патологией (41 (78,8%) против 139 (48,1%) выживших, $p < 0,001$, ОШ=4,022, 95% ДИ: 1,989-8,136), ССЗ (46 (88,5%) против 205 (70,9%), $p = 0,008$, ОШ=3,141, 95% ДИ: 1,293-7,633), онкопатологией (14 (26,9%) против 31 (10,7%) выживших, $p = 0,001$, ОШ=0,326 95% ДИ: 0,159-0,668) и были старше – возраст 71 (64–81) год против 61 (52–70) год у выживших, $p < 0,001$. Умершие поступали в стационар в более тяжелом состоянии: $SpO_{2\text{пост}}$ 92 (88–94)% против $SpO_{2\text{пост}}$ 93 (90–96)% у выживших, $p = 0,030$. Степень поражения легких КТ-4 при поступлении выявлялась у 31 (59,6%) умершего и 102 (35,3%) выживших, $p < 0,001$, ОШ=2,706; 95% ДИ: 1,479-4,952. Параметры, по которым были получены статистически значимые различия, оценивались в многофакторной модели. После получения значимых ассоциаций в модель был добавлен факт применения ИИЛ в стационаре (применялись у 225 (77,9%) выживших и 28 (53,8%) умерших, $p < 0,001$, ОШ=0,312, 95% ДИ: 0,180-0,612). Получена итоговая статистически значимая модель ($p < 0,001$) со специфичностью 0,979, чувствительностью 0,192. Коэффициент R^2 Найджелкерке для модели – 0,251, AUC – $0,768 \pm 0,040$ (95% ДИ: 0,689-0,846), рисунок 11. Помимо более старшего возраста и коморбидности, исходя из моделей, тяжесть состояния при поступлении в стационар влияет не только на исход госпитализации, но и на отдаленный прогноз.

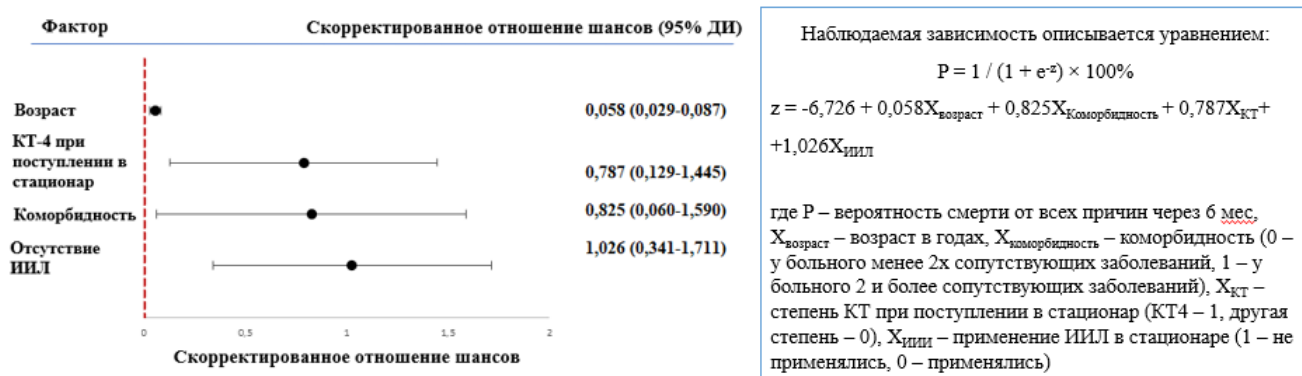


Рисунок 11 – Прогнозирование смерти от всех причин через 6 месяцев с учетом применения ИИЛ (отражены значения $\log OR \pm 95\%$ ДИ)

По результатам анализа применение ИИЛ может оказывать влияние как на исход госпитализации, так и на полугодовой прогноз после выписки из стационара у пациентов с КТ-4, однако достоверно оценить влияние данного фактора затруднительно: текущее исследование не является плацебо-контролируемым, в моделях не учитывались сроки назначения препаратов; пациенты, у которых применялись и не применялись препараты не были сопоставимы по возрасту – последние были старше (возраст 71 (59–80) год против 67 (59–76) лет у пациентов, которые получали ИИЛ в остром периоде, $p=0,001$). Также не выявлено различий в частоте смертей в течение 6 месяцев при сравнении трех волн: в первую волну – 11 (21,2%) летальных исходов, во вторую – 23 (18,5%), в третью – 18 (10,9%), $p=0,088$, $p_{12}=0,690$, $p_{13}=0,058$, $p_{23}=0,065$, несмотря на то, что частота применения ИИЛ увеличивалась от первой волны к третьей.

Симптомы у пациентов через 6 месяцев после выписки из стационара

Среди опрошенных через 6 месяцев любые симптомы отмечались у 159 из 186 (85,5%; 95% ДИ: 79,6-90,2). У пациентов третьей волны симптомы встречались чаще — 115 (89,8%), чем у пациентов второй волны — 44 (75,9%), $p=0,012$, ОШ=2,815 (95% ДИ: 1,143-5,873). Наиболее часто пациентов беспокоила одышка — 129 (69,4%, 95% ДИ: 62,2-75,9), при этом при опросе всех пациентов по шкале mMRC 132 пациента (70,9%, 95% ДИ: 64,5-77,5) отмечали степень 0 или 1 (рисунок 12).

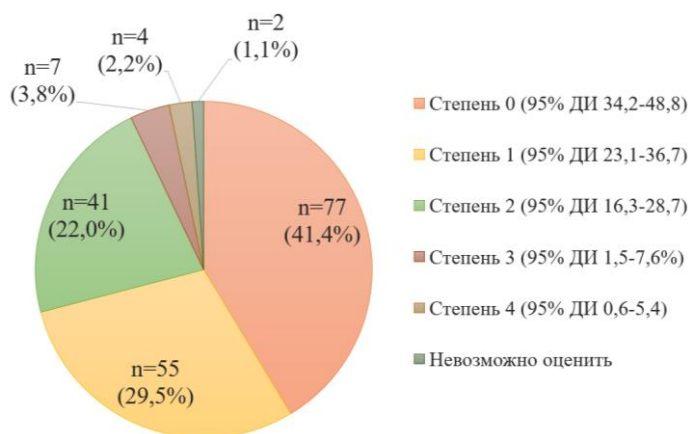


Рисунок 12 – Выраженность одышки по шкале mMRC у пациентов, опрошенных через 6 месяцев (n=186)

Такое распределение свидетельствует о реабилитационном потенциале исследуемой группы. Из всех пациентов, отмечающих степень 1 по mMRC, 5 (9,1%) сообщали о том, что до заболевания отмечали аналогичную степень. Из отмечающих степень 2 таковых было 4 (9,8%),

из отмечающих степень 3 – 2 (28,6%). У 86 (46,8%, 95% ДИ: 39,4-54,2) одышка была в сочетании с другими симптомами. Распределение всех жалоб представлено на рисунке 13.

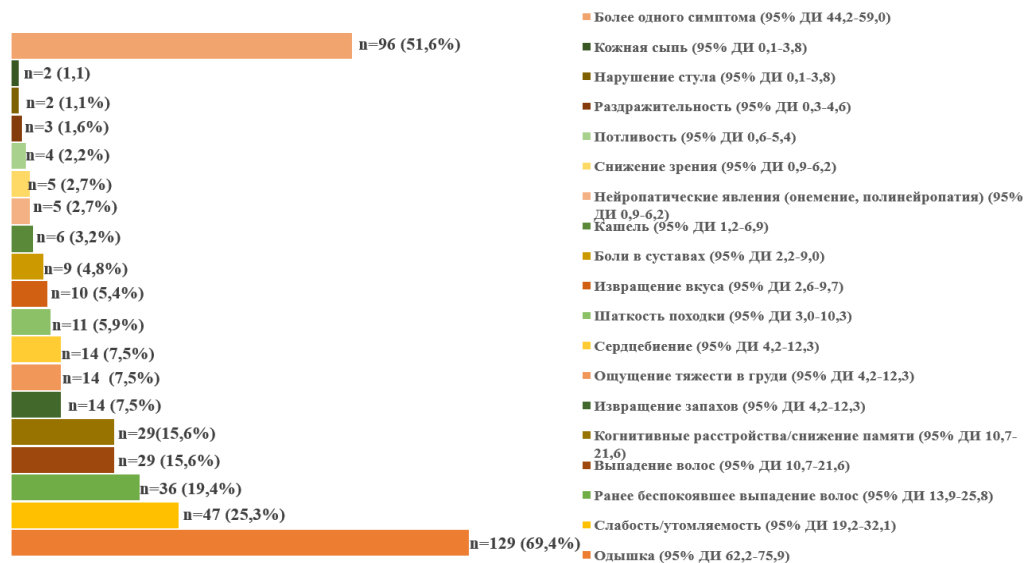


Рисунок 13 – Распределение частоты жалоб через 6 месяцев (n=186)

Среди пациентов первой волны, опрошенных через 1 год (n=29), 22 (75,9%, 95% ДИ: 56,5-89,7) сообщили о симптомах. Одышка беспокоила 13 (44,8%, 95% ДИ: 26,4-64,3) пациентов и не превышала степени 2 по mMRC (все опрошенные отрицали аналогичные симптомы до заболевания).

Оценка МСКТ-картины через 6–13 месяцев после выписки

В отдаленном периоде КТ-картина в легких отличалась от нормальной у 50 обследованных (98,0%). Наиболее часто выявлялись линейные фиброподобные изменения (рисунок 14).

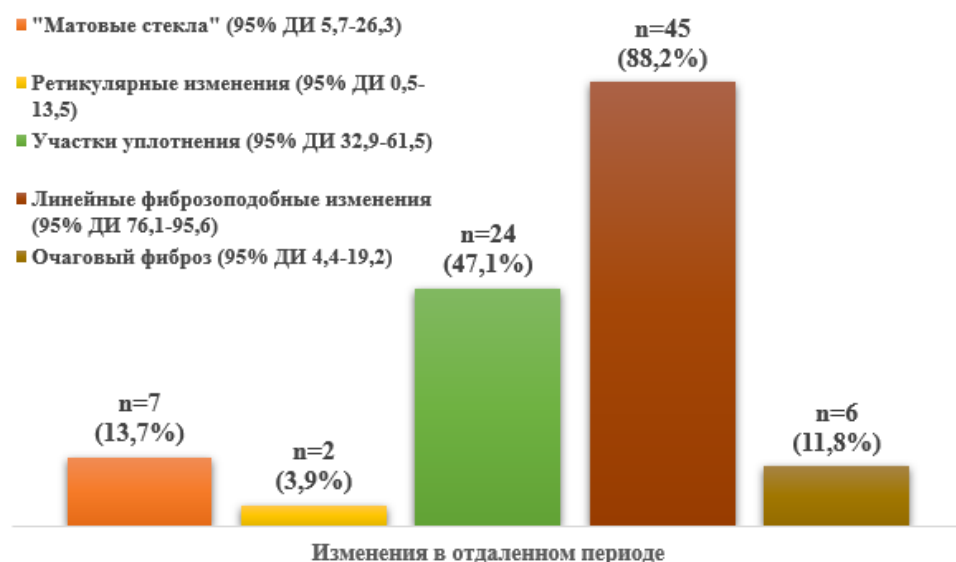


Рисунок 14 – Частота встречаемости различных паттернов у больных, обследованных через 7–12 месяцев после выписки (n=51)

В половине случаев паттерн присутствовал в комбинации с другими – 26 (52,0%, 95% ДИ: 37,4-66,3). Не выявлено значимых различий между волнами по частоте встречаемости

фиброзоподобных изменений в отдаленном периоде – данный паттерн выявлялся у 9 (75,0%) пациентов первой волны, 12 (92,3%) второй, 24 (92,3%) третьей волны ($p=0,266$).

Оценка одышки по шкале mMRC, качества жизни у пациентов, посетивших очные визиты, сопоставление с КТ-паттернами

У 42 (82,4%, 95% ДИ: 69,1-91,6) пациентов во время визита сохранялся хотя бы один симптом, который не отмечался до заболевания. Влияние сохраняющихся жалоб на качество жизни составило 5 (2–7) баллов. Наиболее часто пациенты оценивали влияние симптомов на качество жизни на 1 балл – 10 (19,6%, 95% ДИ: 9,8-33,1), 5 баллов – 15 (29,5%, 95% ДИ: 19,1-45,9) и 7 баллов – 8 (15,7%, 95% ДИ: 7,0-28,6). Обследованные не отмечали одышку выше 2 степени по шкале mMRC (рисунок 15). Пациенты, оценившие одышку на степень 1 и 2, не отмечали таких явлений до заболевания. Уровень SpO_2 на визите был более 95% у всех пациентов.

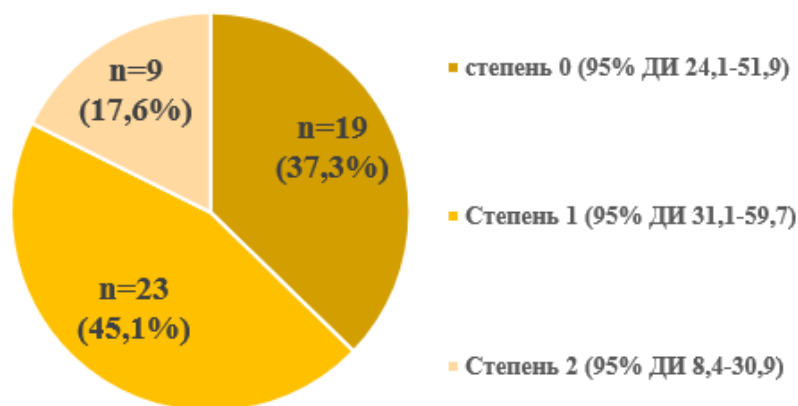


Рисунок 15 – Распределение степеней одышки среди исследуемых на момент опроса (n=51)

При дальнейшем анализе установлено, что у пациентов, которые отмечали одышку 1 и 2 степени, в 32 (100,0%) случаях выявлялись фиброзоподобные изменения, в то время как у пациентов со степенью 0 – только в 13 (68,4%) случаях, $p=0,002$, ОШ=31,296 (95% ДИ: 1,645-595,331). Для оценки влияния изменений на КТ на одышку было составлено 4 прогностических модели (таблица 3), которые дополнительно к КТ-паттернам включали клинические предикторы: пол, возраст, наличие ССЗ, коморбидности, выраженность ДН в стационаре (SpO_{2min}), выраженность мультивоспалительного синдрома (максимальное значение СРБ, прокальцитонина, D-димера) и развитие ТЭЛА во время госпитализации.

Таблица 3 – Результаты оценки производительности моделей

Модель	AUC	CA	F1-мера	Чувствительность	Специфичность
Дерево решений	0,64	0,61	0,71	0,78	0,32
Случайный лес	0,66	0,59	0,67	0,69	0,42
Логистическая регрессия	0,58	0,71	0,80	0,94	0,32
Градиентный бустинг	0,61	0,55	0,67	0,72	0,26

Наибольшую чувствительность продемонстрировала модель логистической регрессии (0,94), которая наилучшим образом выявляла случаи одышки выше нулевой степени по mMRC (рисунок 16).

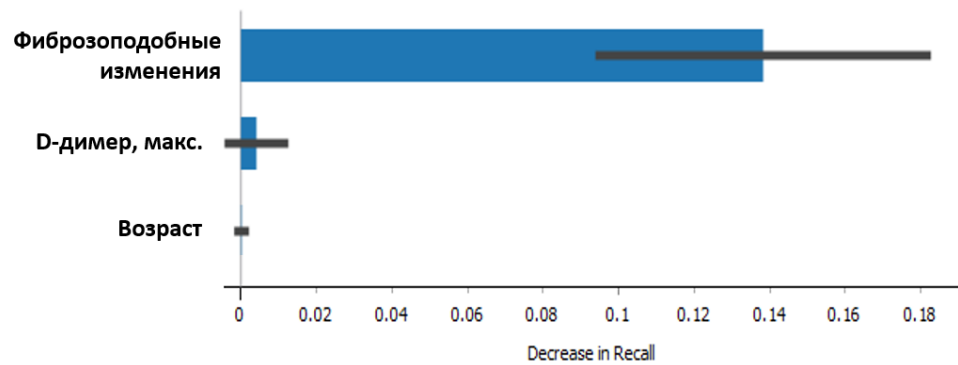
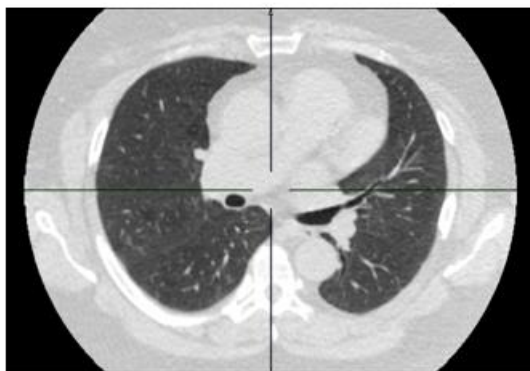
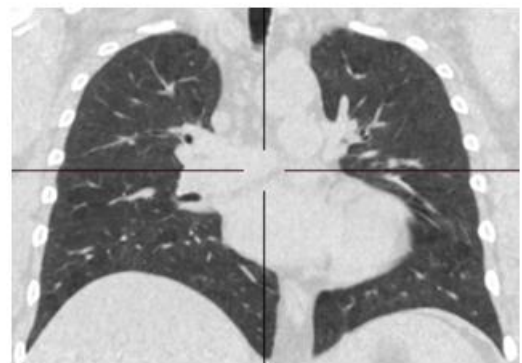


Рисунок 16 – Анализ важности предикторов в модели логистической регрессии

По результатам анализа важности предикторов на основе метрики recall и 100 случайных перестановок, наличие на КТ в отдаленном периоде фиброзоподобных изменений было единственным значимым предиктором для выявления одышки выше степени 0 и обуславливало падение чувствительности модели на $13,8 \pm 4,4\%$. Пример КТ-картины пациентки с нулевой степенью одышки представлен на рисунке 17, со второй – на рисунке 18.



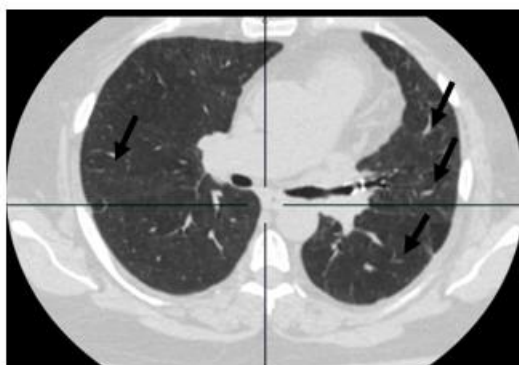
а



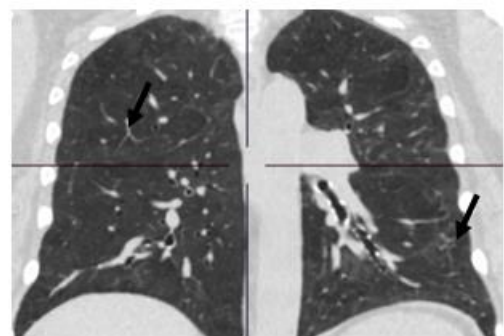
б

Рисунок 17 – Практически полное отсутствие патологических изменений у пациентки 59 лет с нулевой степенью одышки по mMRC спустя 378 дней после выписки из стационара.

Представлены аксиальная проекция (а), корональная реконструкция (б)



а



б

Рисунок 18 – Выраженные линейные фиброзоподобные изменения (стрелки) у пациентки 69 лет со степенью одышки 2 по mMRC спустя 362 дня после выписки из стационара. Также определяются участки очаговых фиброзоподобных изменений и участки центрилобулярной эмфиземы с обеих сторон. Представлены аксиальная проекция (а), корональная реконструкция (б)

Через 8 месяцев после визита при контрольном звонке большинство пациентов не отмечали уменьшения выраженности одышки (рисунок 19).

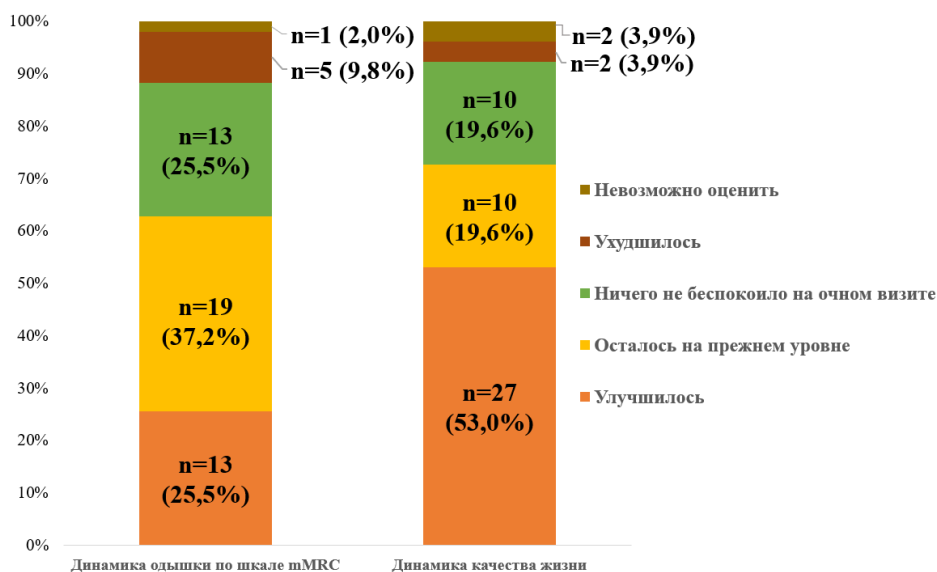


Рисунок 19 – Динамика состояния пациентов: контрольный звонок в сравнении с очным визитом (n=51)

В то же время более половины отмечало улучшение качества жизни по сравнению с визитом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция с критическим поражением легочной ткани – заболевание, сопровождающееся высокой смертностью (55,1% – 73,3% в различные периоды пандемии). Характеристика пациентов, которые составляют основную часть группы, – коморбидный пациент с минимум одним ССЗ, преимущественно пожилого и старческого возраста. Изменения на МСКТ ОГК в остром периоде сопровождаются значительным повышением провоспалительных маркеров крови, изменениями в лейкоцитарной формуле, что указывает на выраженный мультивоспалительный синдром, тромбоцитопению, а также отклонениями в коагулограмме (повышенные уровни D-димера и фибриногена), что свидетельствует о коагулопатии. В ряде случаев у пациентов развиваются гнойные, деструктивные осложнения и пневмоторакс, выявление которых возможно при выполнении МСКТ ОГК. Пациенты поступают в стационар на 5–10 суток от начала заболевания с явлениями дыхательной недостаточности, у большинства происходит дальнейшее прогрессирование в стационаре. Возраст, коморбидная патология, степень КТ-4, сатурация и СРБ при поступлении в данном исследовании влияли на исход госпитализации. Что касается дальнейшей динамики заболевания, прогностическое значение в отношении исхода, помимо возраста и коморбидности, имело наличие недавно перенесенного ОНМК, а также показатели прокальцитонина, СРБ, наличие тромбоцитопении, повышение лейкоцитов, развитие ТЭЛА. Стремительное прогрессирование заболевания до КТ-4 было ассоциировано с летальным исходом не только в общей группе больных, но и в подгруппе пациентов молодого и среднего возраста, наряду с повышением уровней лейкоцитов и прокальцитонина. Сопутствующая патология, тромбоцитопения и уровень СРБ в данной подгруппе теряла свою значимость.

Результаты сравнения трех волн характеризуются следующим образом: первая волна отражала начальный этап пандемии со всеми соответствующими сложностями. Во второй волне пациенты представляли более неблагоприятную группу: больше коморбидных больных, более старший возраст, более выраженная дыхательная недостаточность при поступлении в стационар. В третьей волне увеличилось количество пациентов с КТ-4, однако заболевание сопровождалось

более компенсированной ДН: больше пациентов обходилось низкопоточной и высокопоточной кислородной терапией, улучшилась выживаемость. Это, помимо особенностей нового дельта-штамма (B.1.617), вероятно связано с совершенствованием терапевтических алгоритмов, своевременной госпитализацией и оптимизацией респираторной поддержки. В тоже время, выжившие пациенты третьей волны через 6 месяцев после выписки чаще сообщали о жалобах, которые не отмечались до заболевания, по сравнению с пациентами второй волны.

После выписки из стационара частота летальных исходов в течение года составила 15,2%. Все случаи приходились на первые 6 месяцев и большинство на первые 45 суток после выписки. В 55,1% случаев предполагаемой причиной смерти служила коронавирусная инфекция и ее последствия. Помимо коморбидных больных более старшего возраста, в отдаленном периоде в группу риска вошли пациенты, которые на стационарный этап лечения поступали с КТ-4.

Отсутствие применения ИИЛ в остром периоде было связано с неблагоприятным прогнозом как в остром периоде, так и в отдаленном, однако дизайн данного исследования не позволяет автору оценить достоверность выявленных ассоциаций.

Выжившие через полгода после выписки более чем в 80,0% отмечали какие-либо жалобы, при этом большую часть (46,8%) беспокоила одышка в сочетании с другими симптомами, что демонстрирует тяжесть и стойкость постковидных явлений в данной группе. Несмотря на распространенность одышки (69,0%), пациенты исследуемой группы демонстрировали обширный реабилитационный потенциал, одышка у большинства (71,0%) не превышала 1 степени по mMRC. В то же время данный симптом стойко сохранялся более года после выписки. Пациенты, пролеченные в начале пандемии и опрошенные через 12 месяцев, отмечали одышку в 44,8% случаев, а постковидные явления – в 48,3%, что также указывает на длительность сохранения жалоб после выписки.

Практически у всех пациентов после перенесенного поражения легких степени КТ-4 присутствуют стойкие патологические изменения на МСКТ, которые сохраняются в течение многих месяцев, наиболее часто – фиброзоподобные изменения. В данном исследовании фиброзоподобные изменения были связаны с усилением одышки.

Вышесказанное подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования алгоритмов постгоспитального мониторинга постковидных явлений и возможное выделение пациентов, перенесших КТ-4, в отдельную группу амбулаторного наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Ассоциированное с COVID-19 поражение легких со степенью КТ-4 прогностически неблагоприятно во время острого периода: смертность в стационаре составила 66,2%. Факторы, ассоциированные с летальным исходом: возраст, наличие двух и более сопутствующих заболеваний, повышение уровня лейкоцитов, СРБ, прокальцитонина, наличие тромбоцитопении, развитие ТЭЛА и ОНМК, а также сокращение времени с появления первых симптомов до выявления поражения легких степени КТ-4 на МСКТ ОГК (скорость прогрессирования заболевания). У пациентов моложе 60 лет коморбидная патология, уровень СРБ, тромбоцитопения, ТЭЛА и ОНМК теряют свое значение при прогнозировании исхода.

2. Во все исследуемые временные периоды пандемии заболевание сопровождалось выраженным мультивоспалительным синдромом, коагулопатией, развитием ДН и ВТЭО. В ряде случаев с помощью рентгенологических методов выявлялись гнойные, деструктивные осложнения и пневмоторакс, частота развития которых не отличалась по волнам пандемии. Отличительные особенности первой и второй волн пандемии в большей степени связаны с популяционными факторами и подходами к лечению. Третья волна ассоциирована с повышенной частотой встречаемости КТ-4, но с более благоприятным прогнозом в стационаре: частота летальных исходов (55,1%) была ниже на 18,2% по сравнению с первой волной и на 16,9% по сравнению со второй волной. В то же время в группе третьей волны чаще наблюдались постковидные явления (89,8%) через 6 месяцев после выписки, чем в группе второй волны (75,9%).

3. Частота случаев смерти от всех причин в течение года после выписки – 15,2%, все они наступили в первые 6 месяцев после выписки. Факторы, ассоциированные с летальным исходом в течение полугода после выписки: возраст, наличие двух и более сопутствующих заболеваний, степень поражения легких КТ-4 при поступлении в стационар. Отсутствие ИИЛ в схеме терапии в остром периоде было ассоциировано с летальным исходом как в течение госпитализации, так и после выписки.

4. Через 6 месяцев после выписки о симптомах, которые не отмечались до заболевания, сообщали 86,5% пациентов. Наиболее распространенный и стойкий симптом – одышка, которая у большинства (46,8%) пациентов встречалась в сочетании с другими жалобами. Одышка у данной группы была связана с поражением легких и не зависела от иных факторов, при этом выраженность одышки через 6 месяцев после выписки у 71% пациентов не достигала степени 2 по mMRC. У 47,1% пациентов не было отмечено уменьшения одышки по прошествии более года после выписки.

5. Патологические изменения на КТ через 6–13 месяцев у пациентов, перенесших поражение легких степени КТ-4, наблюдались в 98% случаев. Наиболее частые изменения на КТ в отдаленном периоде – линейные фиброзоподобные изменения. Наличие их было ассоциировано с усилением одышки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Госпитализация пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, соответствующих «портрету» КТ-4 (более старший возраст, наличие двух и более сопутствующих заболеваний) должна осуществляться до проявления признаков ДН.

2. Госпитализация пациентов с быстрым прогрессированием заболевания рекомендуется даже при отсутствии иных факторов риска и до появления признаков ДН. При выявлении методом МСКТ ОГК поражения легких высокой вероятности COVID-19 в протоколе исследования целесообразно указывать время (в сутках) с появления первых симптомов.

3. Установление периода интенсивного наблюдения за перенесшими поражение легких степени КТ-4 в течение 45 суток после выписки. Рассмотреть возможность усиленного мониторинга состояния у более уязвимых групп: больные более старшего возраста, с наличием двух и более сопутствующих заболеваний, с выявленной степенью КТ-4 при поступлении в стационар. Выделение пациентов с КТ-4 в отдельную группу амбулаторного наблюдения.

4. Пациентам, перенесшим КТ-4 необходимо выполнение МСКТ через 6–12 месяцев после выписки. При выявлении на МСКТ фиброзоподобных изменений рекомендуется фиксировать их наличие в заключении по исследованию. Пациентам с фиброзоподобными изменениями целесообразно оценивать степень одышки по mMRC и рассматривать вопрос об исследовании функции легких.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Интерес представляет выявленное влияние скорости прогрессирования до КТ-4 на исход, что подчеркивает необходимость установления точных критериев "быстрого прогрессирования" и факторов, влияющих на этот показатель. Актуальным также является исследование влияния фиброзоподобных изменений после коронавирусной инфекции на клинический статус. Желательно включить большее число обследуемых, перенесших различные степени поражения легких, выполнение функциональных тестов и использование многофакторного анализа в дизайн исследования. С учетом результатов возможна разработка алгоритмов реабилитации пациентов, изучение роли антифиброзирующей терапии и иных мероприятий. Помимо сравнительного анализа первых волн пандемии, целесообразно провести углубленное исследование последующих волн (с учетом новых штаммов) как в контексте острого заболевания, так и отдаленных последствий. Также важной задачей является дальнейшее изучение ИИЛ в контексте

влияния на исход заболевания, разработка персонализированных алгоритмов к назначению препаратов данной группы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Комиссарова, К.В. Сравнение особенностей клинического течения, исходов, отдаленных последствий у пациентов, перенесших инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, с критической степенью поражения легочной ткани (КТ-3–4, КТ-4), в «первую» и «вторую» волны пандемии / К.В. Комиссарова, А.В. Годзенко, Д.А. Дорошенко [и др.] // Лечебное дело. – 2021. – № 4. – С. 90-95. – doi: 10.24412/2071-5315-2021-12397.
2. Комиссарова, К.В. Динамика КТ-картины у пациентов с критической степенью поражения легочной ткани, вызванной вирусом SARS-CoV-2 / К.В. Комиссарова, А.В. Годзенко, Ю.И. Румянцев [и др.] // REJR. – 2022. – № 12(2). – С. 13-20. – doi: 10.21569/2222-7415-2022-12-2-13-20.
3. Комиссарова, К.В. Отдаленные исходы у пациентов, перенесших COVID-19 с крайне тяжелым поражением легких (КТ-4) / К.В. Комиссарова, А.В. Годзенко, Д.А. Дорошенко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – № 26(10). – С. 55-61.
4. Комиссарова, К.В. Симптомы у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 с критической степенью поражения легочной ткани (КТ-4) / К.В. Комиссарова, А.В. Годзенко, Д.А. Дорошенко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2023. – № 26(11). – С. 69-77.
5. Комиссарова, К.В. Последствия со стороны легких у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легочной ткани свыше 75% (КТ-4) / К.В. Комиссарова, А.В. Годзенко, Д.А. Дорошенко [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2024. – № 9(1). – С. 45-52. – doi: 10.35401/2541-9897-2024-9-1-45-52.