

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.К. АММОСОВА»

На правах рукописи



Ильина Наталина Александровна

**Возможности раннего прогноза исходов COVID-19
у госпитализированных пациентов в Республике Саха (Якутия)**

3.1.22. Инфекционные болезни

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Слепцова Снежана Спиридоновна

Якутск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1 Эпидемиологическая характеристика инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.....	14
1.2 Этиопатогенез коронавирусной инфекции COVID-19.....	16
1.3 Клинические проявления инфекции SARS-CoV-2 и предикторы тяжести коронавирусной инфекции COVID-19.....	23
1.4 Сравнительная оценка шкал по прогнозу тяжести состояния у пациентов с коронавирусной инфекции COVID-19.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Общая характеристика обследованных больных.....	36
2.2 Методы, применяемые в работе.....	40
2.3 Медико-географические зоны Республики Саха (Якутия).....	42
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. Клинико-эпидемиологическая характеристика коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия).....	45
3.1 Эпидемиологическая характеристика коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) за 2020-2021 гг.....	45
3.2 Течение коронавирусной инфекции COVID-19 у госпитализированных пациентов.....	52
3.3 Характеристика тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19.....	63
ГЛАВА 4. ПОИСК РАННИХ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19.....	74
4.1 Характеристика общеклинических и биохимических исследований крови у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания.....	74
ГЛАВА 5. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ПРОГНОЗА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ У ЛИЦ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19.....	101
5.1 Выявление предикторов тяжести коронавирусной инфекции COVID-19.....	101

5.2 Прогностические возможности клинико-лабораторных предикторов при COVID-19.....	106
5.3 Разработка шкалы прогнозирования исходов коронавирусной инфекции COVID-19 на основе бинарной классификации.....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	120
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Мировая пандемия коронавирусной инфекции (КВИ) (COVID-19-COroNaVIrus Disease-2019), официально признанная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) 11 марта 2020 г. и продолжившаяся в течение 3 лет, продемонстрировала серьезность угрозы распространения новых инфекционных болезней в глобальном масштабе [58, 65, 91, 93, 103, 140].

Несмотря на все попытки ограничительных мер, пандемия COVID-19 в очередной раз наглядно продемонстрировала возможность быстрого распространения новых опасных инфекционных болезней на планете [30]. В подавляющем большинстве стран, в том числе и России, она привела к колоссальной перегрузке в области здравоохранения и миллионам человеческих жертв [63].

По скорости распространения вирус SARS-CoV-2 превзошел своих предшественников (SARS-CoV, 2002; MERS, 2012), что явилось чрезвычайным вызовом XXI века [83, 116, 164].

Первый случай заражения COVID-19 в России был официально зарегистрирован 2 марта 2020 г. в г. Москва, что стало началом отслеживания распространения коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации (РФ). По состоянию на 10.08.2024 г. в стране подтверждено 23 014 969 случаев COVID-19, умерло 400 023 человека, общая летальность составила 1,73%. В стране были депонированы геноварианты вируса, вызывающие обеспокоенность: Alpha 406, Beta 29, Delta 4195 [65].

Республика Саха (Якутия) (РС(Я)) - крупнейший по территории субъект Российской Федерации, характеризующийся не только экстремальными климатическими условиями и обширностью территории, но и слабо развитой транспортной инфраструктурой. Вследствие этого значительная часть жителей региона (более 70%) проживает в городах, имеющих связь с другими населенными

пунктами страны преимущественно через авиасообщения. Внутри же республики основным средством перемещения граждан является наземный транспорт. Эти факты ускорили распространение инфекции и создали значительные трудности при организации противоэпидемических мер, развертывании стационаров, обеспечении лекарствами, реагентами и т.д. Все вышеизложенное существенно влияет на доступность квалифицированной медицинской помощи населению [38]. Для оказания помощи больным с КВИ в республике были поэтапно перепрофилированы стационары медицинских организаций для госпитализации больных COVID-19. В РС(Я) первый случай COVID-19 зафиксирован 17 марта 2020 г., а на 10 августа 2024 г. всего зарегистрировано 241 785 случаев заболевания при кумулятивном числе летальных исходов равном 2 162 случаям (летальность 0,89%) [13, 14].

Суровые природно-климатические условия, сложная транспортная логистика в республике определяют специфичность региона и являются важными факторами, влияющими как на здоровье населения в целом, так и на некоторые аспекты метаболических реакций в отдельном организме. В связи с этим, предикторы тяжелого течения COVID-19 в условиях Якутии могут отличаться от данных, полученных исследователями в других субъектах РФ. Знания о факторах риска и предикторах тяжелого течения COVID-19 у местного населения позволит врачам персонализировано выбирать оптимальную лечебную тактику, что особенно актуально на территории с низкой плотностью населения и удаленностью населенных пунктов, определяющих маршрутизацию больных в зависимости от места проживания.

Инфекционный процесс при КВИ характеризуется различной симптоматикой в зависимости от тяжести болезни [175]. Коронавирусная инфекция может проявляться в виде двусторонней пневмонии, что иногда приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), угрожающего жизни состояния. Кроме того, у некоторых пациентов может развиваться синдром гиперкоагуляции, характеризующийся образованием тромбов и

тромбоэмболиями, включая нарушения на уровне микроциркуляции [51, 63, 100, 146].

Люди с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, хроническими респираторными заболеваниями, а также те, кто страдает ожирением или находится в пожилом возрасте, действительно подвергаются более высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 при заражении вирусом SARS-CoV-2 [56, 117, 121, 170, 175]. Эти состояния могут усугубить течение болезни и увеличить вероятность осложнений, включая смертельный исход [33, 61, 95, 119].

Действительно, для оценки степени тяжести состояния пациентов с COVID-19 используется ряд шкал. Общеклинические шкалы, такие как NEWS2, APACHE II, SAPS II, SOFA и Шкала комы Глазго, помогают врачам оценить общее состояние пациента и вероятность развития осложнений. Специализированные шкалы, включая 4C Mortality Score, COVID Home Safely Now (CHOSEN) Risk Score for COVID-19, Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) Index for COVID-19 Mortality, Quick COVID-19 Severity Index (qCSI), COVID-GRAM, CRB-65, BCRSS, Шкала ШОКС-КОВИД и Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19, разработаны специально для оценки рисков, связанных с коронавирусной инфекцией, и могут включать параметры, специфичные для COVID-19, такие как уровень кислорода в крови и наличие воспалительных маркеров. Эти инструменты являются важными для принятия клинических решений, планирования лечения и определения необходимости интенсивной терапии или госпитализации [4, 38, 59, 140].

Накопление знаний о факторах риска и предикторах тяжелого течения и неблагоприятного исхода инфекции, вызванной SARS-CoV-2, позволит выбирать оптимальную лечебную тактику, определять возможные мишени для терапевтического воздействия. Оценка прогноза болезни на ранней стадии COVID-19 в первые дни госпитализации, основанная на доступных для практического здравоохранения методах исследования позволит усовершенствовать маршрутизацию и ведение пациентов с КВИ, а также увеличить выживаемость больных.

Степень разработанности темы исследования

Высокая частота выявления COVID-19, в том числе тяжелых форм у лиц из групп риска, связанных с особенностями инфраструктуры, географического положения и социально-демографических характеристик Республики Саха (Якутия), подчеркивает необходимость дальнейшего поиска факторов риска тяжести КВИ. Изучение роли предикторов тяжелого течения и летального исхода COVID-19 в реальной клинической практике может стать основой для разработки улучшенного алгоритма ведения пациентов с COVID-19: выделения групп высокого риска, контроля клиничко-лабораторных показателей и коррекции проводимой терапии на раннем этапе.

В настоящее время для оценки степени тяжести состояния пациентов с COVID-19 используются как общеклинические шкалы (NEWS2, APACHEII, SAPSII, SOFA, Шкалы комы Глазго и др.), так и специализированные шкалы (4C MortalityScore, COVID Home Safely Now (CHOSEN), Risk Score for COVID-19, Veterans Health Administration COVID-19 (VACO) Index for COVID-19 Mortality, Quick COVID-19 Severity Index (qCSI), COVID-GRAM, CRB-65, BCRSS, Шкала ШОКС-КОВИД и Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19) [4].

В целом, рассматриваемые шкалы близки по набору оцениваемых параметров. Однако точность и прогностическая ценность этих моделей недостаточно высоки [141]. Поиски факторов, с высокой точностью прогнозирующих на ранней стадии течение COVID-19 все еще продолжаются.

Разработка шкалы на основе предикторов позволит у пациентов в РС(Я) расширить возможности ранней диагностики неблагоприятного течения болезни, определить и усовершенствовать тактику ведения больных с COVID-19 в условиях сложной транспортной логистики.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - на основе клинико-лабораторных особенностей течения коронавирусной инфекции COVID-19 разработать модель прогноза клинических исходов у госпитализированных пациентов в РС(Я) для совершенствования оценки тяжести, маршрутизации и проводимой терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-лабораторные особенности течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с различной степенью тяжести в РС(Я).
2. Определить ранние предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции.
3. Разработать модель прогноза клинических исходов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания.
4. Создать шкалу прогнозирования исходов COVID-19 для совершенствования тактики ведения больных.

Научная новизна

В результате изучения особенностей течения коронавирусной инфекции в Республике Саха (Якутия) впервые:

- определены ранние клинико-лабораторные предикторы тяжелого течения коронавирусной инфекции;
- на основе доступной клинической информации разработана оригинальная модель для прогнозирования клинических исходов у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19;
- создана шкала с высокой чувствительностью (89,8%) и специфичностью (100%) для прогнозирования исходов коронавирусной инфекции COVID-19 с целью улучшения качества медицинской помощи.

Теоретическая и практическая значимость работы

Новые знания о ранних предикторах тяжелого течения COVID-19 будут использованы для выбора ранних алгоритмов терапевтического воздействия.

Разработанная прогностическая модель дает возможность оценить независимое влияние каждого отягощающего фактора, а также совокупное влияние всех включенных в модель факторов на вероятность определенного исхода.

В результате анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных разработана и апробирована в клинической практике шкала «COVID-УАКТ».

Шкала прогнозирования исходов, основанная на доступной клинической информации, позволит разработать новые подходы в ведении пациентов на территории РС(Я).

Результаты исследования внедрены в научный и учебный процесс на кафедре «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», а также в лечебно-диагностические алгоритмы в инфекционных отделениях ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница» (ЯРКБ), клиники при ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова», ГБУ РС(Я) «Мирнинская центральная районная больница» и могут быть использованы в практике ведения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в РС(Я).

Методология и методы исследования

В работе использована общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логистических общенаучных и специфических методов.

Работа выполнена в дизайне одномоментного сравнительного открытого контролируемого исследования с использованием клинических данных,

общеклинических, биохимических, серологических, молекулярно-генетических (ПЦР) исследований и статистических методов.

Исследовательская работа проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19 июня 2003 г. №266. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО «СВФУ им. М.К. Аммосова» (протокол №8 от 2 апреля 2020 г.).

Личный вклад автора

Диссертант лично проводил клиническое обследование, ведение и лечение пациентов, участвовал в организации лабораторной и инструментальной диагностики, создал базу данных больных с коронавирусной инфекцией, разработал индивидуальную регистрационную карту госпитализированных больных с COVID-19, анализировал стационарные медицинские карты, проводил статистическую обработку данных, анализировал полученные данные с формированием итоговых результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемические подъемы заболеваемости COVID-19 в Республике Саха (Якутия) за 2020-2021 гг. соответствовали периодам распространения «уханьского» штамма вируса в 2020 году (2531,0 чел./100 тыс. нас.) и индийского штамма «дельта» в 2021 году (8196,9 чел./100 тыс. нас.), что отразилось в увеличении в 3,6 раза показателя летальности по Республике Саха (Якутия) - 39,0 чел./100 тыс. нас. в 2020 году и 141,8 чел./100 тыс. нас. в 2021 году.

2. Тяжелое течение COVID-19 в 55,2% случаев наблюдалось у лиц старше 60 лет, а также у пациентов с ожирением (55,4%), болезнями сердечно-сосудистой

системы (ССС) (нарушение ритма сердца - 40%, артериальная гипертензия - 25,3%, ишемическая болезнь сердца - 29,4%) и эндокринной патологией (гипотиреоз – 72,7%, сахарный диабет - 26,3%). Среди лиц с тяжелым течением COVID-19 летальность составила 28,7%, при этом наличие коморбидных заболеваний статистически значимо повышало риск летального исхода ($p < 0,001$).

3. Наиболее чувствительными лабораторными признаками оценки степени тяжести COVID-19 являются уровни С-реактивного белка, ЛДГ, мочевины и D-димера ($p < 0,001$).

4. На основе изученных факторов развития тяжелого течения COVID-19 разработана шкала, позволяющая с высокой точностью определить принадлежность пациента к группе риска (95%).

5. Прогностическая модель, разработанная с помощью метода бинарной логистической регрессии, с высокими показателями чувствительности (89,8%) и специфичности (100%) способна прогнозировать вероятность развития тяжелого и крайне тяжелого состояния у больного с COVID-19.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленной цели, задачам и полученным результатам соответствует паспорту научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области специальности, конкретно – пунктам 2 и 3 паспорта инфекционных болезней.

Степень достоверности и апробация результатов

Репрезентативный объем выборки позволил получить достоверные результаты исследования. Используются статистические методы обработки данных исследуемого материала с применением программы IBM SPSS Statistics 26.

Диссертационная работа апробирована на расширенном заседании кафедры «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» Медицинского

института ФГАОУ ВО «Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова» (протокол №9 от 23 мая 2024 г.).

Материалы диссертации представлены на Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням с международным участием (2022, 2023), Ежегодных национальных конгрессах с международным участием «Экология и здоровье человека на Севере» (2021, 2022, 2023), на научно-практической конференции «Аспирантские чтения» ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» (2021, 2022, 2023), на X Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания», г. Сочи (2023) и на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Общественное здоровье, социология и организация здравоохранения: интеграция науки и практики» (2023).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в лечебную работу инфекционных отделений:

- ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница»;
- Клиники Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»;
- ГБУ РС(Я) «Мирнинская центральная районная больница».

Результаты исследования внедрены в научный и учебный процесс на кафедре «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова» Минобра России и в лечебно-диагностические алгоритмы в инфекционном отделении ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница» и могут быть использованы в практике ведения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Получены 2 патента «Способ индивидуального прогнозирования исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19» №2795141 от 28 апреля 2023 г. и «Способ определения исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19» №046629 от 29 марта 2024 г.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, отражающих основные результаты диссертации в том числе: 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / в Перечень ВАК при Минобрнауки России, 2 статьи в журналах, включенных в международную базу данных Web of Science и Scopus, 1 иная статья по теме диссертационного исследования; 4 публикации в сборниках международных и всероссийских научных конференций, зарегистрирована база данных «Регистр госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с пневмонией в Республике Саха (Якутия)» № 2022622115 от 23 августа 2022 г. и получены 2 патента «Способ индивидуального прогнозирования исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19» № 2795141 от 28 апреля 2023 г. и «Способ определения исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19» № 046629 от 29 марта 2024 г.

Структура и объем диссертации

Объем диссертации составляет 150 страниц текста и включает в себя - 41 таблиц и 26 рисунков. Структура соответствует классическому принципу и представлена: введением, обзором литературы (глава 1), описанием объектов и методами исследования (глава 2), анализом полученных результатов (главы 3, 4, 5), а также заключением, выводами, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы, списком сокращений и условных обозначений, списком литературы, включающим 65 российских и 114 иностранных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологическая характеристика инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Первые сообщения о вспышке нового неизвестного инфекционного заболевания появились в китайском городе Ухань в конце декабря 2019 г. [84, 134, 162]. В настоящее время известно, что власти КНР в первые недели утаивали информацию о пневмонии неизвестного происхождения и не предпринимали никаких активных противоэпидемических мер. 2 января 2020 г. у 41 заболевшего выявили новую коронавирусную инфекцию, получившую впоследствии название COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Инфекция стремительно распространилась по всему миру - так, 20 января первые случаи заражения коронавирусной инфекцией зафиксировали в США и Южной Корее, 24 января – во Франции, 25 января – в Канаде и Австралии, 27 января – в Германии и т. д.

11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 глобальной пандемией. В этот период COVID-19 распространилась по территории более чем 100 стран, общее количество подтвержденных случаев составило свыше 118 тыс., в т.ч. скончалось более 4,2 тыс. человек.

С начала пандемии эпидемическая ситуация по COVID-19 менялась ежедневно, и, по данным ВОЗ, к марту 2024 г. коронавирусная инфекция была зарегистрирована более чем в 212 странах мира, число инфицированных вирусом насчитывает более 680 млн. человек, а смертельных исходов - более 7 млн. человек.

По мере распространения COVID-19 эпицентр пандемии сместился в странах Европы и США [171].

В Российской Федерации подтвержденных случаев болезни более 23,0 млн. человек, случаев смерти - около 400 тыс.

Эпидемический процесс COVID-19 в каждой стране имеет свои особенности. Это обусловлено многими факторами, связанными с уровнем развития экономики, структурой здравоохранения, этническими характеристиками общества,

оперативностью и объемом принятых правительством ограничительных мер, здоровьем и менталитетом общества в целом, состоянием экологии и целым рядом других факторов.

Анализ проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ за 2020-2021 гг. позволил выделить несколько временных периодов, каждый из которых имел особенности, обусловленные закономерностями, присущими эпидемическому процессу инфекционного заболевания, а также влиянием принятых противоэпидемических мероприятий.

Выделено два периода заболеваемости коронавирусной инфекцией на территории Российской Федерации: I период - период довакцинальный, или неспецифической профилактики. В этот период введены противоэпидемические и ограничительные мероприятия по всей стране, которые основывались на неспецифической профилактике. Данный этап начался с марта 2020 г. и продолжался до введения мер по специфической профилактике (05.12.2020).

II период - период специфической профилактики, который начался с момента применения массовой вакцинации среди населения РФ и продолжается по настоящее время.

Следует отметить, что прослеживается четкая тенденция развития эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ, начиная от мегаполисов (Москва и Санкт-Петербург), которые являются крупными транспортными узлами и центрами миграционной активности населения, до регионов Российской Федерации за счет внутренних транспортных потоков.

Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать эпидемические подъемы заболеваемости, а также принимать форму пандемического распространения. Каждый из эпидемических циклов включает в себя рост заболеваемости населения, который вызывают близкородственные по свойствам геноварианты вируса. С каждым ростом заболеваемости увеличивается гетерогенность популяции этого вируса по антигенным и биологическим свойствам, причем эволюционная изменчивость имеет линейный характер, каждый последующий геновариант несет новые свойства [21].

Эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции на территориях ДФО начала развиваться на два месяца позже, чем в центральных регионах Российской Федерации, первый зарегистрированный 26 января 2020 г. в Забайкальском крае у гражданина КНР случай не получил распространения [40].

Принято считать, что инфекция передается через капельки, содержащиеся в выдыхаемом воздухе больного при кашле или чихании. Это схоже с передачей других респираторных заболеваний, таких как грипп и риновирусные инфекции [23, 39]. Кроме того, существует вероятность распространения вируса через воздушно-пылевые частицы и при контакте. В качестве потенциальных источников заражения могут выступать воздух, продукты питания и загрязненные бытовые предметы [48, 72, 115].

Согласно информации от ВОЗ, в начале распространение вируса было преимущественно среди семейных членов, медперсонала и других лиц, находящихся в тесном контакте, и происходило через респираторные капли [29, 118]. Большинство тяжелых случаев было зарегистрировано среди лиц старше 50 лет, имеющих хронические заболевания, причем мужчины страдали чаще [137].

Действительно, существуют данные, указывающие на то, что пациенты с бессимптомной формой заболевания могут передавать вирус в течение 2-8 дней. Это подчеркивает важность мер предосторожности, таких как социальное дистанцирование и использование масок, даже если у человека нет явных симптомов, поскольку он все еще может быть заразным [146].

1.2 Этиопатогенез коронавирусной инфекции COVID-19

Коронавирусы действительно представляют собой большую группу вирусов, способных вызывать заболевания у людей и животных. Они относятся к семейству Coronaviridae и роду Betacoronavirus [20, 44]. Их особенностью является наличие шиповидных отростков на поверхности, которые придают им вид короны, отсюда и произошло название "коронавирус". Размер вириона действительно варьируется от 80 до 220 нанометров, а нуклеокапсид образует спираль, содержащую

рибонуклеиновую кислоту (РНК) и белок N. Геном коронавирусов является одним из самых крупных среди РНК-содержащих вирусов, что делает их уникальными среди других вирусных патогенов.

Процесс вирусной инфекции, который начинается с адсорбции вируса на клетке-мишени. Разберем этот процесс по шагам:

1. Адсорбция и проникновение: Вирус SARS-CoV-2 использует свой гликопротеин S (шиповидный белок) для связывания с рецептором ACE2 на поверхности клеток-мишеней. Это приводит к слиянию оболочки вируса с цитоплазматической мембраной клетки или к рецепторному эндоцитозу, позволяя вирусу проникнуть в клетку [1, 101].

2. Синтез РНК-полимеразы: Геномная РНК вируса связывается с рибосомами хозяина и служит матрицей для синтеза РНК-зависимой РНК-полимеразы, фермента, необходимого для копирования РНК вируса [55].

3. Транскрипция и трансляция: РНК-полимераза считывает геномную РНК, создавая минус-нить, которая затем используется для синтеза новой геномной плюс-нити РНК. При трансляции каждой субгеномной иРНК синтезируется один белок [52].

4. Сборка вирусных частиц: N-белок связывается с геномной РНК, формируя спиральный нуклеокапсид. Гликопротеины S и M транспортируются в эндоплазматическую сеть и аппарат Гольджи, где они встроены в мембрану [57].

5. Выход вирусных частиц: Нуклеокапсид почкуется через мембраны внутренней эндоплазматической сети, содержащей вирусные гликопротеины, и вирионы транспортируются к мембране клетки-хозяина. Они выходят из клетки путем экзоцитоза, заражая другие клетки [99].

Этот процесс является ключевым для понимания механизма распространения вируса и разработки стратегий лечения и профилактики [49, 130].

В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырёх коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ, и, как правило, вызывают поражение верхних дыхательных путей лёгкой и средней степени тяжести. По результатам

серологического и филогенетического анализа коронавирусы разделяются на три рода: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, и Gammacoronavirus. Естественными хозяевами большинства из известных в настоящее время коронавирусов являются млекопитающие.

Геном COVID-19 был тщательно исследован, и китайские органы здравоохранения опубликовали его подробности вскоре после того, как вирус был впервые выявлен.

11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов (ICTV) официально присвоил название SARS-CoV-2 новому коронавирусу, который был впервые идентифицирован в декабре 2019 года в городе Ухань, Китай. Это название отражает генетическую связь вируса с коронавирусом, вызывающим тяжелый острый респираторный синдром (SARS) в 2002-2003 годах.

Инфекция, вызванная вирусом, способствует повышению проницаемости мембран клеток. Это усиливает перемещение альбумин-содержащей жидкости в межклеточное пространство легких и альвеолы. Это приводит к разрушению сурфактанта, обеспечивающего стабильность альвеол, и их последующему коллапсу. В результате нарушается газообмен, что может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Вирус SARS-CoV-2 действительно увеличивает проницаемость клеточных мембран, что приводит к активному переносу жидкости, богатой альбумином, в интерстициальное пространство и альвеолы легких. Это нарушение может привести к снижению уровня сурфактанта, который необходим для поддержания альвеол в открытом состоянии, и, как следствие, к их коллапсу. Развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является серьезным осложнением, которое требует срочного лечения [32].

Кроме того, состояние иммуносупрессии у пациентов увеличивает риск развития вторичных инфекций, включая бактериальные и грибковые, что может дополнительно усугубить состояние больного.

Вирус SARS-CoV-2 действительно адсорбируется в дыхательных путях на уровне 7-8 генерации бронхов благодаря конвективным потокам воздуха [160, 173].

Нормально функционирующий ворсинчатый аппарат бронхов обычно препятствует проникновению инородных частиц, включая вирусы, в альвеолы, работая в противотоке. Однако, во время воспалительного процесса, который может следовать за инфицированием, эффективность этого защитного механизма снижается, что позволяет вирусу достигать альвеол [52]. Это важный аспект патогенеза COVID-19, поскольку именно в альвеолах происходит основной обмен газов, и их поражение вирусом приводит к серьезным респираторным осложнениям.

Вирусы используют специфические рецепторы для входа в клетки. SARS-CoV-2 связывается с рецептором АПФ2 и CD147, что позволяет ему проникать в эндотелиальные и эпителиальные альвеолярные клетки, а также в энтероциты тонкой кишки. Это объясняет, почему COVID-19 может вызывать как респираторные, так и диспепсические симптомы [110, 127].

Важно отметить, что АПФ2 играет ключевую роль в регуляции кровяного давления и воспаления, а также в защите легочной ткани. Вирусное связывание с АПФ2 может нарушать эти функции, что способствует развитию тяжелых симптомов. Многоорганный эффект SARS-CoV-2 требует комплексного подхода к лечению, который может включать поддержку дыхания, противовирусные препараты, антикоагулянты и другие методы в зависимости от симптомов и степени поражения органов.

Описаны уязвимости альвеолоцитов 2 типа в контексте COVID-19. Эти клетки выполняют множество критически важных функций, включая:

- Синтез сурфактанта: Сурфактант снижает поверхностное натяжение в альвеолах и предотвращает их коллапс.
- Продукция лизоцима и интерферона: Эти молекулы обладают антимикробным действием и способствуют иммунной защите легких.
- Нейтрализация оксидантов: Защита альвеолярного пространства от окислительного стресса.
- Транспорт воды и ионов: Регулирование гидратации и ионного баланса в альвеолах.

Альвеолоциты 2 типа, хотя и занимают лишь небольшую часть поверхности альвеол, играют ключевую роль в поддержании их функциональности. Их высокая метаболическая активность делает их привлекательными для репликации вирусов, включая SARS-CoV-2, что делает их особенно уязвимыми во время инфекционного воспаления. При поражении этих клеток нарушается синтез сурфактанта, что может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), серьезного состояния, характеризующегося тяжелым воспалением и отеком легких.

Патогенез COVID-19 действительно сложен и многогранен, и наличие рецепторов АПФ2 и CD147 на альвеолоцитах 2 типа объясняет, почему вирус SARS-CoV-2 может вызывать такие тяжелые респираторные осложнения. Исследования продолжаются, чтобы лучше понять механизмы проникновения вируса и разработать более эффективные методы лечения и профилактики [169, 177].

Рецептор АПФ2 является основным рецептором для проникновения вируса и расположен на поверхности многих типов клеток, включая альвеолярные эпителиальные клетки легких и энтероциты кишечника. CD147 также может служить входным рецептором для вируса, и его экспрессия наблюдается на различных клетках, включая иммунные клетки.

Оба этих рецептора играют важную роль в патогенезе заболевания, и их взаимодействие с вирусом может приводить к различным клиническим проявлениям, включая респираторные и гастроинтестинальные симптомы. Однако точный механизм, через который вирус предпочтительно проникает в клетки, и преимущественный путь его проникновения до сих пор остаются предметом исследований. Это подчеркивает необходимость продолжения научных исследований для лучшего понимания COVID-19 и разработки эффективных методов лечения и профилактики.

Описание механизма проникновения SARS-CoV-2 через рецептор АПФ2:

1. S-белок коронавирусов имитирует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), что позволяет вирусу связываться с рецепторами АПФ2.

2. Эти рецепторы расположены на поверхности альвеолоцитов, что делает их доступными для вируса.

3. После связывания вирус впрыскивает свою РНК внутрь клетки.

4. Взаимодействие вируса с рецепторами АПФ2 осуществляется через субъединицу S2 вирусного S-белка и гептад-повторы HR1 и HR2.

5. Афинность S-белка SARS-CoV-2 к рецептору АПФ2 значительно выше, чем у его предшественника SARS-CoV-1, что способствует более высокой заразности [124].

Что касается CD147, он относится к семейству иммуноглобулинов и может служить альтернативным путем для проникновения вируса в клетки. Интересно, что моноклональные антитела, такие как меполизумаб, показали потенциал в блокировании этого пути в лабораторных условиях.

Эти механизмы проникновения вируса в клетки являются ключевыми точками для разработки терапевтических стратегий, направленных на предотвращение связывания вируса с клетками и его последующего проникновения. Исследования продолжаются, чтобы найти наиболее эффективные способы блокирования этих рецепторов и предотвращения распространения инфекции.

Процесс репликации вируса SARS-CoV-2 в клетке:

1. После проникновения в клетку РНК вируса запускает процесс синтеза вирусных белков и репликации.

2. Вирусные частицы собираются из отдельных компонентов внутри клетки.

3. Затем везикулы, содержащие вирион, сливаются с плазматической мембраной, и происходит выделение новых вирусных частиц во внешнюю среду.

Этот процесс отличается от репликации других коронавирусов, вызывающих сезонные ОРВИ, тем, что SARS-CoV-2 способен реплицироваться в верхних дыхательных путях, изначально не вызывая заметных симптомов. Это позволяет вирусу распространяться, не будучи обнаруженным [133].

Через несколько дней латентного периода начинаются изменения в метаболических процессах клетки, что приводит к нарушению ее нормальной

работы. Это включает в себя нарушение синтеза важных компонентов, необходимых для функционирования альвеол. В результате клетки могут погибнуть по одному из механизмов апоптоза, что приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (РДС), состояния, характеризующегося тяжелым воспалением и отеком легких [54, 165].

Универсальность легочных повреждений при РДС является ключевым аспектом, который необходимо учитывать.

- Активация альвеолярных макрофагов является начальным этапом, ведущим к РДС. Эти клетки выделяют провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (IL-6, IL-8) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α).

- Выделенные цитокины стимулируют хемотаксис, процесс перемещения моноцитов и нейтрофилов из крови в альвеолы.

- Это перемещение усиливается системной воспалительной реакцией и повышением сосудистой проницаемости, что приводит к накоплению жидкости в альвеолах [9].

На фоне этих процессов происходит интенсивная вирусная активность, которая влияет как на эндотелиальные, так и на эпителиальные клетки. Особенно страдают альвеолоциты 2 типа, что приводит к нарушению баланса между вентиляцией и перфузией, и, как следствие, к накоплению жидкости в альвеолах.

Важно также отметить, что пневмония может развиваться и без ОРДС. В таких случаях она может иметь обратимый характер, что позволяет избежать летального исхода в острый период. Однако даже в случае выздоровления, может остаться серьезное осложнение в виде организованного фиброза легких, что требует дальнейшего наблюдения и лечения [3, 123].

1.3 Клинические проявления инфекции SARS-CoV-2 и предикторы тяжести коронавирусной инфекции COVID-19

Разделение популяции во время эпидемии COVID-19 на группы помогает понять динамику распространения вируса и важность различных мер профилактики и контроля.

- Здоровые люди вне общения с инфицированными COVID-19: эта группа включает в себя людей, которые не подвергались риску заражения и не имеют симптомов заболевания. Они могут продолжать вести обычный образ жизни, придерживаясь общих мер предосторожности.

- Контактующие лица с неустановленным диагнозом: люди в этой группе имели контакт с инфицированными, но у них еще не подтвержден COVID-19. Они должны находиться на карантине и следить за появлением симптомов.

- Инфицированные до клинических COVID-19 проявлений: это лица, у которых вирус уже присутствует в организме, но клинические симптомы еще не проявились. Они являются потенциальными источниками распространения вируса.

- Люди без выраженных клинических проявлений: в эту группу входят инфицированные, у которых симптомы либо отсутствуют, либо очень слабо выражены. Они также могут распространять вирус, даже не подозревая об этом.

- Люди с начальными проявлениями заболевания разной степени тяжести: эта группа включает инфицированных с первыми симптомами, которые могут варьироваться от легких до тяжелых. Важно своевременно обращаться за медицинской помощью и изолироваться, чтобы предотвратить дальнейшее распространение.

Инкубационный период COVID-19 варьируется от двух до четырнадцати дней, при этом среднее значение составляет пять дней. В качестве сравнения, инкубационный период сезонного гриппа обычно длится около двух дней. Типичные клинические признаки COVID-19 включают повышение температуры тела у более чем 90% пациентов, кашель (чаще сухой, но иногда с малым количеством мокроты) у 80% заболевших, одышку у 30%, усталость у 40% и

ощущение заложенности в груди у более чем 20% пациентов. К другим симптомам могут относиться боль в горле, насморк, ухудшение обоняния и вкуса, а также признаки конъюнктивита [25, 31].

Наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню от момента заболевания. Также установлено, что среди первых симптомов могут быть миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (2-3%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в начале болезни могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела [12, 18].

Клинические варианты и проявления COVID-19:

1. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) легкого течения.
2. Пневмония без дыхательной недостаточности.
3. Пневмония с острой дыхательной недостаточностью (ОДН).
4. ОРДС.
5. Сепсис.
6. Септический (инфекционно-токсический) шок.

Гипоксемия (снижение SpO₂ менее 88%) развивается более чем у 30% пациентов.

Различают легкие, среднетяжелые, тяжелые и крайне тяжелые формы COVID-19 (Таблица 1). Типичные клинические и радиологические признаки, которые могут наблюдаться у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Пневмония, особенно при быстром прогрессировании, может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), что является серьезным осложнением и требует немедленного медицинского вмешательства.

Клинические признаки:

- Влажные крепитирующие хрипы обычно связаны с накоплением жидкости в альвеолах.
- Притупление легочного звука при перкуссии указывает на наличие жидкости или другого вещества в легких, замещающего воздух.
- Хрипы, не исчезающие после кашля и не меняющиеся в зависимости от положения тела, могут свидетельствовать о тяжести поражения легочной ткани.

Радиологические признаки:

- Инфильтрация в периферических отделах легочных полей на рентгенограмме может указывать на воспалительный процесс, который распространяется от альвеол к периферии легких.

При ОРДС происходит диффузное повреждение альвеолярно-капиллярного барьера, что приводит к тяжелой гипоксемии и нарушению газообмена. Это состояние требует интенсивной терапии, часто с использованием искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Сепсис и инфекционно-токсический шок наблюдаются при прогрессировании инфекции.

Таблица 1 - Классификация COVID-19 по степени тяжести (ВМР, 2020) [8, 23, 161]

Течение болезни	Показатели
Легкое	Температура тела < 38 °С, кашель, слабость, боли в горле. Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.
Среднетяжелое	Температура тела > 38 °С, ЧДД > 22/мин, одышка при физических нагрузках, изменения при РКТ грудной клетки (рентгенографии), типичные для вирусного поражения, SpO ₂ < 95%, СРБ сыворотки крови > 10 мг/л.
Тяжелое	ЧДД > 30/мин, SpO ₂ ≤ 93%, PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 мм рт. ст., снижение уровня сознания, нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час), изменения в легких при РКТ грудной клетки (рентгенографии), типичные для вирусного поражения, лактат артериальной крови > 2 ммоль/л, qSOFA > 2 балла.
Крайне тяжелое	Стойкая фебрильная лихорадка, ОРДС, ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких), септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких при РКТ грудной клетки (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС.

Примерно у половины всех зараженных COVID-19 болезнь протекает без каких-либо симптомов. Среди тех, кто испытывает клинические проявления, 80% переносят инфекцию в мягкой форме, схожей с ОРВИ.

Хронические заболевания могут увеличить риск тяжелого течения COVID-19.

- Сахарный диабет (СД): у пациентов с диабетом может быть снижена иммунная реакция, что делает их более уязвимыми к инфекциям. Высокий уровень глюкозы в крови может способствовать воспалению и повреждению тканей, что усугубляет инфекционный процесс [7, 10, 113, 120, 158].

- Сердечно-сосудистые заболевания: люди с сердечными проблемами уже имеют повышенную нагрузку на сердце и сосуды [22, 70, 85, 94, 132].

- Ожирение: ожирение связано с хроническим воспалением и может ограничивать дыхательные пути, что усугубляет дыхательные симптомы при COVID-19 [17, 34, 75, 131].

Факторы тяжелого течения:

- Вирус-индуцированное влияние: SARS-CoV-2 может прямо повреждать клетки, вызывая их гибель и способствуя развитию воспаления.

- Системное воспаление («цитокиновый шторм»): массивное высвобождение цитокинов может привести к системному воспалительному ответу, который повреждает органы и ткани [63, 73, 108, 128, 138].

- Гипоксия: недостаток кислорода в тканях усугубляет повреждение органов.

- Гиповолемия и гипотония при шоке: снижение объема циркулирующей крови и давления может ухудшить кровоснабжение органов.

- Лекарственная гепатотоксичность: некоторые лекарства, используемые для лечения COVID-19, могут оказывать токсическое воздействие на печень [53, 55, 97, 139, 176].

Эти факторы подчеркивают важность индивидуального подхода к лечению пациентов с COVID-19, особенно у тех, кто имеет сопутствующие хронические заболевания. Должны учитываться все эти аспекты при разработке плана лечения.

Случаи смерти, связанные с COVID-19 в Китае, в основном наблюдались в группе пожилых людей старше 60 лет и с серьезными сопутствующими заболеваниями [6, 134]. В США относительная смертность была наиболее распространена среди людей в возрасте старше 85 лет (10-27%), в возрасте 65-84

лет (3-11%), 55-64 лет (1-3%), 20-54 лет (<1%) [17, 155]. Такая же ситуация прослеживается среди стран в Европе, регистрируется наиболее высокий уровень смертельных исходов от COVID-19 в старших возрастных группах населения [82].

В США на долю пациентов в возрасте 65 лет и старше приходится треть всех зарегистрированных случаев COVID-19, 45% госпитализаций, 53% госпитализаций в отделение интенсивной терапии и 80% смертельных исходов, связанных с инфекцией [17, 84, 156].

Диагностика COVID-19 проводится на основе совокупности эпидемиологических данных, клинической картины и результатов лабораторных тестов [43]. Важно учитывать историю пациента о посещении стран или регионов с высоким уровнем распространения COVID-19 в последние 14 дней, а также наличие близких контактов с людьми, приехавшими из зон с высоким уровнем заражения или с теми, у кого инфекция была подтверждена лабораторно [36, 73, 88, 89].

Диагностика COVID-19 требует комплексного подхода, включающего в себя не только лабораторные тесты, но и анализ эпидемиологической обстановки и клинических симптомов.

Эпидемиологические данные:

- История путешествий в страны или регионы с высоким уровнем заражения.
- Контакты с людьми, вернувшимися из этих зон.
- Взаимодействие с лицами, у которых инфекция была подтверждена.

Клиническая картина:

- Симптомы, такие как лихорадка, кашель, одышка, потеря вкуса или обоняния.

- Рентген грудной клетки или КТ, показывающие признаки пневмонии.

Лабораторные тесты:

- Полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения наличия вирусной РНК.

- Тесты на антитела для оценки иммунного ответа.

Лабораторная диагностика общая:

- общий (клинический) анализ крови с определением уровня эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы [79];
- биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, альбумин, глюкоза). Биохимический анализ крови не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, имеют определенное прогностическое значение, оказывают влияние на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования [71, 79];
- исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови. Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при пневмонии;
- пульсоксиметрия с измерением SpO₂ для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии. Пульсоксиметрия является скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценивать ее эффективность;
- пациентам с признаками ОДН (SpO₂ менее 90% по данным пульсоксиметрии) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO₂, PaCO₂, pH, бикарбонатов, лактата [98, 112];
- пациентам с признаками ОДН рекомендуется выполнение коагулограммы с определением протромбинового времени, международного нормализованного отношения (МНО) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) [71].

Инструментальная диагностика:

- компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) рекомендуется всем пациентам с подозрением на пневмонию КТ легких является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. Основными находками при пневмонии являются двусторонние инфильтраты в виде «матового

стекла» или консолидации, имеющие преимущественное распространение в нижних и средних зонах легких [81];

- при отсутствии возможности выполнения КТ проводится обзорная рентгенография органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях (при неизвестной локализации воспалительного процесса целесообразно выполнять снимок в правой боковой проекции) [96]. При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения [36, 47]. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализуются в базальных отделах легких [36, 147, 178]. Также может присутствовать и небольшой плевральный выпот [178];

- электрокардиография в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам. Данное исследование не несет в себе какой-либо специфической информации, однако в настоящее время известно, что вирусная инфекция и пневмония помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний увеличивают риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых значимо влияет на прогноз. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда антибактериальных препаратов.

Принятие решения о необходимости госпитализации:

а) при анамнестических данных, указывающих на вероятность инфекции, вызванной SARS-CoV-2, независимо от степени тяжести состояния больного, показана госпитализация в инфекционную больницу/отделение с соблюдением всех противоэпидемических мер;

б) при отсутствии подозрений на инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, решение о госпитализации зависит от степени тяжести состояния и вероятного другого диагноза.

Лабораторная диагностика специфическая:

- выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР [98, 168]. Основным видом биоматериала для лабораторного исследования является материал, полученный при взятии мазка из носа, носоглотки и/или ротоглотки, а также промывные воды

бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), мокрота, биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, моча.

Все образцы, полученные для лабораторного исследования, являются потенциально опасными и при работе с ними следует выполнять требования СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности». Медицинские работники, которые собирают и/или транспортируют клинические образцы в лабораторию, должны быть обучены практике безопасного обращения с биоматериалом, строго соблюдать меры предосторожности и использовать средства индивидуальной защиты. Образцы биологических материалов направляют в научно-исследовательскую организацию Роспотребнадзора или Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте Российской Федерации (приложение 2 временных рекомендаций Роспотребнадзора от 21 января 2020 г. по лабораторной диагностике новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2) с учетом удобства транспортной схемы [11].

Для дифференциальной диагностики у всех заболевших проводят исследования методом ПЦР на возбудители респираторных инфекций: вирусы гриппа типа А и В, риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы парагриппа, аденовирусы, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV. Обязательно проведение и микробиологической диагностики на *Haemophilus influenzae* type B, *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* [69, 79].

1.4 Сравнительная оценка шкал по прогнозу тяжести состояния у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19

Вариативность клинической картины COVID-19 от бессимптомных форм болезни до молниеносных с развитием системного воспалительного процесса усложняет подбор терапии на ранних этапах инфекционного процесса. Факторы риска смерти при COVID-19 включают пожилой возраст [105, 106, 107, 113, 114, 118, 136, 144, 148, 154], мужской пол [7, 102] и сопутствующие заболевания [102,

105, 107, 108, 113, 122, 136, 141, 144, 154], такие как сахарный диабет, ожирение, системная гипертензия, заболевания почек, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и злокачественные новообразования. Помимо лихорадки, поражения легких имеют значимость лабораторные показатели, такие как повышение отношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), увеличение уровней креатинина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), прямого билирубина и аланинаминотрансферазы, которые могут служить ранними предикторами тяжести болезни. А также содержание D-димера в плазме крови, С-реактивного белка, сывороточного ферритина, интерлейкина-6 (IL-6) и прокальцитонина также могут свидетельствовать о тяжести состояния подтверждают эти результаты [12, 84, 90, 99, 118, 143, 148, 149].

Существуют шкалы, которые оценивают тяжести состояния пациентов с COVID-19.

- Общеклинические шкалы, такие как NEWS2, APACHE II, SAPS II, SOFA и Шкала комы Глазго, оценивают общее состояние пациента и могут быть использованы для различных заболеваний, не только для COVID-19 [91, 93, 103, 118].

- Специализированные шкалы для COVID-19, такие как 4C Mortality Score, CHOSEN Risk Score, VACO Index, qCSI, COVID-GRAM, CRB-65, BCRSS, Шкала ШОКС-КОВИД и Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19, разработаны с учетом специфики этого заболевания [143, 150].

Шкалы, такие как COVID-GRAM и 4C Mortality Score, действительно обладают высокой предсказательной точностью и включают в себя различные клинические, инструментальные и лабораторные данные, что делает их важными инструментами для оценки рисков у пациентов с COVID-19.

- COVID-GRAM: Оценочный диапазон $\geq 0-320$ баллов;

- 4C Mortality Score: Оценочный диапазон от 0 до 21 балла.

- NEWS2: Оценочный диапазон от 0 до 20 баллов.

- qSOFA: Оценочный диапазон от 0 до 3 баллов. Параметры оценки рассматриваемых шкал представлены в Таблице 2.

Эти шкалы помогают в принятии решений о лечении и оценке прогноза, особенно учитывая, что чувствительность шкал может меняться в зависимости от возраста пациента. Как вы упомянули, у лиц старше 70 лет риск неблагоприятного исхода значительно возрастает [24, 114, 136].

4C Mortality Score была разработана ISARIC и успешно апробирована на большой выборке пациентов (размером более 57 тыс. больных с COVID-19 на базе 260 клиник), что добавляет ей дополнительную надежность [4]. Шкала содержит 8 пунктов, отражающих гендерную принадлежность, возраст, количество сопутствующих заболеваний, частоту дыхательных движений, уровень SpO₂, оценку по Шкале комы Глазго, а также такие лабораторные показатели, как уровень мочевины и С-реактивного белка. Система начисления баллов была создана разработчиками шкалы с помощью математической модели. В результате этого пункты шкалы имеют разные весовые коэффициенты. Оценки по шкале 4C Mortality Score могут варьироваться от 0 до 21 балла.

Таблица 2 - Параметры, включенные в оценку по исследуемым шкалам (В.И. Вечорко и др., 2022) [8]

Параметры	Шкала			
	NEWS2	4C Mortality Score	COVID-GRAM	qSOFA
Возраст		+	+	
Пол		+		
Патология легких по рентгенографии			+	
Коморбидность		+	+	
Онкологические заболевания в анамнезе			+	
САД	+			+
ЧСС	+			
ЧДД, одышка	+	+	+	+

Продолжение Таблицы 2

SpO2	+	+		
Потребность в кислородной поддержке	+			
Температура тела	+			
Оценка сознания (в т.ч. ШКГ)	+	+	+	+
Уровень мочевины или креатинина крови		+		
С-реактивный белок		+		
Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение			+	
Уровень ЛДГ			+	
Уровень прямого билирубина			+	
Кровохарканье			+	

Исследователями В.И. Вечорко, О.В. Аверковым, Н.А. Супоневой и др. проведено валидационное исследование разработанной ими официальной русскоязычной версии шкалы 4C Mortality Score [93]. Оценена прогностическая способность шкал NEWS2, 4C Mortality Score, COVID-GRAM и qSOFA в предсказании клинических исходов у пациентов с тяжелой формой COVID-19, госпитализированных в многопрофильный стационар (n = 90). Вероятность положительного исхода заболевания, значимо отрицательно коррелировала с возрастом пациента ($R=-0,514$; $p=0,0002$). Наилучшую корреляцию с исходом COVID-19 показала оценка по шкале 4C Mortality Score ($R=0,836$; $p=0,0001$). Логистический регрессионный анализ выявил значимую зависимость параметров «исход» и «возраст» с наибольшей точностью в виде возрастных подгрупп по классификации ВОЗ с отношением шансов (ОШ) = 4,29 ($p = 0,0001$). В результате ROC-анализа лучшая предсказательная способность исходов заболевания показана для шкал 4C Mortality Score (AUC-area under curve (площадь под кривой)=0,878; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,782-0,975 ($p=0,00001$)) и COVID-GRAM (AUC=0,807; 95% ДИ: 0,720-0,895 ($p=0,00001$)); с учетом разделения пациентов на возрастные подгруппы получены оптимальные предиктивные инструменты: в подгруппах 18-44 лет и 45-59 лет - шкала 4C Mortality Score - AUC=0,892, 95% ДИ: 0,762-0,980 ($p=0,002$) и AUC=0,853, 95% ДИ: 0,784-0,961 ($p=0,0014$), соответственно; в подгруппе 60-74 лет -

шкала COVID-GRAM - AUC=0,833, 95% ДИ: 0,682-0,990 (p=0,038); в подгруппах 75-90 лет и >90 лет - шкала NEWS2 - AUC=0,958, 95% ДИ: 0,807-1,0 (p=0,002) и AUC=0,818, 95% ДИ: 0,713-0,996 (p=0,006), соответственно. Совместное использование шкал 4C Mortality Score и COVID-GRAM снижало их прогностическую ценность - AUC=0,784, 95% ДИ: 0,689-0,814 (p=0,008). С помощью ROC-анализа было показано, что возраст 70 лет является пороговым значением, при превышении которого значимо увеличивается вероятность неблагоприятного исхода COVID-19: ОШ=11,63; 95% ДИ: 9,72-12,06 (p=0,0052) [16, 42].

На основании проведенной работы, шкала рекомендована к использованию медицинскими работниками различных специальностей на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 [167].

Шкала COVID-GRAM разработана в Китае на базе 1590 историй болезни пациентов и 72 возможных факторов критического течения заболевания. Данное исследование эффективно обобщило имеющийся клинический опыт на основании большого массива данных в критерии для практического применения. Данный калькулятор имеет «интегральный показатель» (total point), что позволяет динамично менять критерии в зависимости от появления новых эффективных схем лечения. Эта шкала может помочь стратифицировать поступивших пациентов по степени риска, чтобы помочь предсказать, за кем следует проводить более тщательный мониторинг из-за риска прогрессирования до критического состояния.

Точность оценки риска оценивалась с помощью площади под кривой (AUC). На основании данных группы разработчиков точность оценки риска составила 0,88 (95% ДИ, 0,85-0,91). AUC для пациентов в эпицентре в Хубэе составила 0,87 (95% ДИ, 0,83-0,91), а за пределами Хубэя - 0,82 (95% ДИ, 0,73-0,90). Модели CURB-6, которые использовались для оценки тяжести внутрибольничной пневмонии, имели AUC 0,75 (95% ДИ, 0,70-0,80) [144].

Совместное использование нескольких шкал на полной выборке не повышало уровень предсказательной способности. При комбинации двух шкал, каждая из которых в отдельности обладала высоким уровнем прогностической

ценности. Сложность прогнозирования исходов COVID-19 и важность индивидуализированного подхода к оценке рисков. Она так же указывает на то, что комбинирование различных шкал не всегда приводит к улучшению предсказательной способности.

Комбинация шкал 4C Mortality Score и COVID-GRAM, показало снижение предсказательной способности ($AUC=0,784$). Для определения критического возраста для неблагоприятных исходов COVID-19 был проведен ROC-анализ с последовательным подбором порогового значения возраста (с разделением на десятилетние интервалы). Возраст 70 лет был определен как критический порог, при превышении которого риск неблагоприятного исхода значительно возрастает, составило $ОШ=11,63$, 95% ДИ: 9,72-12,06 ($p=0,0052$). Для пациентов в возрасте 18-44 лет наиболее релевантными показателями являются шкала 4C Mortality Score, САД, ЧДД и SpO_2 . В группе 60-74 года ключевым показателем является SpO_2 . Для пациентов ≥ 75 лет важными являются SpO_2 и температура тела. Очевидно, что эти результаты могут быть полезны для оптимизации маршрутизации пациентов и планирования медицинской помощи, особенно в условиях пандемии [104].

Своевременное принятие и реализация мер по противодействию распространению COVID-19 в оказании медицинской помощи на территории Якутии, имеющей сложную транспортную инфраструктуру и низкую плотность населения, дали положительный эффект. В республике был принят оперативный план поэтапного репрофилирования стационаров медицинских организаций для госпитализации больных на КВИ с организацией 3-уровневой системы оказания медицинской помощи с маршрутизацией больных [45, 74].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводили в период с 2020 г. по 2022 г. на базе кафедры «Инфекционные болезни, фтизиатрия и дерматовенерология» медицинского института Северо-Восточного Федерального университета им. М.К. Аммосова (директор института, канд. мед. наук Н.М. Гоголев), а также на базе инфекционного отделения ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница» (главный врач, канд. мед. наук Н.Н. Васильев). Инфекционный стационар ГБУ РС(Я) «Якутская республиканская клиническая больница» в марте 2020 г. был перепрофилирован в стационар третьего уровня для лиц с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19, где оказывалась медицинская помощь больным с территории всей республики.

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 404 подтвержденных случаев коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов, находившихся на стационарном лечении с 19.05.2020 по 31.12.2020 гг. и с 01.04.2021 по 31.07.2021 гг. [2]. Анализировались клиническая картина, результаты клинико-лабораторных и инструментальных обследований.

Обследования и манипуляции соответствовали положениям Хельсинской Декларации по вопросам медицинской этики.

2.1 Общая характеристика обследованных больных

Исследование базировалось на данных, предоставленных Территориальным управлением Роспотребнадзора РС(Я) и Федеральным учреждением здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в РС(Я)». Для анализа интенсивности распространения COVID-19 были использованы статистические данные о населении республики, города Якутска и его районов, полученные от Государственного комитета статистики РС(Я).

В рамках исследования, две группы пациентов были отобраны сплошным методом и включены в анализ. Эти пациенты были госпитализированы в

инфекционное отделение ГБУ РС(Я) «ЯРКБ» с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19, используя ПЦР-тестирование.

1-я группа – госпитализированные с 19 мая по 31 декабря 2020 г. Всего 150 чел., в т. ч. 79 мужчин (52,6%) и 71 женщина (47,4%). Этот период соответствует первой волне коронавирусной инфекции в РС(Я), связанной с распространением «уханьского» штамма вируса (Таблица 3).

2-я группа – госпитализированные с 01 апреля по 31 июля 2021 г. Всего 254 чел., в т. ч. 111 мужчин (43,7%) и 143 женщины (56,3%). Данный временной промежуток в большей степени был связан с распространением индийского штамма «дельта».

Таблица 3 - Исследуемая группа пациентов с COVID-19 (n=404)

Группа	Течение заболевания					
	среднетяжелое		тяжелое		всего	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
1-я (2020 г.)	49	50	30	21	79	71
2-я (2021 г.)	66	82	45	61	111	143
Всего (2020-2021 гг.)	115	132	75	82	190	214

Среднетяжелая форма болезни наблюдалась у 247 больных (61,1%), тяжелое течение у 157 человек (38,9%).

В период с 2020 по 2021 гг. в исследуемой группе пациентов доля мужчин составляла 47% (190 человек), в то время как женщины составляли 53% (214 чел.).

Проведено сравнение возрастной структуры пациентов и среднего возраста заболевших в два временных периода: 2020 и 2021 гг. (Таблица 4). В 2020 г. наименьшая по количеству группа состояла из пациентов в возрасте старше 75 лет - 9 человек (6%), в том числе был 1 пациент старше 90 лет (0,7%), наиболее часто встречающаяся возрастная категория - эта лица в возрасте от 45 до 59 лет – 57 чел. (38%). В 2021 году одна треть пациентов – 98 чел. (38,6%) были лица от 60 до 74

лет, число лиц от 18-44 лет по сравнению с 2020 г. уменьшилось, с 32% до 17,3%. Средний возраст в 2020 г. составил 52 года (50-54), а в 2021 – 57 лет (55-59).

Таблица 4 - Распределение пациентов с COVID-19 по возрасту, 2020-2021 гг.

Показатель/группа	Годы		p ¹
	2020	2021	
Средний возраст, лет			
M (SD)	52 (14)	57 (14)	<0,001 ²
95% ДИ	50 – 54	55 – 59	
Возрастная группа, n (%)			
18-44 лет	48 (32,0)	44 (17,3)	0,001 ³
45-59 лет	57 (38,0)	90 (35,4)	
60-74 лет	36 (24,0)	98 (38,6)	
75-90 лет	8 (5,3)	22 (8,7)	
Старше 90 лет	1 (0,7)	0 (0,0)	
Примечания – ¹ - p-достигнутый уровень значимости.			
² – используемый метод t–критерий Стьюдента.			
³ - используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

За весь период среди заболевших, лиц в возрасте от 18 до 44 лет было 22,8%, от 45 до 59 лет - 36,3%, от 60 до 74 лет - 33,2%, 75-90 лет - 7,5% и 1 пациент был старше 90 лет - 0,2%.

Исследуемые пациенты были разделены на две группы в зависимости от тяжести их состояния: 247 человек (61,1%) со среднетяжелым течением заболевания и 157 человек (38,9%) с тяжелым. Среди обследуемых, представители коренных народов (якуты, эвенки, эвены) составили 76,6%, русские — 20,7%, а представители других национальностей — 2,7% [50].

Клиническое обследование пациентов с COVID-19 осуществлялось в соответствии с установленными медицинскими протоколами, включая сбор жалоб, анамнез заболевания и жизни, эпидемиологический анамнез, а также осмотр пациентов. На стационарном этапе лечения у всех пациентов ежедневно контролировались основные жизненные показатели: частота дыхательных движений (ЧДД), пульс, артериальное давление (АД), температура тела и уровень сатурации кислорода.

Лабораторные исследования включали:

- общий анализ крови (ОАК) (определение уровня лейкоцитов, эритроцитов, лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), палочкоядерных нейтрофилов, гемоглобина, тромбоцитов);
- биохимический анализ крови (определение С-реактивного белка (СРБ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), глюкозы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, мочевины, ферритина);
- коагулограмму (определение протромбина по Квику (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), протромбиновое время, D-димера);
- определение уровня интерлейкина-6 (ИЛ-6);
- определение газового состава артериальной крови (кислорода и углекислого газа).

Критерием включения в исследование явилось наличие характерной клинической картины и обнаружение в ПЦР РНК-SARS-Cov-2 [179]. Критериями исключения явились отсутствие вирусологического подтверждения COVID-19, детский возраст до 18 лет.

Диагноз лабораторно подтверждался с помощью ПЦР-анализа, у части больных учитывались также результаты иммуноферментного анализа (ИФА) на антитела к вирусу COVID-19 класса М и G). Инструментальное обследование включало определение уровня сатурации, компьютерную томограмму органов грудной клетки с использованием визуальной шкалы оценки объема поражения (КТ-0 – нет поражения, КТ-1 – менее 25%, КТ-2 – от 25 до 50%, КТ-3 – от 50 до 75% и КТ-4 – более 75% вовлеченности). Лабораторные и инструментальные исследования проводились на оборудовании и с помощью реактивов, имеющих необходимые регистрационные удостоверения и сертификаты.

Оценка тяжести COVID-19 проводилась на основании текущих (9, 10, 11, 12, 13, 14) версий Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» [8].

Для статистической обработки результатов для каждого пациента создавалась запись в базе данных (БД), включающую номер истории болезни, дату рождения, национальность, пол, семейное положение пациента, дату его

госпитализации, результаты эпидемиологического анамнеза (контакт), статус вакцинации, анамнез жизни (сопутствующие заболевания), данные каждого осмотра, результаты инструментальных и лабораторных исследований, окончательный диагноз, дата выписки/перевода/смерти [67].

2.2 Методы, применяемые в работе

Учет исходных данных велся на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2016. Учет данных производился в обезличенном виде, каждому пациенту присваивался индивидуальный порядковый номер в исследовании. Таблица сопоставления номеров пациентов с их фамилиями, именами и отчествами хранилась отдельно на внешнем носителе, зашифрованном по алгоритму шифрования AES128.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.7.0 (разработчик - ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 26. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления

более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Для оценки взаимосвязи между количественными переменными проведен ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Для анализа связи между независимыми количественными и категориальными факторами и вероятностью определенного исхода (градации: 0 - выжил, 1 - умер) заболевания использованы методы бинарной логистической регрессии и Деревья классификации, реализованные в IBM SPSS Statistics 26.

В логистическом регрессионном анализе использован метод пошагового исключения предикторов. В качестве возможных предикторов в модели логистической регрессии отобраны следующие факторы риска:

- наличие СД 2 типа;
- заболевания сердечно-сосудистой системы;
- заболевания легких;
- онкологические заболевания;
- ожирение/избыточная масса тела.

Все лабораторные показатели при поступлении в стационар и на 5-й день госпитализации, показавшие статистически значимую связь с неблагоприятным исходом, были использованы в качестве классификаторов в ROC анализе.

Оценка относительного вклада отдельных предикторов проводилась с использованием статистики Вальда χ^2 и отношения шансов с 95% доверительными интервалами (ДИ). Качество модели оценивали по проценту конкордации, общая оценка согласия модели и реальных данных - с использованием теста согласия Хосмера-Лемешова (Hosmer and Lemeshow Goodness-of-Fit Test). Оценка качества бинарной классификации проводилась с использованием ROC-анализа.

При построении Деревя решений использован метод CHAID. В качестве независимых категориальных переменных были включены сопутствующие сахарный диабет 2 типа, болезни сердечно-сосудистой системы, печени, легких, почек, онкопатология, избыточная масса тела/ожирение. В список количественных переменных вошли: возраст пациента, уровень сатурации SpO₂ (%), уровень лейкоцитов (10⁹/л), лимфоцитов (10⁹/л), палочкоядерных (%), эритроцитов (10¹²/л),

гемоглобина (г/л), тромбоцитов (10^9 /л), СОЭ (мм/ч), С-реактивного белка (мг/л), АЛТ (ЕД/л), АСТ (ЕД/л), глюкозы (ммоль/л), ЛДГ (ЕД/л), креатинина (ммоль/л), мочевины (ммоль/л), ПТИ (%), МНО, протромбинового времени (сек.), D-димера (нг/мл), ИЛ-6 (нг/мл), ферритина (нг/мл).

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 5%.

2.3 Медико-географические зоны Республики Саха (Якутия)

Республика Саха (Якутия) является самым крупным субъектом Российской Федерации и располагается на северо-востоке России. Общая площадь континентальной и островной территории Якутии составляет 3,1 млн кв. км. Свыше 40% территории республики находится за Полярным кругом. Республика граничит на западе с Красноярским краем, на юге-западе - с Иркутской областью, на юге - с Читинской и Амурской областями, на юго-востоке - с Хабаровским краем, на востоке - с Магаданской областью и Чукотским автономным округом, на севере ландшафты образуют море Лаптевых и Восточно-Сибирское [154].

РС(Я) вместе с Приморским, Хабаровским, Забайкальским и Камчатским краями, Республикой Бурятия, Амурской, Магаданской, Сахалинской областями, Еврейской автономной областью и Чукотским автономным округом входит в состав Дальневосточного федерального округа.

Территория Якутии находится в пределах 3 часовых поясов, их разница с московским временем составляет +6, +7, + 8 часов. До настоящего времени Якутия является одним из самых изолированных и труднодоступных регионов мира в транспортном отношении: 90% территории не имеет круглогодичного транспортного сообщения.

Климат Якутии отличается особой суровостью. Резко континентальный климат характеризуется значительными колебаниями температур: длительной и морозной зимой с температурой до $-71,2^{\circ}\text{C}$ в Оймяконе, и коротким, но теплым летом с максимальной температурой до $+38^{\circ}\text{C}$ в Якутске [37, 154].

Количество дней в году, когда температура поднимается выше 0°C, варьируется в зависимости от региона: от 87 дней на острове Котельный до 160 дней в Олекминске. В остальные дни года температура остается ниже нуля, что составляет от 59% до 77% времени в зависимости от территории.

В республике проживают представители более 120 национальностей, в т.ч. удельный вес якутов в национальном составе населения 49,9%, русских – 37,8%, украинцев - 2,2%, эвенков - 2,2%, эвенов - 1,6%, татар - 0,9%. Разделение 35 административных территорий на 6 медико-географических зон позволяет более точно оценить влияние различных факторов на здоровье населения. Это может включать анализ климатических условий, экологическую обстановку, социально-экономические условия и медико-демографические данные, что важно для разработки мер по улучшению здоровья и благополучия жителей региона [37].

1. Заполярная зона - охватывает 14 северных районов арктической и субарктической зоны с экстремальными климатическими условиями и низкой плотностью населения: Абыйский, Анабарский, Аллаиховский, Булунский, Нижнеколымский, Верхоянский, Верхнеколымский, Жиганский, Момский, Усть-Янский, Эвено-Бытантайский, Оленекский, Среднеколымский. Это районы Крайнего Севера и приравненные к нему. Условия жизни населения неблагоприятные. Территория в транспортном отношении труднодоступна - только авиационный, речной и автомобильный (сезонный) транспорт. Плотность населения – 0,04 чел./км², проживает 67,7 тыс. человек.

2. Восточная Якутия - в зону входят Оймяконский, Томпонский и Усть-Майский районы. Это собственно Север - дискомфортная зона. Основная масса населения представлена приезжим населением и составляет 35,3 тыс. человек. Плотность населения – 0,09 чел./км².

3. Западная Якутия (Вилуйская группа районов) - в зону входят сельскохозяйственные районы: Верхневилуйский, Вилуйский, Нюрбинский, Сунтарский. Климат относительно мягкий, резко континентальный. В этой зоне в основном проживает коренное население (якуты), численность населения составляет 93,7 тыс. человек. Плотность населения - 0,05 чел./км².

4. Южная (Верхнеленская) зона занимает южную часть территории республики, в ее состав входят Ленский и Олекминский районы. Климат более мягкий, чем на остальной территории Якутии. Численность населения – 60,8 тыс. человек. Плотность населения – 0,03 чел./км².

5. Центральная зона - в состав вошли Амгинский, Горный, Кобяйский, Намский, Мегино-Кангаласский, Таттинский, Усть-Алданский, Хангаласский, Чурапчинский районы. Данная зона отличается резко континентальным климатом. На территории проживают 184,6 тыс. человек, из них более 90% составляют коренное население (якуты).

6. Зона крупных городов - включает в основном жителей городов Якутск, Мирный, Нерюнгри и Алдан, в которых проживают более половины (543,3 тыс. чел.) от всего населения Якутии (981,9 тыс. чел.).

Несмотря на обширную площадь, территория Якутии характеризуется слабой заселенностью в течение всего последнего столетия: как в его начале, так и в конце средняя плотность населения здесь в десятки раз ниже, чем в европейских регионах России, и составляет 0,31 человека на 1 км² (по РФ - 8,6; по ДФО - 1,0). На характер расселения заметное воздействие оказывают природно-климатические, экономические факторы. По данным Федеральной службы государственной статистики по РС(Я) в республике численность населения составляет 1 004 029 человек, из них 668 740 проживает в городской местности и 335 289 в сельской местности.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Клинико-эпидемиологическая характеристика коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия)

3.1 Эпидемиологическая характеристика коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) за 2020-2021 гг.

Республика Саха (Якутия) (РС(Я)) расположена в северо – восточной части Российской Федерации и входит в состав Дальневосточного федерального округа. Постановлением Правительства РС(Я) от 23.12.2021 г. №536 «О дифференцировании населенных пунктов РС(Я) по транспортной доступности и отдаленности для обеспечения жизнедеятельности населения» подчеркивает сложности, связанные с транспортной доступностью населенных пунктов, что влияет на организацию медицинской помощи. Основные моменты постановления: ограниченно доступные населенные пункты - 15 населенных пунктов республики, отдаленные населенные пункты – 100 и 208 – труднодоступными. Низкая плотность населения, большие расстояния между населенными пунктами (в ряде районов радиус обслуживания медицинских организаций составляет более 500 км²), слабая транспортная схема между поселениями и отсутствие регулярного транспортного сообщения создают дополнительные препятствия для организации медицинской помощи в Якутии [45].

Динамика заболеваемости COVID-19 на территории РС(Я) в 2020-2021 гг. характеризовалась периодами подъёма и спада различной продолжительности. В 2020 г. среднегодовой показатель COVID-19 составил 2531,0 чел./100 тыс. нас. (24441 случаев), в 2021 г. – 8196,0 чел./100 тыс. нас. (79469 случаев). В целом, эпидемические подъемы заболеваемости за 2020-2021 гг. в РФ и РС(Я) периодам распространения «уханьского» штамма вируса в 2020 г. и штамма «дельта» в 2021 г. (Таблица 5) [13, 14].

Таблица 5 - Помесячная заболеваемость коронавирусной инфекцией COVID-19 в РС(Я), 2020-2021 гг.

Месяц	Годы			
	2020		2021	
	чел.	чел./100 тыс. нас.	чел.	чел./100 тыс. нас.
Январь	-	-	5879	606,4
Февраль	-	-	2934	302,6
Март	15	1,6	1193	123,1
Апрель	144	14,9	1558	160,7
Май	1284	133,0	4221	435,4
Июнь	2566	265,7	3382	348,8
Июль	1504	155,7	3274	337,7
Август	1649	170,8	5841	602,5
Сентябрь	1877	194,4	5586	576,2
Октябрь	3696	382,7	9922	1023,4
Ноябрь	6450	667,9	28933	2984,3
Декабрь	5256	544,3	6746	695,8
Итого	24441	2531,0	79469	8196,9

Распространение коронавирусной инфекции в РС(Я) в первое время происходило за счет завозных случаев из неблагополучных территорий страны и из-за границы (Швейцария, Англия, США). Заболеваемость COVID-19 в республике к концу 2020 г. имела тенденцию к росту, а с начала 2021 г. – к снижению, которая в апреле снова сменилась высокими темпами ее роста [15].

В первом полугодии 2020 г. пик заболеваемости в Якутии отмечался в мае - 1284 случаев, во второй половине года начало роста заболеваемости было с октября по ноябрь (6450 чел.). Начало 2021 г. также характеризовалось значительным количеством заболевших (в январе 5879 случаев). В начале весны (февраль-март) отмечено небольшое снижение уровня заболеваемости, за которым последовал подъем заболеваемости в ноябре (28933 случая). Как правило, в это же время наблюдался пик смертности – в период с 01.10.2021 по 31.11.2021 скончалось 515 чел., что составило 37,4% от общего годового количества умерших. В целом, смертность в 2021 г. составила 141,8 чел./на 100 тыс. нас., тогда как годом ранее этот показатель находился на уровне 39,0 чел./100 тыс. нас. Аналогичная динамика

летальности наблюдалась по всей стране, что связано с циркуляцией определенных штаммов COVID-19 в период 2020-2021 гг. (Рисунок 1).

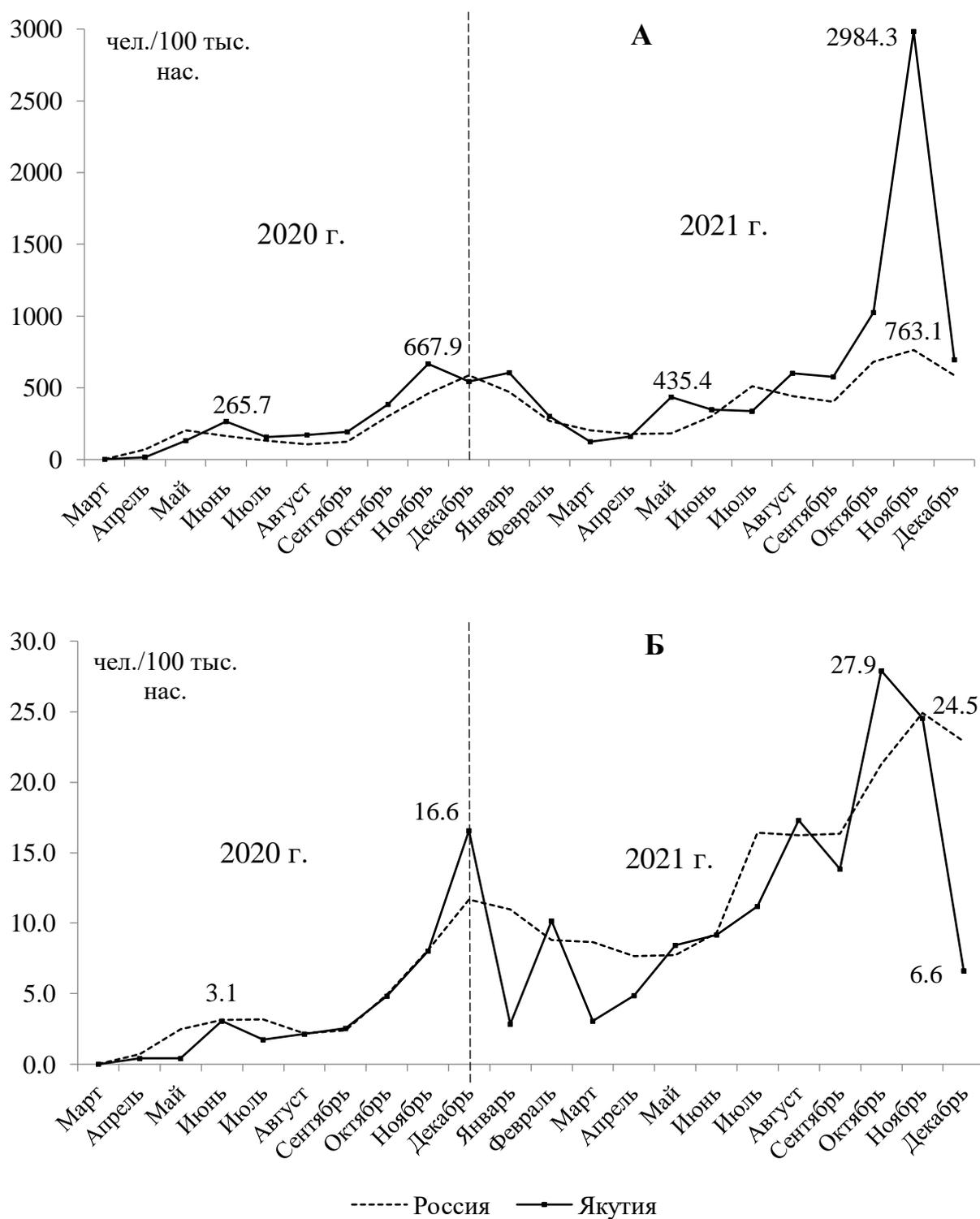


Рисунок 1 - Показатели заболеваемости (А) и смертности (Б) от COVID-19 по РФ и в РС(Я) по месяцам, 2020-2021 гг.

Из данных Таблицы 6 видно, изменения в распределении случаев COVID-19 между городскими и сельскими районами РС(Я). За период наблюдения основное количество заболевших было зарегистрировано в зоне городов – 70,6% в 2020 г. и 61,3% в 2021 г. Очевидно, что некоторое снижение доли заболевших в 2021 г. в зоне крупных городов связано в основном с более широким распространением вируса в сельской местности, в т. ч. и за счет очагов коронавирусной инфекции, возникших в Вилуйском, Таттинском, Амгинском, Оймяконском и Жиганском улусах.

Таблица 6 - Показатели заболеваемости COVID-19 по медико-географическим зонам РС(Я)

№	Районы	Показатель заболеваемости					
		2020 г.			2021 г.		
		абс., чел.	доля, %	чел./100 тыс. нас.	абс., чел.	доля, %	чел./100 тыс. нас.
1	Абыйский	24	0,09	607,7	66	0,08	1685,4
	Анабарский	88	0,36	2409,0	29	0,04	789,8
	Аллаиховский	161	0,66	5969,6	196	0,25	7190,0
	Булунский	73	0,29	857,5	426	0,54	5011,2
	Нижнеколымский	37	0,15	868,5	285	0,36	6740,8
	Верхоянский	212	0,86	1917,0	640	0,81	5824,0
	Верхнеколымский	23	0,09	574,6	262	0,33	6576,3
	Жиганский	212	0,87	5155,6	601	0,76	14381,4
	Момский	55	0,23	1384,0	199	0,25	4912,4
	Усть-Янский	76	0,31	1084,5	165	0,21	2345,4
	Эвено-Бытантайский	1	0,00	35,1	167	0,21	5800,6
	Оленёкский	191	0,78	4497,3	558	0,70	12898,8
	Среднеколымский	80	0,33	1091,1	361	0,45	4937,1
	Итого по зоне	1233	5,04	1822,6	3955	4,98	5833,5
2	Оймяконский	222	0,91	2818,3	788	0,99	10030,5
	Томпонский	116	0,47	926,1	850	1,07	6755,1
	Усть-Майский	103	0,42	1377,7	405	0,51	5576,2
	Итого по зоне	441	1,80	1581,8	2043	2,57	7374,9
3	Верхневилуйский	334	1,37	1589,0	762	0,96	3597,7
	Вилуйский	408	1,67	1633,2	2033	2,56	8097,3
	Нюрбинский	411	1,68	1740,6	1084	1,36	4565,6
	Сунтарский	286	1,17	1221,0	1416	1,78	5979,7
	Итого по зоне	1439	5,89	1546,7	5295	6,66	5650,4
4	Ленский	398	1,63	1095,4	1275	1,60	3496,9
	Олекминский	274	1,12	1118,8	1159	1,46	4751,6
	Итого по зоне	672	2,75	1104,8	2434	3,06	3999,8
5	Амгинский	352	1,44	2096,0	1471	1,85	8727,4
	Горный	324	1,33	2677,0	572	0,72	4664,1
	Кобяйский	164	0,67	1351,0	680	0,86	5631,5

Продолжение Таблицы 6

	Намский	440	1,80	1768,1	1803	2,27	7185,0
	Мегино-Кангаласский	840	3,43	2718,0	3574	4,50	11382,9
	Таттинский	330	1,35	2038,7	1357	1,71	8340,0
	Усть-Алданский	342	1,40	1671,3	1836	2,31	8949,5
	Хангаласский	330	1,35	1004,8	4562	5,74	13815,5
	Чурапчинский	280	1,15	1333,3	1160	1,46	5495,8
	Итого по зоне	3402	13,92	1816,2	17015	21,41	9021,7
6	Алданский	895	3,66	2286,1	3523	4,43	9076,2
	Мирнинский	853	3,49	1181,4	5790	7,28	8053,1
	Нерюнгринский	743	3,04	1005,1	3087	3,88	4121,4
	Якутск	14 763	60,40	4217,8	36327	45,71	10155,9
	Итого по зоне	17254	70,59	3223,3	48727	61,31	8968,6
ВСЕГО		24441	100	2514,5	79469	100	8092,8

Заболееваемость коронавирусной инфекции COVID-19 в 2021 году, как и в 2020 году регистрировалась во всех 34 районах республики и в г. Якутске. В 2021 году наибольшие показатели заболеваемости COVID-19 отмечены на следующих территориях: г. Якутск – 36327 случаев (45,7%), Алданский район – 3523 сл. (4,4%), Мегино-Кангаласский – 3574 сл. (4,5%), Мирнинский – 5790 сл. (7,3%), Нерюнгринский – 3087 сл. (3,9%), Усть-Алданский – 1836 сл. (2,3%), Хангаласский – 4562 сл. (5,7%) и Чурапчинский район – 1160 (1,5%).

В структуре заболевших на долю лиц старше 18 лет приходилось 86,6% в 2020 и 80,4% в 2021 гг. В течении двух лет наибольший удельный вес приходится на возрастную группу 30-49 лет – 33,1% в 2020 и 33,5% в 2021 году. По интенсивным показателям на 100 тыс. нас. наиболее поражаемая группа – лица старше 65 лет, в 2021 г. показатель заболеваемости на 100 тыс. нас. составил 12769,3 и превышал республиканский показатель на 41% и превысил в 2,7 раз показатель 2020 г., который составил 4784,8 на 100 тыс. нас. и превышал на 58,7% данные по республике (2531,0) в 2020 г. (Таблица 7).

Таблица 7 - Возрастной состав заболевших COVID-19 в РС(Я), 2020-2021 гг.

Возрастная группа	Годы					
	2020			2021		
	чел.	%	чел./10 0 тыс. нас.	Чел.	%	чел./100 тыс. нас.
До 1 года	196	0,8	1 444,7	983	1,2	7 571,4
1-6 лет	959	3,9	995,6	4 733	5,9	5 073,5
7-14 лет	1457	6,0	1 249,8	7 116	9,0	5 978,4
15-17 лет	676	2,8	1 792,0	2 764	3,5	7 119,1
Итого до 17 лет	3288	13,5	1 244,5	6 3873	19,6	9 055,1
18-29 лет	3 497	14,3	2 173,6	10 397	13,1	5 332,0
30-49 лет	8 093	33,1	2 854,4	26 621	33,5	9 231,4
50-64 лет	5 805	23,8	3 250,9	16 179	20,4	9 128,9
65 лет и старше	3 756	15,4	4 784,8	10 676	13,4	12 769,3
Итого от 18 лет и старше	21 151	86,5	3 015,2	79 469	80,4	8 196,9
Всего	24 441	100,0	2 531,0	15 596	100	5 904,8

По социальному статусу в структуре заболевших по итогам 2021 г. медицинские работники составили 3,3% (7,8% в 2020 г.), работники образования 0,5% (6,4% в 2020 г.), работники сферы обслуживания (торговли, общественного питания, транспорта и др.) 0,3% (1,3% в 2020 г.), пенсионеры 23% (26,7% в 2020 году), служащие 7,7% (5,3% в 2020 году), рабочие 7,8%, воспитанники и учащиеся образовательных учреждений составили 14,9% (10,8% в 2020 г.).

По местам заражения доминируют семейные контакты, которые по итогам 2021 года составили 38,3% (в 2020 г. – 43,2%), по месту работы заразилось 4,9% заболевших (11,5% в 2020 г.), в медицинских организациях 1,1% (28% - 2020 г.), завозные случаи составили 0,1% (0,05% в 2020 г.), источник инфекции не установлен в 54,9% (51% в 2020 г.).

Заболевшие КВИ в 2020 г. распределены следующим образом: с бессимптомными формами – 13,4% (3268 случаев), с легкой степенью болезни – 56,2% (13732 случая), со средней степенью – 27,7% (6770 случаев), тяжелой степени – 2,75% (671 случай). Суммарно бессимптомные формы и легкой степени тяжести COVID-19 составили 69,6% (17006 случаев), пневмонии различной

степени тяжести развились у 23,7% заболевших (5801 случай). Зарегистрировано 387 летальных случаев у больных с COVID-19, большинство пациентов имели сопутствующие заболевания, такие как: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), ВИЧ-инфекция (ВИЧ), вирусные гепатиты, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почки, ожирение, онкологическая патология.

За 2021 г. удельный вес заболевших COVID-19 и течение заболевания в тяжелой степени тяжести увеличилось до 4,0% в сравнении с 2020 г., а также уменьшилась доля бессимптомных форм до 1,1%. Суммарно бессимптомные формы и болезнь в легкой форме составили 68,7%. При этом доля лиц с развитием пневмонии уменьшилась до 16,1% по сравнению с 2020 г. (23,7%). За 2021 г. умерло 1375 человек с КВИ, смертность составила 141,8 на 100 тыс. нас., за 2020 г. – 39,0. Среди умерших по срокам обращения 8,7% обратились за медицинской помощью в первые 2 дня от начала заболевания, госпитализированы 99,9%.

У 64,2% умерших была патология сердечно-сосудистой системы (ИБС, гипертоническая болезнь, стенокардия), у 12,4% - патология органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма), у 24,2% - заболевания эндокринной системы (сахарный диабет), онкологические болезни у 6,9% и ВИЧ инфекция у 0,1%.

На 31.12.2021 г. получили первую вакцинацию всего 526 006 человек, что составило 73,4% от количества взрослого населения республики, вторую вакцинацию – 493 018 человек, в том числе среди лиц старше 60 лет получили первую дозу вакцины 106 027 человек, это 74,8% от общего количества лиц старше 60 лет в республике, вторую дозу, т.е. полный курс иммунизации 99 271 человек. Всего ревакцинировано в РС(Я) 90 630 человек.

Анализ течения и исходов заболевания у госпитализированных пациентов в РС(Я) (n=404) в зависимости от статуса вакцинации показал, что доля тяжелых случаев и смертельных исходов была статистически значимо выше среди не вакцинированных лиц, по сравнению с пациентами, получившими полный курс вакцинации из 2 доз на момент заболевания, что продемонстрировано в Таблице 8.

Таблица 8 - Тяжесть состояния и исходы в зависимости от статуса вакцинации, n (%)

Категория	Вакцинация						p
	не было		одна доза		две дозы		
	чел.	%	чел.	%	чел.	%	
Тяжесть состояния: - среднетяжелой степени	83	46,6	6	66,7	58	86,6	< 0,001 Рневакцинирован – две дозы < 0,001
- тяжелое	95	53,4	3	33,3	9	13,4	
Исход: - летальность	36	20,2	0	0	3	4,5	0,004 Рневакцинирован – две дозы = 0,008

Примечание - p-достигнутый уровень значимости при использовании критерия Хи-квадрат Пирсона.

3.2 Течение коронавирусной инфекции COVID-19 у госпитализированных пациентов

Для определения особенностей клинической картины COVID-19 в исследуемой группе (n=404) проведен сравнительный анализ течения заболевания в зависимости от степени тяжести.

Среднетяжелая форма болезни наблюдалась у 247 больных (61,1%), тяжелая у 157 человек (38,9%). На Рисунке 2 представлено распределение пациентов по степени тяжести течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 в зависимости от пола. Среди заболевших в целом преобладали лица женского пола (53,0%), при среднетяжёлой форме составив 53,5%, при тяжелой 52,3% (p<0,01).

Ранние эпидемиологические исследования, проведенные в Китае, Индии и Иране, показали, что женщины были инфицированы меньше SARS-CoV-2, чем лица мужского пола [97, 164]. Все это может свидетельствовать о меньшей восприимчивости женщин к инфекции SARS-CoV-2 и/или со слабо выраженными проявлениями COVID-19. Однако в связи с быстрым распространением SARS-CoV-2 в мире и увеличением эпидемиологических исследований по всему миру

более поздние исследования показали, что существенных различий между мужчинами и женщинами в заболеваемости COVID-19 не обнаружено [89, 153].

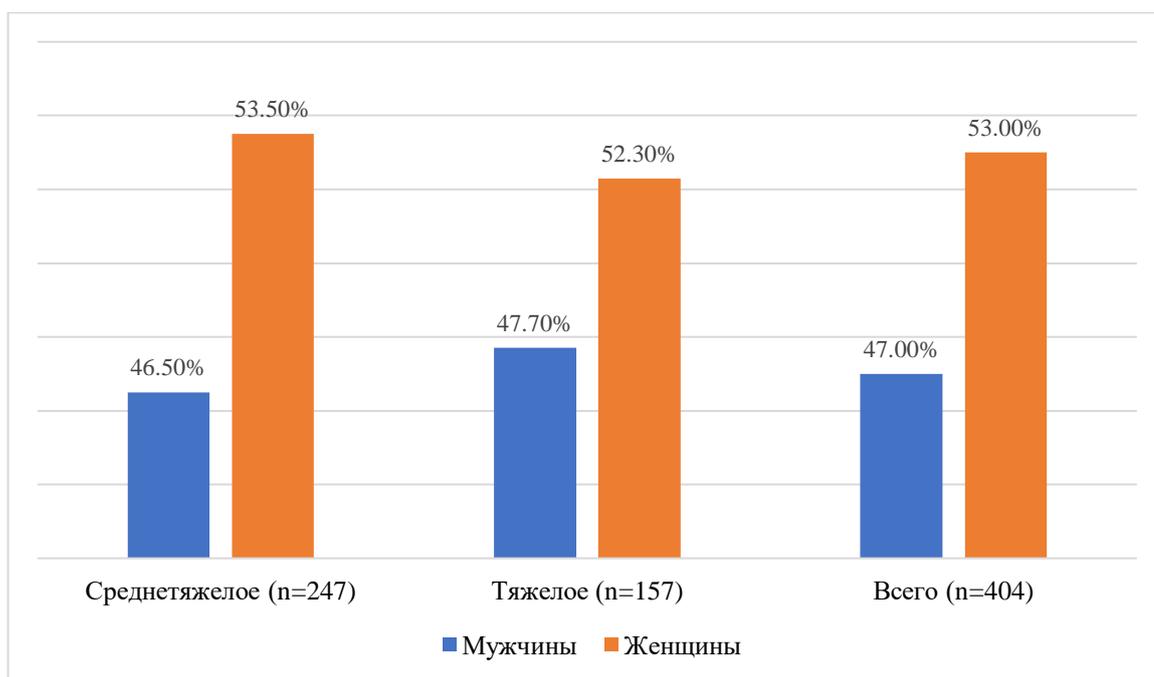


Рисунок 2 - Распределение пациентов с COVID-19 по степени тяжести болезни в зависимости от пола

При изучении по возрасту выявлено, что за исследуемый период госпитализированы были лица чаще в возрасте от 45-59 лет и 60-74 (36,3% и 33,2%, соответственно). У пациентов в возрасте от 18 до 44 лет (21,5%) и 45-59 лет (24,7%) статистически значимо чаще регистрировалось среднетяжелое течение заболевания ($p < 0,01$). Среди пациентов из возрастной группы старше 60 лет (20,9%) COVID-19 протекал чаще в тяжелой форме ($p < 0,01$) (Таблица 9).

Таблица 9 - Распределение пациентов с COVID-19 по степени тяжести болезни в зависимости от возраста

Возрастная группа, в годах	Всего (n=404), %	Течение заболевания	
		Среднетяжелой (n=247), %	Тяжелая (n=157), %
18-44	22,8	21,5	1,3
45-59	36,3	24,7	11,6

Продолжение Таблицы 9

60-74	33,2	12,3	20,9
75-90	7,5	5,5	2
90 лет и старше	0,2	0	0,2
Примечание - р-достигнутый уровень значимости при использовании критерия Хи-квадрат Пирсона.			

На Рисунке 3 показатель распределения пациентов с COVID-19 по степени тяжести болезни в зависимости от этнической принадлежности. При среднетяжелой степени преобладают лица коренной национальности (якуты, эвенки, эвены), это 179 пациентов (72,4%), русских – 61 (24,6%) и других национальностей 7 (2,8%) ($p < 0,01$). При тяжелой степени тяжести 134 больных (84,9%) были лица коренной национальности, русские – 19 (12,4%), другие – 4 (2,7%) ($p < 0,01$).

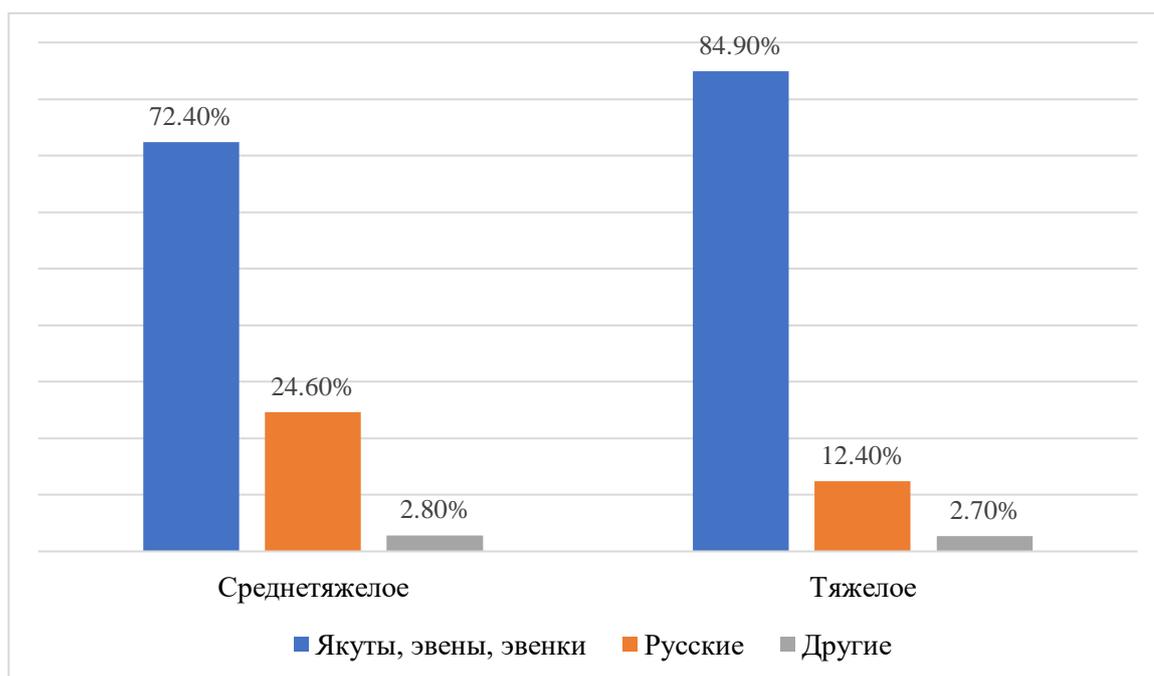


Рисунок 3 - Распределение пациентов с COVID-19 по степени тяжести в зависимости от национальности

При разборе эпидемиологического анамнеза среди пациентов со среднетяжелой формой болезни, 30% указывали на семейный контакт, при тяжелой степени это 22%. 19% больных со средней степенью тяжести контакт ни с чем не связывали, при тяжелой степени 42% не могли точно указать вероятное заражение.

Возможный контакт «на работе» при среднетяжелой и тяжелой формах КВИ был одинаков, по 35%. Таким образом, что в 2021 г. изменилась структура заражений (Рисунок 4). Доля «контакта на работе» значительно снизилась и увеличилось число случаев с неустановленным местом контакта с инфицированным лицом ($p < 0,001$).

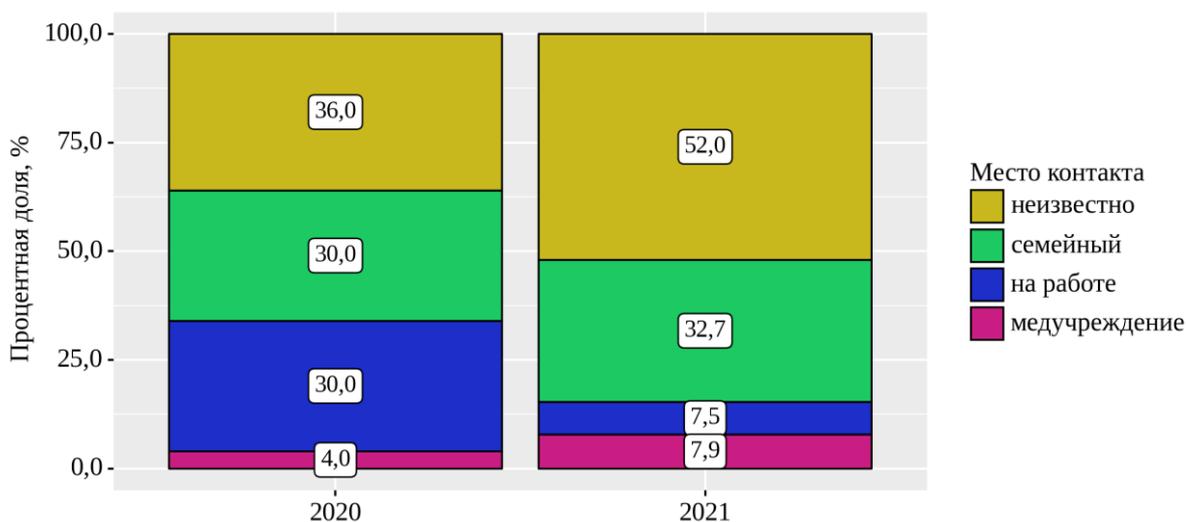


Рисунок 4 - Структура вероятных путей инфицирования КВИ ($p < 0,001$, Хи-квадрат Пирсона)

В представленных группах у пациентов отмечалось наличие сопутствующей патологии. В Таблице 10 представлено, что у пациентов с тяжелым COVID-19 сопутствующая патология выявлялась статистически значимо чаще по сравнению с пациентами со среднетяжелой формой инфекции. При тяжелых формах было больше пациентов с избыточной массой тела (21,6%), ожирением 1 степени (32,4%), ожирением 2 степени (35%), лиц с сахарным диабетом 2 типа (39,4%), артериальной гипертензией (77,7%), ишемической болезнью сердца (37,5%), бронхиальной астмой (12,7%), хроническим бронхитом (24,2%) и онкологическими заболеваниями (8,28%) ($p < 0,01$).

К состояниям, которые ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, относят сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в том числе артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), нарушение ритма сердца (НРС)), сахарный диабет (СД),

гипотиреоз, заболевания легких (бронхиальная астма, хронический бронхит), заболевания печени и онкологические заболевания. Исследование, проведенное Молочковым А.В., Каратеевой Д.Е., Огневой Е.Ю. и др., подчеркивает значимость коморбидных состояний при COVID-19. Наличие хотя бы одного сопутствующего заболевания увеличивает риск неблагоприятного исхода до 13,9%, мультиморбидность (наличие нескольких сопутствующих заболеваний) повышает риск до 24,8%. Среди конкретных состояний, который статистически значимо увеличивают вероятность неблагоприятного исхода, отмечены: сахарный диабет, морбидное ожирение, ИБС, АГ, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, ХСН, аритмии, онкологические заболевания [157, 163].

При анализе сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19 в нашем исследовании установлено, что среди заболевших в 2021 г. частота сердечно-сосудистых заболеваний и бронхиальной астмы была выше, чем в группе лиц в 2020 г. (Таблица 10). Данный факт можно объяснить значимым вовлечением в эпидемический процесс в 2021 г. лиц более старшего возраста с наличием коморбидной патологии.

Таблица 10 - Сопутствующая патология у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Сопутствующая патология	Всего (n=404)		Течение заболевания			
			Среднетяжелой (n=247)		Тяжелая (n=157)	
	абс.ч.	в %	абс.ч	в %	абс.ч.	в %
Избыточная масса тела (ИМТ 25,0-29,9 кг/м ²)	65	16	31	12,5	34	21,6
Ожирение 1 степени (ИМТ 30,0-34,9 кг/м ²)	87	21,5	36	14,5	51	32,4
Ожирение 2 степени (ИМТ 35,0-39,9 кг/м ²)	76	18,8	21	8,5	55	35
Сахарный диабет 2 типа	98	24,2	36	14,5	62	39,4
Гипотиреоз	11	2,72	6	2,42	5	3,1
Диффузный (эндемический) зоб	8	1,98	4	1,6	4	2,54

Продолжение Таблицы 10

Артериальная гипертензия (АГ)	194	48	72	29,1	122	77,7
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	109	26,9	50	20,2	59	37,5
Нарушение ритма сердца	25	6,1	10	4,04	15	9,5
Хронические вирусные гепатиты	51	12,6	29	11,7	22	14,01
Бронхиальная астма	31	7,6	11	4,45	20	12,7
Хронический бронхит	61	15	23	9,3	38	24,2
Онкологические заболевания	32	7,9	12	4,8	13	8,28
Примечание - р-достигнутый уровень значимости при использовании критерия Хи-квадрат Пирсона.						

По данным Tartof Sara, Qian Lei, Hong Vennis, в больнице Kaiser Permanente Southern California (США), у пациентов с избыточной массой тела, был выше риск смерти независимо от возраста [159]. Частота их госпитализаций по поводу инфекции COVID-19 в обычное отделение стационара или в ОАРИТ оказалась в 2 и в 1,8 раза выше, чем у пациентов без ожирения [156]. Еще одно подтверждение тесной связи ожирения и тяжелого течения COVID-19 получено во французском исследовании A. Simonnet, по результатам которого среди больных с тяжелым течением COVID-19, находившихся на ИВЛ, доля лиц с ожирением оказалась в 2 раза больше, чем у лиц с нормальной массой тела [159].

Полученные нами результаты показали, что среди пациентов, госпитализированных в 2020 г. ИМТ был больше, чем в 2021 г., 30,0 и 24,0, соответственно ($p < 0,001^*$). Как показывают данные в Таблице 11, в первый год пандемии значительная часть госпитализированных была с избыточной массой тела и ожирением (90,7%). Среди лиц с избыточной массой тела и ожирением за 2020-2021 гг. тяжелое течение коронавирусной инфекции наблюдалось у 103 пациентов (65,1%). Все это подчеркивает серьезность ожирения как фактора риска для тяжелого течения COVID-19, может способствовать возникновению критических состояний, в том числе в том числе смертельных исходов.

Таблица 11 - ИМТ у госпитализированных пациентов с COVID-19

Категории ИМТ, n (%)	Годы				p
	2020		2021		
	n	%	n	%	
Низкая масса тела	0	0,0	14	5,5	<0,001**
Нормальная масса тела	14	9,3	119	46,9	
Избыточная масса тела	69	46,0	76	29,9	
Ожирение	67	44,7	45	17,7	
Итого	150	100	254	100	

Доля курящих лиц среди госпитализированных больных с COVID-19 вне зависимости от степени тяжести была крайне незначительной (6,7% в 2020 и 4,7% в 2021, $p=0,406$, Хи-квадрат Пирсона).

Для выявления клинических особенностей инфекции, вызванной COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания проведено сравнение частоты встречаемости основных симптомов в рассматриваемых группах. По данным Таблицы 12, у 48,9% пациентов среднетяжелой формы COVID-19 ($n=247$) наблюдалась аносмия (потеря обоняния), а у 58,5% пациентов с тяжелой формой ($n=157$) также была зарегистрирована аносмия. Аналогично, у 80,1% пациентов среднетяжелой формы и 98,7% пациентов с тяжелой формой была отмечена общая слабость. Головная боль больше при среднетяжелой форме, что составило 67,6%, при тяжелой – 55,4 ($p<0,001$).

Кашель, одышка и чувство сдавления в груди чаще встречались при тяжелой форме (84%, 82,8% и 70%), при этом статистически достоверные различия показало при показателе кашель ($p<0,001$). Таким образом, при анализе клинических проявлений в зависимости от степени тяжести выявлены статистически значимые различия в частоте аносмии, головной боли и кашля.

Таблица 12 - Клиническая картина у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Клиническая картина	Всего (n=404)		Течение заболевания				p
			Среднетяжелой (n=247)		Тяжелая (n=157)		
	абс. ч.	в %	абс.ч	в %	абс.ч.	в %	
Аносмия	213	52,7	121	48,9	92	58,5	0,007
Общая слабость	353	87,3	198	80,1	155	98,7	0,115
Кашель	268	66,4	136	55	132	84	0,025
Одышка	260	64,3	130	52,6	130	82,8	0,775
Чувство сдавления в груди	199	49,2	89	36	110	70	0,862
Головная боль	202	50	167	67,6	87	55,4	0,033
Диарея	112	27,7	45	18,2	67	42,6	0,867
Тошнота	33	8,1	19	7,6	18	11,4	0,115
Тахикардия	117	28,9	56	22,6	59	37,5	0,090

Примечание - p-достигнутый уровень значимости при использовании критерия Хи-квадрат Пирсона.

Клинический пример №1.

Пациент Р., 43 года, русский, пол - мужской, работающий. Поступил в инфекционное отделение Якутской республиканской клинической больницы 02.01.2022 г. с положительным анализом ПЦР РНК на вирус COVID-19 от 29.12.2021 г. Жалобы при поступлении на общую слабость, повышение температуры тела максимум до 38,9°С в течение 7 дней, сильные головные боли, головокружение, озноб, кашель с мокротой слизистого характера, с небольшой одышкой больше при физической нагрузке, отсутствием аппетита, с жидким водянистым стулом до 2-3 раз в день.

Из анамнеза болезни известно, что заболел 27.12.2021 г., отмечал повышение температуры тела до 38,9°С, общую слабость, озноб, снижение аппетита, сильную потливость, чувство тяжести в грудной клетке. Со слов, за медицинской помощью не обращался. 28.12.2021 г., жалобы те же, вызвал участкового терапевта по месту жительства, был осмотрен врачом и сделан забор анализа на ПЦР РНК на вирус

COVID-19, назначено лечение: умифеновир, интерферон альфа-2b и левофлоксацин по схеме. 29.12.2021 г. получил сообщение о положительном результате на КВИ. 30.12.2021 г. учитывая лихорадку и имеющиеся жалобы на кашель с мокротой слизистого характера, одышку больше при физической нагрузке, повышение температуры тела до 38,0°C, общую слабость, был направлен на РКТ ОГК. Диагностированы признаки левосторонней вирусной интерстициальной пневмонии с высокой вероятностью COVID-19, КТ степень тяжести 1, объем поражения слева до 3%. От госпитализации в инфекционное отделение больной отказался. В течение 4 дней температура сохранялась до 38,8°C, с 01.01.2022 г. появился жидкий водянистый стул до 2-3 раз в день, без патологических примесей. 02.01.2022 г. направлен на госпитализацию в инфекционный стационар.

По данным эпидемиологического анамнеза заболевание ни с чем не связывает, вероятные контакты с больными КВИ отрицает, проживает с дочерью и женой, у обеих клинических симптомов нет, ПЦР анализы на COVID-19 отрицательные. Ранее КВИ не болел, вакцину от COVID-19 не получал по личным мотивам. Вредные привычки отрицает. Со слов, сопутствующие заболевания, травмы, операции отсутствуют. Наследственность не отягощена. Аллергический статус спокоен.

При поступлении установлен клинический диагноз:

Основной: U07.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная) от 29.12.2021 г., среднетяжелая форма.

Осложнение: J12.8 Внебольничная левосторонняя интерстициальная вирусная пневмония, среднетяжелое течение. КТ-1. Объем поражения слева до 3%. Дыхательная недостаточность 0 степени. Степень тяжести по шкале NEWS низкий балл - 2 балла.

При поступлении состояние пациента средней степени тяжести. Сознание ясное, адекватный, аппетит снижен. Рост - 190 см. Вес - 108 кг. ИМТ - 29,9. Температура тела 36,9°C. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычного цвета. Высыпаний нет. Зев гиперемирован, зернистость задней стенки ротоглотки.

Миндалины не увеличены, чистые. Дыхание через нос свободное, выделений нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные. Дыхание самостоятельное, свободное. ЧДД – 18, SPO₂ - 97% без подачи увлажненного кислорода. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Гемодинамика стабильная, АД 109/75 мм.рт.ст., ЧСС - 103 ударов в минуту. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, не вздут, пальпаторно безболезненный. Печень не увеличена, по краю реберной дуги, безболезненная. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание самостоятельное, свободное, желтого цвета. Диурез адекватный. Стул жидкий, водянистый до 2-3 раз. В день, без патологических примесей, коричневого цвета. Периферических отеков нет.

В общем анализе крови от 02.01.2022 г. умеренное увеличение моноцитов (15,3%), незначительное снижение нейтрофилов (43,2%), ускорение СОЭ до 12.0 мм/ч. В биохимическом анализе крови умеренное увеличение ЛДГ – 247,8 Ед/л и значительное увеличение С-реактивного белка до 41,8 мг/л. В коагулограмме отмечено повышение времени активированной частичной тромбопластиновой времени (АЧТВ) до 37,8 сек, ПТВ до 14,7 сек, МНО до 1,29, снижение протромбина по Квику (60,3%). Эти данные свидетельствуют об активации макрофагов, воспалительной реакции и синдрома гиперкоагуляции.

При повторном КТ-исследовании от 03.01.2022 г. выявлена двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония с прогрессирующей отрицательной динамикой за период с 30.12.21 по 03.01.2022 гг. Тяжесть поражения по МКСТ в диапазоне 25-50%, КТ-2.

Несмотря на проводимое лечение, с момента поступления пациента до 05.01.2022 г., сатурация снижалась до 97% без подачи увлажненного кислорода. Проводилась противовирусная терапия препаратом фавипиравир по схеме, антикоагулянтная терапия гепарином натрия по 5000 ЕД 3 раза в день подкожно, глюкокортикостероиды с противовоспалительной упреждающей целью дексаметазон 20 мг в сутки с последующим снижением дозировки. С 27.12.21 г. пациенту назначили с антибактериальной целью, учитывая риск развития

вторичной бактериальной инфекции на фоне генно-инженерного биологического препарата и глюкокортикостероида амоксиклав 1,2 мг 3 раза в день внутривенно. С 02.01.2022 г. для купирования воспалительного синдрома назначен левилимаб в дозе 648 мг, с 03.01.2022 г. – барицитиниб 4 мг 1 раз в сутки.

Несмотря на терапию, состояние пациента ухудшалось, сатурация снизилась до 90-91%, по РКТ ОГК объем поражения легких увеличился до 50%, появилась дыхательная недостаточность 1 ст. Пациент переведен в пульмонологическое отделение. В приемном покое у Р. наблюдалось отхождение сгустка мокроты ржаво-коричневого цвета, субфебрильная температура до 37,2°C, сатурация 90-91%, при подаче увлажненного кислорода 10 л/мин уровень достигал 96% в положении на спине. В связи с этим были назначены ипратропия бромид+фенотерол через небулайзер по схеме, левофлоксацин 500 мг 2 раза в день внутривенно.

По данным анализов от 06.01.22 г. отмечалось нарастание уровня трансаминаз (АСТ - 128,4 Ед/л и АЛТ - 141,2 Ед/л), ЛДГ - 451,3 Ед/л, снижение АЧТВ до 23,7 секунд. Наличие органной дисфункции доказывает увеличение уровня мочевины до 8,1 ммоль/л и ГГТ до 57,5 Ед/л. В коагулограмме наблюдается увеличение D-димера до 431,5 нг/мл, что указывает на развитие коагулопатии. В общем анализе крови моноцитопения до 2,0%, незначительный лейкоцитоз ($13,13 \times 10^9/\text{л}$) и лимфоцитопения ($0,76 \times 10^9/\text{л}$).

От 09.01.22 г. сатурация с подачей кислорода 5 л/мин составила 98%, а при физической нагрузке пациент десатурировал до 88% без увлажненного кислорода. На следующий день кислородной терапии на фоне медикаментозной терапии наблюдается увеличение сатурации до 96-97% без подачи увлажненного кислорода и без физической нагрузки. 10.01.2022 г. в связи с положительной динамикой (SPO₂-98%) завершили подачу увлажненного кислорода. Основные жалобы больного были на общую слабость, одышку при физических нагрузках, повышенную потливость, прерывистый сон.

К 12.01.2022 г. состояние у пациента значительно улучшилось, жалобы были только на общую слабость. В связи с положительной динамикой, пациент был

выписан с отрицательным результатом ПЦР на COVID-19 от 20.01.22 г. на 23-е сутки заболевания.

В представленном клиническом примере у пациента Р. на 9-е сутки заболевания развился цитокиновый шторм. Тяжесть течения связана с вероятным инфицированием штаммом «дельта», отсутствием вакцинации против КВИ, избыточной массой тела, поздним обращением за медицинской помощью, несмотря на возраст пациента и отсутствие коморбидной патологии. На фоне проводимой противовирусной и патогенетической терапии течение заболевания удалось стабилизировать.

3.3 Характеристика тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19

Число больных с тяжелым течением коронавирусной инфекцией COVID-19 составило 157 человек. Мужчин было 75 чел. (47,7%), женщин – 82 чел. (52,3%). При анализе сопряженности переменных по половой принадлежности и тяжести состояния, не выявлено статистической связи между переменными ($p=0,729$).

По возрасту лица с тяжелым течением COVID-19 в возрасте от 18 до 44 лет составили 17%, от 45 до 59 лет - 24,6%, от 60 до 74 лет - 29,7%, 75-90 лет - 28,1% и больных старше 90 лет было 0,6%.

За весь период наблюдения 2020-2021 гг. при распределении по степени тяжести при тяжелом течении преобладали люди пожилого возраста - 91 чел. (55,2%), а среди лиц до 59 лет тяжелое течение COVID-19 наблюдалось у 67 человек (28%).

По этнической принадлежности среди тяжелых больных, лица коренной национальности составили 118 чел. (75,1%), русские – 38 чел. (24,2%), лица других национальностей - 1 (0,7%). При сравнении этих групп было установлено, что в 2020 г. доля лиц некоренной национальности (русские) была статистически значимо выше, чем среди лиц коренной и представителей других национальностей. В данной группе наблюдалось преобладание лиц более старшего возраста – 60 лет

и более (51,2%). В связи с этим было проведено сравнение групп по национальности и возрастной структуре заболевших, где не установлено статистически значимых различий ($p=0,120$).

При тяжелом течении больные жаловались на повышение температуры тела 37,0 °С и выше, отмечали аносмию, головные боли, астенический синдром (общая слабость, вялость, утомляемость), кашель, одышку до 20-22 дыхательных движений в мин., тяжесть и боли в грудной клетке.

Нами был оценен уровень сатурации SpO_2 при тяжелой степени тяжести КВИ в сравнении на момент поступления, на 5-й день и при выписке. В 2020 г. при поступлении уровень сатурации в среднем составил Me 94% (92-96) ($n=50$), в 2021 – 92% (88-94) ($n=107$), в этой категории нами были установлены статистически значимые различия ($p=0,003$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). За весь период наблюдения (2020-2021 гг.) при поступлении у 69,6% больных отмечался низкий уровень сатурации. Так же были установлены статистически значимые различия ($p=0,005$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

На 5-й день наблюдения при измерении уровня сатурации, средний показатель был равен 95% (86-97) в 2020 г. и в 2021 г. составил Me 93% (89-96), но несмотря на низкий показатель не удалось установить значимые различия ($p=0,012$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В группе лиц с тяжелым течением инфекционного процесса у 55% больных с КВИ уровень сатурации был ниже нормы и при этом были установлены статистически значимые показатели ($p=0,013$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

При выписке среднее значение уровня SpO_2 в 2020 г. составило 97% (82-98) и в 2021 г. 96% (80-98). В зависимости от показателя по годам статистически значимых различий не удалось выявить ($p=0,120$) (используемый метод: U–критерий Манна–Уитни). В этой группе у 36% больных уровень сатурации был ниже нормы, при этом значимых различий не удалось выявить ($p=0,973$) (используемый метод: Хи-квадрат Пирсона).

Отдельно проанализированы показатели сатурации у умерших больных ($n = 59$) за анализируемый период времени. В 2020 г. средний показатель при

поступлении Me составил 88% (82-96) и в 2021 году - 88% (84-90), но при этом также не удалось выявить статистически значимых различий ($p=0,547$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). Проведена оценка уровня SpO₂ на 5-й день с момента поступления, что показало, что в 2020 г. средний показатель составил Me 84% (80-89), а в 2021 году – 87% (82-89), значимых различий не выявлено ($p=0,217$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). Так же к наступлению смерти в 2020 г. у больных с КВИ уровень сатурации был снижен до Me 80% (76-83) и в 2021 году – 76% (72-80), на этом этапе были выявлены значимые различия ($p=0,020$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

Пациенты с тяжелым течением находились в стационаре в среднем на 2 дня дольше, чем при течении средней тяжести, 14 и 12 дней, соответственно.

Из 157 человек с тяжелым течением COVID-19 в отделение реанимации и интенсивной терапии были переведены 70 больных, в среднем на 6-й ($4\pm 1,25$) день госпитализации. Основной причиной перевода в реанимацию явилось нарастание дыхательной недостаточности у 63 (90%) пациентов. Кроме того, у 8% были выявлены нарушения гемодинамики, у 2% больных с COVID-19 развился геморрагический синдром.

Общее количество умерших за наблюдаемый период составило 59 чел., что равно 37,5% от общего количества лиц с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Среди умерших мужчин было 25 чел. (15,8%), женщин - 34 чел. (21,5%). По этнической принадлежности среди умерших лица коренной национальности составили 50 чел. (31,6%), русские - 9 (5,69%). Сравнительный анализ показал, что частота исходов не зависела от половой и этнической принадлежности пациентов. За 2020 г. было зарегистрировано 20 (13,3%) летальных исходов, в 2021 г. - 39 (15,4%).

Распределение умерших по возрастам показало, что 13,5% пациентов были в возрасте от 45 до 59 лет (8 чел.), 59,3% в возрасте от 60 до 74 лет (35 чел.), 25,4% были в возрасте от 75 до 90 лет (15 чел.) и 1,8% лиц был старше 90 лет был (1 чел.).

В 2020 г. среди лиц от 18 до 59 лет выздоровело 79,2% больных, в 2021 г. - 59,5%, а среди лиц старше 60 лет этот показатель составил 20,8% в 2020 и 40,5% в 2021 гг., соответственно. Летальность от COVID-19 статистически значимо зависела от возраста, 90% умерших в 2020 г. и 85% в 2021 г. это были пациенты в возрасте 60 лет и старше ($p < 0,001$) (Таблица 13).

Таблица 13 - Распределение исходов COVID-19 от возраста

Год	Категории	Исход				p
		выздоровление		умер		
		n	%	n	%	
2020	18-59 лет	103	79,2	2	10,0	<0,001
	60 и старше лет	27	20,8	18	90,0	
2021	18-59 лет	128	59,5	6	15,4	<0,001
	60 и старше лет	87	40,5	33	84,6	

Примечание - p-достигнутый уровень значимости при использовании критерия Хи-квадрат Пирсона.

Доля смертельных исходов из числа пациентов с тяжелым течением была сопоставима в оба периода исследования.

Частыми сопутствующими заболеваниями при тяжелом течении за весь период наблюдения (2020-2021 гг.) являлись заболевания сердечно-сосудистой системы (25,5%), нарушение ритма сердца (40%), артериальная гипертензия (25,3%), ишемическая болезнь сердца (29,4%), заболевания эндокринной системы: гипотиреоз (72,7%), сахарный диабет (26,3%). При наличии сопутствующих заболеваний доля умерших была статистически значимо выше (Таблица 14).

Таблица 14 - Частота летальных исходов при COVID-19 в зависимости от сопутствующих заболеваний, n (%)

Заболевание	2020-2021		
	нет	есть	p
Сахарный диабет 2 типа	33 (10,8)	26 (26,3)	<0,001
Гипотиреоз	51 (13,0)	8 (72,7)	<0,001
Заболевания сердечно-сосудистой системы	86 (24,9)	53 (25,5)	<0,001
Хронический гепатит	52 (14,7)	7 (13,7)	0,849
Заболевания легких	98 (27,4)	18 (21,7)	0,040
Онкологические заболевания	49 (13,2)	10 (31,2)	0,005

Примечание - p-достигнутый уровень значимости при использовании критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера.

Было рассчитано отношение шансов (ОШ) иметь сопутствующие заболевания в группах умерших и выписанных лиц. В результате было установлено, что шансы иметь заболевание сердечно-сосудистой системы у умерших были в 11 раз выше, чем у выживших пациентов (Таблица 15). В группе умерших шансы иметь СД 2 типа были также выше в 2,9 (95% ДИ 1,7– 5,2) раза, чем в группе выживших.

Таблица 15 – ОШ наличия сопутствующих заболеваний в группах умерших и выписанных пациентов с COVID-19

Заболевание	ОШ (95% ДИ)
Сахарный диабет 2 типа	2,9 (95% ДИ 1,7– 5,2)
Аутоиммунный гипотиреоз	7,9 (95% ДИ 4,6 – 69,6).
Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе:	10,8 (95% ДИ 4,5 – 25,9)
- Артериальная гипертензия	6,8 (95% ДИ 3,3 – 13,8)
- Ишемическая болезнь сердца	4,1 (95% ДИ 2,3 – 7,3)
- Нарушение ритма сердца	4,5 (95% ДИ 1,9 – 10,6)
Заболевания легких:	2,6 (95% ДИ 1,2 – 6,1)
Хронический бронхит	1,9 (95% ДИ 1,02 – 3,5)

Продолжение Таблицы 15

Бронхиальная астма	2,6 (95% ДИ 1,2 – 6,1)
Онкологические заболевания	2,9 (95% ДИ 1,3 – 6,7)

В период стационарного лечения за весь период наблюдения у 39 пациентов с КВИ развился ОРДС, завершившийся летальным исходом ($p=0,005$) и у 16 пациентов диагностирована угроза развития ОРДС.

Все пациенты получали терапию согласно текущим версиям «Временных методических рекомендаций по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 Минздрава РФ». Глюкокортикоидная терапия была назначена 341 пациенту, генно-инженерные биологические препараты («Олокизумаб», «Левелимаб», «Тоцилизумаб») были назначены 157 больным с целью упреждения или лечения «цитокинового шторма».

Основными причинами смерти пациентов являлся острый респираторный дистресс-синдром, в 2020 г. среди умерших у 70% он явился причиной летального исхода, а в 2021 г. наблюдался у 71,7%. От прогрессирующей легочно-сердечной недостаточности умерло 65% и 61,5%, по причине отека головного мозга - 40% и 33,3%, соответственно. В 2020 г. 35% от всех умерших и 33,5% в 2021 г. умерли от синдрома полиорганной недостаточности (Таблица 16).

Таблица 16 - Причины смерти у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией в 2020-2021 гг.

Причина смерти	Годы			
	2020		2021	
	п	%	п	%
ОРДС	14	70	28	71,7
Отек головного мозга	8	40	13	33,3
Синдром полиорганной недостаточности	7	35	13	33,3
Прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность	13	65	24	61,5
Итого	20	100	39	100

Клинический пример №2.

Пациент Е., 62 лет, мужчина-саха, неработающий-пенсионер, рост – 168 см, вес – 88 кг, индекс массы тела – 31,1 кг/м². Заболел остро 24.07.2021 г. Со слов пациента, заболевание было связано с внутрисемейным контактом, так как у жены и невестки ПЦР на COVID-19 тоже был положительный. Ранее COVID-19 не болел. В тот же день Е. вызвал участкового врача-терапевта, жаловался на общую слабость, кашель со слизистой мокротой, жидкий стул до 8 раз в день. У пациента взят анализ ПЦР на РНК вируса COVID-19, назначены препараты умифеновир, интерферон альфа-2b, сироп плюща. 25.07.2021 г. получен положительный результат на COVID-19. 26.07.2021 г. больной направлен на госпитализацию в инфекционное отделение Якутской республиканской клинической больницы (г. Якутск). Из сопутствующих заболеваний у мужчины отмечены гипертоническая болезнь I ст., артериальная гипертензия I ст., ишемическая болезнь сердца.

В день поступления в стационар у больного состояние кожных покровов, периферических лимфоузлов, температуры тела (+36,4 °С) в норме. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Артериальное давление 100/70 мм рт. ст., что является для пациента сниженным ввиду наличия у него интоксикационного синдрома. Частота сердечных сокращений 110 ударов/мин. Дыхание жесткое, ослабленное в нижних отделах, ЧДД 19 в 1 мин. Уровень насыщения крови кислородом (SpO₂) – 98% без подачи увлажненного кислорода. Язык обложен белесоватым налётом, влажный. Живот мягкий, при пальпации болей не отмечено, перкуссия печени также не выявила патологий. Физиологические отправления, со слов больного, в норме. Периферических отёков нет. От гриппа, пневмококковой и коронавирусной инфекции вакцинирован не был, аллергии на лекарственные препараты не имеет.

Общее количество лейкоцитов составило 6,33 x 10⁹/л, лимфоцитов – 2,12 x 10⁹/л, СОЭ 5 мм/ч, уровень С-реактивного белка – 5,5 мг/л, ферритина – 918,2 мкг/л, интерлейкина-6 – 634,4 нг/мл, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – 490 Ед/л и мочевины 7,6 ммоль/л.

Компьютерная томография выявила признаки двусторонней интерстициальной пневмонии, степень поражения легких классифицирована как

КТ-1. На ЭКГ зарегистрированы фибрилляция предсердий (ФП), тахисистолия до 100 ударов в 1 мин. По результатам эхокардиографии, глобальная сократимость левого желудочка нормальная, фракция выброса составляла 62 %. Левый желудочек имел небольшую концентрическую гипертрофию, но нарушений локальной сократимости не было обнаружено. Диагностировано уплотнение стенок аорты, створок аортального и митрального клапанов, а также расширение полости левого предсердия. Аортальная регургитация I-II ст., митральная - II ст.

Учитывая анамнез и данные клинико-лабораторных исследований установлен клинический диагноз:

Основное заболевание: U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован от 25.07.2021 г. методом ПЦР, среднетяжелой степени тяжести.

Осложнение: J12.8 Другая вирусная пневмония: Внебольничная вирусная двухсторонняя пневмония, средней степени тяжести. КТ-1 (объем поражения легких до 25%). ДН-0 степени.

Фон: Гипертоническая болезнь III ст. Артериальная гипертония II ст., риск ССО4. Фибрилляция предсердий.

Пациенту было назначено лечение, включающее противовирусный препарат фавипиравир по схеме, антикоагулянт надропарин кальция (0,6 мл 2 раза в день подкожно), а также пробиотики. С целью профилактики воспаления было рекомендовано провести глюкокортикостероидную терапию препаратом дексаметазон (по 10 мг 2 раза в день внутривенно в течение 3 дней, с последующим снижением дозы под контролем уровней ферритина и СРБ).

27.07.2021 г. (3-й день заболевания) больной осмотрен кардиологом и уточнен его клинический диагноз: нарушение ритма сердца, персистирующая форма фибрилляции предсердий, тахиформа. Приобретенный порок сердца, недостаточность аортального клапана I-II ст. и митрального клапана II ст. Расширение полости левого предсердия. Гипертоническая болезнь III ст. Артериальная гипертония II ст., риск ССО 4. Хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса 62%, 0-I ст. К основному лечению был добавлен бисопролол в дозе 2,5 мг утром, с контролем артериального давления и частоты

сердечных сокращений не менее 55 ударов в минуту. Хроническая болезнь почек III ст. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) с использованием СКД-ЕРІ формулы - 51,6 мл/мин.

За время стационарного лечения положительной динамики не наблюдалось, сохранялись жалобы на слабость, стали беспокоить затрудненное дыхание, тяжесть в грудной клетке. На 5-е сутки с момента госпитализации ввиду ухудшения состояния пациента, в том числе появления у него симптомов дыхательной недостаточности, наличия коморбидной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы и десатурации до 93%, проведена повторная компьютерная томография органов грудной клетки, где зафиксирована КТ-3. В лабораторных анализах нарастают показатели острой воспалительной реакции: ЛДГ – 303,0 ед/л, ферритин – 962,3 мкг/л, С-реактивный белок 7,9 мг/л, выявлен лейкоцитоз до $12,6 \times 10^9$ /л, лимфоцитопения до $0,6 \times 10^9$ /л, уровень СОЭ 28 мм/ч, мочевины 4,7 ммоль/л.

С целью специфической терапии на основании рекомендаций МЗ РФ версии 12 «Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» и учетом формы и тяжести заболевания 01.08.2021 г. (8-й день заболевания) больному назначены олокизумаб (160 мг), с 02.08.2021 г. – барицитиниб (по схеме).

02.08.2021 г. из-за тяжести состояния пациент Е. переведен пульмонологическое отделение с реанимационным обеспечением. Лечащий врач отметил у больного одышку, выраженную слабость, бледность кожных покровов. Состояние тяжелое, уровень сатурации снизился до 89%. Пациенту были дополнительно назначены сарилумаб (400 мг 1 раз в день однократно), преднизолон (240 мг), а также препарат клопидогрел (75 мг 1 раз в сутки внутрь). Надропарин кальция заменен на гепарин (7,5 тыс. МЕ 4 раза в сутки подкожно). Учитывая, что мокрота приобрела гнойный характер, в схему лечения пациента включили цефалоспориновый антибиотик III поколения - цефотаксим (внутривенно, 1 г 3 раза в день).

03.08.2021 г. (10-й день заболевания) пациент Е. переведен в ОАРИТ, наблюдались выраженная слабость, головные боли, одышка, чувство сдавления в области груди, сатурация снижена до 89-90%. С учетом тяжести состояние лечение откорректировано: повторно введены ингибиторы цитокинового шторма – тоцилизумаб (400 мг однократно). На фоне иммуносупрессивной терапии клинического улучшения нет, в анализах крови отмечено незначительное снижение уровня лейкоцитов: с $12,6 \times 10^9/\text{л}$ до $8,6 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов до $0,50 \times 10^9/\text{л}$, нарастание ферритина до 1699,8 мкг/л, уровень ЛДГ составил 562 Ед/л, мочевины 3,3 ммоль/л, прокальцитонина - менее 0,5 нг/л.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, состояние больного без положительной динамики, в клинике прогрессируют признаки дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, в анализах крови лейкоцитоз до $10 \times 10^9/\text{л}$, интерлейкин-6 – 7140 нг/мл, ферритин – 1998,8 мкг/л, прокальцитонин – 2 нг/л, ЛДГ – 769,0 Ед/л, уровень СОЭ до 56 мм/ч, мочевины 10 ммоль/л, снижение лимфоцитов до $0,44 \times 10^9/\text{л}$. По данным ЭКГ и ЭХО-КГ в динамике признаки характерные для сердечно-сосудистой недостаточности. На повторном снимке компьютерной томографии органов грудной клетки 06.08.2021 г. наблюдается отрицательная динамика – степень поражения легких составила более 75% (КТ-4). С момента поступления в пульмонологическое отделение и в ОАРИТ больной получал кислородотерапию через биназальные канюли и полнолицевую маску, с 08.08.2021 г. подключен к неинвазивной вентиляции легких аппаратом Mindray в режиме СРАР с параметрами FiO_2 – 100% РЕЕР-6 см H_2O , P_{supp} - 12 см H_2O .

С учетом тяжести больного, проведена коррекция антибактериальной терапии, введены внутривенно меропенем (1000 мг 3 раза в день) и ванкомицин (по 1000 мг 2 раза в день), а также назначен флуконазол (200 мг 1 раз в день).

С нарастанием дыхательной недостаточности пациент Е. был взят 10.08.2021 г. на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). К сожалению, на 14-е сутки стационарного лечения в связи с прогрессирующей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью наступил летальный исход.

Диагноз клинический посмертный: U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован от 25.07.2021 г. методом ПЦР, тяжелой степени тяжести. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелой степени тяжести. КТ-4. Дыхательная недостаточность II-III ст. Острый респираторный дистресс-синдром. ИВЛ с 10.08.2021 г. Отек легких, головного мозга. Нарушение ритма сердца: персистирующая форма фибрилляции предсердий, тахиформа. По шкале EHRA (оценка влияния проявлений фибрилляции предсердий на обычную повседневную активность пациентов) - II. Приобретенный порок сердца: недостаточность аортального клапана I-II ст., митрального клапана II ст. Расширение полости левого предсердия. Гипертоническая болезнь III ст. Артериальная гипертония II ст., риск ССО4. Хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса 62%, 0-I ст. Хроническая болезнь почек III ст. СКФ по СКД-ЕPI 51,6 мл/мин. Токсический гепатит.

При патологоанатомическом вскрытии расхождения с клиническим диагнозом не выявлено.

Данный клинический пример ярко демонстрирует тяжелое течение коронавирусной инфекции COVID-19 у больного пожилого возраста с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и ожирением I степени. Группа лиц пожилого возраста с сердечно-сосудистой патологией отнесена к особо уязвимой когорте, характеризующейся тяжелым течением и высокой госпитальной летальностью, что подтверждено многочисленными исследованиями по изучению течения COVID-19 у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [19, 28, 77, 92, 109, 111]. При наличии сопутствующей сердечно-сосудистой патологии часто развиваются тяжелые формы COVID-19, требующие госпитализации больного в ОАРИТ и ухудшающие его прогноз. Несмотря на своевременную диагностику, госпитализацию на раннем этапе болезни и проведение лечебных мероприятий, пациент умер от осложнений COVID-19.

ГЛАВА 4. ПОИСК РАННИХ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Нами проведен анализ результатов лабораторных данных, связанных с тяжестью течения коронавирусной инфекции. Согласно литературным сведениям, наиболее значимыми факторами для выявления ранних прогностически ценных изменений в зависимости от степени тяжести COVID-19 являются следующие показатели: общеклиническое исследование крови, коагулограмма (протромбиновое время по Квику, МНО, D-димера), биохимический анализ, включающий показатели метаболизма железа – ферритин, цитокин интерлейкин-6; мочевины, креатинин, глюкоза, С-реактивный белок, а также уровни печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЛДГ) [125, 126, 129].

4.1 Характеристика общеклинических и биохимических исследований крови у больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания

В данном разделе представлен анализ лабораторных показателей крови у госпитализированных пациентов с COVID-19 со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести (n=404).

При коронавирусной инфекции COVID-19 наблюдаются характерные изменения в клинических анализах крови, значения которых зависят от степени тяжести заболевания. Учитывая, что клинический анализ крови выполняется как первое скрининговое исследование при госпитализации, необходимо выявление специфических предикторов в показателях анализов крови, на основании которых можно предположить развитие неблагоприятного течения заболевания. Отклонения клинических показателей от нормы имеют определенное прогностическое значение и могут указывать на развитие осложнений, а также помочь в выборе лекарственных средств и режиме их дозирования [19, 172].

Для оценки динамики показателей клинических анализов крови среди госпитализированных пациентов с COVID-19 проведен статистический анализ

результатов исследований у больных с различной степени тяжести на момент поступления, на 5-й день госпитализации и при выписке. В Таблице 17 представлены средние показатели общего анализа крови в зависимости от степени тяжести.

Таблица 17 - Средние показатели общего анализа крови у пациентов с COVID-19 в динамике в зависимости от степени тяжести

Показатели	При поступлении				На 5-й день в динамике				При выписке/смерти			
	средне-тяжелое (n=247)		тяжелое (n=157)		средне-тяжелое (n=247)		тяжелое (n=157)		средне-тяжелое (n=247)		тяжелое (n=157)	
	А**	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6	5-8	8	6-12	9	7-12	12	7-16	8	7-11	10	7-19
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	1	1-2	1	1-2	2	1-2	1	1-2	2	1-2	1	1-2
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Палочко-ядерные нейтрофилы (%)	4	2-7	5	3-9	4	2-5	4	3-6	3	2-4	4	2-8
	p<0,002*				p<0,008*				p<0,017*			
Эритроциты (10 ¹² /л)	5	4-5	5	4-5	4	4-5	5	4-5	4	4-5	4	4-5
	p<0,144				p<0,008*				p<0,772			
Гемоглобин (г/л)	136	120-146	135	120-146	130	119-142	130	117-143	132	118-140	127	114-139
	p<0,986				p<0,783				p<0,076			
СОЭ (мм/ч)	23	16-35	21	13-34	20	12-29	15	6-30	20	12-26	13	3-30
	0,443				0,071				0,004*			
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	267	191-356	213	173-290	315	222-411	282	211-354	313	217-428	219	140-317
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Примечания - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05). ** А – Me; Б – Q ₁ -Q ₃ .												

Средний показатель лейкоцитов при поступлении у пациентов со среднетяжелой степенью тяжести составил - 5*10⁹/л (5-8), а при тяжелой 9*10⁹/л (7-12). На 5-й день с момента госпитализации у среднетяжелых больных уровень лейкоцитов составил 9*10⁹/л (7-12), у тяжелых 12*10⁹/л (7-16), ко дню выписки эти

показатели практически нормализовались $8 \cdot 10^9/\text{л}$ (7-11), $10 \cdot 10^9/\text{л}$ (7-19). При анализе показателя при поступлении пациентов, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). При сравнении показателя на 5-й день и в момент выписки/смерти также выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни (Таблица 18).

Таблица 18 - Динамика уровня лейкоцитов у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$						p
при поступлении		на 5 день		при выписке/смерти		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
при состоянии средней тяжести (n = 247)						
6	5 – 8	9	7 – 12	8	7 – 11	<0,001* p поступление – 5 день <0,001 p поступление – выписка <0,001 p 5 день – выписка = 0,038
в тяжелом состоянии (n=157)						
8	6 – 12	12	7 – 16	10	7 – 19	<0,001* p поступление – 5 день <0,001 p поступление – выписка <0,001
<0,001*		<0,001*		<0,001*		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).						

По тяжести состояния у больных с COVID-19 в зависимости от результатов уровня лейкоцитов в обеих группах лиц со средней степенью тяжести и тяжелых больных установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 5).

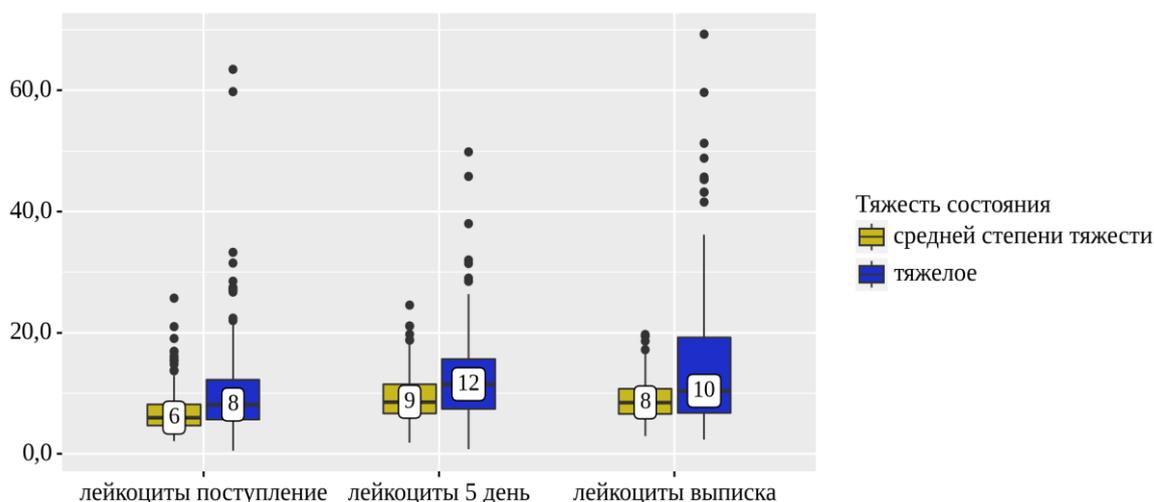


Рисунок 5 - Динамика уровня лейкоцитов в зависимости от степени тяжести

Был проведен анализ изменений уровня лимфоцитов в зависимости от степени тяжести (Таблица 19). Средний показатель уровня лимфоцитов при поступлении составил $1 \cdot 10^9/\text{л}$ (1-2) у среднетяжелых пациентов и $1 \cdot 10^9/\text{л}$ (1-2) у тяжелых. На 5-й день эти показатели составили $2 \cdot 10^9/\text{л}$ (1-2) и $1 \cdot 10^9/\text{л}$ (1-2), соответственно. На момент окончания госпитализации - $2 \cdot 10^9/\text{л}$ (1-2) у лиц со средней тяжестью COVID-19, $1 \cdot 10^9/\text{л}$ (1-2) при тяжелых формах инфекции.

Таблица 19 - Динамика уровня лимфоцитов у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Уровень лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$						p
при поступлении		на 5 день		при выписке/смерти		
Me	$Q_1 - Q_3$	Me	$Q_1 - Q_3$	Me	$Q_1 - Q_3$	
при состоянии средней тяжести (n = 247)						
1	1 – 2	2	1 – 2	2	1 – 2	<0,001* p поступление – выписка <0,001 p 5 день – выписка <0,001
в тяжелом состоянии (n = 157)						
1	1 – 2	1	1 – 2	1	1 – 2	<0,001* p поступление – выписка = 0,005 p 5 день – выписка <0,001
<0,001*		<0,001*		0,001*		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).						

В соответствии с представленной таблицей по уровню лимфоцитов установлены статистически значимые различия при поступлении, в динамике на 5-й день и при выписке/смерти ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

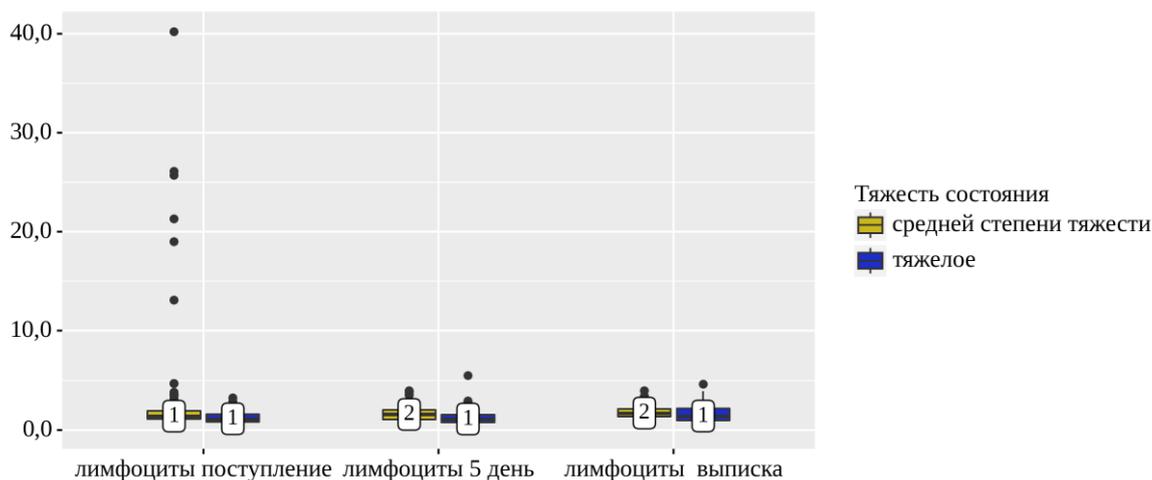


Рисунок 6 - Динамика уровня лимфоцитов у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

В группе пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 нами были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). У лиц с тяжелой формой болезни тоже были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 6).

Проведен анализ уровня палочкоядерных нейтрофилов по результатам общего анализа крови у больных с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания (Таблицы 20). Средние показатели при поступлении у пациентов со среднетяжелой степенью тяжести составили 4% (2-7), при тяжелом – 5% (3-9). На 5-й день болезни - 4% (2-5) и 4% (3-6), соответственно. К моменту выписки уровень палочкоядерных нейтрофилов у больных со среднетяжелой формой КВИ составил 3% (2-4), с тяжелой формой - 4 (2-8).

Таблица 20 - Динамика уровня палочкоядерных нейтрофилов у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Уровень палочкоядерных нейтрофилов, %						p
при поступлении		на 5 день		при выписке/смерти		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
при состоянии средней тяжести (n = 247)						
4	2 – 7	4	2 – 5	3	2 – 4	<0,001* p поступление – 5 день = 0,003 p поступление – выписка <0,001 p 5 день – выписка <0,001
в тяжелом состоянии (n = 157)						
5	3 – 9	4	3 – 6	4	2 – 8	<0,001* p поступление – 5 день <0,001 p поступление – выписка <0,001
0,002*		0,008*		0,017*		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).						

В ходе сравнения уровня палочкоядерных нейтрофилов были выявлены существенные различия (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). В 2 группах пациентов отмечались статистически значимые изменения (p<0,001) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 7).

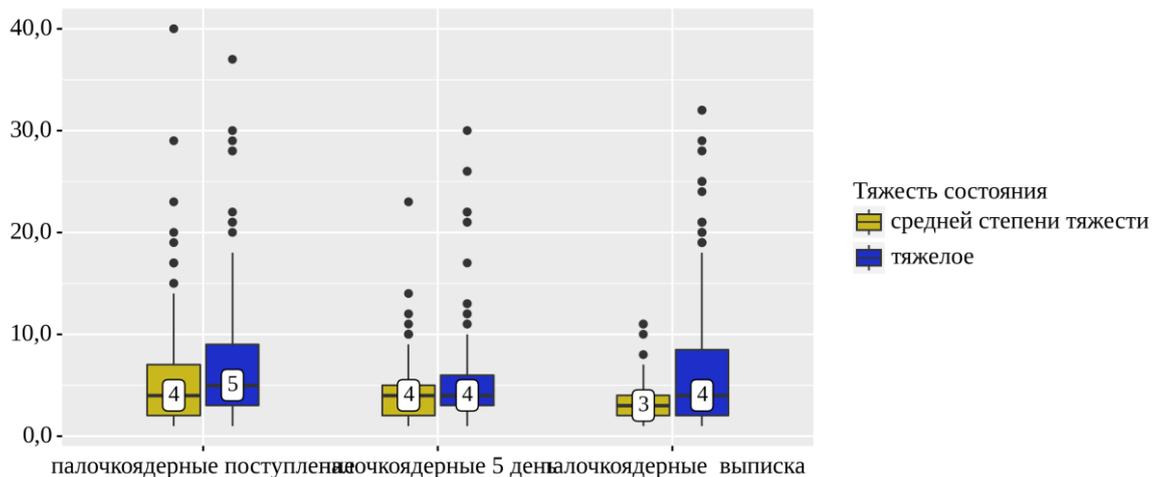


Рисунок 7 - Динамика уровня палочкоядерных у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания

Согласно результатам наших исследований, средние показатели уровня тромбоцитов на момент поступления составили $267 \cdot 10^9/\text{л}$ (191-356) и $213 \cdot 10^9/\text{л}$ (173-290), на 5-й день заболевания это $315 \cdot 10^9/\text{л}$ (222-411) и $282 \cdot 10^9/\text{л}$ (211-354) и

к моменту выписки/смерти $313 \cdot 10^9/\text{л}$ (217-428) и $219 \cdot 10^9/\text{л}$ (140-317). Так же нами были выявлены статистические значимые различия в сравнении данных показателей (Таблица 21) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 21 - Динамика уровня тромбоцитов у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$						p
при поступлении		на 5 день		при выписке/смерти		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
при состоянии средней тяжести (n = 247)						
267	191 – 356	315	222 – 411	313	217 – 428	<0,001* p поступление – 5-й день <0,001 p поступ. – выписка/смерть <0,001
в тяжелом состоянии (n = 157)						
213	173 – 290	282	211 – 354	219	140 – 317	<0,001* p поступление – 5-й день <0,001 p 5-й день – выписка/смерть <0,001
<0,001*		0,001*		<0,001*		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).						

В процессе анализа у больных со средней степенью тяжести и тяжелой формой COVID-19 были выявлены статистически значимые изменения в обеих группах (p<0,001) по уровню тромбоцитов (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 8).

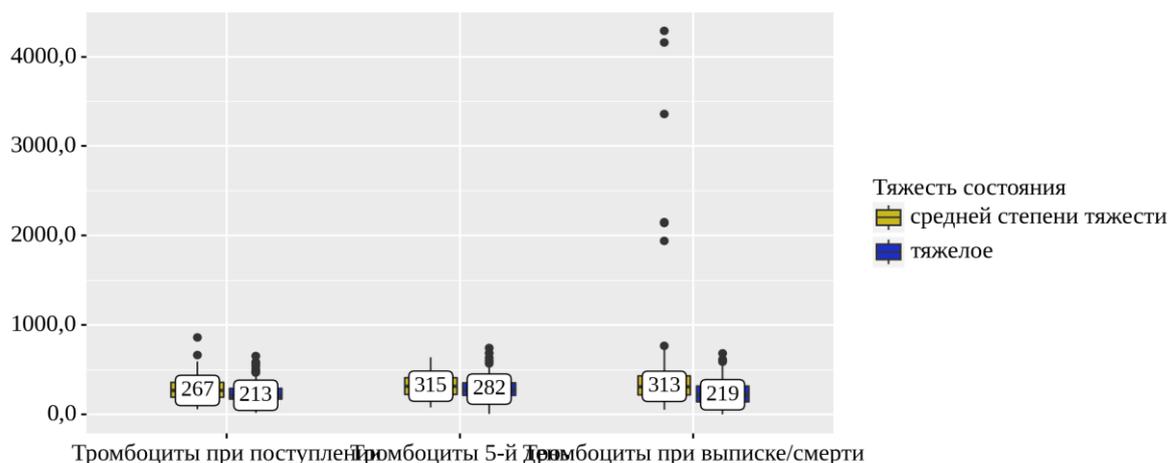


Рисунок 8 - Динамика уровня тромбоцитов у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

При расчете показателей результатов уровня эритроцитов, СОЭ и гемоглобина не удалось установить статистически значимых различий при сравнении, что отражено в Таблице 17.

О выраженности клинических проявлений и возможном течении инфекции можно судить по показателям биохимического анализа крови, который проводится также в первые часы поступления больного с COVID-19 в стационар. Изучая динамику показателей биохимического анализа крови, можно предположить вероятное развитие осложнений [101]. Для этого проведен анализ средних показателей биохимического анализа крови в зависимости от степени тяжести (Таблица 22).

Таблица 22 - Средние показатели биохимического анализа крови в динамике в зависимости от степени тяжести

Показатели	При поступлении				На 5-й день в динамике				При выписке/смерти			
	средне-тяжелое (n=247)		тяжелое (n=157)		средне-тяжелое (n=247)		тяжелое (n=157)		средне-тяжелое (n=247)		тяжелое (n=157)	
	А**	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б	А	Б
С-реактивный белок (мг/л)	26	10-52	78	37-132	10	3-21	15	3-76	4	1-9	3	1-53
	p<0,001*				p<0,002*				p=0,309			
АЛТ (Ед/л)	33	22-64	37	22-63	40	24-75	48	26-90	48	28-88	61	34-120
	p=0,407				p<0,028*				p<0,002*			
АСТ (Ед/л)	30	23-42	37	25-59	34	22-50	35	24-64	32	23-55	38	24-76
	p<0,001*				p=0,209				p<0,041*			
ЛДГ (Ед/л)	278	225-342	342	258-508	284	222-345	401	27-564	289	221-376	367	270-614
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Креатинин (мкмоль/л)	76	62-87	80	68-109	77	67-78	83	71-108	78	68-89	88	75-152
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Мочевина (ммоль/л)	5	4-6	6	5-11	5	4-7	7	5-12	6	4-7	7	5-18
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			

Продолжение Таблицы 22

Глюкоза (ммоль/л)	6	5-7	7	6-10	6	5-8	7	6-12	6	5-7	7	5-12
	p<0,001*				p<0,001*				p<0,001*			
Примечания - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05). ** - А – Me; Б – Q ₁ -Q ₃ .												

Нами был проведен анализ динамики изменений содержания С-реактивного белка в зависимости от степени тяжести (Таблица 23). Повышение уровня С-реактивного белка определяется в первый час госпитализации и данный показатель является одним из первых критериев тяжести COVID-19. При сравнении уровня СРБ выявлены статистически значимые различия (p<0,001) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). На 5-й день и в последующие дни, уровень его снижался достаточно быстро, при среднетяжелой и тяжелой степенях тяжести, но при сравнении на момент выписки/смерти не удалось выявить статистически значимых различий (p=0,309) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни) (Таблица 23).

Таблица 23 - Динамика уровня С-реактивного белка у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести состояния

Уровень С-реактивного белка, мг/л						p
при поступлении		на 5 день		при выписке/смерти		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
при состоянии средней тяжести (n = 247)						
26	10 – 52	10	3 – 21	4	1 – 9	<0,001* p поступление – 5 день <0,001 p поступление – выписка <0,001 p 5 день – выписка <0,001
в тяжелом состоянии (n = 157)						
78	37 – 132	15	3 – 76	3	1 – 53	<0,001* p поступление – 5 день <0,001 p поступление – выписка <0,001 p 5 день – выписка =0,004
<0,001*		0,002*		0,309		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).						

Анализ показал, что в обеих группах лиц с COVID-19 независимо от степени тяжести были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 9).

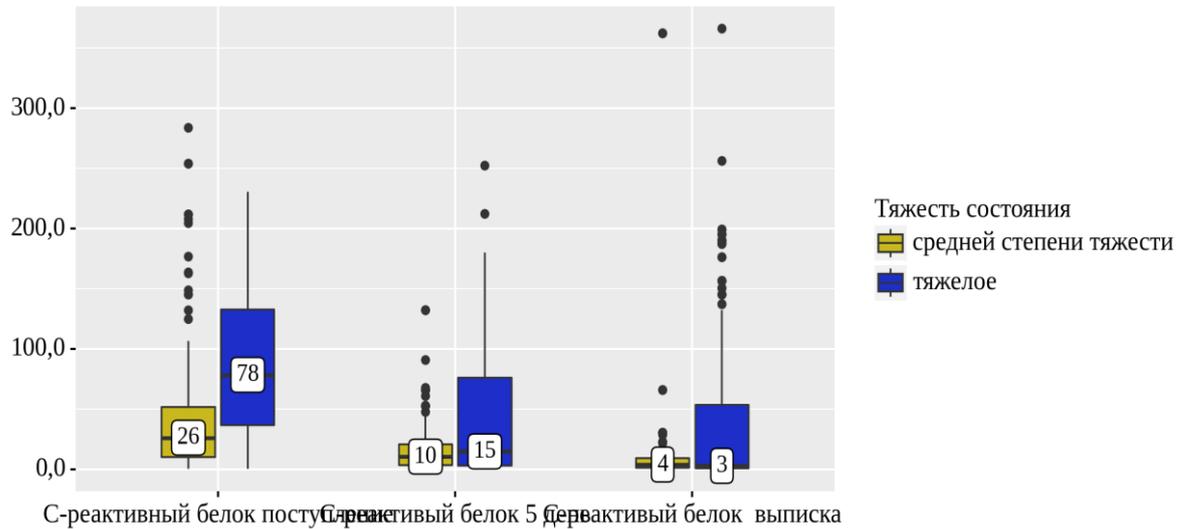


Рисунок 9 - Динамика уровня С-реактивного белка у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Одним из показателей разрушения клеток и тканей при тяжелом течении COVID-19, является лактатдегидрогеназа (ЛДГ), динамика изменений которой представлена в Таблице 24.

Таблица 24 - Динамика уровня ЛДГ у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Уровень ЛДГ, Ед/л						p
при поступлении		на 5 день		при выписке/смерти		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
при состоянии средней тяжести (n = 247)						
278	225 – 342	284	222 – 345	289	221 – 376	<0,001* p поступление – выписка <0,001 p 5 день – выписка =0,005
в тяжелом состоянии (n = 157)						
342	258 – 508	401	270 – 564	367	270 – 614	<0,001* p поступление – выписка <0,001
<0,001*		<0,001*		<0,001*		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).						

Повышение уровня ЛДГ отмечалось с момента поступления до 278 Ед/л (225-342) при средней степени тяжести болезни, более выраженные показатели были у пациентов с тяжелой степенью тяжести 342 Ед/л (258-508). Аналогичная картина наблюдалась и в другие дни нашего наблюдения. Исходя из полученных данных, при сравнении уровня ЛДГ с момента поступления, на 5-й день и на день выписки/смерти установлены существенные статистические различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

В ходе анализа в группе лиц со средней степенью тяжести инфекционного процесса нами были выявлены статистически значимые изменения по уровню ЛДГ ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). То же самое установлено у больных с тяжелой формой COVID-19 ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 10).

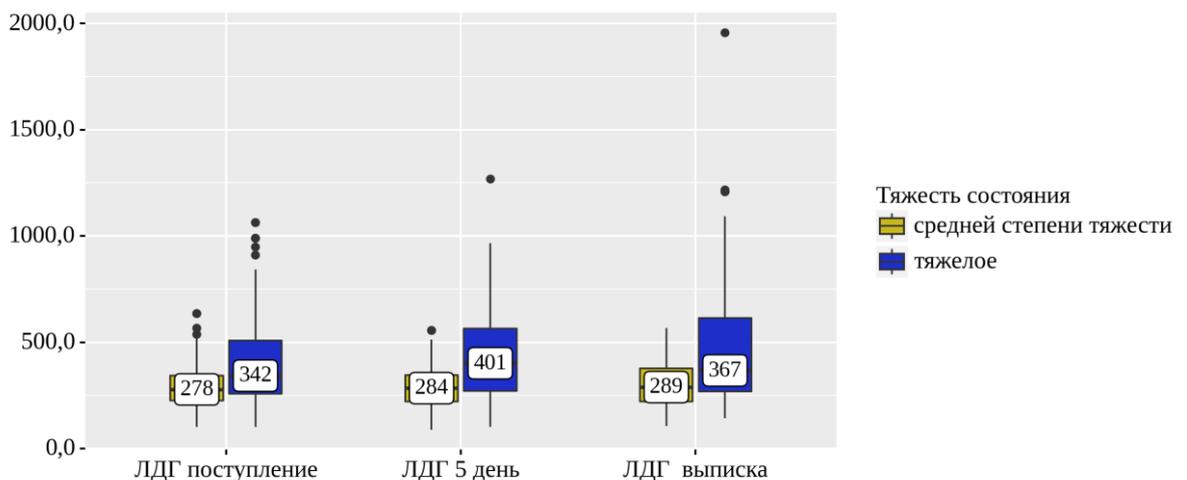


Рисунок 10 - Динамика уровня ЛДГ у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Анализ уровня АЛТ в зависимости от степени тяжести представлен в Таблице 25. Согласно полученным данным, при поступлении средний показатель ЛДГ при среднетяжелом течении составил 33 Ед/л (22-64), при тяжелом - 37 Ед/л (22-63), при этом не выявлено статистически значимых различий ($p = 0,407$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). На 5-й день с момента поступления при сравнении, как видим, идет незначительное увеличение уровня АЛТ и при этом были установлены значимые различия ($p = 0,028$) (используемый

метод: U-критерий Манна-Уитни). При выписке/смерти средний показатель уровня АЛТ составил 48 Ед/л (28-88) и 61 Ед/л (34-120), при этом нами установлены статистически значимые различия ($p=0,002$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 25 - Динамика уровня АЛТ у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Уровень АЛТ, Ед/л						p
при поступлении		на 5 день		при выписке/смерти		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
при состоянии средней тяжести (n = 247)						
33	22 – 64	40	24 – 75	48	28 – 88	<0,001* p поступление – 5 день =0,012 p поступление – выписка <0,001 p 5 день – выписка =0,012
в тяжелом состоянии (n = 157)						
37	22 – 63	48	26 – 90	61	34 – 120	<0,001* p поступление – 5 день =0,024 p поступление – выписка <0,001 p 5 день – выписка <0,001
0,407		0,028*		0,002*		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).						

Проведенный анализ по уровню АЛТ показал, что в группе больных средней степени тяжести COVID-19 были выявлены статистически значимые изменения ($p<0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). Также, в группе лиц с тяжелым течением инфекции были выявлены статистически значимые изменения ($p<0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 11).

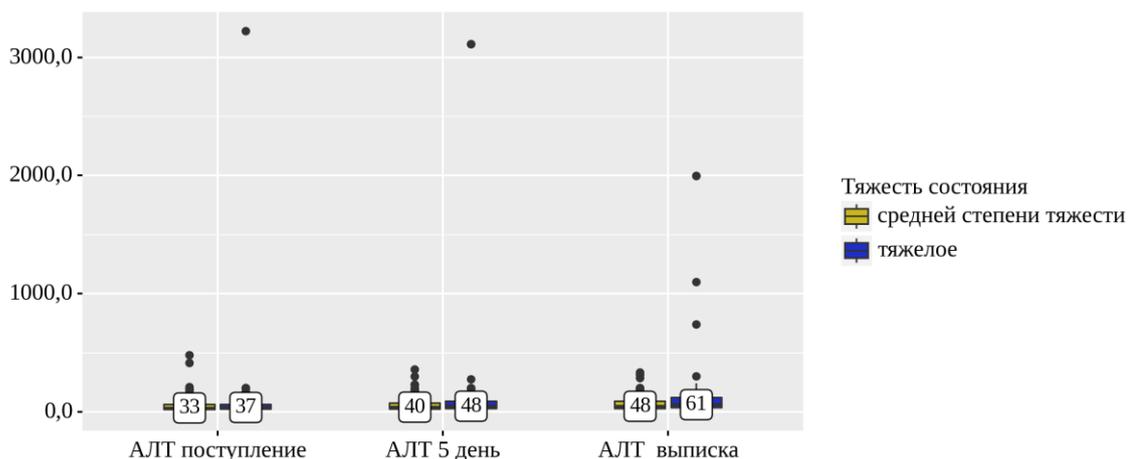


Рисунок 11 - Динамика уровня АЛТ у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

При анализе уровня АСТ в биохимическом анализе крови при поступлении и выписке так же выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$ и $0,041$) при средних показателях 30 Ед/л (23-42) и 37 Ед/л (25-59) в момент поступления и выписке 32 Ед/л (23-55) и 38 Ед/л (24-76). На 5-й день нам не удалось выявить значимых различий в этих группах (Таблица 26).

Таблица 26 - Динамика уровня АСТ у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Уровень АСТ, Ед/л						p
при поступлении		на 5 день		при выписке/смерти		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
при состоянии средней тяжести (n = 247)						0,007* p _{поступление – выписка} = 0,006
30	23 – 42	34	22 – 50	32	23 – 55	
в тяжелом состоянии (n = 157)						0,044*
37	25 – 59	35	24 – 64	38	24 – 76	
< 0,001*		0,209		0,041*		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).						

Среди пациентов средней степени тяжести COVID-19 нами были выявлены статистически значимые изменения по уровню АСТ ($p = 0,007$) (используемый метод: критерий Фридмана). В группе больных с тяжелой формой болезни нами

были выявлены статистически значимые изменения ($p=0,044$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 12).

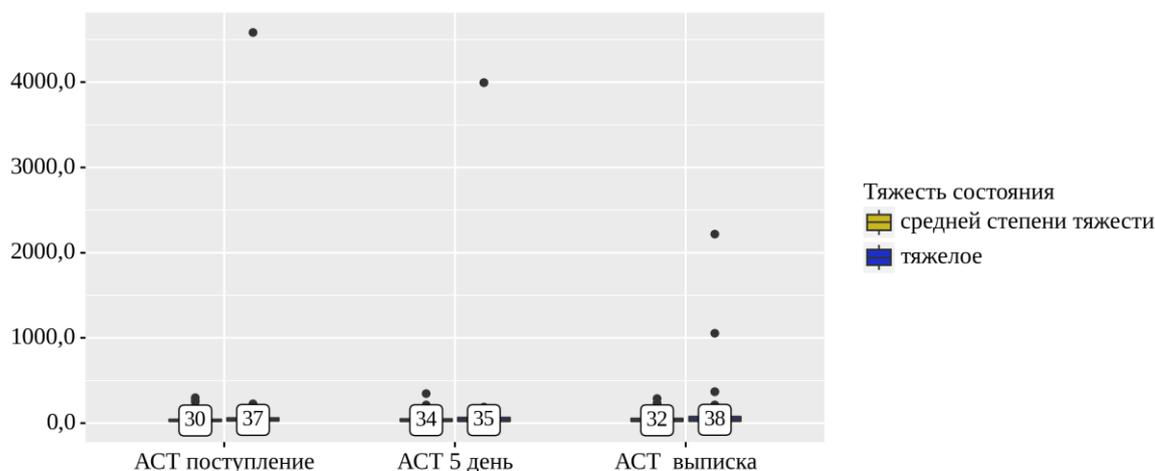


Рисунок 12 - Динамика уровня АСТ у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

В Таблице 27 представлена динамика изменений содержания глюкозы крови у больных с COVID-19. Повышенное содержание глюкозы при поступлении определяли чаще у больных с тяжелой степенью тяжести - 7 ммоль/л (6-10) и были установлены статистически значимые различия ($p<0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). На 5-й день так же определялось повышение уровня глюкозы, при среднетяжелой степени этот показатель был равен 6 ммоль/л (5-8), тяжелой - 7 ммоль/л (6-12). На момент выписки при установлении медианы (Me) обращает внимание повышение уровня глюкозы во всех группах сравнения, при этом так же установлены значимые различия ($p<0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 27 - Динамика уровня глюкозы у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Уровень глюкозы, ммоль/л						p
при поступлении		на 5 день		при выписке/смерти		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	

Продолжение Таблицы 27

при состоянии средней тяжести (n = 247)						
6	5 – 7	6	5 – 8	6	5 – 7	<0,001* p поступление – 5 день <0,001 p 5 день – выписка =0,013
в тяжелом состоянии (n = 157)						
7	6 – 10	7	6 – 12	7	5 – 12	0,029*
<0,001*		<0,001*		<0,001*		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).						

В процессе анализа в группе людей со средней степенью тяжести КВИ нами были выявлены статистически значимые изменения уровня глюкозы ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). При тяжелом течении коронавирусной инфекции отмечались статистически значимые изменения по содержанию глюкозы в крови ($p = 0,029$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 13).

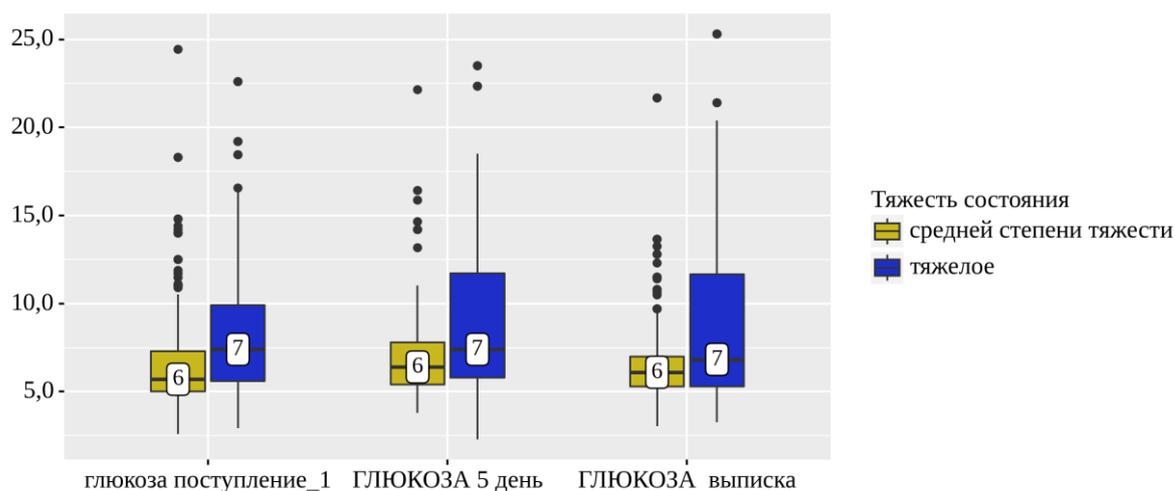


Рисунок 13 - Динамика уровня глюкозы у лиц с COVID-19 в зависимости от тяжести течения

Динамика изменений креатинина у лиц с COVID-19 различной степени тяжести в динамике представлена в Таблице 28.

Таблица 28 - Динамика уровня креатинина у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести течения

Уровень креатинина, мкмоль/л						p
при поступлении		на 5 день		при выписке/смерти		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
при состоянии средней тяжести (n = 247)						
76	62 – 87	77	67 – 88	78	68 – 89	<0,001* p поступление – выписка <0,001 p 5 день – выписка <0,001
в тяжелом состоянии (n = 157)						
80	68 – 109	83	71 – 108	88	75 – 152	<0,001* p поступление – выписка <0,001 p 5 день – выписка <0,001
<0,001*		<0,001*		<0,001*		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).						

Во всех группах сравнения нами были установлены статистически значимые различия (p<0,001) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). Средний показатель уровня креатинина был повышенным на момент выписки/смерти, при среднетяжелом течении Me равна 78 мкмоль/л (68-89), тяжелом - 88 мкмоль/л (75-152).

Проведенные исследование показало, что в группе больных со средней и тяжелой степенью тяжести COVID-19 выявлены статистически значимые изменения по уровню креатинина (p<0,001) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 14).

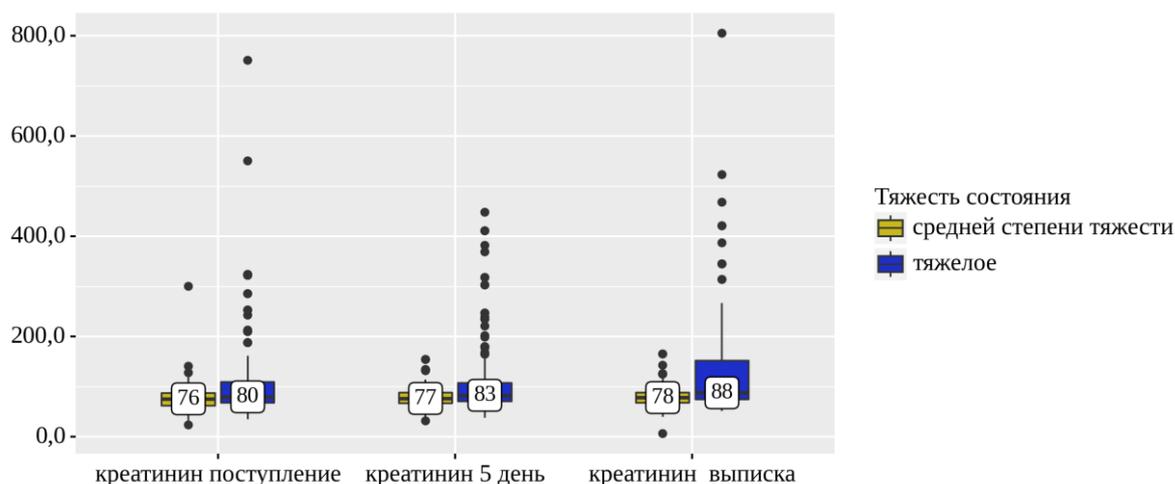


Рисунок 14 - Динамика уровня креатинина

В последующем, нами оценена динамика уровня мочевины, результаты которых представлены в Таблице 29. Во всех группах сравнения повышение мочевины наблюдали редко и значения медианы не выходили за пределы референтных значений. Но при этом проведенный анализ показал, что на этапе показателя были установлены статистически значимые различия во всех группах сравнения ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 29 - Динамика уровня мочевины в зависимости от тяжести течения у больных с COVID-19

Уровень мочевины, ммоль/л						p
при поступлении		на 5 день		при выписке		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
при состоянии средней тяжести (n = 241)						
5	4 – 6	5	4 – 7	6	4 – 7	< 0,001* p поступление – 5 день < 0,001 p поступление – выписка < 0,001
в тяжелом состоянии (n = 155)						
6	5 – 11	7	5 – 12	7	5 – 18	< 0,001* p поступление – выписка < 0,001 p 5 день – выписка < 0,001
< 0,001*		< 0,001*		< 0,001*		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).						

В процессе анализа в группе пациентов средней степени тяжести заболевания были установлены статистически значимые изменения по уровню мочевины ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). У тяжелых больных также установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 15).

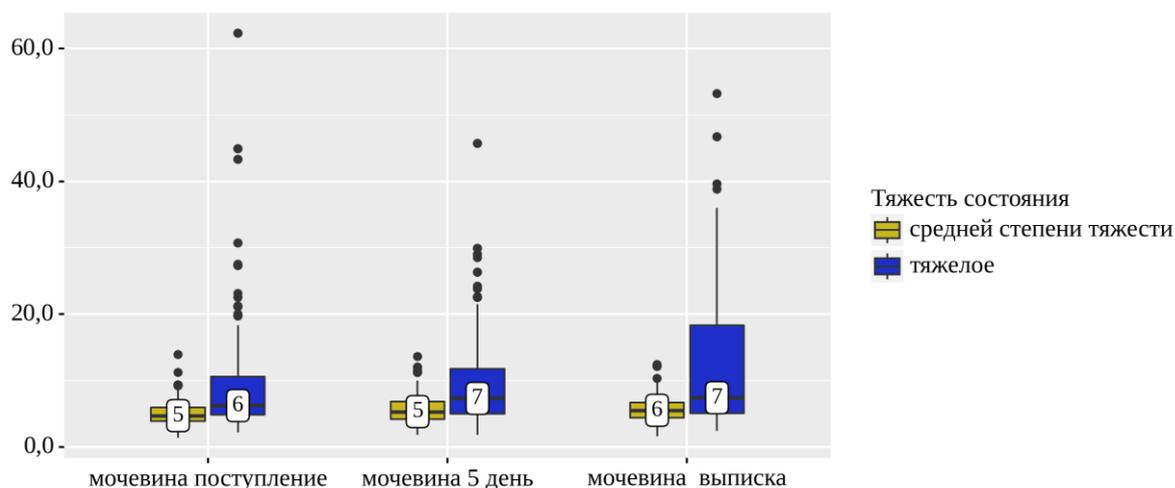


Рисунок 15 - Динамика уровня мочевины у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Таким образом, при анализе показателей биохимического анализа крови больных с COVID-19 различной степени тяжести с момента поступления определяется более выраженное повышение С-реактивного белка при тяжелом течении заболевания (Me - 78 мг/л (37-132)).

Одним из осложнений коронавирусной инфекции COVID-19 является тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), нарушение сердечно-сосудистой системы, которая нередко сопровождается развитием критических состояний. Для своевременного выявления и профилактики нарушений гемостаза необходимо проводить оценку показателей коагулограммы. Диагностика патологии свертывания крови при обследовании больного начинается с выполнения скрининговых исследований с использованием базовых тестов, таких как протромбина по Квику, МНО и D-димера.

В Таблице 30 представлены результаты сравнения групп больных, разделенных в зависимости от степени тяжести, по динамике изменений уровня протромбина по Квику. При средней степени тяжести у больного во всех группах сравнения средний показатель составляет Me - 93%, при тяжелой степени на момент поступления Me составила 89% (73-99), на 5-й день – 90% (72-101) и при выписке 86% (62-103). Во всех группах сравнения были выявлены статистически значимые различия ($p=0,004$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 30 - Динамика уровня ПТИ у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Тяжесть состояния	Этапы наблюдения						р
	ПТИ поступление		ПТИ 5 день		ПТИ выписка/смерти		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
среднетяжелое	93 (n=242)	80 – 101	93 (n=242)	86 – 106	93 (n=242)	85 – 106	<0,001* р _{ПТИ поступление – ПТИ 5 день} = 0,008 р _{ПТИ поступление – ПТИ выписка} = 0,001
тяжелое	89 (n=155)	73 – 99	90 (n=155)	72 – 101	86 (n=155)	62 – 103	0,901
р	0,004*		0,002*		<0,001*		–

Примечание - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

В группе лиц со средней степенью тяжести по уровню протромбина отмечались статистически значимые изменения (p<0,001) (используемый метод: критерий Фридмана). Однако, при тяжелом течении инфекции нам не удалось выявить статистически значимых изменений (p=0,901) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 16).

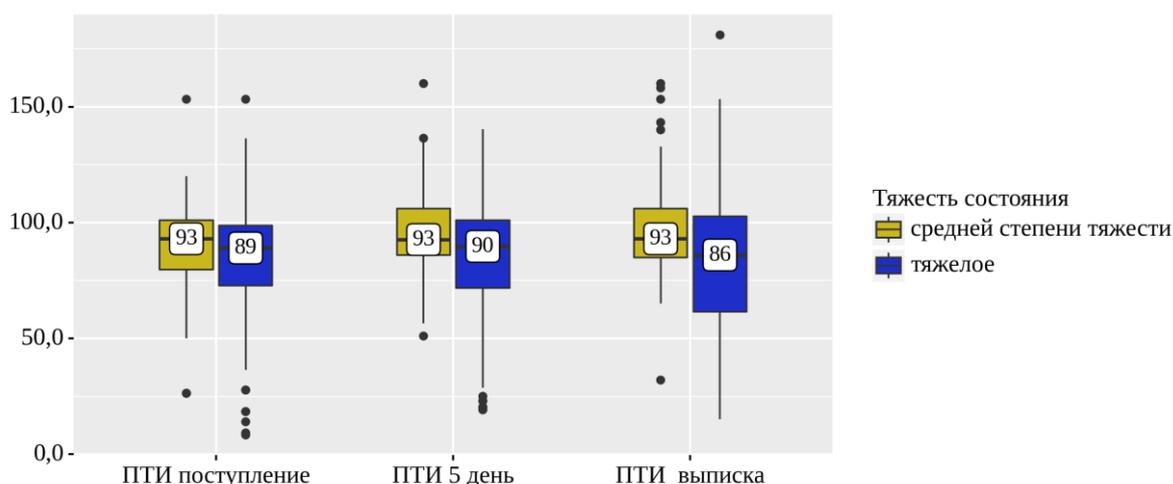


Рисунок 16 - Динамики уровня ПТИ у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

При рассмотрении динамики изменений МНО в момент поступления удалось установить статистически значимые различия, средний показатель, который составил Me 1 (1-1) ($p=0,011$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). А в остальных группах сравнения значимых различий установить не удалось (Таблица 31).

Таблица 31 - Динамика уровня МНО у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Тяжесть состояния	Этапы наблюдения						p
	при поступлении		на 5-й день		при выписке/смерти		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
среднетяжелое	1 (n=242)	1 – 1	1 (n=242)	1 – 1	1 (n=242)	1 – 1	0,023* рМНО поступление – МНО 5 день = 0,047 рМНО поступление – МНО выписка = 0,047
тяжелое	1 (n=155)	1 – 1	1 (n=155)	1 – 1	1 (n=155)	1 – 1	0,105
p	0,011*		0,645		0,921		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы ($p<0,05$).							

В процессе анализа в группе пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 нами были установлены статистически значимые изменения по содержанию МНО ($p=0,023$) (используемый метод: критерий Фридмана). Проведенный анализ показал, что в группе тяжелых пациентов не выявлено статистически значимых изменений ($p=0,105$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 17).

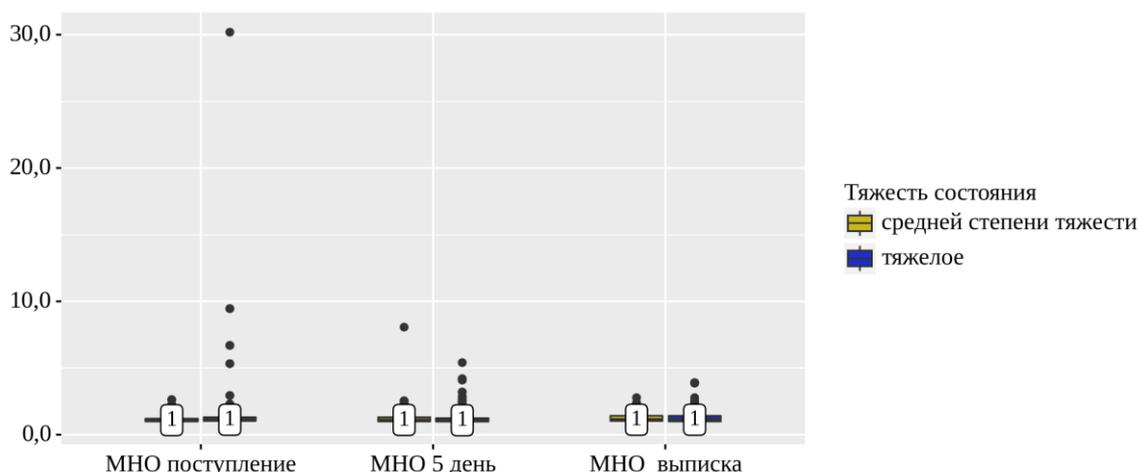


Рисунок 17 - Динамика уровня МНО у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Статистически значимые различия при оценке динамики уровня D-димера определялись во всех группах сравнения (Таблица 32). На момент поступления при среднетяжелой степени уровень D-димера Me составил 196 нг/мл (145-311), тяжелой 256 нг/мл (176-494), что является значимым различием ($p=0,002$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). На 5-й день данный показатель повышался у некоторой части пациентов с КВИ и сохранялся высоким, но более выраженное повышение уровня наблюдалось при тяжелой форме КВИ Me 343 нг/мл (222-586), что является статистически значимым различием ($p<0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни). При выписке/смерти у пациентов со среднетяжелой степенью тяжести уровень D-димера составлял 210 нг/мл (167-341), тяжелой 325 нг/мл (222-716), что так же является значимым различием ($p<0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

Таблица 32 - Динамика уровня D-димера у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Этапы наблюдения						p
При поступлении		На 5-й день		При выписке/смерти		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	

Продолжение Таблицы 32

среднетяжелое						
196 (n=238)	145 – 311	201 (n=238)	158 – 316	210 (n=238)	167 – 341	<0,001* РD-димер поступление – D- димер выписка <0,001 РD-димер 5 день – D-димер выписка =0,010
Тяжелое						
256 (n=155)	176 – 494	343 (n=155)	222 – 586	325 (n=155)	222 – 716	<0,001* РD-димер поступление – D- димер 5 день =0,014 РD-димер поступление – D- димер выписка <0,001 РD-димер 5 день – D-димер выписка =0,005
0,002*		<0,001*		<0,001*		–
Примечание - * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).						

У лиц со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 были установлены статистически значимые изменения содержания D-димера в биохимическом анализе крови ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (Рисунок 18).

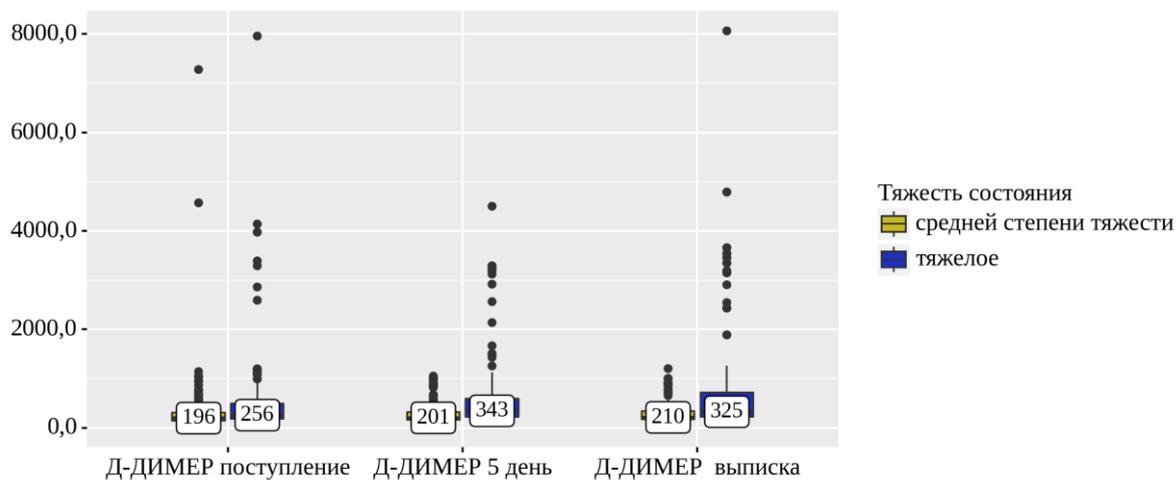


Рисунок 18 - Динамика уровня D-димера у лиц с COVID-19 в зависимости от степени тяжести

Таким образом, при анализе показателей коагулограммы крови больных с COVID-19 различного течения заболевания в динамике на 5-й день определяется более выраженное повышение D-димера при тяжелом течении заболевания (Ме - 343 нг/мл (222-586)). Максимальные значения уровня D-димера наблюдались на 5-

й день с момента поступления при тяжелых инфекциях, затем в последующие дни, уровень его снижался.

Лабораторные исследования крови больных с коронавирусной инфекции COVID-19 в начальном периоде характеризовались: высоким лейкоцитозом, умеренной лимфоцитопенией, значительным повышением уровня С-реактивного белка, глюкозы, ферритина и D-димера. Для ответа на вопрос о возможности раннего прогнозирования степени тяжести COVID-19, мы выявили и проанализировали взаимосвязь с тяжестью заболевания, значения тех показателей, изменения которых были максимально выражены в начальном периоде COVID-19.

Клинический пример №3.

Больная П., 73 года, пол - женский, русская, пенсионер. Поступила в инфекционное отделение Якутской республиканской клинической больницы 09.12.2021 г., с положительным анализом ПЦР РНК на вирус COVID-19. Жалобы при поступлении: кашель с трудноотделяемой мокротой, общую слабость, головные боли и головокружение. Заболела 4 декабря 2021 г., когда поднялась температура до 38,5⁰С, появилась слабость, озноб, боли в суставах, ломота в теле. 6 декабря вызвала участкового врача-терапевта по месту жительства, 07.12.2021 г. был взят анализ ПЦР на РНК вируса SARS-CoV-2. Амбулаторно назначено лечение умифеновир, жаропонижающими препаратами при подъеме температуры тела. После лабораторного подтверждения на COVID-19, больную госпитализировали в инфекционное отделение Якутской республиканской клинической больницы 08.12.21 г., на 4-й день заболевания.

У данной пациентки имелись следующие сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа. Артериальная гипертензия. Ожирение 1 ст. Хронический пиелонефрит. ХОБЛ. По поводу артериальной гипертензии при повышении принимает препараты лозартан 50 мг и каптоприл 25 мг по схеме. Страдает сахарным диабетом 2 типа с 2015 г., пероральные сахароснижающие препараты принимает нерегулярно. Периодически получает курсами метформин 850 мг 2 раза в сутки, вилдаглиптин 50 мг 2 раза в сутки. Пациентка не привита от гриппа, новой коронавирусной и пневмококковой инфекций.

Объективный статус при поступлении: общее состояние средней степени тяжести. Рост – 163 см. Вес – 80 кг. ИМТ = 30,11 кг/м². Сознание ясное, адекватно. Appetit и сон сохранены. Температура тела +36,2°С. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычного цвета высыпаний нет. Зев спокоен, без катаральных явлений. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненные. Дыхание самостоятельное, свободное, аускультативно проводится по всем полям, частота дыхательных движений - 18 в 1 минуту, SPO₂ 96% без подачи увлажненного кислорода. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Гемодинамика стабильная. АД 120/80 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений 100 в 1 минуту. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, не вздут, пальпаторно безболезненный, печень не увеличена. Мочеиспускание самостоятельное, свободное. Диурез адекватный. Стул в норме. Отеков нет. На момент поступления в анализах крови умеренно повышены маркеры воспаления: С-реактивный белок 13,6 мг/л, ферритин 106,7 мкг/л, ЛДГ 281 Ед/л, в общем анализе крови лейкоциты 7,1 x 10⁹/л, сегментоядерные нейтрофилы 44%, палочкоядерные 7,0% , лимфоциты 36%, тромбоциты 226 x 10⁹/л, СОЭ 19 мм/ч, а также гипергликемия 16,6 ммоль/л, умеренное повышение трансаминаз АЛТ - 45,3 Ед/л, АСТ - 45,4 Ед/л. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки признаки двусторонней полисегментарной пневмонии, объем поражения легких менее 25%, КТ - 1.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, объективного осмотра установлен клинический диагноз:

Основное заболевание: U07.1 Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная от 07.12.2021 г.), среднетяжелая форма.

Осложнение: J12.8 Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония КТ-1 (09.12.2021 г.). ДН-0.

Сопутствующие заболевания: Сахарный диабет 2 типа. Гипертоническая болезнь 1 ст., артериальная гипертензия 3 ст., риск ССО 3. Ожирение 2 ст.

Пациентка находилась на стационарном лечении в инфекционном отделении 4 дня, получала лечение: фавипиравир 800 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки, с антикоагулянтной целью гепарин натрия 7,5 тыс. ЕД 3 раза в сутки, п/к.,

с упреждающей противовоспалительной целью метилпреднизолон 60 мг через каждые 6 часов (в 06:00, в 12:00, в 18:00, в 00:00), а также учитывая обострение хронического бронхита с наличием гнойной мокроты назначен цефтриаксон 2 г. 1 раз в сутки, с гипотензивной целью амлодипин 5 мг 1 раз в сутки, бромгексин 8 мг 3 раза в сутки, инсулин короткого действия инсулин глулизин по уровню гликемии и инсулин длительного действия инсулин деглудек 18 ЕД в 21:00.

Несмотря на проводимую терапию нарастала дыхательная недостаточность, уровень гипергликемии не стабилизирован, глюкоза составляла в среднем 16,4 ммоль/л, гликированный гемоглобин - 11,7%. Учитывая отрицательную динамику, РКТ органов грудной клетки проведена повторно, где выявлено прогрессирование поражение легких до 50%, КТ 2-3. В анализах крови СРБ 67,7 мг/л ЛДГ 364 Ед/л, креатинин 87 ммоль/л, мочевины 8,4 ммоль/л, в общем анализе мочи умеренная лейкоцитурия 4-6 в поле зрения, дрожжеподобные грибки.

12.12.21 г. в связи с тяжестью заболевания, сохраняющуюся температуру до 37,2 С, увеличение степени поражения легких до КТ-3, снижение сатурации до 89% при вдыхании атмосферным воздухом, 94% с подачей увлажненного кислорода, с угрозой ОРДС назначена с противовоспалительной упреждающей целью левалимаб 324 мг. В этот же день с отрицательной динамикой, на 9-й день заболевания, переведена в пульмонологическое отделение с реанимационным обеспечением.

В пульмонологическом отделении проведена консультация эндокринолога в связи с гипергликемией до 32 ммоль/л, проведена коррекция сахароснижающей терапии. На фоне проведенной противовоспалительной терапии левалимаб 324 мг в/в и барицитиниб 4 мг, воспалительный процесс купировать не удалось. В анализах крови от 13.12.21 г. уровень СРБ был значительно повышен до 127,6 мг/л, ферритина 301,9, ЛДГ 325 Ед/л, нейтрофильный лейкоцитоз - лейкоциты $10,1 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 81,9%, а также повышение СОЭ до 33 мм/ч. Учитывая нарастание уровня СРБ с 67,7 мг/л до 127,6 мг/л, высокий уровень ферритина 301 мкг/л, низкую сатурацию 94-95% с подачей увлажненного кислорода, наличие

тяжелой пневмонии КТ-3 с упреждающей противовоспалительной целью повторно введен левилимаб 648 мг в/в капельно.

На 12-й день заболевания пациентка П. с ухудшением переведена в ОАРИТ с жалобами на одышку, выраженную слабость, десатурацию до 85%. Объем поражения легких по РКТ от 15.12.21 г. составил 72-76%, КТ 3-4, в анализах – лейкоциты $32,4 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – 91,3%, СОЭ 1,0 мм/ч, тромбоциты 231, гликированный гемоглобин 12,5%, глюкоза 10,2 ммоль/л, СРБ 3,4 мг/л, ферритин 320 мкг/л, ЛДГ 730 Ед/л, креатинин 97,0 мкмоль/л, мочевины 7,6 ммоль/л.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациентки прогрессирующе ухудшалось, росли признаки дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, в анализах лейкоцитоз до $27,1 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 85,2%, повышение трансаминаз АЛТ 67,4 Ед/л, АСТ 153,7 Ед/л, мочевины 23,7 ммоль/л, креатинин - 801 мкмоль/л, ферритин- 406 мкг/л, ЛДГ - 1171 Ед/л, СРБ - 7,2 мг/л глюкоза - 10 ммоль/л. По результатам компьютерной томографии от 24.12.21 г. в сравнении с КТ исследованием от 19.12.2021 г. отрицательная динамика, объем поражения более 75%, КТ-4. Выпот в левой плевральной полости.

Пациентка умерла 30.12.21 г., причиной смерти явилась дыхательная недостаточность, прогрессирующая легочно-сердечная недостаточность, синдром полиорганной недостаточности.

Диагноз клинический посмертный:

Основное заболевание: U07.1 - COVID-19, вирус идентифицирован (07.12.2021г.), тяжелая форма.

Осложнение: J12.8 Внебольничная двусторонняя вирусно-бактериальная полисегментарная пневмония тяжелой степени тяжести. КТ-3-4. ДН 2-3. ИВЛ от 25.12.21г. Синдром системной воспалительной реакции. Синдром полиорганной недостаточности. Отек легких, головного мозга.

Фоновое заболевание: Сахарный диабет 2 типа, в стадии декомпенсации. Целевой уровень гликированного гемоглобина менее 7,5%. Диабетическая микро, макроангиопатия. Диабетическая нефропатия. Хроническая болезнь почек, 5 стадия, СКФ 4 мл/мин от 29.12.2021г. Дисциркуляторная энцефалопатия

смешанного генеза (гипоксическая, диабетическая). Сопутствующие заболевания: J12.8 - Другая вирусная пневмония. Атеросклероз аорты, аортального и митрального клапанов. Малый перикардит. Гипертоническая болезнь, 3 стадия. Артериальная гипертония II степени, риск ССО4. Двухсторонний гидроторакс. Хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса 64%, 2а ст. Хронический бронхит, обострение. Ожирение I степени. Жировой гепатоз. Инфекция мочевыводящих путей.

В данном клиническом примере у пациентки имелись множество отягощающих течение инфекционного процесса факторов, это сахарный диабет 2 типа, ожирение, наличие очага хронической инфекции (хронический бронхит), артериальная гипертензия, диабетическая нефропатия и пожилой возраст, отсутствие вакцинации от КВИ, что и способствовало неблагоприятному течению COVID-19.

В случае заражения коронавирусной инфекцией люди с сахарным диабетом переносят ее в более тяжелой форме. Помимо прочего, сахарному диабету часто сопутствуют ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, что также неблагоприятно влияет на исход инфекционного заболевания. Пациенты с сахарным диабетом нуждаются в более тщательном мониторинге уровня глюкозы в течение дня и коррекции сахароснижающих препаратов [27, 68, 80]. Данная группа пациентов нуждается в первоочередной вакцинации от COVID-19 и пневмококковой инфекции, что значительно может снизить риск развития вирусно-бактериальной пневмонии.

ГЛАВА 5. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕГО ПРОГНОЗА ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ У ЛИЦ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

5.1 Выявление предикторов тяжести коронавирусной инфекции COVID-19

Проблема COVID-19 относится к числу наиболее актуальных областей современной инфекционной патологии. Она характеризуется устойчиво высокой заболеваемостью с тенденцией к дальнейшему росту, увеличением числа тяжелых форм и угрозой различных осложнений. Для решения этой проблемы активно привлекаются методы математического моделирования и прогнозирования предикторов тяжелой степени тяжести COVID-19.

В качестве возможных предикторов в модели логистической регрессии отобраны следующие факторы риска: наличие сахарного диабета 2 типа, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС), легких, онкологические заболевания, ожирение/избыточная масса тела.

Все лабораторные показатели при поступлении в стационар и на 5-й день госпитализации, показавшие статистически значимую связь с неблагоприятным исходом, были использованы в качестве классификаторов в ROC анализе (классифицируемая переменная «Исход», категория «умер»).

В Таблице 33 представлены характеристики ROC-кривых. Наилучшие характеристики (AUC более 0,8) для прогнозирования исхода болезни имели показатели уровня мочевины, ИЛ-6, ЛДГ на момент госпитализации, а также уровни ЛДГ, мочевины, D-димера, лейкоцитов, креатинина и глюкозы на 5-й день нахождения в стационаре.

Таблица 33 - Характеристики ROC-кривых при идентификации неблагоприятного исхода COVID-19 с помощью лабораторных показателей

Переменные	Площадь ROC-кривых	Стандартная ошибка	P	95% ДИ	
				Нижняя граница	Верхняя граница

Продолжение Таблицы 33

Показатели при поступлении					
Мочевина	0,88	0,031	<0,001	0,82	0,94
ИЛ-6	0,87	0,022	<0,001	0,83	0,92
ЛДГ	0,85	0,032	<0,001	0,78	0,91
С-реактивный белок	0,79	0,029	<0,001	0,74	0,85
Глюкоза	0,79	0,032	<0,001	0,73	0,85
Ферритин	0,79	0,030	<0,001	0,73	0,85
Креатинин	0,78	0,039	<0,001	0,71	0,86
D-Димер	0,77	0,039	<0,001	0,69	0,84
Лейкоциты	0,75	0,041	<0,001	0,67	0,83
МНО	0,72	0,038	<0,001	0,64	0,79
АСТ	0,70	0,034	<0,001	0,64	0,77
Протромбиновое время	0,70	0,042	<0,001	0,62	0,78
Показатели на 5-й день госпитализации					
ЛДГ	0,94	0,019	<0,001	0,90	0,98
Мочевина	0,93	0,023	<0,001	0,88	0,97
D-Димер	0,88	0,027	<0,001	0,83	0,93
Лейкоциты	0,86	0,029	<0,001	0,80	0,92
Креатинин	0,82	0,035	<0,001	0,75	0,89
Глюкоза	0,81	0,038	<0,001	0,74	0,88
С-реактивный белок	0,74	0,049	<0,001	0,65	0,84
Палочкоядерные нейтрофилы	0,73	0,037	<0,001	0,66	0,80
АСТ	0,73	0,034	<0,001	0,66	0,80

На массиве объединенных данных пациентов с COVID-19 за 2020-2021 гг. были построены деревья решений. При использовании в качестве предикторов показателей при поступлении была получена следующая модель (Рисунок 19). Терминальные узлы 6, 13 и 15, в которых не было ни одного случая смерти пациента, были отнесены к категории низкого риска летального исхода, узлы 3, 8, 10, 11, 17 и 18 - к категории высокого риска летального исхода. Из последних, узел 3, отличающийся изменениями единственного параметра - мочевины $> 11,10$ ммоль/л, характеризовался уровнем летальности 85%. Имея высокий показатель мочевины, при уровне ЛДГ при поступлении $> 423,7$ Ед/л, вероятность смерти составила 90,9% (узел 8), а при наличии избыточной массы тела или ожирения летальность возросла до 100% (узел 17). Из 324 пациентов с КВИ с уровнем мочевины 7,8 ммоль/л или менее умерло 13 человек (4%), из 80 лиц с уровнем мочевины более 7,8 ммоль/л умерли 46 (60%).

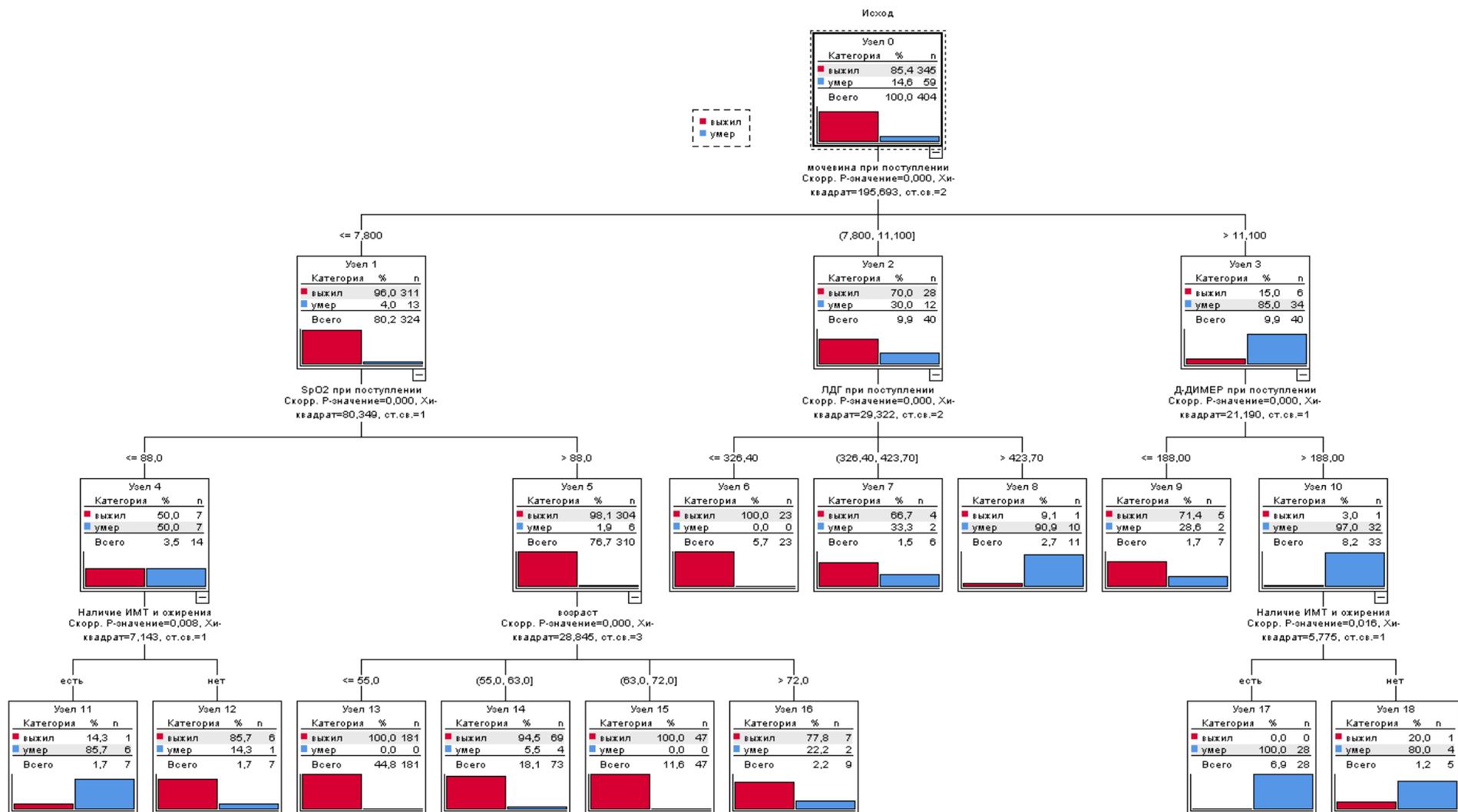


Рисунок 19 - Дерево решений для определения вероятности летального исхода COVID-19 на основании показателей при поступлении

Анализ показал, что риски летального исхода при COVID-19 были связаны с повышенным уровнем мочевины, ЛДГ, D-димера и наличием ожирения/избыточной массы тела. Чувствительность полученной модели составила 81,4%, специфичность – 99,1%. Общий процент правильно предсказанных значений зависимой переменной составил $96,5 \pm 0,9\%$.

При использовании в качестве предикторов показателей на 5-й день госпитализации была получена следующая модель (Рисунок 20). В полученном дереве решений наблюдалось 5 терминальных узлов. Узлы 0, 3 и 4 показывают низкие риски летального исхода от COVID-19, узлы 1, 5 и 7 - высокие риски. Результаты Древа решений свидетельствуют о том, что показатель сатурации более 93% на 5-й день госпитализации является индикатором благоприятного исхода болезни. Среди 313 пациентов уровнем SpO_2 более 93% не было зарегистрировано случаев летального исхода. У пациентов с уровнем $SpO_2 > 88 \leq 93\%$ ($n=55$) на 5-й день нахождения на стационарном лечении выжило 58,2%, (32 чел.). Остальные 23 пациента с уровнем $SpO_2 \leq 88\%$ умерли от осложнений COVID-19.

Проведённый анализ показал, что риски летального исхода от COVID-19 зависели от уровня сатурации, ЛДГ и лейкоцитов. Чувствительность полученной модели составила 89,8%, специфичность – 100%. Общий процент правильно предсказанных значений зависимой переменной равен $98,5 \pm 0,6\%$.

В связи с тем, что из измеренных показателей только уровень SpO_2 был обратно связан с исходом COVID-19, для удобства интерпретации уравнений произведено преобразование и вычислена новая переменная $SpO_2 = 100 - SpO_2$ (при поступлении/на 5 день госпитализации). Дальнейший анализ с использованием этой новой переменной показал, что его способность как классификатора существенно лучше проявляет себя на 5-й день госпитализации (Рисунок 21). Площадь переменной $100 - SpO_2$ при поступлении равна, 0,87 ($p < 0,001$), на 5 день госпитализации - 0,99 ($p < 0,001$).

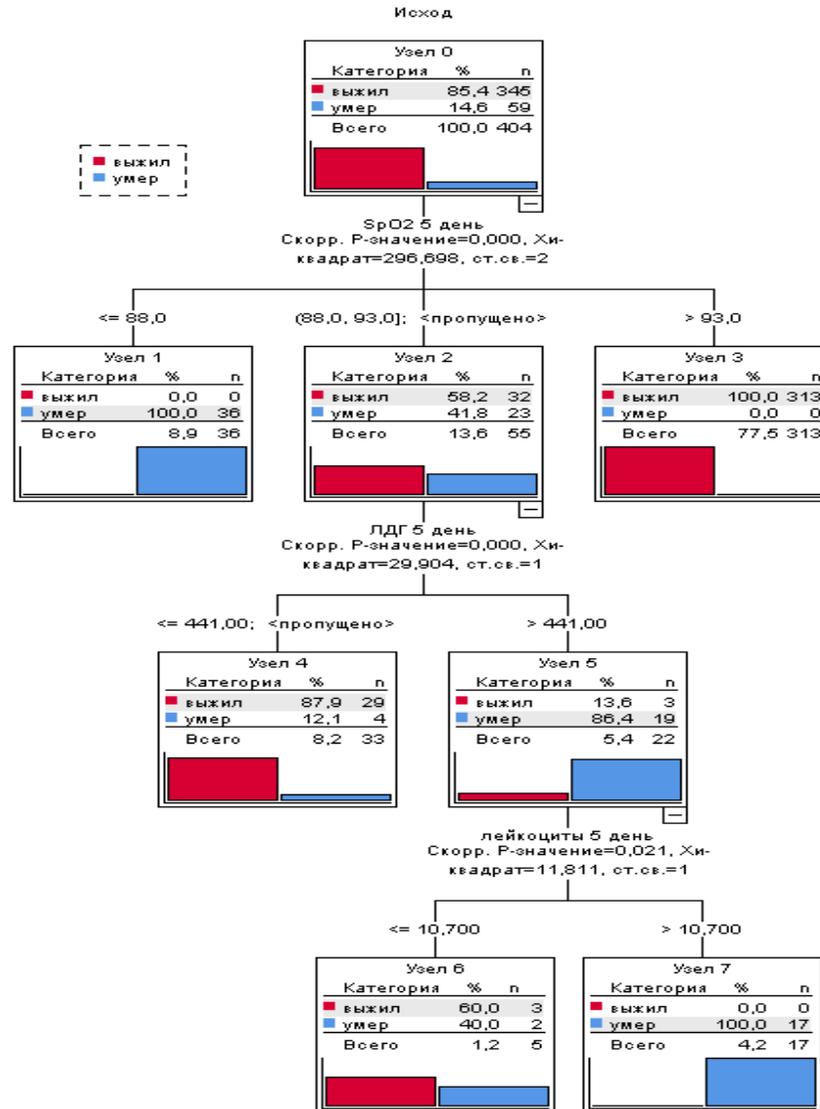


Рисунок 20 - Дерево решений для определения вероятности летального исхода COVID-19 по данным 5-го дня госпитализации

Таким образом, результаты одномерного анализа, ROC-анализа, Деревьев классификации показали, что повышенные уровни содержания мочевины и ЛДГ являются информативными предикторами тяжести состояния и возможного летального исхода при COVID-19. Наличие ожирения/избыточной массы тела тоже является весомым фактором риска развития неблагоприятного исхода. Уровень

сатурации на 5-й день госпитализации в 98% случаев давал правильный прогноз исхода.

С учетом всех вышеперечисленных данных были построены модели логистической регрессии.

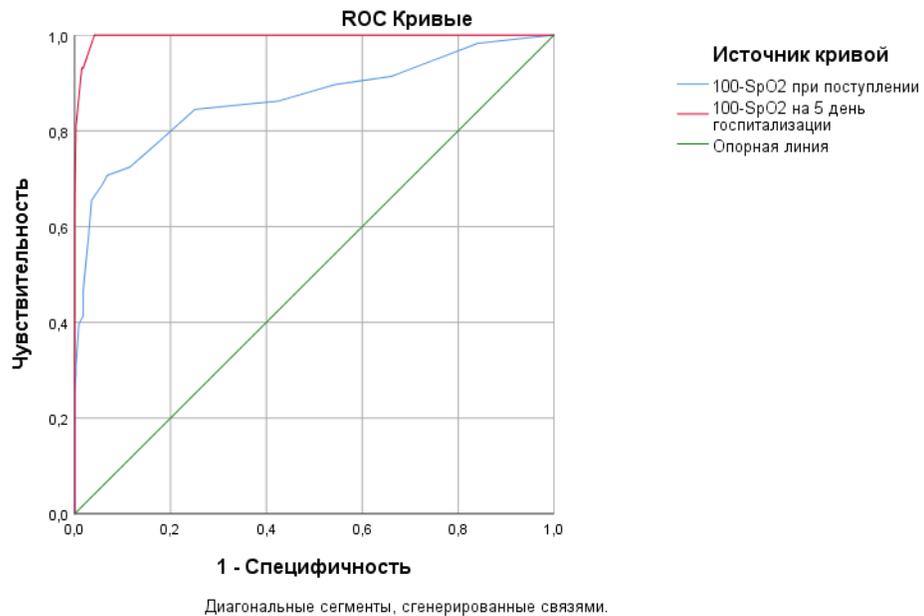


Рисунок 21 - ROC-кривые идентификации неблагоприятных исходов COVID-19 с помощью уровня SpO₂

5.2 Прогностические возможности клинико-лабораторных предикторов при COVID-19

Построенные нами две модели показывают связи исхода болезни от выбранных нами предикторов на момент поступления (модель №1), и на 5-й день госпитализации (модель № 2). В дальнейшем рассматривалась возможность использования уравнения логистической регрессии для прогнозирования определенного исхода при COVID-19. Модели были построены в объединенном массиве данных и качество оценивалось по площади под ROC-кривой (показатель AUC - Area Under Curve).

Модель №1 была основана на следующих данных:

- возраст;
- индекс массы тела;
- уровень сатурации;
- уровень ЛДГ;
- уровень мочевины.

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Характеристики модели представлены в Таблице 34. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -21,105 + 0,265X_{(100-SpO_2 \text{ при поступлении})} + 0,009X_{\text{ЛДГ при поступлении}} + 0,161X_{\text{мочевина при поступлении}} + 0,177X_{\text{ожирение}} + 0,127X_{\text{возраст}}$$

Увеличение значения индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² увеличивало шанс летального исхода в 1,193 раза (95% ДИ 1,056-1,348). Снижение показателя SpO₂ на 1% увеличивало шанс летального исхода в 1,304 раза (95% ДИ 1,15-1,478). Увеличение уровня мочевины на 1 ммоль/л увеличивало этот шанс в 1,175 раз (95% ДИ 1,049-1,316). С увеличением возраста на 1 год шанс повышался в 1,136 раз (95% ДИ 1,068-1,207). Увеличение уровня ЛДГ на 1 ЕД/л увеличивало шанс неблагоприятного исхода в 1,009 раз (95% ДИ 1,005-1,013).

Таблица 34 - Характеристика связи предикторов модели № 1 с вероятностью летального исхода

Предиктор	B ¹	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	df ²	p ³	Exp(B) ⁴	95% доверительный интервал для Exp(B)	
							Нижняя	Верхняя
Возраст, лет	0,127	0,031	16,607	1	0,000	1,136	1,068	1,207
Мочевина, моль/л	0,161	0,058	7,734	1	0,005	1,175	1,049	1,316

Продолжение Таблицы 34

ЛДГ, ЕД/л	0,009	0,002	16,128	1	0,000	1,009	1,005	1,013
ИМТ, кг/м ²	0,177	0,062	8,028	1	0,005	1,193	1,056	1,348
100-SpO ₂	0,265	0,064	17,180	1	0,000	1,304	1,150	1,478
Константа	-21,105	3,687	32,766	1	0,000	0,000		
Примечания - ¹ - В-коэффициент регрессии. ² - df-степени свободы. ³ - p-достигнутый уровень значимости. ⁴ - Exp(B)-экспонента.								

Площадь под ROC-кривой составила $0,98 \pm 0,010$ с 95% ДИ 0,96-0,99 (Рисунок 22). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

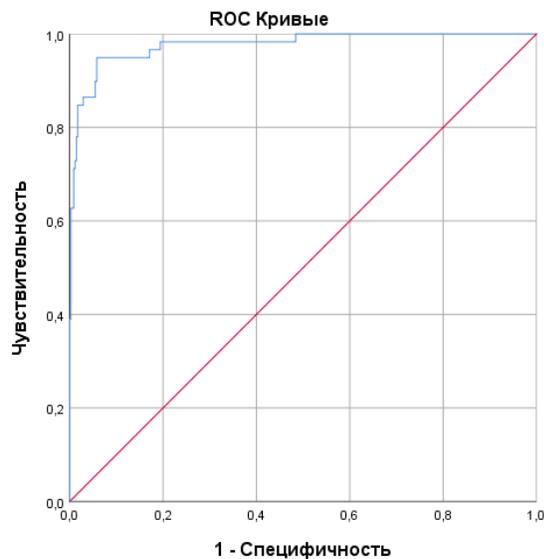


Рисунок 22 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности исхода от значения логистической функции P (модель №1)

При данном наборе предикторов процент конкордации был равен 96%. Процент правильного прогноза летального исхода был равен 83,1%, выживших - 98,3%. Чувствительность и специфичность модели в отношении предсказания неблагоприятного исхода составили 83% и 98%, соответственно (Таблица 35).

Таблица 35 - Таблица классификации модели логистической регрессии 1

Группа наблюдения		Предсказанные		
		Исход		Процент правильных, в %
		выжил	умер	
Исход	выжил	339	6	98,3
	умер	10	49	83,1
Общая процентная доля				96,0

В качестве клинического примера применения полученной прогностической модели на практике приведем случаи определения риска неблагоприятного исхода у пациентов, поступивших с диагнозом COVID-19.

Пример 1

Пациент мужского пола в возрасте 53 лет, госпитализирован с диагнозом COVID-19 на 13-е сутки заболевания. Уровень SpO₂ при поступлении 98%. ИМТ 39 кг/м².

Значения факторных переменных следующие:

Возраст – 53 лет

ИМТ - 39 кг/м²

ЛДГ при поступлении - 485,5 ЕД/л

Мочевина при поступлении - 21,2 ммоль/л

100 - SpO₂ % при поступлении - 2

Рассчитанная по формуле (1) вероятность неблагоприятного исхода P% составила:

$$P = 1 / (1 + e^{-0,842}) \times 100\% = 69,9\%$$

Где $z = -21,105 + 0,265 * 2(100 - SpO_2 \text{ при поступлении}) + 0,009 * 485,5(\text{ЛДГ при поступлении}) + 0,161 * 21,2 (\text{мочевина при поступлении}) + 0,177 * 39(\text{ИМТ}) + 0,127 * 53(\text{возраст}) = 0,842$

Таким образом, у данного пациента вероятность летального исхода составила 70%.

Пример 2

Пациент мужского пола в возрасте 70 лет, госпитализирован с диагнозом COVID-19 на 6-е сутки заболевания. Уровень SpO₂ при поступлении 94%. ИМТ 30,2 кг/м².

Значения факторных переменных следующие:

Возраст – 70 лет

ИМТ - 30,2 кг/м²

ЛДГ при поступлении - 689,3 ЕД/л

Мочевина при поступлении - 14,2 ммоль/л

100- SpO₂ % при поступлении - 6

Рассчитанная по формуле (1) вероятность неблагоприятного исхода P % составила:

$$P = 1 / (1 + e^{-3,21}) \times 100\% = 96,1\%$$

Где $z = -21,105 + 0,265 * 6(100 - SpO_2 \text{ при поступлении}) + 0,009 * 689,3(\text{ЛДГ при поступлении}) + 0,161 * 14,2 (\text{мочевина при поступлении}) + 0,177 * 30,2(\text{ИМТ}) + 0,127 * 70(\text{возраст}) = 3,21$

В этом случае вероятность летального исхода у данного пациента составила 96%.

Пример 3

Пациентка женского пола в возрасте 81 лет. Госпитализирована с диагнозом COVID-19 на 4-е сутки заболевания. Уровень SpO₂ при поступлении 90%. ИМТ 22,5 кг/м².

Значения факторных переменных следующие:

Возраст – 81 лет

ИМТ - 22,5 кг/м²

ЛДГ при поступлении - 256,8 ЕД/л

Мочевина при поступлении – 8,7 ммоль/л

100 - SpO₂ % при поступлении - 10

Рассчитанная по формуле (1) вероятность неблагоприятного исхода P % составила:

$$P = 1 / (1 + e^{0,474}) \times 100\% = 38,4\%$$

Где $z = -21,105 + 0,265 * 10(100 - SpO_2 \text{ при поступлении}) + 0,009 * 256,8(\text{ЛДГ при поступлении}) + 0,161 * 8,7 (\text{мочевина при поступлении}) + 0,177 * 22,5(\text{ИМТ}) + 0,127 * 81(\text{возраст}) = -0,474$

У представленного больного с COVID-19 вероятность летального исхода составила 38%.

Все рассчитанные вероятности по выживаемости и смерти полностью совпали.

Модель №2 основана на показателях, полученных на 5-й день госпитализации, и включала 2 предиктора:

- показатель уровня сатурации SpO_2 ;
- уровень ЛДГ.

Таблица 36 - Характеристики связи предикторов модели № 2 с вероятностью летального исхода

Предиктор	B^1	Среднеквадратичная ошибка	Вальд	df^2	p^3	$Exp(B)^4$	95% доверительный интервал для $Exp(B)$	
							Нижняя	Верхняя
100- SpO_2	1,575	0,453	12,086	1	0,001	4,830	1,988	11,738
ЛДГ ЕД/л	0,017	0,006	7,589	1	0,006	1,018	1,005	1,030
Константа	-22,431	6,545	11,744	1	0,001	0,000		

Примечания - ¹ - B-коэффициент регрессии.
² - df-степени свободы.
³ - p-достигнутый уровень значимости.
⁴ - $Exp(B)$ -экспонента.

Площадь под ROC-кривой составила $0,99 \pm 0,001$ с 95% ДИ $0,99 - 1,0$ (Рисунок 23). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

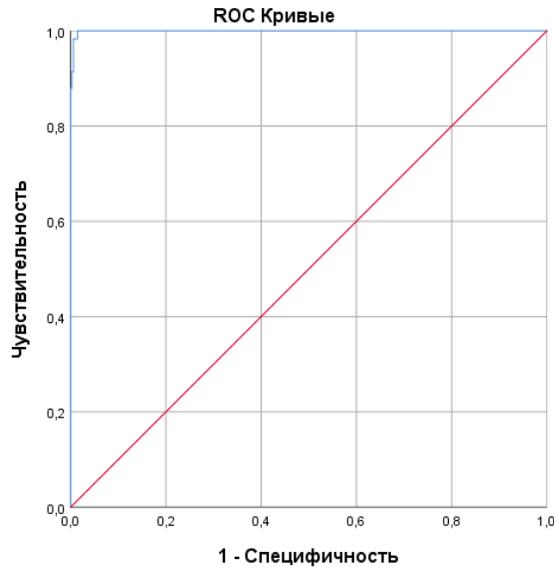


Рисунок 23 - ROC-кривая, характеризующая зависимость исхода от значения логистической функции P (модель №2)

Таблица 37 - Таблица классификации модели логистической регрессии 2

Группа наблюдения		Предсказанные		
		Исход		Процент правильных, в %
		выжил	умер	
Исход	выжил	343	2	99,4
	умер	1	57	98,3
Общая процентная доля				99,3

При данном наборе предикторов процент конкордации был равен 99,3%. Процент верного прогнозирования летального исхода среди госпитализированных пациентов находился на уровне 98,3%, по выжившим пациентам - 99,4%. Чувствительность и специфичность модели составили соответственно 98% и 99%.

Таким образом, результаты логистического регрессионного анализа показали, что возраст пациентов более 60 лет и наличие избыточной массы тела или ожирения увеличивают риск неблагоприятного исхода при COVID-19. Уровни мочевины, ЛДГ, D-димера, SpO₂ при поступлении могут служить индикаторами риска неблагоприятного исхода и позволяют в 95% случаев правильно определить принадлежность пациента к группе риска. Уровни ЛДГ и SpO₂ на 5-й день

госпитализации обладают высокой прогностической ценностью и дают 99% правильный прогноз по исходу болезни.

5.3 Разработка шкалы прогнозирования исходов коронавирусной инфекции COVID-19 на основе бинарной классификации

На основании полученных уравнений логистической регрессии для использования в клинической практике нами рассмотрена возможность разработки шкалы баллов прогнозирования исхода COVID-19.

Для создания шкалы на основании данных выбрана модель №1. При этом отобраны только количественные предикторы. Для каждого фактора подсчитан балл путем умножения абсолютного значения соответствующего коэффициента регрессии на 100 и округления до целого числа (Таблица 38). По каждому пациенту высчитан суммарный балл в зависимости от значения каждого из 5 предикторов и соответствующего ему баллу. Далее для удобства суммарный балл делился на 100.

Таблица 38 - Шкала суммарной балльной оценки риска неблагоприятного исхода при COVID-19

Предиктор	B (SE)	p	Exp (B (95% ДИ))	Баллы
Возраст, лет	0,127 (0,031)	<0,001	1,14 (1,07-1,21)	13
Мочевина, ммоль/л	0,161 (0,058)	0,005	1,18 (1,05-1,32)	16
ЛДГ, ЕД/л	0,009 (0,002)	<0,001	1,01 (1,01-1,013)	1
ИМТ, кг/м ²	0,177 (0,062)	0,005	1,19 (1,06-1,35)	18
100% SpO ₂	0,265 (0,064)	<0,001	1,30 (1,15-1,48)	27
Примечание - B (SE) - коэффициент регрессии со среднеквадратичной ошибкой.				

После вычисления суммарного балла проведен логистический регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой выступала переменная «Исход», а в качестве

предиктора - суммарный балл каждого пациента. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением.

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -20,891 + 0,952X \text{ (суммарный балл при поступлении)}$$

Данная регрессионная модель осуществляла прогноз с точностью 95,8% (коэффициент детерминации R2 Найджелкерка был равен 0,782). Процент правильных прогнозов летального исхода составлял 81,4%, выздоровлений - 98,3%.

При независимом включении предикторов в регрессионную модель точность прогноза составила 96% (R2 Найджелкерка 0,78). Процент правильных прогнозов летального исхода составлял 83,1%, выздоровления - 98,3%. Таким образом, суммарный балл, выступающий в качестве предиктора, ухудшал модель несущественно, но был удобнее в применении.

На Рисунке 24 представлена диаграмма рассеяния, отражающая зависимость между предсказанной вероятностью неблагоприятного исхода и суммарным баллом. При значениях суммарного балла менее 17,5 вероятность летального исхода была равна 0.

Для выбора порогового значения суммарного баллы проведен ROC-анализ (Рисунок 25). Площадь под кривой составила $0,98 \pm 0,001$ с 95% ДИ 0,96 - 1,0. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

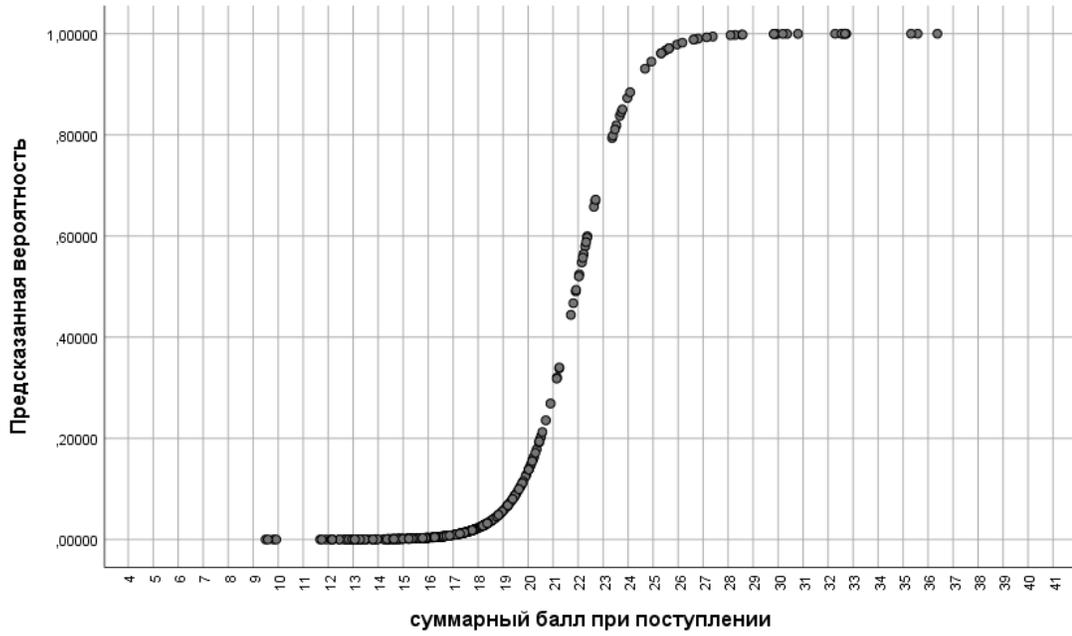


Рисунок 24 - Зависимость теоретической вероятности неблагоприятного исхода COVID-19 от суммарного балла

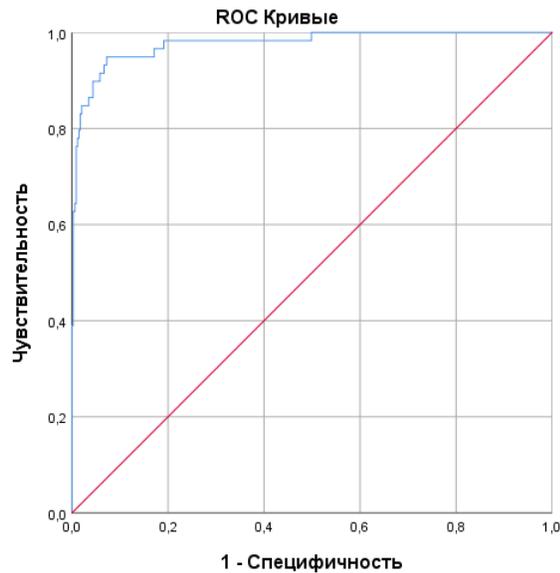


Рисунок 25 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности исхода от значения суммарного балла

Нами были рассмотрены координаты кривой (Таблица 39). Если использовать уровень 17,5 баллов за пороговый, то правильно определяются 58 из 59 случаев летального исхода (98%), но высок процент случаев гипердиагностики (127 случаев,

36,8%). В точке 20 баллов чувствительность модели составляет 95%, а специфичность 92,8%. Данный порог отсечения может быть вполне приемлемым для использования. Но с учетом значимости прогнозируемой переменной можно пренебречь гипердиагностикой и использовать более низкие пороги. Например, порог 18,5 баллов, с чувствительностью 97% и специфичностью 81%.

Таблица 39 - Координаты кривой в зависимости от чувствительности и специфичности пороговых точек

Балл	Чувствительность	Специфичность
17,50	0,983	0,368
18,00	0,983	0,270
18,50	0,966	0,186
19,00	0,949	0,142
19,98	0,949	0,072
21,02	0,847	0,035
21,48	0,847	0,023

Разработанная нами шкала условно названа COVID-УАКТ и в дальнейшем проведено сравнение прогностической способности шкалы со шкалой 4C Mortality Score. Шкала 4C Mortality Score была разработана в Великобритании в 2020 г. консорциумом ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) и апробирована на базе 260 клиник с общей выборкой размером более 57 тыс. больных COVID-19 [4].

Оценки по шкале 4C Mortality Score могут варьироваться от 0 до 21 балла.

В данной шкале учитывались 8 признаков:

1. пол: мужчины - 1 балл;
2. возраст: 50-59 лет -2 балла; 60-69 лет - 4 балла; 70-79 лет - 6 баллов; 80 лет и старше - 7 баллов;

3. количество сопутствующих заболеваний (включая клиническое ожирение): 1 заболевание - 1 балл, 2 и более - 2 балла.
4. частоту дыхательных движений: 20-29 в минуту - 1 балл; 30 и более - 2 балла.
5. SpO₂: менее 92% - 2 балла.
6. оценку по Шкале комы Глазго; менее 15 баллов - 2 балла
7. уровень мочевины: 7-14 ммоль/л - 1 балл; более 14 ммоль/л - 3 балла.
8. уровень С-реактивного белка в мг/л: 50-99 - 1 балл; 100 и более - 2 балла.

Система начисления баллов была создана разработчиками шкалы с помощью математической модели. В результате этого пункты шкалы имеют разные весовые коэффициенты. Для каждого пациента был рассчитан суммарный балл по шкале 4C Mortality Score. Вычисленные суммарные баллы по шкале 4C Mortality Score положительно коррелировали с баллами шкалы COVID-УАКТ ($r=0,83$, $p<0,001$).

При логистической регрессии с использованием в качестве зависимой переменной «Исход», а в качестве предиктора - суммарного балла каждого пациента по шкале 4C Mortality Score, модель имела следующие характеристики: хи-квадрат 196,5, $p<0,001$, коэффициент детерминации R² Найджелкерка = 0,682, Хосмера-Лемешева = 0,988. Процент правильного ответа летального исхода составлял 66,1%, выздоровления - 98,0% (Таблица 40). Сравнение со шкалой COVID-УАКТ показало, что последняя характеризуется лучшими классифицирующими свойствами в отношении предсказания летального исхода (81,4% правильных предсказаний).

Таблица 40 - Сравнение шкал 4C Mortality Score и COVID-УАКТ по способности прогнозирования неблагоприятного исхода

Исход фактический	Предсказанные		
	Исход		Процент правильных решений, в %
	выжил	умер	
Шкала 4C Mortality Score			
выжил	338	7	98,0
умер	20	39	66,1
общая процентная доля			93,3

Продолжение Таблицы 40

Шкала COVID-УАКТ			
выжил	339	6	98,3
умер	11	48	81,4
общая процентная доля			95,8

Далее был проведен ROC-анализ, где в качестве классифицируемой переменной была использована переменная «Исход» (градация 1 - умер), в качестве классификаторов - переменные «суммарный балл по шкале 4С Mortality Score» и «суммарный балл по шкале COVID-УАКТ» (Рисунок 26, Таблица 41). Площадь под кривой для шкалы 4С Mortality Score» составила 0,96, COVID-УАКТ - 0,98, что свидетельствует о хорошей предсказательной способности моделей.

Таким образом, шкала COVID-УАКТ не уступает по своим прогностическим свойствам шкале 4С Mortality Score и характеризуется большей точностью в предсказании неблагоприятных исходов COVID-19 по данным при поступлении.

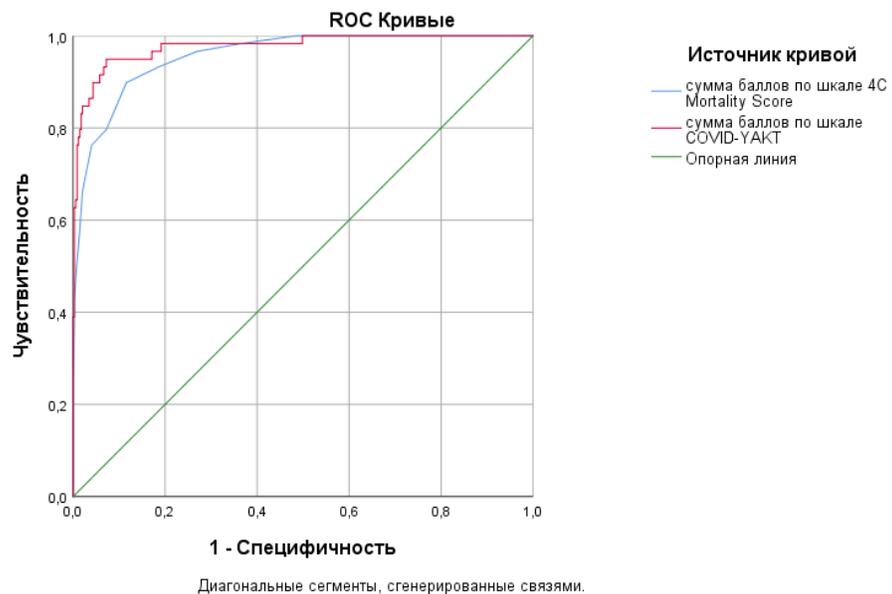


Рисунок 26 - ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности исхода от значения суммарного балла по шкалам 4С Mortality Score и COVID-УАКТ

Таблица 41 - Сравнение площади под ROC-кривыми для двух шкал

Переменные классификаторы	Область	Стандартная ошибка	р	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
сумма баллов по шкале 4С Mortality Score	0,957	0,012	<0,001	0,934	0,980
сумма баллов по шкале COVID-УАКТ	0,977	0,010	<0,001	0,958	0,996

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19 – это острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2, пандемия которого была объявлена ВОЗ 11 марта 2020 г. Высокая заболеваемость, разнообразие клинических проявлений от малосимптомных форм до быстро прогрессирующих с развитием тяжелого течения COVID-19, значительный удельный вес летальных исходов определяет актуальность изучения факторов риска тяжелого течения коронавирусной инфекции COVID-19.

В обзоре литературы обоснована необходимость изучения клинико-эпидемиологических проявлений и особенностей течения заболевания, ранней клинико-лабораторной диагностики, а также оценены возможности раннего прогноза с учетом имеющихся предикторов.

Исследование проводилось методом сплошного отбора, не были включены больные при отсутствии подписанного информированного согласия на исследование. Согласно актуальным версиям ВМП «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» пациенты по степени тяжести разделены на лиц со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

Проведенное исследование можно условно разделить на четыре части. Первая часть - эпидемиологический обзор всех подтвержденных случаев COVID-19 в Республике Саха (Якутия) за 2020-2021 гг. В 2020 г. на территории Республики Саха (Якутия) согласно данным официальной статистики Территориального управления Роспотребнадзора по РС(Я), Федерального государственного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в РС(Я)» «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» зарегистрировано 24441 случаев КВИ в г. Якутске и 34 районах республики, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составляет 2531,0. По показателям 2021 г. зарегистрировано 79469 случаев, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения равен 8169,9. В структуре заболевших на долю лиц старше 18 лет приходилось 86,5% в 2020 и 80,4% в 2021 г.

По интенсивным показателям на 100 тыс. населения наиболее поражаемая группа - лица старше 65 лет, в 2021 г. показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 12769,3 и превышал республиканский показатель на 41% и превысил в 2,7 раз показатель 2020 г., который составил 4784,8 на 100 тыс. населения и превышал на 58,7% по республике (2531,0) в 2020 г. За 2021 год умерло 1375 человек с КВИ, смертность составила 141,8 на 100 тыс. населения, за 2020 – 39,0.

Вторая часть исследования посвящена анализу клинической картины пациентов, госпитализированных в инфекционное отделение ГБУ РС(Я) «ЯРКБ» с 2020-2021 гг. в зависимости от степени тяжести. Для решения данной задачи нами проанализированы результаты клинического обследования 404 больных с COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени тяжести. В исследовании оценивались пол, возраст, национальность, степень тяжести, сроки госпитализации, сопутствующие заболевания, индекс массы тела, статус вакцинации, клинические проявления болезни в зависимости от степени тяжести заболевания. По возрасту лица от 18 до 44 лет составили 22,8%, группа лиц в возраст от 45 до 59 лет – 36,3%, от 60 до 74 лет – 33,2%, 75-90 лет – 7,5% и лиц старше 90 лет было 0,2%. Средний возраст в 2020 году составил 52 года (50-54), а в 2021 – 57 лет (55-59). Пациенты в большинстве случаев поступали на 7-8 сутки с момента первых симптомов. Лиц со среднетяжелой степенью заболевания было 247 (61,1%), с тяжелой формой - 157 (38,9%). Течение коронавирусной инфекции COVID-19 характеризовалось острым началом, наличием лихорадки, общей слабости (в 2020 г. – 96,7%, 2021 – 92,9%), кашля (в 2020 г. – 80,7%, 2021 – 83,5%), одышки (2020 – 74,0%, 2021 – 72,4%), чувством сдавления в грудной клетке (2020 – 51,3%, 2021 – 50,4%) и аносмией (в 2020 г. – 49,3% и 2021 – 35,8%). По сопутствующей патологии в 2021 году наиболее часто встречался заболевания сердечно-сосудистой системы в 61,0% (в 2020 – 35,3%), с АГ у 58,3% (в 2020 – 30,7%), ишемическая болезнь сердца – 36,2% (в 2020 – 11,3%) и сахарный диабет 2 типа у 26,0% лиц с КВИ (в 2020 – 21,5%).

Общее количество умерших за наблюдаемый период равно 59 чел., что составило 14,6% от общего количества лиц, госпитализированных с коронавирусной инфекцией COVID-19. Среди умерших мужчин было 25 чел., женщин – 34 чел., у 51 (86,4%) больных возраст был старше 60 лет. Частыми сопутствующими заболеваниями при тяжелом течении за весь период наблюдения являлись заболевания сердечно-сосудистой системы (25,5%), нарушение ритма сердца (40%), артериальная гипертензия (25,3%), ишемическая болезнь сердца (29,4%), заболевания эндокринной системы: гипотиреоз (72,7%), сахарный диабет (26,3%).

В третьей и четвертой главе проведена оценка наиболее значимых лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 для создания математической модели прогнозирования тяжести заболевания с помощью многомерных статистических анализов. Программа исследования включала: стандартный комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования у больных с COVID-19. Этим пациентам в рамках общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, исследовались ЛДГ, С-реактивный белок, ферритин, интерлейкин-6. В инструментальной диагностике учитывались результаты компьютерной томографии органов грудной клетки. При создании модели прогноза учитывались результаты лабораторных показателей при поступлении, на 5-й день наблюдения и при выписке/смерти.

В начальном периоде (при поступлении) у больных со среднетяжелой степенью тяжести наблюдались снижение лимфоцитов (лимфопении) до $1 \times 10^9/\text{л}$ в среднем (1-2), так же повышение С-реактивного белка (Me – 26 мг/л (10-52)), умеренно уровня ЛДГ (Me – 278 Ед/л (225-342)), глюкозы до 6 ммоль/л (5-7). При тяжелой степени тяжести – высокий уровень показателя лейкоцитов до $8 \times 10^9/\text{л}$ (6-12), так же лимфопения – $1 \times 10^9/\text{л}$ в среднем (1-2), значительное повышение СРБ до 78 мг/л (37-132), уровня ЛДГ до 342 Ед/л (258-508), глюкозы – 7 ммоль/л (6-10) и повышение уровня D-димера до 256 (176-494).

При анализе уровня лейкоцитов, лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, тромбоцитов, С-реактивного белка, ЛДГ, креатинина, мочевины, глюкозы, D-димера на момент госпитализации установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

На 5-й день в анализах больных со среднетяжелой степенью тяжести по результатам лабораторных данных отмечается небольшое повышение уровня лейкоцитов до $9 \times 10^9/\text{л}$ (7-12), глюкозы - 6 ммоль/л (5-8) и ЛДГ - 284 Ед/л (222-345). У больных с тяжелой степенью тяжести наблюдались повышение уровня лейкоцитов до $12 \times 10^9/\text{л}$ (7-16), снижение лимфоцитов до $1 \times 10^9/\text{л}$ в среднем (1-2), повышение ЛДГ - 401 (27-564), глюкозы до 7 ммоль/л (6-12) и D-димера до 343 (222-586).

При анализе показателей: лейкоцитов, лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, тромбоцитов, С-реактивного белка, ЛДГ, креатинина, мочевины, глюкозы, D-димера - при поступлении пациентов, нами были установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

При выписке у больных со среднетяжелой степенью тяжести отмечается умеренное повышение уровня АЛТ до 48 Ед/л (28-88), ЛДГ до 289 Ед/л (221-376), глюкозы - 6 ммоль/л (5-7) и повышение D-димера до 325 (222-716). При тяжелой степени тяжести так же идет повышение уровня лейкоцитов до $10 \times 10^9/\text{л}$ (7-19), снижение лимфоцитов до $1 \times 10^9/\text{л}$ в среднем (1-2), умеренное увеличение уровня АЛТ до 61 Ед/л (34-120), ЛДГ - 367 Ед/л (270-614) и повышение глюкозы - 7 ммоль/л (5-12).

Анализ уровня лейкоцитов, лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, тромбоцитов, С-реактивного белка, ЛДГ, креатинина, мочевины, глюкозы, D-димера при поступлении пациентов показал наличие статистически значимых различий ($p < 0,001$) (используемый метод: U-критерий Манна-Уитни).

Для решения задачи о возможности раннего прогноза степени тяжести COVID-19, полученные результаты подвергли одномерной математико-статистической

обработке с многомерным подходом - деревьев решений, логистической регрессией и применением оценочных шкал риска тяжелого течения COVID-19.

Были созданы достоверные математические модели при поступлении, которая позволяют на ранней стадии COVID-19 по наиболее чувствительным показателям (возраст (лет), мочевины (ммоль/л) при поступлении, ЛДГ (Ед/л) при поступлении, ИМТ (кг/м²), SpO₂ при поступлении) прогнозировать летальный исход с чувствительностью 81,4% и специфичностью - 99%. Общий процент правильно предсказанных значений зависимой переменной равен 96,5±0,9%. Анализ на 5-й день наблюдения показал, что риски летального исхода отражались в уровне сатурации, ЛДГ и лейкоцитов. Чувствительность полученной модели составила 89,8%, специфичность – 100%. Общий процент правильно предсказанных значений зависимой переменной равен 98,5±0,6%.

С учетом этих данных были построены две модели логистической регрессии (при поступлении и на 5-й день). В модели №1 (при поступлении) наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -21,105 + 0,265X_{(100-SpO_2 \text{ при поступлении})} + 0,009X_{\text{ЛДГ при поступлении}} + 0,161X_{\text{мочевина при поступлении}} + 0,177X_{\text{ожирение}} + 0,127X_{\text{возраст}}$$

При наборе предикторов (возраст (лет), мочевины (ммоль/л) при поступлении, ЛДГ (Ед/л) при поступлении, ИМТ (кг/м²), SpO₂ при поступлении) процент конкордации был равен 96%. Процент правильных классификаций летального исхода составил 83,1%, выживших - 98,3%. Чувствительность и специфичность модели в отношении предсказания неблагоприятного исхода составили соответственно 83% и 98%.

В модели №2 (на 5-й день) при данном наборе предикторов процент конкордации был равен 99,3%. Процент правильных классификаций летального исхода равен 98,3%, выживших - 99,4%. Чувствительность и специфичность модели составила 98% и 99%, соответственно.

Исходя из вышеизложенного, раннее прогнозирование позволит оптимизировать диагностику и тактику ведения больных с COVID-19 уже в первые дни заболевания и в 95% случаев правильно определить принадлежность пациента к группе риска.

Нами создана шкала по полученным уравнениям логистической регрессии, которую можно использовать в клинической практике. Разработанная нами шкала условно названа COVID-УАКТ, проведено сравнение ее прогностической способности со шкалой 4C Mortality Score. Эта шкала была разработана консорциумом ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) в 2020 г. Анализ показал, что шкала COVID-УАКТ не уступает по своим прогностическим характеристикам шкале 4C Mortality Score и по нашим данным, характеризуется несколько большей точностью в предсказании неблагоприятных исходов на момент госпитализации пациентов с COVID-19.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость коронавирусной инфекцией COVID-19 в Республике Саха (Якутия) за 2020 год составила 2514,0 случаев на 100 тыс. нас. и 8092,8 в 2021 году. За 2021 год умерло 1375 человек с COVID-19, смертность составила 141,8 на 100 тыс. населения, за 2020 года – 39,0, что сопоставимо с показателями летальности на территории РФ и связано с циркуляцией определенных штаммов COVID-19 в период 2020-2021 гг.
2. Клинический статус госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19 в 2020-2021 гг. характеризуется наличием общей слабости (94,3%), кашля (82,4%), одышки (73,01%), чувства сдавления в грудной клетке (50,7%) и аносмии (40,8%) при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания.
3. Предикторами тяжести заболевания являются возраст: 55,2% пациентов были лица 60 лет и старше ($p < 0,001$); лица с избыточной массой тела и ожирением – 55,4%; пациенты с коморбидными заболеваниями: сердечно-сосудистой и эндокринной систем ($p < 0,001$). Среди умерших лиц с COVID-19 86,5% человек были старше 60 лет и 65,5% имели сопутствующую патологию со стороны сердечно-сосудистой системы и 72,7% - гипотиреоз.
4. В качестве возможных предикторов в разработанной нами модели логистической регрессии отобраны возраст, повышенный ИМТ выше 25, для показателей уровня мочевины, ЛДГ и сатурации на момент госпитализации. Чувствительность полученной модели составила 81,4%, специфичность – 99,1%. Общий процент правильно предсказанных значений зависимой переменной составил $96,5 \pm 0,9\%$.
5. На основании полученного уравнения логистической регрессии разработана шкала прогнозирования исхода COVID-19 COVID-УАКТ, продемонстрировавшая высокую точность в предсказании неблагоприятных исходов COVID-19.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лицам с повышенным ИМТ, в возрасте старше 60 лет и при наличии сопутствующей сердечно-сосудистой (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) и эндокринной патологии (сахарный диабет 2 типа) рекомендуется методы специфической профилактики, а в случае заболевания - госпитализация на ранних сроках инфекционного процесса независимо от степени тяжести COVID-19.
2. Для высокой точности прогноза развития тяжелых форм у больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 рекомендуется использование оценочной шкалы на основе предикторов, имеющих тесную корреляционную связь с предикторами риска.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БА – бронхиальная астма

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

КВИ – коронавирусная инфекция

КТ ОГК – компьютерная томограмма органов грудной клетки

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МНО - международное нормализованное отношение

ОАК – общий анализ крови

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПТИ – протромбин по Квику

РНК – рибонуклеиновая кислота

РС(Я) – Республика Саха (Якутия)

РФ – Российская Федерация

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ФП – фибрилляция предсердий

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШКГ – шкала комы Глазго

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЯРКБ – Якутская республиканская клиническая больница

М – среднее арифметическое

Me - медиана

SD – стандартное отклонение

SpO₂ – сатурация крови кислородом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аристова, В.А. Экология вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки и особенности клиники на территории РФ и сопредельных стран / В.А. Аристова, Л.В. Колобухина, М.Ю. Щелканов // Вопросы вирусологии. – 2001. – Т. 46, № 4. – С. 7-15.
2. База данных «Регистр госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 с пневмонией в Республике Саха (Якутия)» / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов [и др.] // Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2022622115. Дата регистрации: 23.08.2022 г.
3. Биличенко, Т.Н. Заболеваемость и смертность населения России от острых респираторных вирусных инфекций, пневмонии и вакцинопрофилактика / Т.Н. Буличенко, А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. - 2018. - Т. 90, № 1. - С. 22-26.
4. Валидация русскоязычной версии Шкалы оценки смертности 4С (4С Mortality Score) и прогнозирование исходов тяжелой формы COVID-19 / В.И. Вечорко, О.В. Аверков, Н.А. Супонева [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2022. - Т. 11, № 1. - С. 57-63.
5. Вирусы серогруппы Калифорнийского энцефалита и вызываемые ими заболевания: клинико-эпидемиологическая характеристика, географическое распространение, методы вирусологической и серологической диагностики / Д.К. Львов, П.Г. Дерябин, В.А. Аристова [и др.] // Методическое пособие. – М.: РАМН. - 2003. – С. 41.
6. Возможности раннего прогноза исходов COVID-19 у госпитализированных пациентов / Н.А. Ильина, Т.М. Климова, С.С. Слепцов, С.С. Слепцова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2023. - Том 12, №3. – С. 33-38.
7. Воробьев, С.В. Новый препарат в комплексной терапии сахарного диабета. Пострегистрационный опыт применения у пациентов с СД 1 и 2 типа / С.В. Воробьев, Е.Ю. Петровская // Медицинский совет. - 2018; - №16. – С. 28–34.

8. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9, 10, 11, 12, 13, URL: <https://edu.rosminzdrav.ru/index.php?id=250>. - Текст: электронный.
9. Галкин, А.А. Центральная роль нейтрофилов в патогенезе синдрома острого повреждения легких (острый респираторный дистресс-синдром) / А.А. Галкин, В.С. Демидов // Успехи современной биологии. - 2014. - Т. 134, №4. - С. 377 - 394.
10. Гендерные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста / Е.С. Некаев, А.Е. Большакова, Е.С. Малышева [и др.] // Современные технологии медицины. – 2021. - №4. - С. 16-26.
11. Гепатология Севера / П.М. Иванов, М.И. Томский, Л.Г. Чибыева [и др.] // Якутский науч. Центр КМП СО РАМН; Мед. Ин-т СФВУ им. М.К. Аммосова. – Якутск: ООО «Издательство Сфера». - 2012.
12. Гипергликемия и возможные механизмы повреждения β -клеток у пациентов с COVID-19 / З.А. Калмыкова, И.В. Кононенко, И.А. Скляник [и др.] // Сахарный диабет. – 2020. - Т. 23, №3. - С. 229–234.
13. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» по Республике Саха (Якутия) за 2020 год. - 2020. – С. 306.
14. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» по Республике Саха (Якутия) за 2021 год. - 2021. – С. 278.
15. Данилова, И.А. Демографическое обозрение. / И.А. Данилова; - 2020. - Том 7, №1. – С. 6-26.
16. Евразийский патент «Способ определения исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19» / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов [и др.] // Номер №046629 от 29 марта 2024 г.

17. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников: факторы риска заражения и развития тяжелых клинических форм / Т.А. Платонова, А.А. Голбукова, М.С. Скляр [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2022. - №2 (88). - С. 26-33.
18. Земко, В.Ю. Особенности клинического течения и интенсивной терапии тяжелой пневмонии при COVID-19 / В.Ю. Земко, Е.В. Никитина, А.М. Дзядзько // Вестник ВГМУ. - 2020. - №6. – С. 62-69.
19. Ильина, Н.А. Клинико-лабораторные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова // В сборнике: Общественное здоровье, социология и организация здравоохранения: интеграция науки и практики: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Якутск, 21-24 июня 2023 г. – Якутск: Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, 2023. – 67 - 72 с.
20. Ильина, Н.А. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, Л.И. Харбаева // В сборнике: Аспирантские чтения-2021. Сборник материалов научно-практической конференции аспирантов СВФУ. Якутск. - 2021. - С. 75-78.
21. Ильина, Н.А. Эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) за 2020-2021 гг. / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов // Якутский медицинский журнал. - 2023. - №2 (82). – С.73-77.
22. Ильченко, Л.Ю. COVID-19 и поражение печени. / Л.Ю. Ильченко, И.Г. Никитин, И.Г. Федоров // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 5-8.
23. История изучения и современная классификация коронавируса (Nodovirales: Coronaviridae) / М.Ю. Щелканов, А.Ю. Попова, В.Г. Дедков, В.Г. Акимкин, В.В. Малеев // Инфекция и иммунитет. – 2020. - Т. 10, №2. – С.221-246.

24. Кардиоваскулярная терапия и профилактика / В.И. Вечорко, О.В. Аверков, Д.В. Гришин, А.А. Зимин // Практическая медицина. – 2022. - Т. 21, №3. - С. 14-19.
25. Клиническая характеристика новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, Т.М. Климова [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. - 2023. - №2. – С. 56-63.
26. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения / Т.В. Клыпа, М.В. Бычинин, И.А. Мандель [и др.] // Клиническая практика. - 2020. - №2. С. 22-30.
27. Клинический пример новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелого течения у пациента с сахарным диабетом / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов [и др.] // Якутский медицинский журнал. - 2022. - №2 (78). - С. 128-131.
28. Клинический случай сочетанного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 и вирусного гепатита А / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, В.В. Иванова [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. - 2021. - №2 (23). - С. 39-43.
29. Козлов, И.А. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19 / ИА. Козлов, И.Н. Тюрин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2020; - Т. 17, №4. - С. 14-22.
30. Колобухина, Л.В. Вирусные инфекции дыхательных путей // Л.В. Колобухина, М.Ю. Щелканов // Пульмонология. Национальное руководство / Ред.: академик РАМН А.Г. Чучалин. – М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2016. – Т. 6. – С. 143-170.
31. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области / А.В. Молочков, Д.Е. Каратеев, Е.Ю. Огнева [и др.] // Альманах клинической медицины. - 2020; - Т. 48. – С. 1–10.
32. Коровин, А.Е. Острый респираторный дистресс-синдром. Современное состояние проблемы / А.Е. Коровин, А.А. Новицкий, Д.А. Макаров // Клиническая патофизиология. - 2018. - Т. 24, №2. - С. 32-41.

33. Коронавирусная инфекция COVID-19. Лечение и профилактика / С.Ф. Багненко, В.В. Рассохин, Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2020. - Т. 12, № 2. - С. 31–56.
34. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность. / Н. Митьковская, Е. Григоренко, Д. Рузанов, Т. Статкевич // Наука и инновации. - 2020; - Т. 7. - С. 50-60.
35. Кузнецов, И. Оценка влияния на тяжесть течения COVID-19 / И. Кузнецов, Ю. Аулченко // Информационные технологии и системы 2020 (ИТИС 2020): сб. тр. 44-й междуципл. Школы-конференции ИППИ РАН – М.: Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН. – 2020. - С. 344-347.
36. Лучевая диагностика вирусной пневмонии / А.А. Сперанская, Л.Н. Новикова, О.П. Баранова, М.А. Васильева // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2016. - Т. 97, № 3. - С. 149-156.
37. Максимов, Г.Н. Родная Якутия: природа, люди, природопользование / Г.Н. Максимов; под ред. М.Ю. Присяжного // Якутск: Бичик. - 2003. – С. 168.
38. Мареев, В.Ю. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД) / В.Ю. Мареев, Ю.Л. Беграмбекова, Ю.В. Мареев // Кардиология. - 2020. - Т. 60, №11. - С. 35-41.
39. Милехина, С.А. COVID-19. Обзор литературы. / С.А. Милехина, И.И. Самсонов, В.В. Волкова // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «STUDNET». - 2020. - №7. - С. 3-7.
40. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, И.В. Аммосова [и др.] // В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. Москва. - 2022. – С. 149-150.

41. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, Т.Я. Чернобровкина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. - 2020. - Т. 10, №2. - С. 87-93.
42. О принципах работы перинатального стационара в условиях пандемии коронавируса / Д.К. Ди Ренцо, А.Д. Макацария, В.И. Цибизова [и др.] // Вестник РАМН. - 2020. - Т. 75. №1. - С. 83-92.
43. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. - 2022. – С. 340.
44. Ожирение и COVID-19: инсайты двух пандемий / Ю.Ш. Халимов, П.В. Агафонов, Е.Б. Киреева, Ю.В. Орлов // Доктор.ру. – 2022. - Т. 21, №2. - С. 59-66.
45. Опыт работы инфекционной службы Республики Саха (Якутия) в период пандемии новой коронавирусной инфекции / С.С. Слепцова, Е.А. Борисова, В.Е. Тарасова, Е.Ю. Малинникова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2020. - Т.9, №3. - С.30-35.
46. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020 / В.Б. Гриневич, И.В. Губонина, В.Л. Дошицин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. - Т. 19, №4. – С. 32-45.
47. Особенности гематологических и гемостазиологических показателей при коронавирусной инфекции COVID-19 и внебольничной пневмонии / Е.А. Бородулина, Ж.П. Васнева, Е.С. Вдоушкина [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. - 2021. - №1. - С. 40-47.
48. Особенности клинической картины пациентов с COVID-19, госпитализированных в многопрофильный соматический стационар / О.А. МАРКЕЛОВА, Н.Н. Везикова, С.Н. Кондричина, О.Ю. Барышева // Вестник

- медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. - 2021. - №5. - С. 53.
49. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19 / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, А.К. Носков [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. - 2020; - №4. – С. 109-105.
50. Патент «Способ индивидуального прогнозирования исходов новой коронавирусной инфекции COVID-19» / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, С.С. Слепцов [и др.] // Номер №2795141 от 28 апреля 2023 г.
51. Предикторы тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Республике Саха (Якутия) / Н.А. Ильина, С.С. Слепцова, П.С. Дьячковская, С.С. Слепцов // Современные проблемы науки и образования. - 2022. - №2. - С. 119-123.
52. Савостьянов, В.В. Особенности клинического течения COVID-19 / В.В. Савостьянов // Научный журнал. - 2020. - №4. - С. 49.
53. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации / М.В. Шестакова, О.К. Викулова, М.А. Исаков, И.И. Дедов // Проблемы Эндокринологии. - 2020; - Т. 66, №1. - С. 35–46.
54. Симбирцев, С.А. Микроэмболии легких / С.А. Симбирцев, Н.А. Беляков // Л.: Медицина. – 1986. – С. 216.
55. Сравнительная эффективность антител к С-концевому фрагменту бета-субъединицы рецептора инсулина у больных сахарным диабетом типа 2 / Н.В. Рогова, И.В. Куликова, В.И. Стаценко [и др.] // Вестник ВолгГМУ. - 2011. - Т. 1, №37. – С. 26–28.
56. Турсунов, Р.А. Анализ летальных случаев при первой волне новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Р.А. Турсунов, Д.А. Олимов, Г.А. Ходжамурадов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2021. - Т. 10, № 3. - С. 33-40.
57. Чучалин, А.Г. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / А.Г. Чучалин // Ред.: академик РАН ДК Львов. – М.: МИА,

2013. – 1200 с.) и набор из 5-7 субгеномных иРНК (Тяжелый острый респираторный синдром) // Архив патологии. – 2004. - №3. – С. 5-11.
58. Шишиморов, И.Н. Генетические предикторы тяжести течения и эффективности фармакотерапии COVID-19 / И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, Ю.В. Пономарева // Фармация и фармакология. - 2021. – Т. 9, №3. – С. 174-184.
59. Шкала оценки тяжести состояния для пациентов с COVID-19. URL: <https://www.1spbgmu.ru/ru/klinika/shkala-otsenki-tyazhesti-sostoyaniya-dlya-patsientov-s-covid-19>. – Текст: электронный.
60. Щелканов, М.Ю. Коронавирусы человека: возросший уровень эпидемической опасности / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, Д.К. Львов // Лечащий врач. – 2013. - №10. – С. 49-54.
61. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий / В.В. Кутырев, А.Ю. Попова, В.Ю. Смоленский [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. - 2020. - Т. 19, №2. - С. 6-13.
62. Эпидемиология, клиника, диагностика, оценка тяжести заболевания COVID-19 с учетом сопутствующей патологии / В.В. Рассохин, А.В. Самарина, Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, №2. - С. 7-30.
63. COVID-19. Новая глобальная угроза человечеству / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы - 2020. – №1. – С. 6-13.
64. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение / В.П. Баклаушев, С.В. Кулемзин, В.Н. Лесняк [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, №1. – С. 7-20.
65. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации / под ред. д-ра мед. наук, проф. А.Ю. Поповой. - Саратов: Амирит, -2021. - С. 608.

66. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J.F.W. Chan [et. al.] // *Lancet*. - 2020. - V. 395, № 10223. - P. 514-523.
67. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period / P. Yu, J. Zhu, Z. Zhang [et. al.] // *J Infect Dis*. – 2020. – Vol. 221, №11. – P. 1757-1761.
68. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia/ N. Tang, D. Li, X. Wang [et. al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. - Vol. 18, №4. – P. 844.
69. Abutaleb Y. How the new coronavirus differs from SARS, measles and Ebola // *The Washington Post*. – URL: https://www.washingtonpost.com/health/how-the-new-coronavirus-differs-from-sars-measles-and-ebola/2020/01/23/aac6bb06-3e1b-11ea-b90d-5652806c3b3a_story.html. – Текст: электронный. – 2020.
70. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans / S. Cinti, G. Mitchell, G. Barbatelli [et. al.] // *National Library of Medicine*. - 2016. – Vol. 46. - P. 2347–2355.
71. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19 / C. Chen, J.T. Yan, N. Zhou [et. al.] - 2020. - Vol. 48, №7. - P. 567-571.
72. Anderson, R.M. Epidemiology, transmission dynamics and control of SARS: the 2002-2003 epidemic / R.M. Anderson // *Philos. Trans. R. Soc. London. Ser. B Biol. Sci.* / ed. May R.M. - 2004. - Vol. 359, №1447. - P. 1091-1105.
73. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy / N. Tang, H. Bai, X. Chen [et. al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2020. – Vol. 18, №5. - P. 1094-1099.
74. Ashlock, P.D. Monophyly and Associated Terms / P.D. Ashlock // *Systematic Zoology*. – 1971. – Vol. 20, №3, - P. 63—69.

75. Bikdeli, B. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review / M.V. Madhava, D. Jimenez // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, №23. – P. 2950-2973.
76. Blanke, C.D. In response: Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 / C.D. Blanke // *Diabetes Metab Res Rev*. – 2020. – Vol. 36, №7. - P. e3331.
77. Caforio, A.L. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / A.L. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini // *Eur Heart J*. – 2013. – Vol. 34. – P. 2636-2648.
78. Can the prehospital National Early Warning Score 2 identify patients at risk of in-hospital early mortality? A prospective, multicenter cohort study / F. Martín-Rodríguez, R. López-Izquierdo, C. Del Pozo Vegas [et. al.] // *Heart Lung*. – 2020. – Vol. 49. – P. 585.
79. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19 / J. Bao, C. Li, K. Zhang [et. al.] // *Clin Chim Acta*. - 2020. - Vol. 509. – P. 180-194.
80. Centers for Disease Control Prevention. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: Frequently Asked Questions and Answers // CDC. – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html>. – Текст: электронный. – 2020.
81. Centers for Disease Control Prevention. 2019 Novel Coronavirus, Wuhan, China: How it Spread // CDC. – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/transmission.html>. Текст: электронный. – 2020.
82. Centers for Disease Control Prevention. CoronavirusDisease2019(COVID-19): COVID-19 Situation Summary // CDC. – URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/summary.html>. – Текст: электронный. – 2020.
83. Chen, N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / M. Zhou, X. Dong // *Lancet*. - 2020. - №395. - P. 507-513.

84. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu [et. al.] // N. Engl. J. Med. Lancet. - 2020. – Vol. 382, №18. – P. 1708-1720.
85. Clerkin, K.J. COVID-19 and cardiovascular disease / K.J. Clerkin, J.A. Fried, J. Raikhelkar // Circulation. – 2020. - Vol. 141. - P. 1648-1655.
86. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury / Y. Liu, Y. Yang, C. Zhang [et. al.] // Sci. China Life Sci. – 2020. - Vol. 63, №3. - P. 364.
87. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records / H. Chen, J. Guo, C. Wang [et. al.] // Lancet. – 2020. - Vol. 395. - P. 809.
88. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu [et. al.] // J. Am. Med. Assoc. - 2020. – Vol. 323, №11. - P. 1061-1069.
89. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J.J. Zhang, X. Dong, Y.Y. Cao [et. al.] // Allergy. - 2020. – Vol. 75, №7. – P. 1730-1741.
90. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et. al.] // Lancet (London, England). – 2020. - Vol. 395. - P. 1054.
91. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et. al.] // Lancet. - 2020; - Vol. 395. - P. 497-506.
92. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19 / J.W. Cunningham, M. Vaduganathan, B.L. Claggett [et. al.] // JAMA Intern Med. - 2020. Vol. 181, №3. - P. 379-381.
93. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report // World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200421-sitrep-92-covid-19.pdf>. – Текст: электронный. - 2020.

94. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis / X. Wang, X. Fang, Z. Cai [et. al.] // Research (Wash D C). - 2020. – P. 2402961.
95. COVID-19 and comorbidities: a systematic review and metaanalysis / M.S. Gold, D. Sehayek, S. Gabrielli [et. al.] // Postgrad. Med. - 2020. - Vol. 132, № 8. - P. 749-755.
96. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia / Lei Junqiang, Li Junfeng, Li Xun [et. al.] // Published Online. - 2020. – Vol. 295, №1.
97. Diabetes mellitus-associated vascular impairment: novel circulating biomarkers and therapeutic approaches / D. Tousoulis, N. Papageorgiou, E. Androulakis [et. al.] // J Am Coll Cardiol. - 2013. - Vol. 62, №8. - P. 667.
98. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients / R.M. Elshazli, E.A. Toraih, A. Elgaml [et. al.] // PLoS One. - 2020. - Vol. 15, №8. P. e0238160.
99. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for COVID-19 infection in Lombardy, Italy / M. Cecconi, D. Piovani, E. Brunetta [et. al.] // J Clin Med. – 2020. - Vol. 9. – P. 1548.
100. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu Y [et. al.] // Pediatrics. - 2020. - Vol. 58, №4. – P. 712-713.
101. Epidemiological characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in IRAN: A single center study / M. Nikpouraghdam, A.J. Farahani, G. Alishiri [et. al.] // Journal of Clinical Virology. – 2020.
102. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Predictors of In-Hospital Mortality Among COVID-19 Patients Admitted in a Tertiary COVID Dedicated Hospital, Northern India: A Retrospective Observational Study / S. Ahmad, P. Kumar, S. Shekhar [et. al.] // J Prim Care Community Health. – 2021. – Vol. 3. – P. 70.
103. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19 / X. Huang, F. Wei, L. Hu, K. Chen // Arch. Iran. Med. - 2020. - Vol. 23, № 4. - P. 268-271.

104. Epstein, O. The Spatial Homeostasis Hypothesis / O. Epstein // *Symmetry*. – 2018. - Vol. 10. - P. 103.
105. External validation of the 4C mortality score among COVID-19 patients admitted to hospital in Ontario, Canada: a retrospective study / A. Jones, Pitre T., Junek M. [et. al.] // *Sci. Rep.* - 2021. - Vol. 11, № 1. - P. 18638.
106. External validation of the 4C Mortality Score for patients with COVID-19 and pre-existing cardiovascular diseases/risk factors / S. Kuroda, S. Matsumoto, T. Sano [et. al.] // *BMJ Open*. - 2021. - Vol. 11, № 9. - P. e052708.
107. Fathi, N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities / N. Fathi, N. Rezari // *Cell Biology International*. – 2020. – Vol. 44, №9. – P. 1792-1797.
108. Fehr, A.R. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis / A.R. Fehr, S. Perlman // *Methods Mol. Biol.* - 2015. - Vol. 1282. - P. 1-23.
109. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States / B. Bode, V. Garrett, J. Messler [et. al.] // *J Diabetes Sci Technol*. – 2020. - Vol. 14, №4. – P. 813–821.
110. Gulhar, R. Physiology, Acute Phase Reactants / R. Gulhar, M.A. Ashraf, I. Jialal // – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. - 2024.
111. Gupta, R. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic / R. Gupta, A. Ghosh, A.K. Singh // *Diabetes Metab Syndr*. – 2020. - Vol. 14, №3. - P. 211–212.
112. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B.M. Henry, M.H.S. de Oliveira, S. Benoit, M. Plebani, G. Lippi // *Clin Chem Lab Med*. - 2020. – Vol. 58, №7. - P. 1021-1028.
113. Hernández-Garduño, E. Obesity is the comorbidity more strongly associated for COVID-19 in Mexico. A case-control study / E. Hernández-Garduño // *Obes. Res. Clin. Pract.* - 2020. - Vol. 14, № 4. - P. 375-379.

114. Horrison E. 4C Mortality Score for COVID-19 // Predicts in-hospital mortality in patients admitted with COVID-19. URL: <https://www.mdcalc.com/4c-mortality-score-covid-19>. - Текст: электронный. – 2020.
115. Huang, I. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - a systematic review, meta-analysis, and meta-regression / I. Huang, M.A. Lim, R. Pranata // *Diabetes Metab Syndr.* – 2020. - Vol. 14, №4. – P. 395-403.
116. Huang, X.L. HIV-associated Opportunistic Pneumonias / L. Huang, K.A. Crothers // *Respirology (Carlton, Vic.)*. – 2009. – Vol. 14, №4. – P. 474-485.
117. Ioannidis, J.P.A. The infection fatality rate of COVID-19 inferred from seroprevalence data / J.P.A. Ioannidis // *The Preprint server for Health Sciences. medRxiv.* - 2020.
118. Isaric 4c Mortality Score as a predictor of in-hospital mortality in COVID-19 patients admitted in ayub teaching hospital during first wave of the pandemic / R. Ali, F. Qayyum, N. Ahmed [et. al.] // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.* - 2021. - Vol. 33, № 1. - P. 20-25.
119. Jain, V. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and metaanalysis / V. Jain, J-M. Yuan // *Int. J. Public Health.* - 2020. - Vol. 65. - P. 533-546.
120. Jin-Kui, Yang. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / Yang Jin-Kui, Lin Shan-Shan, Ji Xiu-Juan // *Acta Diabetologica.* – 2010. – Vol. 47, №3. - P. 193–199.
121. Kahathuduwa, C.N. Case fatality rate in COVID-19: a systematic review and meta-analysis / C.N. Kahathuduwa, C.S. Dhanasekara, S.H. Chin // *MedRxiv.* - 2020.
122. Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in patients with sepsis: a retrospective observational study / J. Lu, Z. Wei, H. Jiang [et. al.] // *Journal of Surgical Research.* – 2018. – Vol. 228. – P. 314-321.

123. Lai, C.C. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? / C.C. Lai, C.Y. Wang, R.R. Hsueh // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2020. - Vol. 53, №4. - P. 505.
124. Li, X.C. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases / X.C. Li, J. Zhang, J.L. Zhuo // *Pharmacol Res.* – 2017. - Vol. 125. - P. 21-38.
125. Lippi, G. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection / G. Lippi, M. Plebani // *Clin. Chem. Lab. Med. (CCLM)*. - 2020. - Vol. 58, №7. – P. 1131-1134.
126. Lippi, G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B.M. Henry // *Clin. Chim. Acta.* – 2020. - Vol. 506. – P. 145.
127. Liu, F. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection / F. Liu, X. Long, B. Zhang // *PubMed*. - 2020. – Vol.18, №9. – P. 2128-2130.
128. Liu, H. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: focus on pregnant women and children / H. Liu, F. Liu, J. Li // *J. Infect.* – 2020. – Vol. 80, №5. – P. e7-e13.
129. Liu, W. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism / W. Liu, H. Li // *Chem. Rxiv. Preprint.* - 2020.
130. MacLaren, G. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation / G. MacLaren, D. Fisher, D. Brodie // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, №13. – P. 1245-1246.
131. Mendy, A. Reduced mortality from lower respiratory tract disease in adult diabetic patients treated with metformin / A. Mendy, R. Gopal, J.F. Alcorn // *Respirology.* - 2019. - Vol. 24, №7. - P. 646–651.

132. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis / P. Luo, L. Qiu, Y. Liu [et. al.] // *Am J Trop Med Hyg.* - 2020. – Vol. 103, №1. – P. 69-72.
133. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection / A. Sakurai, T. Sasaki, S. Kato S. [et. al.] // *N Engl J Med.* - 2020; - Vol. 383, №3. - P. 885-886.
134. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et. al.] // *N Engl J Med.* – 2020. - Vol. 382, №8. – P. 727–733.
135. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases / Cases Xiaoqi Lin, Zhenyu Gong, Zuke Xiao [et al.] // *Korean J. Radiol.* – 2020. – Vol. 21, №3. – P. 365-368.
136. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States / Z. Imam, F. Odish, I. Gill [et. al.] // *J. Intern. Med.* - 2020. - Vol. 288, № 4. - P. 469-476.
137. Otto, MA. Wuhan Virus: What Clinicians Need to Know / M.A. Otto // *Medscape Medical News.* URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/924268>. – Текст: электронный. - 2020.
138. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / V. Puntmann, L. Carerj, I. Wieters [et. al.] // *JAMA Cardiol.* - 2020. - Vol. 5, №11. - P. 1265.
139. Patient factors and temporal trends associated with COVID-19 in-hospital mortality in England: an observational study using administrative data / Annakan V Navaratnam, William K Gray, Jamie Day [et. al.] // *The Lancet Respiratory Medicine.* - 2021. – Vol. 9, №4. – P. 397-406.
140. Performance of the quick COVID-19 severity index and the Brescia-COVID respiratory severity scale in hospitalized patients with COVID-19 in a community hospital setting / G. Rodriguez-Nava, M.A. Yanez-Bello, D.P. Trelles-Garcia [et. al.] // *Int. J. Infect. Dis.* - 2021. - Vol. 102. - P. 571-576.

141. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal / L/ Wynants, B. Van Calster, G.S. Collins [et. al.] // The British Medical Journal. 2020. – Vol. 369. – P. m1328.
142. Predictors of Clinical Out-comes in Adult COVID-19 Patients Admitted to a Tertiary Care Hospital in India: an analytical cross-sectional study / N.K., Chauhan, B.J. Shadrach, M.K. Garg, P. [et. al.] // Acta Biomed. – 2021. – Vol. 92, №3. - P. e2021024.
143. Predictors of COVID-19 severity: A literature review / G.M. Benjamin, G. Aghagoli, K. Lavine [et. al.] // Rev Med Virol. – 2021. – Vol. 31. - P. 1-10.
144. Predictors of mortality among hospitalized COVID-19 patients and risk score formulation for prioritizing tertiary care - An experience from South India / N. Gopalan, S. Senthil, N.L. Prabakar [et. al.] // PLoS ONE. – 2022. – Vol. 17, №2. – P. e0263471.
145. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease / N. Chow, K. Fleming-Dutra, G. Gierke [et. al.] // National Library of Medicine. - 2020. – Vol. 69, №13. – P. 382-386.
146. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19 / Y. Bai, L. Yao, T. Wei [et. al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, №14. – P. 1406-1407.
147. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia / H.J. Koo, S. Lim, J. Choe [et. al.] // RadioGraphics. - 2018. - Vol. 38, №3. - P. 719-739.
148. Rai, D. Clinical and Laboratory Predictors of Mortality in COVID-19 Infection: A Retrospective Observational Study in a Tertiary Care Hospital of Eastern India / D. Rai, A.H.A. Ranjan, S. Pandey // Cureus. - 2021. – Vol. 13, №9. – P. e17660.
149. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan / X. Li, S. Xu, M. Yu [et. al.] // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2020. - Vol. 146, №1. – P. 110.
150. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score / S.R. Knight, A. Ho, R. Pius [et. al.] // BMJ PubMed. – 2020. – Vol. 370. P. m3339.

151. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et. al.] // National Library of Medicine. - 2020. - Vol. 181, №2. - P. 271–280.
152. SARS-CoV-2 epidemic in India: epidemiological features and in silico analysis of the effect of interventions / A. Mazumder, M. Arora, V. Bharadiya [et. al.] // PubMed. – 2020.
153. Sattar, N. Obesity is a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms / N. Sattar, I.B. McInnes, J.J.V. McMurray // PubMed. - 2020. - Vol. 142, №1. - P. 4-6.
154. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19 / Y. Shang, T. Liu, Y. Wei [et. al.] // EClinicalMedicine. – 2020. - Vol. 24. - P. 100426.
155. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York / L. Palaiodimos, D.G. Kokkinidis, W. Li [et. al.] // Metabolism. – 2020. - Vol. 108. – P. 154.
156. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. - 2020.
157. Sex differences in age and comorbidities for COVID-19 mortality in urban New York City / E. Klang, S. Soffer, G. Nadkarni [et. al.] // SN Comprehensive Clinical Medicine. - 2020. - Vol. 2. №9. - P. 1319-1322.
158. Sharma, S. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes / S. Sharma, A. Ray, B. Sadasivam // DiabResClinPract. – 2020. - Vol. 164. – P. 108183.
159. Simonnet A. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy [et. al.] // Obesity (Silver Spring). – 2020. - Vol. 28, №7. – P. 1195.
160. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity / K. Schoen, N. Horvat, N.F. Guerreiro [et. al.] // BMC Infect. Dis. - 2019. – Vol. 19, №1. - P. 964.

161. Tangianu, F. COVID-19 in Clinical Practice. Lesson Learned and Future Perspectives / F. Tangianu, O. Para, F. Capello // Springer. - 2021.
162. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China / D.S. Hui, E. Azhar, T.A. Madani [et. al.] // Int J Infect Dis. - 2020. - Vol. 91. - P. 264-266.
163. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate / D.D. Raigor, M.H. Lee, S. Archuleta [et. al.] // Lancet Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20, №7. – P. 776.
164. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) // China CDC Weekly. - 2020. - №2. - P. 113-122.
165. The spike protein of SARS-CoV – a target for vaccine and therapeutic development / L. Du, Y. He, Y. Zhou [et. al.] // Nat Rev Microbiol. – 2009. - Vol. 7, №3. – P. 226–236.
166. Transmembrane Serine Protease is Linked to the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor and Activates Virus Entry / A. Shulla, T. Heald Sargent, G. Subramanya [et. al.] // Journal of Virology. – 2011. – Vol. 85, №2. – P. 873-882.
167. Trends in obesity and severe obesity prevalence in US youth and adults by sex and age. 2007–2008 to 2015–2016 / C.M. Hales, C.D. Fryar, M.D. Carroll [et. al.] // J. Am. Med. Assoc. – 2018. - Vol. 319, №16. – P. 1723.
168. Two-tube multiplex real-time reverse transcription PCR to detect six human coronaviruses / P. Niu, J. Shen, N. Zhu [et. al.] // Virologica Sinica. – 2016. – Vol. 31. – P. 85–88.
169. Wan, Y. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS / Y. Wan, J. Shang, R. Graham // J Virology. – 2020. – Vol. 94, №7. – P. e00127-20.
170. Wang, X. The putative mechanism of lymphopenia in COVID-19 patients / X. Wang, Z. Liu, L. Lu // Journal of Molecular Cell Biology. – 2022. – Vol. 14, №5. – P. mjac034.

171. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Текст: электронный. – 2020.
172. World Health Organization. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Geneva: WHO. URL: <https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/>. - Текст: электронный. – 2020.
173. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected. URL: [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125). Текст: электронный. – 2020.
174. World Health Organization. 12th conference of HEPA Europe: «Implementing health-enhancing physical activity research: from science to policy and practice», Belgium. – 2021.
175. Wu, Z. 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 / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. - 2020. - Vol. 323, №13. - P.1239-1242.
176. Yang, J.K. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / J.K. Yang, S.S. Lin, X.J. Ji // Acta Diabetol. – 2010. – Vol. 47, №3. – P. 193.
177. Yang, J.K. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS / J.K. Yang, Y. Feng, M.Y. Yuan // PubMed. - 2006. – Vol. 23, №6. – P. 623.
178. Yueying, Pan. Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan / Pan Yueying // China European Radiology. – 2020. – Vol. 30, №6. – P. 3306-3309.
179. Zhonghua, Liu. Epidemiology Working Group for Ncip Epidemic Response CCfDC, Prevention / Liu Zhonghua, Xing Bing, Xue Za Zhi. // The epidemiological characteristics

of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. - 2020. - Vol. 41, №2. – P. 145-151.