

УДК 616.24-002-037-036.88:[616.98:578.834.1]

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-10>

Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне инфекции COVID-19

Д. П. Саливончик, Т. А. Курман

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Определить предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне инфекции COVID-19.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни умерших пациентов (контрольная группа, $n = 40$) за январь 2021 г. (сплошная выборка — 15.01.21–31.01.21) и выживших пациентов за тот же период ($n = 40$) с подтвержденным методом ПЦР диагнозом коронавирусной инфекции, находившихся на стационарном лечении в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» (ГУЗ «ГГКБ № 3») г. Гомеля. Этическим комитетом ГУЗ «ГГКБ № 3» не найдено нарушений, противоречащих этике и морали в проведении исследования. Лечение пациентов, оценка тяжести состояния осуществлялись согласно временным протоколам диагностики и лечения инфекции COVID-19, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь (МЗ РБ) (№ 1195 от 11.11.2020). Группа выживших пациентов была представлена 11 мужчинами и 29 женщинами против 24 мужчин и 16 женщин в контрольной группе ($p < 0,05$).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) все 80 пациентов имели признаки двусторонней вирусной пневмонии, характерные для COVID-19. При обработке и описании данных КТ использовалась полукваликативная шкала оценки объема зон инфильтрации и консолидации легких, рекомендованная временными протоколами. Суммарный объем поражения легких при инфекции COVID-19 («матовые стекла», «бульжная мостовая», «участки консолидации») составил $> 55\%$ в обеих группах, $p > 0,05$. КТ ОГК выполнялась на Somatom Emotio 6 (Siemens) со спиральным типом сканирования.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, сопутствующей коморбидной патологии: ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) и др., однако имели различия по полу (доля лиц мужского пола преобладала в группе умерших). Особенностью исследования явилась сплошная выборка среди умерших пациентов. Учитывая групповые различия по полу, в данном исследовании проведено дополнительное сравнение результатов по гендерному признаку.

Результаты. Течение инфекции COVID-19 на стационарном этапе характеризуется масштабной отрицательной клинической динамикой, лихорадкой, «взрывом» острофазовых показателей, тромбозом, дистресс-синдромом с падением сатурации, неблагоприятными исходами. Показатели, полученные при применении шкал NEWS-2, ШОКС-COVID (шкалы прогнозирования тяжести клинического течения коронавирусной инфекции) у тяжелых пациентов, хотя и свидетельствуют об утяжелении клинического состояния пациента, но достаточно поздно, когда среди клинических синдромов уже доминируют «цитокиновый шторм», мощное воспаление, тромбоз, значимое поражение легочной ткани, падение сатурации и эффективность лекарственной терапии значимо ограничена.

Заключение. По результатам исследования рекомендовано деление пациентов на группы умеренного и высокого риска неблагоприятного исхода на основании клинических, инструментальных, лабораторных данных в динамике. У пациентов с умеренным риском протокольная терапия в большинстве случаев достаточна для стабилизации общего состояния. У пациентов группы неблагоприятного исхода данная терапия не сдерживает рост поражения легочной ткани с отрицательной клинической, лабораторной динамикой, что требует принятия дополнительных решений, изменения доз лекарственной терапии для предупреждения фатальных исходов.

Ключевые слова: COVID-19, пандемия, коронавирусная инфекция, «цитокиновый шторм», антикоагулянтная терапия, острофазовые показатели, пневмония

Вклад авторов. Саливончик Д.П., Курман Т.А.: сбор материала, концепция и дизайн исследования, написание статьи, обсуждение данных, обзор публикаций по теме исследования, утверждение рукописи для публикации, проверка содержания, обзор литературы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Саливончик ДП, Курман ТА. Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне инфекции COVID-19. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(4):78–86. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-10>

Predictors of an unfavorable outcome in patients with severe pneumonia against the background of COVID-19 infection

Dimitry P. Salivonchyk, Tatyana A. Kurman

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Objective. To determine the predictors of an unfavorable outcome in patients with severe pneumonia against the background of COVID-19 infection.

Materials and methods. A retrospective analysis of the case histories of deceased patients (control group, n = 40) for January 2021 (a continuous sample — 15.01.21–31.01.21) and surviving patients for the same period (n = 40) with a confirmed PCR diagnosis of coronavirus infection, who were on inpatient treatment at the state healthcare institution “Gomel City Clinical Hospital No. 3” (SHI “GCCH №3”) in Gomel. The Ethical Committee of SHI “GCCH №3” found no violations contradicting ethics and morality in conducting the study. Treatment of patients, assessment of the severity of the condition were carried out according to modern protocols for the diagnosis and treatment of COVID-19 infection, approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus (No. 1195 of 11.11.2020). The group of surviving patients was represented by 11 men and 29 women versus 24 men and 16 women in the control group (p < 0.05).

According to computed tomography of chest organs (CT CO), all 80 patients had signs of bilateral viral pneumonia characteristic of COVID-19. When processing and describing CT data, a semi-quantitative scale was used to estimate the volume of infiltration and consolidation zones of the lungs, recommended by temporary protocols. The total volume of lung damage in COVID-19 infection (“frosted glasses”, “cobblestone pavement”, “consolidation sites”) was > 55% in both groups, p > 0.05. CT CO was performed on Somatom Emotion 6 (Siemens) with a spiral type of scanning.

Patients of both groups were comparable in age, concomitant comorbid pathology: coronary heart disease (CHD), arterial hypertension (AH), diabetes mellitus (DM), etc., however, they had differences in gender (the proportion of males prevailed in the group of deceased). A feature of the study was a solid sample among deceased patients. Taking into account the group differences by gender, in this study, an additional comparison of the results by gender was carried out.

Results. The course of COVID-19 infection at the stationary stage is characterized by large-scale negative clinical dynamics, fever, “explosion” of acute phase indicators, thrombosis, distress syndrome with a drop in saturation and unfavorable outcomes. The indicators obtained using the NEWS-2, SHOCK-COVID scales (scales for predicting the severity of the clinical course of coronavirus infection) in severe patients, although they indicate a worsening of the patient’s clinical condition, but rather late, when the “cytokine storm”, powerful inflammation, thrombosis, significant damage to lung tissue already dominate among clinical syndromes, the decrease in saturation and the effectiveness of drug therapy is significantly limited.

Conclusion. According to the results of the study, it is recommended to divide patients into groups of moderate and high risk of adverse outcome based on clinical, instrumental, laboratory data in dynamics. In patients with moderate risk, protocol therapy in most cases is sufficient to stabilize the general condition. In patients with an unfavorable outcome, this therapy does not restrain the growth of lung tissue damage with negative clinical, laboratory dynamics, which requires additional decisions, changes in the doses of drug therapy to prevent fatal outcomes.

Keywords: COVID-19, pandemic, coronavirus infection, “cytokine storm”, anticoagulant therapy, acute phase indicators, pneumonia

Author contributions. Salivonchyk D.P, Kurman T.A: collection of material, study concept and design, article writing, discussion of data, review of publications on the topic of the study, approval of the manuscript for publication, content validation, literature review.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

For citation: Salivonchyk DP, Kurman TA. Predictors of an unfavorable outcome in patients with severe pneumonia against the background of COVID-19 infection. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):78–86. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-10>

Введение

Пандемия COVID-19 уносит миллионы жизней и продолжает распространяться по всей планете. Протокольная терапия данного заболевания имеет временные рекомендации ввиду постоянной изменчивости, мутации вируса, индивидуального ответа пациента, различного риска

исходов у коморбидных пациентов [1]. Имеющиеся шкалы определения риска неблагоприятного исхода больше основываются на балльной оценке течения патологического процесса (NEWS-2, ШОК-СOVID), часто при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) имеют предсказывающую ценность неблагоприятного

исхода, но не предполагают изменения терапии пациентов. Очевидно, что протокольная терапия не решает всех проблем у госпитализированных пациентов с 50-процентным и более распространенным поражением легких, госпитализированных в различные сроки от начала заболевания, что требует оценки дополнительных клинических, лабораторных и инструментальных параметров для выделения групп высокого риска неблагоприятного исхода по сравнению с умеренным риском у пациентов, получающих протокольную терапию и оставшихся в живых [3, 5].

Цель исследования

Определить предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелой пневмонией на фоне инфекции COVID-19.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни умерших (контрольная группа, $n = 40$) за январь 2021 г. (сплошная выборка 15.01.21–31.01.21) и выживших пациентов за тот же период ($n = 40$) с подтвержденным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) диагнозом коронавирусной инфекции, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «ГГКБ № 3» г. Гомеля. Этическим комитетом ГУЗ «ГГКБ № 3» не найдено нарушений, противоречащих этике и морали в проведении исследования. Лечение пациентов, оценка тяжести состояния осуществлялись

согласно временным протоколам диагностики и лечения инфекции COVID-19, утвержденным МЗ РБ (№1195 от 11.11.2020). Группа выживших пациентов была представлена 11 мужчинами и 29 женщинами против 24 мужчин и 16 женщин в контрольной группе ($p < 0,05$). С целью оценки точности предсказания модели неблагоприятного исхода среди изученных параметров использовался ROC-анализ.

По данным КТ все 80 пациентов имели признаки двухсторонней вирусной пневмонии, характерные для COVID-19. При обработке и описании данных КТ использовалась полуколичественная шкала оценки объема зон инфильтрации и консолидации легких, рекомендованная временными протоколами. Суммарный объем поражения легких при инфекции COVID-19 («матовые стекла», «бульжная мостовая», «участки консолидации») составил 55 % в обеих группах, $p > 0,05$. Компьютерная томография выполнялась на Somatom Emotio 6 (Siemens) со спиральным типом сканирования.

Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана 25 %, 75 % процентиля). Количественные данные между группами сравнивались с использованием критерия Манна – Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$. Оцениваемые параметры в обеих группах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с инфекцией COVID-19

Table 1. Clinical characteristics of patients with COVID-19 infection

Общие характеристики	Основная группа, $n = 40$	Контрольная группа, $n = 40$	Уровень достоверности
Возраст, лет, медиана [25 %; 75 %]	66,5 [63,0; 70,0]	66,0 [61,0; 73,7]	0,813
Мужчины, n (%)	24 (60,0 %)	11 (25,7 %)	0,004
Коморбидность, медиана [25 %; 75 %]	4,0 [4,0; 5,2]	5,0 [4,0; 6,7]	0,035
День заболевания при поступлении, медиана [25 %; 75 %]	4,0 [3,0; 5,0]	5,0 [4,0; 6,0]	0,002
Количество дней лихорадки до госпитализации и в стационаре, медиана [25 %; 75 %]	4,0 [3,0; 5,0]	5,5 [4,0; 7,0]	0,004
Наличие лихорадки накануне ухудшения степени тяжести состояния, n (%)	22 (55,0 %)	40 (100,0 %)	0,0001
Клинические характеристики			
Температура тела при поступлении, °C, медиана [25 %; 75 %]	37,4 [36,8; 38,0]	37,3 [36,7; 37,9]	0,315
ЧДД в 1 мин, $M \pm \sigma$	19,9 \pm 1,9	25,5 \pm 1,7	0,0001
SpO ₂ кислород, $M \pm \sigma$	91,7 \pm 1,7	82,2 \pm 5,1	0,0001
Любая кислородная поддержка, n (%)	27 (67,5 %)	40 (100,0)	0,0001
Биохимические характеристики			
СРБ при поступлении, мг/дл, $M \pm \sigma$	74,9 \pm 68,2	105,7 \pm 86,5	0,081
СРБ при ухудшении состояния, мг/дл, $M \pm \sigma$	49,1 \pm 7,48	154,7 \pm 100,7	0,0001

Окончание таблицы 1
End of Table 1

Общие характеристики	Основная группа, n = 40	Контрольная группа, n = 40	Уровень достоверности
D-димер при поступлении, мкг/мл, M±σ	691,8±810,5	2251, 1±281,3	0,002
D-димер при ухудшении состояния, мкг/мл, M±σ	924,1±183,0	4014,5±847,1	0,0001
Лейкоциты при поступлении, 10 ⁹ /л, M±σ	7,3±3,7	8,4±4,5	0,246
Лейкоциты при ухудшении состояния, 10 ⁹ /л, M±σ	11,7±5,5	18,1±10,7	0,002
Лимфоциты при поступлении, %, M±σ	19,3±11,5	16,8±12,5	0,362
Лимфоциты при ухудшении состояния, %, M±σ	18,7±11,9	7,63±9,2	0,0001
Нейтрофилы / лимфоциты, индекс при поступлении, M±σ	6,0±5,1	9,4±11,4	0,094
Нейтрофилы / лимфоциты, индекс при ухудшении состояния, M±σ	5,6±3,7	26,2±27,7	0,0001
ИЛ-6 при поступлении, Пг/мл, M±σ	44,7±4,92	44,5±43,3	0,897
ИЛ-6 при ухудшении состояния, Пг/мл, M±σ	35,2±55,9	413,6±355,3	0,0001
ЛДГ при поступлении, Ед/л, M±σ	789,2±330,9	832,5±359,6	0,302
ЛДГ при ухудшении состояния, Ед/л, M±σ	954,1±507,6	1418,2±834,2	0,001
Ферритин, Ед/л, M±σ	739±703	1157±1053	0,006
Поражение легких			
3–4-я стадия по КТ, медиана [25 %; 75 %]	2 [2,0; 3,0]	3 [3,0; 4,0]	0,001

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, сопутствующей коморбидной патологии (ИБС, АГ, СД), однако имели различия по полу (целью исследования была сплошная выборка среди умерших пациентов) [2]. Учитывая групповые различия по полу, в данном исследовании проведено дополнительное сравнение результатов по гендерному признаку.

Результаты и обсуждение

Идея исследования заключалась в сравнительном анализе наиболее меняющихся параметров при наличии COVID-ассоциированной пневмонии. Выжившие и умершие пациенты находились на протокольной терапии, поэтому выделение группы неблагоприятного исхода крайне важно как первого этапа в понимании необходимости усиления (изменения) существующей терапии у вновь поступающих пациентов с такими же предикторами на уровне медицинских консилиумов с целью спасения их жизни [3].

Среди умерших пациентов отмечена более высокая коморбидность (медиана — 5 заболеваний против 4 среди выживших, $p = 0,035$), большее количество дней лихорадки (медиана — 5,5 дня против 4 дней среди выживших, $p = 0,004$), наличие лихорадки накануне резкого ухудшения общего состояния (100 % у умерших против 55 % среди выживших, $p = 0,0001$).

Существующие шкалы оценки клинического состояния пациентов (NEWS-2, ШОКС-COVID) позволяют подтвердить ухудшение в течении заболевания, показать корреляцию состояния пациента с имеющимся иммунным и неиммунным воспалением, оценить вероятность последующего тромбоза. Наиболее важным инструментом было бы получение ранних предикторов неблагоприятного исхода в первые дни госпитализации [4].

Русскоязычная шкала оценки тяжести клинического течения коронавирусной инфекции ШОКС-COVID основана на оценке частоты дыхания, данных лихорадки, сатурации, данных С-реактивного белка (СРБ), D-димеров, процента поражения легких.

Полученные нами данные (таблица 1) коррелируют с вышеуказанными. Так, среди пациентов, впоследствии погибших, отмечены более высокая частота дыхания (25,5 против 19,9 среди выживших, $p = 0,001$), более низкая сатурация (82,2 против 91,7, $p = 0,0001$), более высокие уровни СРБ (154,7 против 49,1, $p = 0,0001$) и D-димера (4014,5 против 924,1, $p = 0,0001$). Данные D-димеров, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о недостаточной антикоагуляции, требующей глубокого анализа [5, 6]. По данным мировых исследований, изменение антикоагулянтной терапии с профилактической дозы на лечебную у реанимационных пациентов

не влияло на прогноз. Возможно, начало антикоагулянтной терапии в лечебных дозах необходимо в первые сутки при поступлении в стационар при выделении пациента в группу неблагоприятного прогноза с препаратами, снижающими реплика-

цию вируса и предупреждающими «цитокиновый шторм». Учитывая гендерные различия, нами дополнительно оценены изучаемые параметры среди мужчин в обеих группах (таблица 2).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов мужского пола с инфекцией COVID-19
Table 2. Clinical characteristics of male patients with COVID-19 infection

Общие характеристики	Основная группа, n = 40	Контрольная группа, n = 40	Уровень достоверности
Возраст, лет, М±σ	67,2±8,0	70,6±12,2	0,345
Клинические характеристики			
ЧДД в 1 мин, М±σ	20,3±2,3	25,5±1,79	0,0001
SpO ₂ кислород, М±σ	91,2±1,79	81,7±5,71	0,0001
Биохимические характеристики			
СРБ при ухудшении состояния, мг/дл, М±σ	47,3±7,36	163,4±100,4	0,001
D-димер при ухудшении состояния, мкг/мл, М±σ	926,2±133,7	4697,1±4385,9	0,003
3–4-я стадия по КТ, медиана [25 %; 75 %]	2 [2,0; 3,0]	3 [3,0; 4,0]	0,001

Как видно из данных, приведенных в таблице 2, только возрастные характеристики среди мужского пола в обеих группах не имели достоверности различий ($p = 0,345$). По частоте дыхания среди впоследствии умерших пациентов отмечены достоверно более высокие показатели ($25,5 \pm 1,79$ против $20,3 \pm 2,3$ /мин, $p = 0,0001$), сатурация была значимо ниже ($81,7 \pm 5,71$ против $91,2 \pm 1,79$ среди выживших, $p = 0,0001$), выше показатели воспаления ($163,4 \pm 100,4$ против $47,3 \pm 7,36$ мг/дл, $p = 0,003$) и тромбоза ($4697,1 \pm 4385,9$ против $926,2 \pm 133,7$, $p = 0,001$). В целом, полученные данные полностью соотносятся с данными без деления на гендерные особенности, что позволяет в дальнейшем делать выводы без деления на подгруппы.

При дальнейшем анализе нами получены дополнительные результаты, указывающие на ухудшение течения заболевания. Таковыми оказались наличие коморбидности (среди впоследствии умерших данный показатель составил 5,0 против 4,0 в группе выживших, $p = 0,035$), лейкоцитоз (среди умерших — $18,1 \pm 10,7$ против $11,7 \pm 5,5 \times 10^9$, $p = 0,002$; при сопоставимых результатах во время поступления пациентов в стационар — $p = 0,246$), лимфопения ($7,63 \pm 9,2$ % среди умерших против $18,7 \pm 11,9$ % среди выживших, $p = 0,0001$; показатель также не различался при госпитализации пациентов обеих групп в стационар — $p = 0,362$). Особенно ценным оказался анализ соотношения количества нейтрофилов к

лимфоцитам в первые 3 суток госпитализации (чаще на 5-е сутки заболевания). Нормальное соотношение индекса нейтрофилы/лимфоциты (иН/Л) находится в пределах от 2 до 3. При госпитализации данный показатель не имел достоверности различий, но тенденция его быстрого роста (прежде всего за счет падения абсолютного уровня лимфоцитов) отмечалась среди пациентов, впоследствии погибших (от $9,4 \pm 11,4$ до $26,2 \pm 27,7$), по сравнению с выжившими (от $6,0 \pm 5,1$ до $5,6 \pm 3,7$; от $p = 0,094$ до $p = 0,0001$). Причем эти изменения нарастали к третьим суткам госпитализации и могут являться самостоятельным предсказывающим маркером ухудшения клинического состояния пациента, которое случится через 3–8 суток от регистрации высокого уровня данного показателя в крови [7, 8].

Оценка уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6) также имеет важное значение в прогнозировании клинического течения заболевания при наличии ковид-ассоциированной пневмонии [9]. При отсутствии достоверности различий при поступлении ($44,5 \pm 43,4$ пг/мл среди впоследствии умерших против $44,7 \pm 4,92$ пг/мл среди выживших, $p = 0,897$) отмечен стремительный рост данного показателя при повторных анализах через 5–7 дней (до $413,6 \pm 355,3$ среди группы умерших против $35,2 \pm 55,9$ среди выживших, $p = 0,0001$). Рост данного показателя происходил ближе к 10–12-м суткам от начала заболевания. Если учитывать госпитализацию на 5-е сутки, то у ле-

чащего врача появлялось «окно» в 5–7 суток для принятия упреждающих мероприятий, позволяющих стабилизировать клиническое состояние пациента.

Достаточно важным, новым прогностически неблагоприятным маркером, явился рост лактатдегидрогеназы (ЛДГ), позволяющий выделять пациентов в группу высокого риска неблагоприятного прогноза. Так, при сопоставимости уровня ЛДГ в крови при госпитализации пациента в стационар ($832,5 \pm 359,6$ Ед/л в группе впоследствии умерших против $789,2 \pm 330,9$ среди выживших, $p = 0,302$) уровень ЛДГ повысился до $1418,2 \pm 834,2$ Ед/л против $954,1 \pm 507,6$ Ед/л, $p = 0,001$. Уровень ферритина имел достоверность различий, но прогностического значения для принятия клинических решений в нашем исследовании не имел (1157 ± 1053 Ед/л среди умерших против 739 ± 703 Ед/л).

Госпитализация пациентов с ковид-ассоциированной пневмонией в стационар чаще всего осуществлялась на 5-е сутки заболевания. Репликация вируса еще продолжалась, лихорадка у более тяжелых пациентов сохранялась, не глядя на проведение протокольной терапии. Антикоагулянтная терапия в профилактических дозах у пациентов с ухудшением клинического состояния не позволяла упреждать развитие тяжелых осложнений, о чем свидетельствует неуклонный рост D-димера и наличие выраженных тромбозов на последующих аутопсиях [10, 11]. Увеличение зоны поражения легочной ткани, падение сатурации ниже 92 %, уменьшение поглощаемого кислорода, увеличение уровня ЛДГ свидетельствуют о прогрессировании заболевания и слабости собственного иммунного ответа. Ухудшение общего состояния в течение последующих 5–7 суток отмечалось с увеличением уровня ИЛ-6, D-димеров, нарастанием ИН/Л, падением абсолютного уровня лимфоцитов переводили пациента на новый уровень «неответа», перевод в отделение реанимации на ИВЛ сопровождался более чем 60-процентной летальностью. Чем тяжелее становилось клиническое состояние пациента, тем отмечалась больше зона поражения, выраженнее декомпенсация деятельности большинства систем, меньше эффективность лекарственной терапии, слабее иммунная защита [12].

Проведенные нами ранее исследования свидетельствовали о высокой эффективности тоцилизумаба при лечении в отделении с респираторной поддержкой против крайне низкой его эффективности при нахождении пациента в отделении реанимации, особенно на ИВЛ [13].

Крайне важным промежуточным выводом является понимание важности необходимости выявления параметров неблагоприятного исхода

от дня госпитализации до первых 3–5 суток терапии (наличие терапевтического «окна») с целью проведения новых исследований. Протокольная терапия не в полной мере учитывает объем поражения легких, степень иммунного ответа, продолжительность лихорадки, наличие индивидуальной коморбидности, уровень сатурации, СРБ, D-димера, ИЛ-6, лактата (ЛДГ), вес пациента, генетические особенности, работу цитохромов печени, лекарственное взаимодействие, скорость клубочковой фильтрации и многое другое, что требует, как минимум, определения группы умеренного риска неблагоприятного исхода (все поступившие в стационар с пневмонией) и выделение в течение 1–3-х суток среди них группы высокого риска неблагоприятного исхода с возможностью ранней коррекции консилиумами антивирусной (ремдесивир), антикоагулянтной терапии, назначения блокаторов иммунного воспаления (гормоны, тоцилизумаб, блокаторы янус-киназ), корректоров энергетического статуса клетки (органа), уменьшения уровня лактата (тиотриазолин), кислородотерапии. Достаточно спорным представляется применение гидроксихлорохина, антибиотиков, других противовирусных средств ввиду роста побочных эффектов препаратов и развития угрожающих желудочковых аритмий [14].

Проведение дальнейших исследований (ROC-анализа) позволило получить дополнительно к шкале ШОКС-КОВИД параметры, не столько указывающие на утяжеление клинического состояния пациента, сколько выделяющие в группу неблагоприятного исхода пациентов, у которых еще сохранена сатурация, умеренная физическая активность и собственная иммунная защита.

Итогом данного исследования явилась стратификация риска неблагоприятного исхода: по шкале ШОКС-COVID (> 10 баллов), кислородозависимости ($SpO_2 < 92\%$), уровню индекса отношений нейтрофилов к лимфоцитам ($ИН/Л > 6,7$), абсолютному уровню лимфоцитов ($< 0,8 \times 10^9$), уровню СРБ ($> 53,7$ мг/дл), уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ > 800 Ед/л), индексу коморбидности (> 3), длительности лихорадки (> 5 дней), данным компьютерной томографии (КТ — 2–4-я степень поражения), уровню ИЛ-6 (> 40 нг/мл), уровню D-димера (> 1000 нг/мл), после чего пациенты делились на группы с высоким (КТ — 2 и выше плюс превышение указанного в скобках > 3 критериев) и умеренным риском неблагоприятного исхода с целью проведения более ранней упреждающей ухудшение общего состояния терапии.

С нашей точки зрения, необходимы исследования, как минимум, по трем позициям, учитывая

наличие васкулита с тромбозом (по многочисленным отечественным и мировым литературным данным) на фоне ослабленной иммунной защиты и выраженного закисления клетки (по уровню ЛДГ), изучение лечебных доз антикоагулянтной, гормональной терапии и использование метаболических протекторов у пациентов, отнесенных к высокому риску неблагоприятного прогноза [1–15].

Заключение

1. Течение инфекции COVID-19 на стационарном этапе лечения характеризуется масштабной отрицательной клинической динамикой, лихорадкой, «взрывом» острофазовых показателей, тромбозом, дистресс-синдромом с падением сатурации, неблагоприятными исходами. У умерших впоследствии пациентов отмечались достоверно худшие результаты по всем параметрам: по частоте дыхания ($25,5 \pm 1,79$ против $20,3 \pm 2,3$ /мин, $p = 0,0001$), сатурации ($81,7 \pm 5,71$ против $91,2 \pm 1,79$ среди выживших, $p = 0,0001$), параметрам воспаления ($163,4 \pm 100,4$ против $47,3 \pm 7,36$ мг/дл, $p = 0,003$) и тромбоза ($4697,1 \pm 4385,9$ против $926,2 \pm 133,7$, $p = 0,001$), наличию коморбидности ($5,0$ против $4,0$ в группе выживших, $p = 0,035$), лейкоцитозу ($18,1 \pm 10,7$ против $11,7 \pm 5,5 \times 10^9$, $p = 0,002$), лимфопении ($7,63 \pm 9,2$ % против $18,7 \pm 11,9$ % среди выживших, $p = 0,0001$), ИН/Л (от $9,4 \pm 11,4$ до $26,2 \pm 27,7$ по сравнению с выжившими (от $6,0 \pm 5,1$ до $5,6 \pm 3,7$), от $p = 0,094$ до $p = 0,0001$), уровню ИЛ-6 (до $413,6 \pm 355,3$ против $35,2 \pm 55,9$ среди выживших, $p = 0,0001$), уровню ЛДГ ($1418,2 \pm 834,2$ Ед/л против $954,1 \pm 507,6$ Ед/л, $p = 0,001$).

2. Показатели, полученные при применении шкал NEWS-2, ШОКС-COVID (шкалы прогнози-

рования тяжести клинического течения коронавирусной инфекции) у тяжелых пациентов, хотя и свидетельствуют об утяжелении клинического состояния пациента, но достаточно поздно, когда среди клинических синдромов уже доминируют «цитокиновый взрыв», мощное воспаление, тромбоз, значимое поражение легочной ткани, падение сатурации и эффективность лекарственной терапии значимо ограничена.

3. По результатам исследования рекомендовано деление пациентов на группы умеренного и высокого риска неблагоприятного исхода на основании клинических, лабораторных, инструментальных данных в динамике. У пациентов с умеренным риском протокольная терапия в большинстве случаев достаточна для стабилизации общего состояния. У пациентов группы неблагоприятного исхода данная терапия не сдерживает рост поражения легочной ткани с отрицательной клинической, лабораторной динамикой, что требует принятия дополнительных решений, изменения доз лекарственной терапии для предупреждения фатальных исходов.

4. Необходимы новые клинические исследования по полученным предикторам неблагоприятного исхода: по шкале ШОКС-COVID (> 10 баллов), кислородозависимости ($SpO_2 < 92$ %), уровню индекса отношений нейтрофилов к лимфоцитам (ИН/Л $> 6,7$), абсолютному уровню лимфоцитов ($< 0,8 \times 10^9$), уровню СРБ ($> 53,7$ мг/дл), уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ > 800 Ед/л), индексу коморбидности (> 3), длительности лихорадки (> 5 дней), данным компьютерной томографии (КТ — 2–4-я степень поражения), уровню ИЛ-6 (> 40 нг/мл), уровню D-димера (> 1000 нг/мл).

Список литературы / References

1. Саливончик Д.П., Худяков И.А., Меньшакова М.Н., Кравцова Н.В., Саливончик С.Д., Лукашенко Е.Г., и др. Терапия и госпитальная летальность пациентов с COVID-19: метаболическая эффективность тиотриазолина. *Медицинские новости*. 2022;(4):67-71.

Salivonchik DP, Salivonchik DP, Khudyakov IA, Menshakova MN, Kravtsova NV, Salivonchik SD, Lukashenko EG, et al. Therapy and hospital mortality of patients with COVID-19: metabolic efficacy of thiotriazoline. *Medical news*. 2022;(4):67-71. (In Russ.).

2. Фоминых Ю.А., Осинцева Я.Е. Течение и исход инфекции COVID-19 у пациентов, находящихся на стационарном лечении, с учетом метаболических факторов риска. *Университетский терапевтический вестник*. 2022;(4):115-115.

Fominykh YuA, Osintseva YaE. The course and outcome of COVID-19 infection in inpatient patients, taking into account metabolic risk factors. *University Therapeutic Bulletin*. 2022;(4):115-115. (In Russ.).

3. Саливончик Д. П. Саливончик, Е. И., Саливончик, С. Д., Борндарева, К. О., Степанец, Е. А. Первая линия обороны при COVID-19: антикоагулянты. *Коронавирусная инфекция*

2021: фундаментальные, клинические и эпидемиологические аспекты: сборник научных материалов по итогам заседаний Республиканской Межведомственной рабочей группы по преодолению COVID-19. *Беларуская навука*. Минск; 2021:138-147.

Salivonchik DP, Salivonchik EI, Salivonchik SD, Borndareva KO, Stepanets EA. The first line of defense for COVID-19: anticoagulants. *Coronavirus infection 2021: fundamental, clinical and epidemiological aspects: a collection of scientific materials based on the results of meetings of the Republican Interdepartmental Working Group on Overcoming COVID-19. Belarusian navuka*. Minsk; 2021:138-147.

4. Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС–КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35-41. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1439>

Mareev VYu, Begrambekova YuL, Mareev YuV. How to assess the results of treatment of patients with a new coronavirus infection (COVID-19). *Clinical Status Scale (SCS-COVID). Cardiology*. 2020;60 (11):35-41. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.11.n1439>

5. Саливончик Д.П., Стома И.О., Доценко Э.А., Куденчук Н.Н., Саливончик Е.И., Худяков И.А., и др. COVID-19: эффективность и безопасность антикоагулянтной, глюкокортикоидной и метаболической терапии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022.;11(1):47-56.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-47-56>

Salivonchik DP, Stoma IO, Dotsenko EA, Kudenchuk NN, Salivonchik EI, Khudyakov IA, et al. COVID-19: The efficacy and safety of anticoagulant, glucocorticosteroid therapy and metabolic. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2022;11(1):47-56. (In Russ.).

6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Министерство здравоохранения РФ. Версия 6 (28.04.2020). [дата обращения: 14.05.2020]. Режим доступа: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020D09CR_COVID-19_v6.pdf

Temporary guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection (COVID-19)". Ministry of Health of the Russian Federation. Version 6. 28.04.2020. [access date: 14.05.2020]. Available from: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/116/original/28042020D09CR_COVID-19_v6.pdf (In Russ.).

7. Саливончик Д.П. COVID-19: пошаговые стратегии лечения. *Проблемы здоровья и экологии*. 2021;18(2):155-162. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-22>

Salivonchik DP. COVID-19: step-by-step treatment strategies. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):155-162. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-22>

8. Саливончик Д.П., Саливончик Е.И. Энергетический коллапс при COVID-19: новые маркеры диагностики, аспекты лечения. *Журнал кардиореспираторных исследований*. 2021; 2(2): 68-76.

Salivonchik DP, Salivonchik EI. Energy collapse in COVID-19: new diagnostic markers, treatment aspects. *Journal of Cardiorespiratory Research*. 2021; 2(2): 68-76 (In Russ.).

9. Lillcrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:786-787.

DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14781>

10. Сафиуллина С.И., Литвинов Р.И. Рекомендации по профилактике и коррекции тромботических осложнений при COVID-19. *Казанский мед. журнал*. 2020;101(4):485-488.

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-485>

Safullina SI, Litvinov RI. Recommendations for the prevention and correction of thrombotic complications in COVID-19. *Kazan medical journal*. 2020;101(4):485-488. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-485>

11. Кузнецов М.Р. Решетов И.В., Папышева О.В., Орлов Б.Б., Сорокина И.В., Яснопольская Н.В. Основные направле-

ния антикоагулянтной терапии при COVID-19. *Лечебное дело*. 2020;(2):66-72.

DOI: <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2020-12213>

Kuznetsov MR, Reshetov IV., Papysheva OV., Orlov BB., Sorokina IV., Yasnopolskaya NV. The main directions of anticoagulant therapy in COVID-19 *Medical business*. 2020;(2): 66-72. (In Russ.).

12. Саливончик Д.П., Стома И.О., Доценко Э.А., Куденчук Н.Н., Саливончик Е.И., Худяков И.А., Меньшакова М.Н., Малащенко Е.И. COVID-19: эффективность и безопасность антикоагулянтной, глюкокортикоидной и метаболической терапии. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2022;11(1):47-56.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-47-56>

Salivonchik DP, Stoma IO, Dotsenko EA, Kudenchuk NN, Salivonchik EI, Khudyakov IA, Menshakova MN, Malashchenko EI. COVID-19: efficacy and safety of anticoagulant, glucocorticoid and metabolic therapy. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2022;11(1):47-56. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-47-56>

13. Саливончик Д.П., Саливончик Е.И. Энергетический коллапс при COVID-19: диагностика и лечение. *Рецепт*. 2020;(5):680-693.

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.23.5.004>

Salivonchik D, Salivonchik E. Energy collapse in COVID-19: Diagnostics and treatment. *Recipe*. 2020;(5):680-693. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.23.5.004>

14. Мареев В.Ю., Орлова Я.А., Павликова Е.П., Аюпян Ж.А., Мацкеплишвили С.Т., Плисюк А.Г., и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: колхицин против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология*. 2020;60(9):4-21.

DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338>

Mareev V.Yu., Orlova Y.A., Pavlikova E.P., Akopyan Z.A., Matskeplishvili S.T., Plisyk A.G., et al. Proactive anti-inflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of novel coronavirus infection (COVID-19). Case Series and Study Design: COLchicine versus ruxolitinib and secukinumab in open prospective randomized trial (COLORIT). *Kardiologia*. 2020;60(9):4-21.

DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338> (in Russ.).

15. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 94:91-95.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>

Информация об авторах / Information about the authors

Саливончик Дмитрий Павлович, д.м.н, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсом функциональной диагностики, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-2166>

e-mail: baro1@rambler.ru

Курман Татьяна Анатольевна, ассистент кафедры внутренних болезней № 1 с курсами эндокринологии и гематологии, УО «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7308-0828>

e-mail: tatijanakurman@gmail.com

Dimitry P. Salivonchik, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No. 3 with a Course of Functional Diagnostics, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-2166>

e-mail: baro1@rambler.ru

Tatyana A. Kurman, Assistant Lecturer of the Department of Internal Diseases No. 1 with Courses of Endocrinology and Hematology, Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7308-0828>

e-mail: tatijanakurman@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Курман Татьяна Анатольевна
e-mail: tatjanakurman@gmail.com

Tatyana A. Kurman
e-mail: tatjanakurman@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 05.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 02.11.2023

Принята к публикации / Revised 27.11.2023