

Бойцов С. А., Погосова Н. В., Палеев Ф. Н., Ежов М. В., Комаров А. Л., Певзнер Д. В., Груздев К. А., Барина И. В., Суворов А. Ю., Алексеева И. А., Милько О. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ИСХОДАМИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

<i>Цель</i>	Оценить клиническую картину и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с COVID-19.
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены все пациенты, госпитализированные в COVID-центр Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России с 1 по 31 мая 2020 г. Изучены клинико-демографические, лабораторные и инструментальные показатели, исходы и факторы, с ними ассоциированные, по данным одномерного и многомерного логистического регрессионного анализа.
<i>Результаты</i>	В исследование были включены 402 пациента в возрасте от 18 до 95 лет (средний возраст $62,9 \pm 14,6$ года), из них 43,0% пациентов старше 65 лет. Установлено частое сочетание COVID-19 с коморбидными хроническими заболеваниями: артериальная гипертония (74,4%), ожирение (41,6%), ишемическая болезнь сердца в анамнезе (12,9%), фибрилляция предсердий (18,9%), сахарный диабет (СД) 2-го типа (13,0%), онкологические заболевания (9,2%). Курили 13,0% пациентов, хронические болезни легких отмечались у менее 10,0%. У 3,9% пациентов установлено сочетание COVID-19 и острой коронарной патологии: 3,2% (13) – острый инфаркт миокарда (ИМ) и 0,7% (3) – нестабильная стенокардия. Из клинических проявлений COVID-19 чаще всего отмечались 4 симптома: кашель (81,1%), слабость (80,3%), одышка (71,6%) и лихорадка (62,7%). Чувство нехватки воздуха и боль/сдавление в грудной клетке имели 46,5% пациентов, головную боль – 40,3%, миалгии – 31,1%, аносмию – 28,8%, агевизию – 25,5% больных. Насыщение артериальной крови кислородом (сатурация) было $<93,0\%$ в 55,7% случаев. По данным лабораторных исследований крови выявлены анемия (58,2%), лимфопения (34,8%), нейтропения (19,2%), тромбоцитопения (11,9%), повышение уровней высокочувствительного С-реактивного белка – вч-СРБ (87,3%), интерлейкина-6 (89,3%), ферритина (62,1%) и D-димера (49,2%). Потребность в различных режимах кислородной поддержки имела у 56,2% пациентов. В отделениях интенсивной терапии и реанимации находились 83 (20,6%) больных, инвазивная искусственная вентиляция легких проводилась всего у 34 (8,5%) больных. Госпитальная летальность составила 7,7% (31/402). При одномерном регрессионном анализе установлены основные факторы, ассоциированные со смертью за период госпитализации: возраст >55 лет, оценка по шкале NEWS $>4,0$ балла, сатурация кислорода $<92,0\%$, уровень глюкозы $>5,4$ ммоль/л, вч-СРБ $>25,7$ мг/л и клиренс креатинина $<72,0$ мл/мин. Причем риск увеличивался по мере нарастания выраженности изменений каждого из факторов. По данным многомерного регрессионного анализа, тремя самыми значимыми предикторами наступления жесткой конечной точки – смерти от всех причин за период госпитализации – оказались более чем 5-кратное повышение уровней аспаратаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы в сравнении с нормой (относительный риск – ОР 16,8 при 95% доверительном интервале (ДИ) 5,0–56,3; $p < 0,001$), выраженные изменения в легких, соответствующие по данным компьютерной томографии (КТ) картине КТ-4 (ОР 13,4; 95% ДИ 3,9–45,5; $p < 0,001$) и ИМ/нестабильная стенокардия в период госпитализации (ОР 11,3; 95% ДИ 1,4–90,6; $p = 0,023$). Существенно повышали вероятность смерти также хроническая обструктивная болезнь легких, снижение функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту–Голту $<60,0$ мл/мин), СД 2-го типа, онкологические заболевания и деменция.
<i>Заключение</i>	Установлены факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с COVID-19, что позволит клиницистам заблаговременно определять пациентов с высоким риском развития осложнений, требующих повышенного внимания и проведения более активных диагностических и лечебных мероприятий на догоспитальном и госпитальном этапах.
<i>Ключевые слова</i>	COVID-19; клинические характеристики; коморбидные заболевания; исходы; смерть
<i>Для цитирования</i>	Boytsov S. A., Pogosova N. V., Paleev F. N., Ezhov M. V., Komarov A. L., Pevzner D. V. et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(2):4–14. [Russian: Бойцов С. А., Погосова Н. В., Палеев Ф. Н., Ежов М. В., Комаров А. Л., Певзнер Д. В. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. <i>Кардиология</i> . 2021;61(2):4–14]
<i>Автор для переписки</i>	Барина Ириана Владимировна. E-mail: ndo-barinova@yandex.ru

Введение

В декабре 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была проинформирована о вспышке пневмонии неизвестного происхождения в г. Ухань Китайской Народной Республики (КНР) [1]. Новое заболевание, в настоящий момент известное как новая коронавирусная инфекция COVID-19 («COroNaVirus Disease 2019»), быстро распространилось по всем странам, превратившись в пандемию и став угрозой всему миру. Возбудитель заболевания – коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) характеризуется высокой контагиозностью и способностью вызывать осложнения в виде двусторонней COVID-19-специфичной пневмонии (COVID-19-СП), в части случаев с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), тромбозов, острой дыхательной, полиорганной недостаточности и смерти [2]. Скорость распространения COVID-19 высока – за 6 мес от момента появления первых сообщений об очаге заболевания в Ухани число инфицированных превысило 10 млн, а умерших – 500 тыс. человек [3]. На 1 декабря 2020 г. ВОЗ констатировала более 61,8 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 1,4 млн смертей по всему миру, с охватом 220 стран. В Российской Федерации к этому сроку зарегистрировано более 2,2 млн подтвержденных случаев COVID-19 и почти 40 тыс. смертей [4].

С. Huang и соавт. [5] первыми сообщили о 41 лабораторно подтвержденном случае новой коронавирусной инфекции с развитием COVID-19-СП. Наиболее типичными клиническими проявлениями заболевания были лихорадка, малопродуктивный кашель, миалгия или слабость, одышка; в общем анализе крови определялось нормальное количество лимфоцитов или лимфопения, на компьютерной томографии (КТ) легких – признаки пневмонии, в 98% случаев двусторонней, почти у каждого третьего (30,0%) пациента развивалось тяжелое осложнение в виде ОРДС.

Получены данные о том, что категорией, наиболее уязвимой для развития новой коронавирусной инфекции COVID-19 и ее неблагоприятных исходов, являются пожилые лица и пациенты с хроническими заболеваниями, в частности, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и сахарным диабетом (СД). Так, анализ более 72 тыс. случаев COVID-19 в Китае показал, что летальность среди госпитализированных пациентов с ССЗ составляет 10–15%, с СД – 7,3%, что контрастирует с общей летальностью в 2,3% [6].

COVID-19 – это заболевание, с которым медицинское сообщество знакомо всего около 1 года. По мере накопления новых сведений о заболевании подходы к его лечению меняются, что находит отражение в международных и отечественных рекомендациях [7–10]. Вместе с тем необходимо признать, что пока нет полного понимания сущности этой болезни, особенностей ее течения у раз-

ных популяций и категорий пациентов с коморбидными и сопутствующими заболеваниями, а также оптимальных подходов к лечению COVID-19. В связи с этим важен анализ опыта различных стран и отдельных медицинских учреждений в борьбе с «чумой» XXI века. В апреле 2020 г. Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) кардиологии Минздрава России был временно перепрофилирован в COVID-центр. Центр располагал всеми необходимыми возможностями для оказания медицинской помощи больным данной категории, в том числе достаточным количеством реанимационных коек и аппаратов для искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и всем арсеналом лекарственных средств в соответствии с действующими на тот момент рекомендациями [8].

Цель исследования

Оценить клиническую картину и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Создан регистр пациентов, находившихся на стационарном лечении в COVID-центре Национального медицинского исследовательского центра кардиологии Минздрава России. Пациенты доставлялись бригадами городской Станции скорой и неотложной помощи им. А. С. Пучкова. В регистр включены все без исключения больные, госпитализированные за период с 1 по 31 мая 2020 г. Именно в этот период в Москве наблюдался весенний пик заболеваемости новой коронавирусной инфекцией [10].

Всего в исследование были включены 402 пациента с COVID-19. У 64,2% пациентов диагноз был установлен на основании верификации вируса (возбудителя COVID-19) при качественном определении РНК бета-коронавируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток ротоглотки методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (проведенном либо на амбулаторном этапе, либо в нашем Центре), у остальных пациентов диагноз был установлен на основании типичной клинической картины и характерных для COVID-19 изменений в легких по данным КТ, проведенной по стандартному протоколу без внутреннего контрастирования. КТ была выполнена всем пациентам, в большинстве случаев в нашем Центре и в небольшой части случаев амбулаторно в течение суток, предшествовавших госпитализации.

Клиническую и лабораторно-инструментальную диагностику, классификацию выраженности двусторонней COVID-19-СП по данным КТ (КТ-1 – КТ-4) и степени тяжести заболевания по шкале NEWS (National Early Warning Score), а также лечение осуществляли в соответствии с действующими на момент госпитализации пациента «Временными методическими рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронави

русной инфекции (COVID-19)», версия 6 от 28.04.2020 [8]. При этом КТ-1 диагностировали при наличии не более 3 очагов уплотнения в легких по типу «матового стекла» (<3 мм по максимальному диаметру), поражении паренхимы легкого <25%; КТ-2 – при наличии более 3 таких очагов (<5 мм по максимальному диаметру), поражении паренхимы легкого 25–50%; КТ-3 – при наличии уплотнения легочной ткани в сочетании с очагами консолидации, поражении паренхимы легкого 50–75%; и КТ-4 – при наличии диффузного уплотнения по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями, поражении паренхимы легкого >75%.

В данной статье представлены демографические, клинические характеристики пациентов с COVID-19 (включая жалобы, данные инструментальных и лабораторных исследований), анализ сопутствующей патологии, в том числе ССЗ и их факторов риска, основных подходов к лечению и исходов заболевания.

Изучены факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами – конечными точками 1–4. Конечная точка 1 – наличие потребности в инвазивной и неинвазивной ИВЛ (назальной оксигенации через носовые канюли, высокопоточной оксигенации, СРАР-терапии (Constant Positive Airway Pressure), масочной вентиляции, вентиляции с помощью шлема) у выживших пациентов. Конечная точка 2 (жесткая) – смерть от всех причин. Конечная точка 3 (вторичная комбинированная) включала случаи смерти от всех причин и нефатальные атеротромботические осложнения – острый инфаркт миокарда (ИМ), нестабильную стенокардию и мозговые инсульты (МИ). Конечная точка 4 (вторичная комбинированная) включала случаи смерти от всех причин и венозные тромбозы – тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и тромбозы глубоких вен нижних конечностей.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью языка программирования Python v3.8. Для количественных показателей характер распределения оценивался с помощью теста Шапиро–Уилка. При нормальном распределении показателей определяли среднее значение и стандартное отклонение, при распределении, отличном от нормального, – медиану, 25-й и 75-й процентиля. Для категориальных и качественных признаков определяли долю и абсолютное количество значений. Сравнительный анализ для нормально распределенных количественных признаков проводили на основании t-критерия Уэлча, при распределении, отличном от нормального, – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ категориальных и качественных признаков проведен с использованием двустороннего точного теста Фишера.

При сравнении групп пациентов с наличием и отсутствием конечных точек за период госпитализации были выявлены различия по ряду показателей, которые включались в однофакторный логистический регрессионный

анализ. Для оценки влияния факторов на госпитальную летальность использовали регрессионный анализ Кокса с вычислением относительного риска (ОР) и 95% доверительных интервалов (ДИ) с поправкой на пол и возраст пациентов. Влияние факторов на другие конечные точки оценивалось с помощью логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и их 95% ДИ. Многофакторный логистический регрессионный анализ проводили с корректировкой по полу и возрасту, при этом использовали процедуру пошагового отбора переменных. При сравнительном и регрессионном анализе различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В регистр включены 402 пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в возрасте от 18 до 95 лет (средний возраст $62,9 \pm 14,6$; медиана 63,0 [54,0; 73,0] года), из них 173 (43%) пациента были в возрасте старше 65 лет, мужчин и женщин было примерно равное количество – 212 (53%) и 190 (47%) соответственно. Медиана пребывания пациентов с COVID-19 в стационаре составила 14,0 дня (минимум – 1 день, максимум – 34).

Установлено частое сочетание COVID-19 с коморбидными хроническими заболеваниями, в том числе ССЗ и их факторами риска (табл. 1). При этом наиболее частыми коморбидными заболеваниями оказались артериальная гипертензия – АГ (у 74,4% пациентов) и ожирение (у 41,6%). Самым частым нарушением ритма сердца была фибрилляция предсердий (ФП), отмеченная почти у каждого пятого больного. Курили 13,0% пациентов, и такая же доля пациентов страдала СД 2-го типа. У каждого десятого больного была ранее диагностирована стенокардия напряжения/покоя, 12,9% ранее перенесли ИМ, 10,0% подвергались процедурам реваскуляризации миокарда, у 8,4% имел место периферический атеросклероз, в 14,9% случаев – сердечная недостаточность. Цереброваскулярная патология в виде перенесенных МИ или транзиторных ишемических атак в анамнезе встречалась в 7,7% случаев. Важно отметить, что у 16 (3,9%) пациентов установлено сочетание COVID-19 и острой коронарной патологии: у 13 (3,2%) – острый ИМ и у 3 (0,7%) – нестабильная стенокардия. Большинство поступили с подозрением на острый ИМ или острый коронарный синдром, которые были подтверждены. 10 (2,5%) пациентам в Центре было выполнено экстренное чрескожное вмешательство по реваскуляризации коронарных артерий с установкой стентов.

Вопреки ожиданиям хроническая бронхолегочная патология в анамнезе у пациентов с COVID-19 отмечалась редко (бронхиальная астма – у 3,2%, хроническая обструктивная болезнь легких – ХОБЛ – у 7,0%). При этом достаточно высокая (9,2%) частота наличия онкологической патологии была в определенной степени обуслов-

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики, факторы риска развития ССЗ и сопутствующие заболевания у госпитализированных пациентов с COVID-19 (n=402)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины	53% (212)/47% (190)
Возраст, годы	63,0 [54,0; 73,0]
Возраст старше 65 лет	43,0% (173)
Факторы риска развития ССЗ, сердечно-сосудистые и другие заболевания/состояния в анамнезе	
Курение	13,0% (47/362)
Ожирение (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²)	41,6% (160/385)
Артериальная гипертензия	74,4% (299)
Сахарный диабет 2-го типа	13,0% (53)
Стенокардия	10,2% (41)
Инфаркт миокарда	12,9% (52)
ЧКВ/АКШ в анамнезе	8,0% (32)/2,0% (8)
Фибрилляция предсердий	18,9% (76)
Сердечная недостаточность	14,9% (60)
Периферический атеросклероз	8,4% (32)
Мозговой инсульт/ТИА в анамнезе	7,2% (29)/0,5% (2)
Тромбозы глубоких вен, ТЭЛА в анамнезе	2,7% (11)
Хроническая болезнь почек	9,7% (39)
Подагра	2,0% (8)
Деменция	4,7% (19)
Хроническая обструктивная болезнь легких	7,0% (28)
Бронхиальная астма	3,2% (13)
Онкологические заболевания, в том числе в стадии обострения	9,2% (37)
	4,2% (17)
Коморбидные заболевания/состояния за период госпитализации	
Острый инфаркт миокарда	3,2% (13)
Нестабильная стенокардия	0,7% (3)
ЧКВ за период госпитализации	2,5% (10)
Мозговой инсульт (ишемический)	0,2% (1)
Тромбозы глубоких вен, ТЭЛА	1,2% (5)

Данные представлены в виде % (n) или медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ – индекс массы тела; ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства; АКШ – аортокоронарное шунтирование; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

лена организационными причинами, в частности, переводом в связи с выявлением коронавирусной инфекции 12 пациентов из других больниц, находившихся там на лечении по поводу обострения онкологических заболеваний. Из 37 пациентов с онкологическими заболеваниями у 17 (45,9%) болезни находились в активной фазе.

Характеристика клинических проявлений и тяжести новой коронавирусной инфекции COVID-19 представлена в табл. 2.

Из клинических проявлений COVID-19 у подавляющего большинства (более 60,0%) пациентов отмечались 4 симптома: кашель (чаще всего сухой, малопродуктивный), слабость, одышка и повышение температуры тела.

Около половины больных жаловались на чувство нехватки воздуха и боль или сдавление в грудной клетке. Достаточно частыми жалобами были головная боль (40,3%) и миалгии (31,1%). Реже встречались anosmia (нарушение или потеря обоняния) и ageusia (потеря вкуса) – в 28,8 и 25,5% случаев соответственно. Другие симптомы, которые нередко связывают с COVID-19, такие как заложенность носа или умеренная ринорея, тошнота, рвота, боли в желудке, кожная сыпь, имели место у меньшинства пациентов.

У части пациентов отмечалась выраженная гипоксемия (до 45,0%), медиана сатурации кислорода составила 91,5 [87,0; 95,0] % и была ниже 93,0% более чем у половины (55,7%) пациентов за период госпитализации. Общая клиническая тяжесть состояния пациентов, оцениваемая по шкале NEWS, соответствовала медиане 5,0 [3,0; 7,0] балла, при этом у 184 (45,8%) пациентов индивидуальная оценка тяжести состояния превышала 5,0 балла. Максимальное поражение легочной ткани по данным КТ составило 95,0%, медиана 50,0 [27,5; 70,0] %, а максимальные изменения легочной ткани в связи с COVID-19-СП («матовое стекло» ± консолидация), соответствовавшие степеням поражения КТ-1, КТ-2, КТ-3 и КТ-4, обнаружены у 16,5; 31,7; 34,7 и 10,0% больных соответственно. Часто отмечалось снижение функции почек: почти у половины пациентов клиренс креатинина по Кокрофту–Голту был ниже 80 мл/мин, у 28,1% – ниже 60,0 мл/мин. Типичными для COVID-19 оказались нарушения функции печени – выраженное повышение уровней лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и аланинаминотрансферазы (АлАТ) имелось у более чем 60,0% больных.

При оценке лабораторных показателей следует обратить внимание на очень высокую (58,2%) частоту развития анемии за период госпитализации у пациентов с COVID-19. Лимфопения отмечалась более чем у трети пациентов (34,8%), нейтропения имела место у каждого пятого (19,2%) и тромбоцитопения у каждого десятого (11,9%) пациента. Содержание вч-СРБ, отражающего степень активности воспалительного процесса, было значимо повышено у абсолютного большинства (87,3%) госпитализированных больных, медиана составила 53,2 [25,8; 133,0] мг/л, максимально – 437,3 мг/л. Типичным было также повышение содержания других маркеров острой фазы воспаления – интерлейкина-6 (ИЛ-6) у 89,3% из 149 пациентов, которым был выполнен данный анализ (максимальный уровень 324400,0 пг/мл) и ферритина (у 62,1%, максимальный уровень 40000 мкг/л). У каждого второго (49,2%) пациента с COVID-19 был повышен уровень D-димера (максимальный 12846,0 нг/мл), что свидетельствовало о типичной для данного заболевания активации процессов тромбообразования.

Как было отмечено выше, лечение пациентов проводилось в соответствии с «Временными методическими

Таблица 2. Клинические проявления, лабораторные показатели и тяжесть COVID-19 у госпитализированных пациентов (n=402)

Показатель	Значение	Показатель	Значение
Клинические симптомы		Степень поражения легких:	
Кашель	81,1% (319)	• КТ-0	7,2% (29)
Слабость	80,3% (323)	• КТ-1	16,5% (66)
Одышка	71,6% (288)	• КТ-2	31,7% (127)
Повышение температуры тела >37,5 °С	62,7% (252)	• КТ-3	34,7% (139)
Максимальная температура тела, °С	38,1 [37,1; 38,7]	• КТ-4 (максимальная)	10,0% (40)
Чувство нехватки воздуха	46,5% (187)	Лабораторные показатели, максимально отличные от нормативных, за период госпитализации	
Боль/сдавление в грудной клетке	46,5% (187)	Гемоглобин, г/дл	12,1 [11,0; 13,3]
Головная боль	40,3% (162)	Анемия (гемоглобин <13,0 г/дл у мужчин, <12,0 г/дл у женщин)	58,2% (234)
Миалгии	31,1% (125)	Лейкоциты, абс., 10 ⁹ /л	7,5 [5,8; 10,8]
Аносмия	28,1% (113)	Нейтрофилы, абс., 10 ⁹ /л	4,0 [2,8; 5,8]
Потеря вкуса	24,9% (100)	<1,9×10 ⁹ /л	19,2% (77)
Диарея	24,1% (97)	Лимфоциты, абс., 10 ⁹ /л	1,1 [0,7; 1,6]
Мокрота	22,6% (91)	<0,9×10 ⁹ /л	34,8% (140)
Боль/першение в горле	14,7% (59)	Тромбоциты, абс., 10 ⁹ /л	181,0 [139,2; 231,0]
Снижение аппетита	10,7% (43)	<130,0×10 ⁹ /л	11,9% (48)
Ринорея	9,0% (36)	Клиренс креатинина по Кокрофту–Голту	80,5 [57,0; 111,4]
Тошнота/рвота	8,2% (33)	<60,0 мл/мин	28,1% (113)
Кровохарканье	2,7% (11)	Альбумин, г/л	39,0 [36,0; 42,0]
Боли в желудке	2,5% (10)	<34 г/л	14,2% (57)
Кожные симптомы	0,5% (2)	ЛДГ, ед/л	295,0 [221,0; 384,0]
Дыхательная функция, поражение легких и тяжесть состояния		> 220 ед/л	64,7% (260)
Частота дыхательных движений в минуту, максимальная	24,0 [20,0; 28,0]	АсАТ, ед/л	49,0 [32,0; 84,0]
Частота дыхательных движений >23,0 в минуту	54,5% (219)	>34 ед/л	70,6% (284)
SpO ₂ минимальная, %	91,5 [87,0; 95,0]	АлАТ, ед/л	54,0 [30,0; 101,0]
SpO ₂ <93,0%	55,7% (224)	>40 ед/л	62,7% (252)
Оценка тяжести состояния по шкале NEWS максимальная, баллы	5,0 [3,0; 7,0]	вч-СРБ, мг/л	53,2 [25,8; 133,0]
Оценка тяжести состояния по шкале NEWS >5,0 балла	45,8% (184)	>5 мг/л	87,3% (351)
Поражение легких по данным КТ максимальное, %	50,0 [27,5; 70,0]	ИЛ-6, пг/мл	63,8 [20,5; 350,5]
		>7,00 пг/мл	89,3% (133/149)
		Ферритин, мкг/л	642,0 [281,4; 1023,0]
		>400,0 мкг/л	62,1% (105/169)
		D-димер, нг/мл	351,0 [209,0; 835,8]
		>355,0 нг/мл	49,2% (175/356)

Данные представлены в виде % (n) или медианы [25-й процентиль; 75-й процентиль]. SpO₂ – сатурация кислорода; КТ – компьютерная томография; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», актуальными на май 2020 г. [8]. Из лекарственных препаратов использовались гидроксихлорохин – у 75,1% больных, лопинавир/ритонавир – у 24,1%, азитромицин – у 65,9%, интерферон (интерферон бета-1b) – у 17,2% (табл. 3). Пациентам со среднетяжелым, тяжелым течением COVID-19 и высокими показателями маркеров воспаления (вч-СРБ, ИЛ-6, ферритина) при нормальном уровне прокальцитонина (<0,05 нг/мл) назначали ингибиторы ИЛ-6 (26,9%), селективные ингибиторы JAK-киназ (6,5%) и глюкокортикостероиды (21,9%), в большинстве случаев дексаметазон. Из ингибиторов ИЛ-6 применяли нетакимаб и продемонстрировавшие наибольшую эффективность в отношении купирования «цитокинового шторма» тоцилизумаб и сарилумаб. Из группы селектив-

ных ингибиторов JAK-киназ применялись барицитиниб, тофацитиниб и руксолитиниб.

Абсолютное большинство больных при отсутствии противопоказаний, связанных прежде всего с активным кровотечением, выраженной тромбоцитопенией и т. п., получали парентеральный низкомолекулярный гепарин (чаще всего эноксапарин) или нефракционированный гепарин. При этом 59,2% пациентов получали антикоагулянты в профилактической дозе и 38,3% – в лечебной дозе. В случае исходной терапии пероральным антикоагулянтом (например, при ФП) данный препарат в большинстве случаев временно заменяли парентеральным антикоагулянтом в лечебной дозе, учитывая меньшее количество лекарственных взаимодействий с терапией, проводимой в связи с COVID-19. Более подробно вопросы, связанные с применением антикоагулянтов

Таблица 3. Лечебные мероприятия у госпитализированных пациентов с COVID-19 (n=402)

Медикаментозное лечение	Значение
Гидроксихлорохин	75,1% (302)
Лопинавир/ритонавир	24,1% (72)
Азитромицин	65,9% (265)
Антибиотики, 2 и более	41,8% (166)
Интерферон	17,3% (69)
Ингибиторы ИЛ-6	26,9% (108)
Ингибиторы JAK-киназа	6,5% (26)
Глюкокортикостероиды	21,9% (88)
Антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин, нефракционированный гепарин):	98,5% (396)
• профилактическая доза	59,2% (238)
• лечебная доза	38,3% (126)
Немедикаментозное лечение	
Кислородная поддержка любая	56,2% (226)
Назальная оксигенация через канюли	20,4% (82)
Высокопоточная назальная оксигенация	16,4% (66)
СРАР-терапия, масочная вентиляция, вентиляция с помощью шлема	10,9% (44)
Инвазивная ИВЛ	8,5% (34)
Экстракорпоральная гемокоррекция	5,7% (23)

Данные представлены в виде % (n). ИЛ – интерлейкин; СРАР (Continuous Positive Airway Pressure) – постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях; ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

в различных лекарственных формах и дозах, а также возникшие побочные эффекты будут рассмотрены в отдельной публикации.

У наиболее тяжелых пациентов с новой коронавирусной инфекцией и признаками «цитокинового шторма» без положительного ответа на медикаментозную терапию применяли методы экстракорпоральной гемокоррекции, среди которых цитокиновая сорбция, селективная плазмофильтрация, гемодиализ, гемофильтрация и гемодиализация. Была выполнена 31 процедура у 23 пациентов. У подавляющего большинства проводилась комбинированная экстракорпоральная гемокоррекция с последовательным подключением колонок для цитокиновой сорбции и селективной плазмофильтрации, что позволяло элиминировать более широкий спектр медиаторов воспаления. У пациентов с сепсисом или септическим шоком лечением первой линии была селективная плазмофильтрация.

За период госпитализации 20,6% (83/402) пациентов находились в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Лечебная тактика Центра заключалась в максимально широком использовании различных способов неинвазивной кислородной поддержки – назальной оксигенации через носовые канюли (до 20 л кислорода в мин), высокопоточной оксигенации (30–60 л кислорода в мин), СРАР-терапии, масочной вентиляции, вентиляции с помощью шлема – в сочетании с про-позицией. На инва-

зивной ИВЛ находились всего 34 (8,5%) больных. У большинства пациентов, в том числе находившихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации, инструкторами по лечебной физкультуре проводилась дыхательная гимнастика, продемонстрировавшая позитивный клинический эффект, а в палатах дополнительно – лечебная физкультура.

Исходы и факторы, ассоциированные с ними

Госпитальный прогноз у пациентов с COVID-19 оказался достаточно серьезным. Частота фиксации конечных точек 1–4 представлена на рис. 1.

Потребность в инвазивной и неинвазивной ИВЛ (назальная оксигенация через канюли, высокопоточная оксигенация, СРАР-терапия, масочная вентиляция, вентиляция с помощью шлема) у выживших пациентов (конечная точка 1) имела место в 53,0% (197/371) случаев.

Госпитальная летальность пациентов (конечная точка 2) составила 7,7% (31/402). Среди наиболее тяжелых осложнений: ОРДС – 9,5% (38), сепсис – 4,5% (18), острая сердечно-сосудистая недостаточность – 7,0% (28), острая почечная недостаточность – 4,2% (17), полиорганная недостаточность – 4,2% (17), острый ИМ – 3,2% (13), нестабильная стенокардия – 0,7% (3), МИ ишемический – 0,2% (1), ТЭЛА – 0,2% (1), тромбозы глубоких вен нижних конечностей – 1,0% (4), кровотечения – 7,0% (28).

Конечная точка 3 (комбинированная вторичная), включавшая смерть от всех причин и нефатальные атеротромботические осложнения – острый ИМ, нестабильную стенокардию, МИ, зафиксирована у 11,9% больных.

Конечная точка 4 (комбинированная вторичная), включавшая смерть от всех причин и нефатальные венозные тромботические осложнения – ТЭЛА и тромбозы глубоких вен нижних конечностей, установлена в 8,9% случаев.

Рисунок 1. Доля пациентов, у которых за период госпитализации были фиксированы конечные точки 1–4

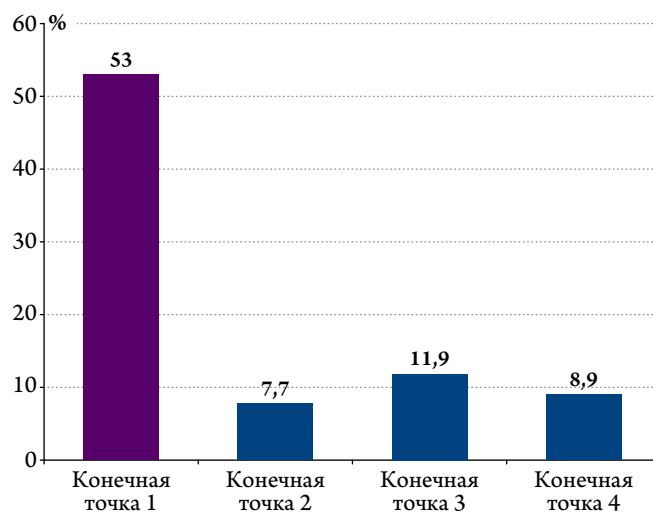


Таблица 4. Факторы, ассоциированные со смертельными исходами по данным одномерного регрессионного анализа (n=402)

Показатель	Квартили	ОР	95% ДИ	р
Возраст, годы	18; 54*	0,11	0,02–0,83	0,032
	55; 63	8,85	1,20–65,07	0,032
	64; 73	9,84	2,99–32,38	< 0,001
	74; 95	6,44	3,03–13,71	< 0,001
Оценка по шкале NEWS, баллы	0,0; 3,0*	0,10	0,01–0,76	0,026
	4,0; 6,0	4,66	1,10–19,74	0,036
	7,0; 8,0	7,84	2,36–26,07	0,001
	9,0; 18,0	10,78	4,37–26,61	<0,001
SpO ₂ , %	45,0; 87,0	8,44	3,41–20,84	<0,001
	88,0; 91,0	1,10	1,04–1,25	<0,001
	92,0; 95,0	0,10	0,02–0,42	0,002
	96,0; 100,0*	0,32	0,04–2,34	0,260
Уровень глюкозы, ммоль/л	3,6; 5,4*	0,20	0,05–0,84	0,028
	5,5; 6,2	5,16	1,23–21,66	0,025
	6,3; 8,1	7,86	2,38–26,00	0,001
	8,2; 24,0	4,57	4,57–27,52	<0,001
вч-СРБ, мг/л	0,3; 25,7*	0,15	0,02–1,09	0,061
	25,9; 53,0	7,04	0,95–51,98	0,056
	53,5; 132,6	23,51	3,19–173,25	0,002
	133,0; 437,3	4,74	2,19–10,26	<0,001
Клиренс креатинина, мл/мин	15,0; 48,9	11,36	5,06–25,53	<0,001
	49,0; 72,7	10,60	3,70–30,31	<0,001
	72,8; 90,8	0,06	0,02–0,16	<0,001
	90,9 и >*	0,20	0,05–0,84	0,028

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; * – референсные квартили; SpO₂ – сатурация кислорода; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

В рамках одномерного регрессионного анализа изучен большой перечень факторов, которые могли быть ассоциированы с жесткой конечной точкой – смертью за период госпитализации. Наиболее значимыми факторами оказались возраст 55 лет и старше, оценка по шкале NEWS 4,0 балла и более, сатурация кислорода <92,0%, уровень глюкозы >5,4 ммоль/л, вч-СРБ >25,7 мг/л и клиренс креатинина <72 мл/мин. Табл. 4 наглядно демонстрирует повышение риска смертельных исходов по мере нарастания выраженности изменений каждого из перечисленных факторов. Так, при оценке 4,0–6,0 балла по шкале NEWS риск смерти от всех причин выше в 4,7 раза, при 7,0–8,0 балла – в 7,8 раза, а при 9,0–18,0 балла – более чем в 10 раз.

На основании результатов однофакторного регрессионного анализа были отобраны факторы для включения в многомерные регрессионные модели для каждой конечной точки. Проведена корректировка по возрасту и полу. Результаты представлены в табл. 5.

Потребность в инвазивной и неинвазивной ИВЛ (назальная оксигенация через носовые канюли, высокопоточная оксигенация, СРАР-терапия, масочная вентиляция

Таблица 5. Независимые предикторы неблагоприятных исходов у госпитализированных больных COVID-19 по данным многомерного регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	р
Конечная точка 1.			
Потребность в различных режимах кислородной поддержки			
Артериальная гипертония	2,0	1,1–3,6	0,025
Глюкоза >6,1 ммоль/л	2,2	1,3–3,7	0,002
Лимфопения <0,9×10 ⁹ /л	2,8	1,6–4,9	<0,001
Изменения в легких: КТ-3	2,8	1,4–5,4	0,004
Оценка по шкале NEWS при поступлении >5,0 балла	3,8	1,7–8,2	0,001
вч-СРБ >5,0 мг/л	21,1	4,8–92,1	<0,001
Конечная точка 2.			
Смерть от всех причин			
	ОР	95% ДИ	р
Возраст >65 лет	5,7	1,8–18,1	0,003
Повышение АсАТ и/или АлАТ >5 норм	16,8	5,0–56,3	<0,001
Изменения в легких: КТ-4	13,4	3,9–45,5	<0,001
ИМ, НС за период госпитализации	11,3	1,4–90,6	0,023
ХОБЛ	5,4	1,4–20,5	0,014
Клиренс креатинина* <60,0 мл/мин	4,5	1,4–14,0	0,010
СД 2-го типа	3,9	1,2–12,3	0,023
Онкологические заболевания	4,9	1,6–15,5	0,006
Деменция	8,4	1,9–36,5	0,005
Конечная точка 3.			
Смерть от всех причин + ИМ, нестабильная стенокардия, МИ			
	ОШ	95% ДИ	р
ИМ в анамнезе	5,8	2,5–13,7	<0,001
Повышение АсАТ и/или АлАТ >5 норм	6,9	2,6–18,0	<0,001
ФП, постоянная форма	3,9	1,3–11,8	0,018
СД 2-го типа	2,9	1,2–7,1	0,018
Подагра	6,9	1,3–36,7	0,024
Деменция	4,1	1,2–13,8	0,023
Изменения в легких: КТ-4	2,8	1,1–7,7	0,039
Лимфопения <0,9×10 ⁹ /л	2,3	1,1–4,9	0,030
Конечная точка 4.			
Смерть от всех причин + ТЭЛА, тромбозы вен нижних конечностей			
	ОШ	95% ДИ	р
Альбумин <34,0 г/л	2,8	1,0–7,7	0,040
Возраст >65 лет	3,5	1,1–10,9	0,034
Клиренс креатинина* <80,0 мл/мин	5,3	1,6–17,7	0,006
Лейкоцитоз >11,0×10 ⁹ /л	6,1	2,1–17,2	0,001
Повышение АсАТ/АлАТ >5 норм	8,1	2,4–27,2	0,001
SpO ₂ <93,0%	16,7	2,9–141,9	0,010
Подагра	82,6	5,9–1162,4	0,001

ОШ – отношение шансов; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; КТ – компьютерная томография; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; АсАТ – аспартатаминотрансфераза; АлАТ – аланинаминотрансфераза; НС – нестабильная стенокардия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – по Кокрофту–Голту; СД – сахарный диабет; ИМ – инфаркт миокарда; МИ – мозговой инсульт; ФП – фибрилляция предсердий; SpO₂ – сатурация кислорода.

ция, вентиляция с помощью шлема) у выживших пациентов с COVID-19 оказалась в 2 раза выше при наличии АГ и уровне глюкозы >6,1 ммоль/л, в 3 раза выше при выраженном поражении легких (КТ-3) и лимфопении, почти в 4 раза выше при тяжести состояния по шкале NEWS >5,0 балла при поступлении, в 21 раз выше при уровне вч-СРБ более 5 мг/л.

Тремя самыми значимыми предикторами наступления жесткой конечной точки – смерти от всех причин за период госпитализации – оказались более чем 5-кратное повышение уровней АсАТ и/или АлАТ в сравнении с нормативными показателями (ОР 16,8; 95% ДИ 5,0–56,3; $p < 0,001$), изменения в легких, соответствующие картине КТ-4 (ОР 13,4; 95% ДИ 3,9–45,5; $p < 0,001$), и ИМ/нестабильная стенокардия за период госпитализации (ОР 11,3; 95% ДИ 1,4–90,6; $p = 0,023$). Существенно повышали вероятность смерти также ХОБЛ, снижение функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту–Голту <60,0 мл/мин), СД 2-го типа, онкологические заболевания и деменция.

Основными факторами, предрасполагающими к наступлению конечной точки 3 (смерть от всех причин + нефатальный острый ИМ, нестабильная стенокардия и МИ), закономерно явились перенесенный ранее ИМ – риск выше почти в 6 раз (ОШ 5,8; 95% ДИ 2,5–13,7; $p < 0,001$), постоянная форма ФП – риск выше в 4 раза (ОШ 3,9; 95% ДИ 1,3–11,8; $p = 0,018$) и СД 2-го типа (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,2–7,1; $p = 0,018$), а также 5-кратное повышение уровней АсАТ и/или АлАТ, лимфопения, подагра, деменция и поражение легких, соответствующее картине КТ-4.

Наконец, конечная точка 4 – смерть от всех причин + нефатальные венозные тромбоэмболические осложнения – была более всего вероятна у пациентов с COVID-19 старше 65 лет, при наличии низкого уровня сатурации кислорода <93,0% (ОШ 16,7; 95% ДИ 2,9–141,9; $p = 0,010$), нарушенной функции почек (клиренс креатинина <80,0 мл/мин), лейкоцитоза ($>11,0 \times 10^9/\text{л}$), повышенного уровня АсАТ и/или АлАТ более чем в 5 раз, низкого уровня альбумина (<34,0 г/л) и подагры.

Таким образом, ряд факторов оказались очень значимыми предикторами сразу нескольких конечных точек у госпитализированных пациентов с COVID-19. Это повышение уровня АсАТ и/или АлАТ более чем в 5 раз, СД 2-го типа и гипергликемия, изменения в легких (КТ-3/КТ-4). Значимым фактором оказалась и подагра. И хотя пациентов с подагрой было всего 8 человек, в связи с чем получен большой разброс значений 95% ДИ, предиктивная значимость данного фактора была очень высокой из-за развития неблагоприятных исходов у подавляющего числа пациентов с этим заболеванием (в 2 случаях возникла потребность в высокопоточной кислородной поддержке и в 4 случаях наступила смерть).

Обсуждение

В представленной работе выполнен анализ клинических характеристик, лабораторно-инструментальных показателей, медикаментозного и иных подходов к лечению, исходов и факторов, ассоциированных с ними, у 402 госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

В нашем регистре была примерно равная представленность мужчин и женщин, что согласуется с работой J. Zhang и соавт. [11] и различается с данными некоторых китайских [5] и американских коллег [12], которые сообщали о преобладании мужчин среди госпитализированных. Значительная доля (43,0%) наших пациентов была в возрасте старше 65 лет, средний возраст составил 63,0 [54,0; 73,0] года. По данным американских авторов, 2 199 пациентов с COVID-19, госпитализированных в период с 27 февраля по 2 апреля 2020 г. в 12 госпиталей Нью-Йорка, имели сходный средний возраст – 65 лет, а средний возраст умерших составил 75 лет [13]. Вероятно, пожилые пациенты являются более уязвимой категорией в отношении развития новой коронавирусной инфекции, как в силу большей коморбидности, так и вследствие возможного «старения» иммунитета [14]. Исследование, проведенное в Великобритании [15] с участием более 10 тыс. пациентов, показало практически линейную взаимосвязь между возрастом и риском смерти от COVID-19. Наши данные, представленные в табл. 4, также наглядно показывают повышение риска смерти с увеличением возраста госпитализированных пациентов с COVID-19, начиная с возраста 55 лет.

В систематическом обзоре и мета-анализе J. Yang и соавт., включавшем 7 исследований и 1576 пациентов, показано, что из сопутствующих новой коронавирусной инфекции заболеваний наиболее часто встречались АГ, СД, ССЗ атеросклеротического генеза и болезни органов дыхания [16]. Высокая распространенность АГ (56,6%), ожирения (41,7%) и СД (33,8%) установлена и в большом многоцентровом американском госпитальном регистре [13]. По нашим данным, АГ имела место у 74,4%, ожирение – у 41,6% пациентов; как СД 2-го типа, так и курение отмечались у 13,0% пациентов с COVID-19. У каждого десятого больного была ранее диагностирована стенокардия напряжения/покоя, перенесенные ИМ и процедуры реваскуляризации миокарда, почти у каждого пятого имелась ФП, в 14,9% случаев – сердечная недостаточность. У части наших пациентов заболевание COVID-19 сочеталось с острой коронарной патологией: у 13 (3,2%) за период госпитализации диагностирован острый ИМ и у 3 (0,7%) – нестабильная стенокардия. Считается, что АГ и атеросклероз нарушают структуру сосудов, повышая вероятность развития осложнений при заражении вирусом SARS-CoV-2 [7]. Частое сочетание COVID-19 и метаболических нарушений (СД, ожирения) установлено во многих исследова-

дованиях [12, 17, 18]. Возможно, метаболические нарушения сопровождаются ослаблением иммунного ответа за счет нарушения функции макрофагов и лимфоцитов, что в свою очередь может приводить к развитию осложнений новой коронавирусной инфекции [17].

Из клинических проявлений COVID-19 у подавляющего большинства (более 60,0%) пациентов нашего регистра отмечалось 4 симптома: кашель (чаще всего малопродуктивный), слабость, одышка и лихорадка. Около половины больных жаловались на чувство нехватки воздуха и боль или сдавление в грудной клетке. Реже встречались anosmia и ageusia (28,8 и 25,5% случаев соответственно). Эти данные соответствуют сообщениям из других клиник [15, 19]. Иные симптомы, которые связывают с COVID-19, такие как заложенность носа или умеренная ринорея, тошнота, рвота, боли в желудке, кожная сыпь, имели место у меньшинства наших пациентов. По данным В. Li и соавт. [17], головная боль, головокружение, тошнота, рвота отмечались в 4–12% случаев, в то же время некоторые китайские авторы [11] сообщают о гораздо большей частоте (39,6%) кишечных симптомов.

У значительной части наших пациентов за период госпитализации имела место выраженная гипоксемия, сатурация кислорода была ниже 93,0% у более чем половины (55,7%) пациентов. Схожую симптоматику описывают итальянские авторы – медиана сатурации кислорода – 93,0 [60; 99] %, лихорадка >37,5 °C – у 67,5% больных [20]. Общая клиническая тяжесть состояния пациентов, оцениваемая по шкале NEWS, соответствовала медиане 5,0 [3,0; 7,0] балла, при этом у 184 (45,8%) пациентов индивидуальная оценка тяжести состояния превышала 5,0 балла. Важно отметить «коварство» новой коронавирусной инфекции COVID-19. У части пациентов, поступивших с небольшим поражением легочной ткани, наблюдалось внезапное резкое ухудшение клинического состояния с прогрессированием КТ-изменений в легких, несмотря на активные лечебные мероприятия. Максимальное поражение легочной ткани по данным КТ за период госпитализации составило 95,0%, картина КТ-3 и КТ-4 установлена у 34,7 и 10,0% больных соответственно. В целом типичные для COVID-19-СП признаки имели место у подавляющего большинства (92,9%) пациентов. Схожие результаты были получены и в других исследованиях. Так, J. Zhang и соавт. [11] сообщили об обнаружении характерных КТ-изменений в виде «матового стекла» у 89,6% пациентов.

По данным литературы, характерными лабораторными признаками COVID-19 являются лимфопения, повышение уровня D-димера, вч-СРБ и других маркеров воспаления, снижение уровня альбумина, а также различные отклонения показателей функции почек (повышение уровня креатинина, снижение клиренса креатинина) и функции печени (повышение уровней АсАТ, АлАТ, ЛДГ) [13, 21], что соотно-

сится с полученными нами результатами. Так, содержание вч-СРБ, отражающего активность воспалительного процесса, было значительно повышено у абсолютного большинства (87,3%) наших пациентов. Типичным было также повышение уровней других маркеров острой фазы воспаления – ИЛ-6 (89,3%) и ферритина (62,1%). У каждого второго (49,2%) пациента с COVID-19 мы зафиксировали повышенный уровень D-димера, что свидетельствует о типичной для данного заболевания активации процессов тромбообразования. Типичными также оказались нарушения функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту–Голту ниже 60,0 мл/мин в 28,1% случаев) и нарушения функции печени, в частности, выраженное повышение уровней ЛДГ, АсАТ и АлАТ более чем у 60,0% больных.

По данным Нью-Йоркского регистра [13], 14,2% пациентов понадобилось лечение в отделениях интенсивной терапии и реанимации, у нас показатель – 20,6%. При этом наш Центр реже в сравнении с американскими коллегами задействовал инвазивную ИВЛ в лечении пациентов с COVID-19 (8,5% против 12,2% соответственно).

Однако необходимо констатировать, что госпитальный прогноз у больных с COVID-19 оказался достаточно серьезным. Инвазивная, неинвазивная ИВЛ (назальная оксигенация через носовые канюли, высокопоточная оксигенация, СРАР-терапия, масочная вентиляция, вентиляция с помощью шлема) понадобились значительной части (56,2%) наших больных. Госпитальная летальность пациентов (жесткая конечная точка) составила 7,7%. Сумма смертельных исходов и нефатальных атеротромботических осложнений (острый ИМ, нестабильная стенокардия, МИ) достигла 11,9%, а сумма смертельных исходов и нефатальных ТЭЛА, тромбозов глубоких вен нижних конечностей – 8,9%, отражая важную роль нарушений в системе коагуляции и сердечно-сосудистой патологии в развитии возможных осложнений COVID-19.

По данным проведенного нами одномерного регрессионного анализа, в котором был изучен большой перечень факторов, потенциально ассоциированных с жесткой конечной точкой – смертью за период госпитализации, установлены следующие основные предикторы: возраст 55 лет и старше, оценка по шкале NEWS 4,0 балла и более, сатурация кислорода <92,0%, глюкоза >5,4 ммоль/л, вч-СРБ >25,7 мг/л и клиренс креатинина <72,0 мл/мин. В табл. 4 наглядно показано повышение риска смертельных исходов по мере нарастания выраженности изменений каждого из перечисленных факторов.

Проведение многомерной логистической регрессии позволило комплексно оценить вероятность наступления жесткой конечной точки. Тремя самыми значимыми предикторами смерти от всех причин за период госпитализации оказались более чем 5-кратное повышение уровней АсАТ и/или АлАТ в сравнении с нормативными по-

казателями (ОР 16,8; 95% ДИ 5,0–56,3; $p < 0,001$), изменения в легких, соответствующие картине КТ-4 (ОР 13,4; 95% ДИ 3,9–45,5; $p < 0,001$) и острый ИМ/нестабильная стенокардия за период госпитализации (ОР 11,3; 95% ДИ 1,4–90,6; $p = 0,023$). Существенно повышали вероятность смерти также ХОБЛ, снижение функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту–Голту $< 60,0$ мл/мин), СД 2-го типа, онкологические заболевания и деменция.

К схожим выводам пришли F. Ciceri и соавт. [20]. Основными предикторами смерти пациентов с COVID-19 они считают возраст, наличие выраженных изменений легких по данным КТ, а также ишемическую болезнь сердца, онкологические заболевания и лимфопению.

Китайские исследователи разработали свою шкалу оценки риска для госпитализированных пациентов с COVID-19, в которую включили наиболее важные, по их данным, предикторы развития жизнеугрожающих осложнений, в том числе возраст, выраженные изменения на КТ легких, одышку, число коморбидных заболеваний и онкологическую патологию в анамнезе [22].

В то же время в недавно опубликованном исследовании С.М. Petrilli и соавт. [23] с участием 5 279 пациентов с тяжелой формой COVID-19 ведущая роль в повышении риска жизнеугрожающих осложнений и смерти отводится низкой сатурации кислорода ($< 88,0\%$), высоким уровням вч-СРБ и D-димера. По данным большого многоцентрового испанского исследования с участием 4034 пациентов с COVID-19, в котором госпитальная летальность составила 28,0%, независимыми предикторами смерти оказались 17 факторов, среди которых наиболее значимыми были возраст, низкие уровни сатурации кислорода и скорости клубочковой фильтрации, высокий уровень вч-СРБ и цирроз печени [24]. Данные ретроспективного анализа госпитализаций 3987 пациентов из 33 клиник США и Европы (летальность составила 28,6%), использованные для создания шкалы стратификации риска смерти от COVID-19, показали, что наиболее значимыми предикторами смерти пациентов являются возраст, низкая сатурация кислорода ($\leq 93,0\%$), повышение уровней вч-СРБ, мочевины и креатинина [25].

По данным систематического анализа W. Tian и соавт. [26] с включением 14 исследований и 4569 пациентов, вероятность смерти пациентов с COVID-19 существенно возрастает при наличии АГ (ОШ 2,5; 95% ДИ 2,1–3,1; $p < 0,00001$), ишемической болезни сердца (ОШ 3,8; 95% ДИ 2,1–6,9; $p < 0,00001$) и СД (ОШ 2,0; 95% ДИ 1,7–2,3; $p < 0,00001$), а также повышенных уровней вч-СРБ, ИЛ-6, тропонина, D-димера, креатинина, АлАТ и низкого уровня альбумина. По нашим данным, АГ, гипергликемия, высокий уровень вч-СРБ, а также выраженные изменения на КТ легких (КТ-3), тяжесть по шкале NEWS при поступлении $> 5,0$ балла и лимфопения являются независимыми предикторами потребности пациентов с COVID-19

в различных формах кислородной поддержки (инвазивной и неинвазивной ИВЛ). При этом перенесенный ИМ, постоянная форма ФП, СД 2-го типа, изменения в легких (КТ-4), существенное повышение уровней АлАТ и АсАТ, лимфопения, деменция и подагра повышают риск комбинированной конечной точки – смерти от всех причин, острого ИМ, нестабильной стенокардии и МИ. Интересным результатом настоящей работы, на наш взгляд, является выделение в качестве независимого предиктора изученных нами исходов подагры. Возможно, это фокусирует внимание других исследователей и потребует дополнительных исследований в данном направлении.

Заключение

В заключение необходимо подчеркнуть, что проведенный анализ важен не только с научной, но и клинической точки зрения. Установление факторов, тесно ассоциированных с неблагоприятным течением и исходами COVID-19, позволит клиницистам заблаговременно определить пациентов с высоким риском развития осложнений, требующих повышенного внимания и проведения более активных диагностических и лечебных мероприятий. Кратко описанные в статье лечебные подходы, применявшиеся в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии Минздрава России, включая назначение глюкокортикостероидов, ингибиторов ИЛ-6, JAK-киназ, низкомолекулярного и нефракционированного гепарина в сочетании с различными формами неинвазивной кислородной поддержки (назальной оксигенации через канюли, высокопоточной оксигенации, СРАР-терапии, масочной вентиляции, вентиляции с помощью шлема), экстракорпоральной гемокоррекцией у наиболее тяжелых пациентов и ранним началом реабилитационных мероприятий, позволили обеспечить низкие показатели госпитальной летальности (в сравнении с европейскими и североамериканскими показателями) и выписку с выздоровлением абсолютного большинства пациентов с COVID-19, несмотря на их высокую отягощенность коморбидными заболеваниями, в том числе острой коронарной патологией и онкологическими заболеваниями в стадии обострения. В настоящее время проводится программа отдаленного наблюдения за выписанными пациентами, результаты которой будут представлены позднее.

Благодарности

Авторы благодарят за помощь в организации регистра сотрудников Национального медицинского исследовательского центра кардиологии. В их числе: Матвеева М.А., Кропачева Е.С., Федоткина Ю.А., Свирида О.Н., Абду-жамалова Н.М., Алеевская А.М., Арутюнян Г.К., Булкина О.С., Жукова Н.С., Костюкевич М.В., Сухина Т.С., Огнерубов Д.В., Фомичева О.А., Шария А.М., Шахматова О.О., Новиков П.С., Лопухова В.В., Смолякова Е.В.,

Попова А.Б., Миндзаев Д.Р., Денисова А.Р., Фофанова Т.В., Колмакова Т.Е., Курочкина Н.С., Жетишева Р.А., Тертерян Т.А., Сафиуллина А.А.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 19.01.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- World Health Organisation. Pneumonia of unknown cause – China. [Internet] Available at: <http://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
- World Health Organisation. Archived: WHO Timeline – COVID-19. [Internet] Available at: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. COVID-19, MERS & SARS. [Internet] Available at: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/covid-19>
- World Health Organisation. Weekly epidemiological update - 1 December 2020. [Internet] Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---1-december-2020>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
- National Institute of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. Information on COVID-19 Treatment, Prevention and Research. [Internet] Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 6 (28.04.2020). Av. at: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-2019). Версия 6 (28.04.2020). Доступно на: https://стопкоронавирус.рф/ai/doc/194/attach/28042020_mR_COVID-19_v6.pdf]
- Ministry of Health of Russian Federation. Temporary methodical recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-2019). Version 9 (26.10.2020). Av. at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062. 2020. [Russian: Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (26.10.2020). Доступно на: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062]
- Government of the Russian Federation. Reports of the Communication Center of the Government of the Russian Federation on the situation with coronavirus. Av. at: <https://стопкоронавирус.рф/info/ofdoc/reports/>. 2020. [Russian: Правительство Российской Федерации. Стоп-коронавирус.рф. Отчеты Коммуникационного центра Правительства Российской Федерации по ситуации с коронавирусом. Доступно на: <https://стопкоронавирус.рф/info/ofdoc/reports/>]
- Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–41. DOI: 10.1111/all.14238
- Paranjpe I, Russak AJ, De Freitas JK, Lala A, Miotto R, Vaid A et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. Av. at: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.19.20062117>. [DOI: 10.1101/2020.04.19.20062117]. 2020.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Oh S-J, Lee JK, Shin OS. Aging and the Immune System: the Impact of Immunosenescence on Viral Infection, Immunity and Vaccine Immunogenicity. *Immune Network*. 2019;19(6):e37. DOI: 10.4110/in.2019.19.e37
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–6. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al. 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;94:91–5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(5):531–8. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9
- Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R et al. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2020;14(4):813–21. DOI: 10.1177/1932296820924469
- Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Family Medicine and Community Health*. 2020;8(2):e000406. DOI: 10.1136/fmch-2020-000406
- Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, De Cobelli F, Ruggeri A, Galati L et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clinical Immunology*. 2020;217:108509. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108509
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(8):1081–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. DOI: 10.1136/bmj.m1966
- Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(11):1525–36. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.024
- Bertsimas D, Lukin G, Mingardi L, Nohadani O, Orfanoudaki A, Stelato B et al. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLOS ONE*. 2020;15(12):e0243262. DOI: 10.1371/journal.pone.0243262
- Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):1875–83. DOI: 10.1002/jmv.26050