

ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Ильина Н.А.¹, Слепцова С.С.¹, Дьячковская П.С.¹, Слепцов С.С.²

¹ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Медицинский институт, Якутск, e-mail: mi@s-vvfu.ru;

²ФГБНУ «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ) COVID-19 остается главной темой и проблемой современной медицины, связанной с необходимостью быстрой диагностики и оказанием медицинской помощи таким больным. В настоящее время определены отдельные патогенетические механизмы развития инфекции COVID-19, однако продолжают интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, а также разработка новых средств профилактики и лечения COVID-19. Безусловно, важным представляется определение предикторов тяжелого течения заболевания, что необходимо для разработки индивидуализированных подходов в ведении пациентов с COVID-19 в условиях Севера. Актуальность проблемы усугубляется также экстремальными климатическими условиями, в которых проживает население северо-востока России. Также показано, что наличие у пациента диабета, сердечно-сосудистой патологии повышает риск развития тяжелой формы COVID-19. Цель исследования: выявить и оценить предикторы тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у госпитализированных пациентов в Республике Саха (Якутия). В исследование включены 150 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной пневмонией. Оценивали наличие факторов риска, выраженность и варианты соматической патологии. Выявленные в ходе анализа данные позволяют считать наиболее весомыми предикторами тяжелого течения COVID-19 наличие сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, ожирения и пожилой возраст.

Ключевые слова: COVID-19, вирусная пневмония, anosmia, сахарный диабет, ожирение, «цитокиновый шторм», Якутия.

PREDICTORS OF THE SEVERITY OF THE COURSE OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Ilina N.A.¹, Sleptsova S.S.¹, Diachkovskaia P.S.¹, Sleptsov S.S.²

¹North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosova, Medical Institute, Yakutsk e-mail: mi@s-vvfu.ru;

²Yakut Scientific Center of complex medical problems, Yakutsk

The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 remains the main topic and problem of modern medicine, associated with the need for rapid diagnosis and medical care for such patients. Currently, individual pathogenetic mechanisms for the development of COVID-19 infection have been identified, however, an intensive study of the clinical and epidemiological features of the disease continues, as well as the development of new means for its prevention and treatment of COVID-19 infection. Of course, it is important to determine the predictors of a severe course of the disease, which is necessary for the development of individualized approaches to the management of patients with COVID-19 in the North. The climatic and geographical features of the region cause a severe course of infectious diseases against the background of immunodeficiency conditions associated with unfavorable environmental conditions. It has also been shown that the presence of diabetes, cardiovascular diseases in a patient increases the risk of developing both a severe form of COVID-19. To identify and assess predictors of the severity of the course of a new coronavirus infection (COVID-19) in hospitalized patients in the Republic of Sakha (Yakutia). The study included 150 patients with a new coronavirus infection COVID-19 complicated by pneumonia. The presence of risk factors, severity and variants of somatic pathology were assessed. The data revealed during the analysis allow us to consider the presence of cardiovascular pathology, diabetes mellitus, obesity and old age as the most significant predictors of the course of COVID-19.

Keywords: COVID-19, viral pneumonia, anosmia, diabetes mellitus, obesity, «cytokine storm», Yakutia.

31 декабря 2019 г. Китай предупредил ВОЗ о нескольких случаях пневмоний, связанных с неизвестным вирусом в городе Ухане провинции Хубэй. 7 января 2020 г. было

подтверждено появление нового типа коронавируса, а в марте 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [1, 2].

COVID-19 – «молодое заболевание», что определяет важность изучения влияния хронической коморбидной патологии на риск инфицирования SARS-CoV-2, тяжесть течения и вероятность развития неблагоприятного исхода заболевания. Накопленные данные выделяют несколько групп риска тяжелого течения COVID-19 [3, 4]. Это, в первую очередь, касается пациентов с наличием сопутствующей хронической патологии – диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения [5]. Среди возможных факторов тяжелого течения рассматриваются вирус-индуцированное влияние, системное воспаление («цитокиновый шторм»), гипоксия, гиповолемия, гипотония при шоке, лекарственная гепатотоксичность и другие факторы [6, 7, 8].

Первый случай заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на территории Российской Федерации был зарегистрирован 31 января 2020 г. [5]. В Республике Саха (Якутия) первый пациент с COVID-19 зарегистрирован 17 марта 2020 г. По официальным данным, на 24 февраля 2022 г. общее число выявленных случаев заболевания в Республике достигло 153 500 человек, умерли 1966, летальность составила 1,3%.

Цель работы: выявить и оценить предикторы тяжести течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у госпитализированных пациентов в Республике Саха (Якутия).

Материал и методы исследования. Изучены и проанализированы медицинские карты 150 больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар ГБУ РС (Я) «Якутская республиканская клиническая больница» в период с марта 2020 г. по январь 2021 г. и не нуждавшихся при поступлении в реанимационном обеспечении. Мужчин – 79 человек (52,6%), женщин – 71 человек (47,4%), возраст больных колебался от 22 до 88 лет, средний возраст – $52,4 \pm 2,1$ года. При установлении диагноза учитывались эпидемиологические, клинические, лабораторные и специфические серологические и вирусологические методы исследований, а также данные инструментального осмотра. Диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 100% случаев был подтвержден наличием в ПЦР РНК-SARS-CoV-2.

По тяжести состояния обследуемых распределили на 2 группы: со среднетяжелым течением заболевания (99 человек, или 66%) и с тяжелым течением (51 человек, или 34%).

Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 23. Данные представлены в виде абсолютных значений (частота в процентах), среднего (\pm стандартное отклонение) в зависимости от типа распределения данных. Анализ различий между группами проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни, также вычисляли

медиану, 25-й и 75-й квартили. Статистически значимым считали различие между группами при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

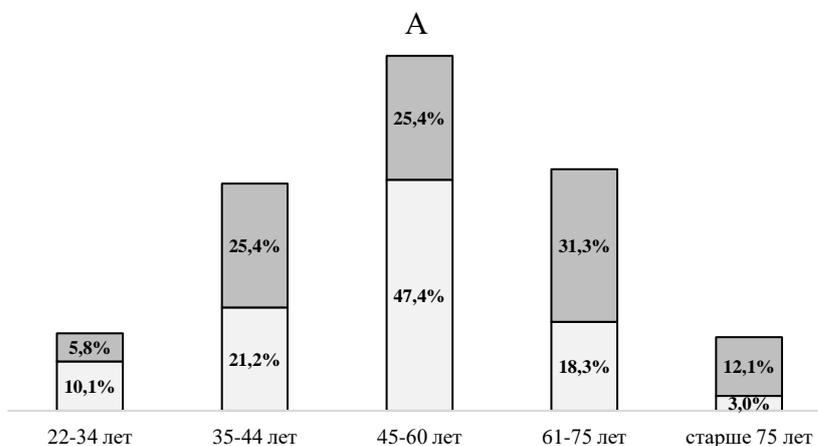
По возрастным группам преобладали лица среднего возраста – от 45 до 60 лет (39,3%), пациентов от 35 до 44 лет было 24,6%, от 61 до 75 лет – 21,3%. 77,6% обследуемых (124 человека) составили лица коренной национальности.

При анализе вероятных путей инфицирования коронавирусом 36% пациентов не смогли их выделить, 30% больных указали на контакт с заболевшим COVID-19 на работе, 30% имели семейный контакт. Среди заболевших 4% посещали медицинские учреждения.

На рисунке 1А представлено распределение больных по возрасту и степени поражения легких в зависимости от тяжести состояния. Так, наибольшее число больных (47,4%) со среднетяжелым течением составили лица от 45 до 60 лет, с тяжелой формой болезни наибольшей была группа лиц в возрасте от 61 до 75 лет (31,3%), лиц старше 75 лет было 12,1%.

У всех пациентов была диагностирована вирусная пневмония, при этом с пневмонией КТ-1 были 30 пациентов (20%), с КТ-2 – 80 (53,3%), КТ-3 – 23 (15,3%) и КТ-4 – 17 (11,4%). Рисунок 1Б наглядно демонстрирует связь тяжести течения инфекционного процесса со степенью вовлеченности в патологический процесс легких. Картина пневмонии КТ-1 и КТ-2 наблюдалась при средней степени тяжести болезни, лишь 21,5% больных с КТ-2 имели тяжелое течение COVID-19.

Как известно, критериями среднетяжелого течения НКВИ являются повышение температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$, одышка $>22/\text{мин}$, в том числе при физических нагрузках, изменения при КТ 1-2, $93\% < \text{SpO}_2 < 95\%$ и уровень СРБ сыворотки крови $>10 \text{ мг/л}$. О нарастании тяжести состояния свидетельствуют одышка $>30/\text{мин}$, сатурация $\text{SpO}_2 \leq 93\%$, снижение уровня сознания, нестабильная гемодинамика, КТ 3–4, уровень лактата артериальной крови $>2 \text{ ммоль/л}$, qSOFA >2 баллов [5].



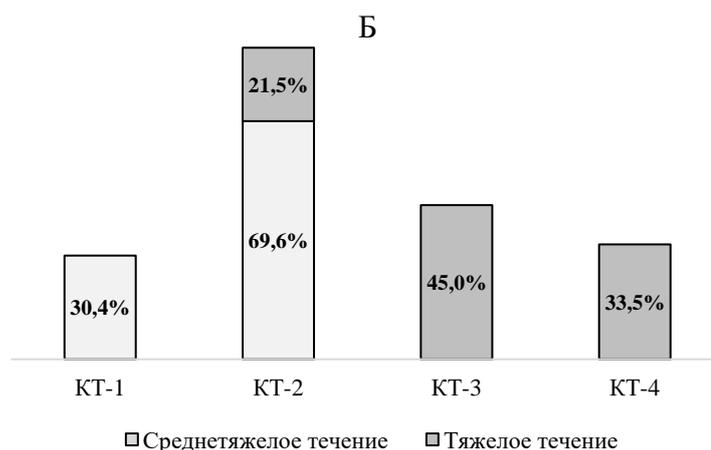


Рис. 1. Распределение больных COVID-19 по возрасту (А) и степени поражения легких (Б) в зависимости от тяжести состояния

При тяжелом течении 90,1% больных жаловались на повышение температуры тела до 37,0°C и выше, 54,9% пациентов отмечали аносмию; астенический синдром (общая слабость, вялость, утомляемость) был у 98% пациентов, кашель – у 84,3% (табл. 1). 94,1% больных предъявляли жалобу на одышку, 76,4% указывали на тяжесть в грудной клетке. При среднетяжелом течении 95,9% больных отмечали астенический синдром, 78,7% – кашель и 77,7% – повышение температуры тела до 37,0°C и выше, у 14,7% человек наблюдался жидкий стул. Кроме того, более чем половина госпитализированных как в группе с тяжелым, так и со среднетяжелым течением заболевания предъявляла жалобы на головную боль и потерю обоняния. Уровень сатурации SpO₂ при среднетяжелом течении в обследуемой группе пациентов составил 97,3%, при тяжелом течении – 92,6%, среди умерших этот показатель был значительно ниже и равнялся 89% (p<0,05).

Таблица 1

Клинические симптомы новой коронавирусной инфекции COVID-19

в зависимости от степени тяжести

| Общая слабость | | | | Кашель | | | | Температура тела выше 37°C | | | | Одышка | | | |
|----------------|------|-----|------|---------|------|-----|------|----------------------------|------|-----|------|--------|------|-----|------|
| А | | Б | | А | | Б | | А | | Б | | А | | Б | |
| Чел | ове | Чел | ове | Чел | ове | Чел | ове | Чел | ове | Чел | ове | Чел | ове | Чел | ове |
| к | % | к | % | к | % | к | % | к | % | к | % | к | % | к | % |
| 95 | 95,9 | 50 | 98 | 78 | 78,7 | 43 | 84,3 | 77 | 77,7 | 46 | 90,1 | 63 | 63,6 | 48 | 94,1 |
| Головные боли | | | | Аносмия | | | | Тяжесть в грудной клетке | | | | Диарея | | | |
| 58 | 58,5 | 27 | 52,9 | 46 | 46,4 | 28 | 54,9 | 38 | 38,3 | 39 | 76,4 | 23 | 23,2 | 8 | 15,6 |

В таблице 2 представлены общие анамнестические данные госпитализированных больных. Средний возраст больных при среднетяжелом течении составил $50,1 \pm 13,9$ года, а при тяжелом – $55,1 \pm 16,8$ года ($p=0,0046$). Тяжелое и среднетяжелое течение болезни у мужчин и женщин встречалось примерно с одинаковой частотой. Индекс массы тела являлся одним из наиболее значимых предикторов тяжелого течения новой коронавирусной инфекции среди госпитализированных пациентов ($p=0,1506$), при этом средний индекс массы тела при тяжелом течении составил $30,3 \text{ кг/м}^2$. Многие больные имели сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа и т.д. При тяжелом течении наибольшую часть больных составляли пациенты с сердечно-сосудистой патологией (ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией) в 56,8% случаев ($p=0,0003$) и лица с сахарным диабетом 2-го типа – в 25,5% случаев ($p=0,52209$). Также 21 человек из наблюдаемой группы ($n=150$) имели различные заболевания печени: 11,1% при среднетяжелой форме и 19,6% – при тяжелых формах болезни ($p=0,14730$).

Таблица 2

Основные факторы риска развития тяжелых форм течения новой коронавирусной инфекции COVID-19

| Факторы | Среднетяжелое течение | Тяжелое течение | p |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------|---------------|
| Возраст, лет | $50,1 \pm 13,9$ | $55,1 \pm 16,8$ | <i>0,0046</i> |
| Мужчины, n (%) | 49 (49%) | 30 (58,8%) | <i>0,1814</i> |
| Женщины, n (%) | 50 (50%) | 21 (41,2%) | <i>0,3041</i> |
| Индекс массы тела, кг/м^2 | $29,3 \pm 3,7$ | $30,3 \pm 4,4$ | <i>0,1506</i> |
| СД 2-го типа, n (%) | 21 (21,2%) | 12 (25,5%) | <i>0,5220</i> |
| Сердечно-сосудистая патология, n (%) | 28 (28,2%) | 29 (56,8%) | <i>0,0003</i> |
| Заболевание печени, n (%) | 11 (11,1%) | 10 (19,6%) | <i>0,1473</i> |

Имеющиеся в литературе сведения о влиянии курения на заболеваемость и тяжесть протекания COVID-19 неоднозначны. Например, при анализе данных 140 пациентов больницы Уханьского университета с подтвержденным результатом вирусной инфекции SARS-CoV-2 курящие и пациенты с ХОБЛ составили всего 1,4% [9]. Схожие данные получены и в Италии [10]. Но ряд авторов считают курение одним из факторов риска при COVID-19 [11, 12]. Таким образом, признавая очевидность того, что курение нельзя считать защитой от коронавируса, вопрос изучения влияния и роли никотина при COVID-19 остается актуальным [13]. По нашим данным, в группе больных со среднетяжелым течением болезни доля курящих составила 9,1%, при тяжелом – 1,9%. Стаж курения у всех пациентов был более 5 лет.

Клиническая характеристика пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающей в тяжелой форме, представлена, по нашим данным, следующими факторами. Это люди пожилого возраста с избыточной массой тела и патологиями сердечно-сосудистой системы и диабетом, что подтверждается многими исследованиями [3, 5, 14]. Большинство исследователей указывают на пагубное влияние ожирения на течение и прогноз НКВИ COVID-19. Наши данные подтвердили наличие ожирения у большинства больных с тяжелой формой болезни (54%), что позволяет считать этот фактор предиктором тяжелого течения.

При тяжелом течении новой коронавирусной инфекции COVID-19 в лабораторных показателях обращают на себя внимание признаки выраженной системной воспалительной реакции. Это значительное повышение С-реактивного белка ($p=0,00000$) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) ($p=0,00000$) на фоне значимого лейкоцитоза ($p=0,000014$), также отмечался высокий уровень ферритина ($p=0,00000$). При среднетяжелом течении отмечалось значительное повышение уровня ферритина и С-реактивного белка (табл. 3).

Таблица 3

Основные лабораторные показатели при новой коронавирусной инфекции COVID-19 в зависимости от степени тяжести (n=150)

| Показатели | Среднетяжелое течение (n=99)** | Тяжелое течение (n=51)** | Референсные значения | p^* |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------|----------------------|----------|
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | 6,1 (4,5–10,1) | 10,4 (7,2–16,6) | 4–10 | 0,000014 |
| Лимфоциты, $\times 10^9$ /л | 1,2 (1,0–1,9) | 1,1 (0,7–1,8) | 0,80–4,0 | 0,046606 |
| СРБ, мг/л | 24,8 (8,3–50,5) | 98,5 (56,3–147,3) | 0–5,0 | 0,000000 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,6 (5,0–7,2) | 7,4 (5,6–11,1) | 4,10–5,80 | 0,000756 |
| АЛТ, Ед/л | 39,4 (23,3–75,6) | 53,4 (26,2–91,8) | до 31 | 0,204929 |
| АСТ, Ед/л | 29,5 (21,7–48,0) | 40,9 (25,7–70,1) | 0–32 | 0,025493 |
| ИЛ-6, пг/мл | 6,9 (2,8–15,3) | 42,8 (7,9–816) | до 10,0 | 0,000000 |
| Ферритин, нг/мл | 460 (255,8–783,5) | 1104 (628–1453) | 10–120 | 0,000000 |

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ИЛ-6 – интерлейкин-6;

* – критерий Манна–Уитни;

** – медиана и квартили (25-й и 75-й).

На основании выявленных достоверных различий по ряду факторов были рассчитаны их значимости и предиктивная способность в определении риска развития неблагоприятного исхода заболевания: возраст ($p=0,0046$), уровни лейкоцитов ($p=0,000014$), С-реактивного белка ($p=0,00000$), интерлейкина-6 ($p=0,00000$) и ферритина ($p=0,00000$).

Все пациенты получали терапию согласно версии «Временных методических рекомендаций по лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 Минздрава РФ (версия 8)». Это прием противовирусных препаратов: у 80% больных фавипиравир, в 16% случаев гидроксихлорохин и у 4% калидавир. Глюкокортикостероидная терапия была назначена 126 пациентам, генно-инженерные биологические препараты (олокизумаб, левелимаб, тоциллизумаб) – 55 больным с целью упреждения или купирования «цитокинового шторма».

Иммуноферментный анализ на антитела к SARS-CoV-2 проведен 79 больным со среднетяжелой и тяжелой формой заболевания. У всех обследованных были сформированы антитела к новой коронавирусной инфекции COVID-19 классов М и G.

Пациенты со среднетяжелой формой заболевания на фоне лечения с отрицательным результатом ПЦР РНК на вирус SARS-CoV-2 были выписаны с выздоровлением в среднем на 12-й день с момента поступления. Среди тяжелых больных выписаны 13 (25,6%) человек, 18 (35,2%) пациентов переведены в пульмонологическое отделение и 20 человек (39,2%) умерли. Основной причиной смерти явился острый респираторный дистресс-синдром (100%). В лабораторных анализах среди этой группы лиц наблюдалось повышение уровня С-реактивного белка и интерлейкина-6. Летальность в общей группе составила 13,3%. Среди умерших больных 68% имели сердечно-сосудистые заболевания, 43% – сахарный диабет, средний возраст умерших составил $69,1 \pm 2,1$ года ($p=0,0046$).

Заключение. Выявленные в ходе анализа данные позволяют считать наиболее весомыми предикторами тяжелого течения у лиц с новой коронавирусной инфекцией возраст – частота тяжелых форм болезни у лиц старше $55,1 \pm 16,8$ года составила 31,3%. Значимым фактором для развития тяжелых форм болезни является наличие сердечно-сосудистой патологии ($p=0,0003$).

Лейкоцитоз более $14,09 \pm 12,1 \times 10^9$ /л, высокий уровень ИЛ-6, С-реактивного белка и гипергликемия являются на ранней стадии заболевания прогностически неблагоприятными факторами, что требует ежедневного мониторинга показателей в критические периоды заболевания.

Список литературы

1. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang L., Cao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020. Vol. 395 (10223). P. 497-506.

2. Guan W., Liang W., Zhao Y., Liang H., Chen Z., Li Y., Liu X., Chen R., Tang C., Wang T., Ou C. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020. Vol. 55. P. 2000547.
3. Wang X., Fang X., Cai Z., Wu X., Gao X., Min J., Wang F. 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. *Research (Wash D C).* 2020 P. 2402961.
4. Cinti S., Mitchell G., Barbatelli G., Murano I., Ceresi E., Faloia E., Wang S., Fortier M., Greenberg A.S., Obin M.S. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. 2016. Vol. 46. P. 2347-2355.
5. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 12 (от 21.09.2021).
6. Puntmann V., Carerj L., Wieters I., Fahim M., Arendt C., Hoffmann J., Shchendrygina A., Escher F. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5 (11). P. 1265.
7. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени // Архивъ внутренней медицины. 2020. Т. 10. № 3. С. 5-8.
8. Liu H., Liu F., Li J. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: focus on pregnant women and children. *J. Infect.* 2020. Vol. 80 (5). P. e7-e13.
9. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020. Vol. 75 (7). P. 1730-1741. DOI: 10.1111/all.14238.
10. Rossato M., Russo L., Mazzocut S. et al. Current smoking is not associated with COVID-19. *Eur Respir J.* 2020. Vol. 55 (6). P. 2001290. DOI: 10.1183/13993003.01290-2020.
11. Кузнецов И., Аульченко Ю. Оценка влияния на тяжесть течения COVID-19 // Информационные технологии и системы 2020 (ИТИС 2020): сб. тр. 44-й междисциплинарной конференции ИППИ РАН (Москва, 10-22 октября 2020 г.). М.: Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН. 2020. С. 344-347.
12. Иванов М.А., Агурбаш А.Н., Панасюк Э.И. Курение как фактор риска более тяжелого течения COVID-19 // Профилактическая медицина-2020: сб. науч тр. Всероссийской НПК с международным участием. СПб, 2020. С. 158-163.
13. Ищенко О.В. Хроническая обструктивная болезнь легких и курение при COVID-19 // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2021. № 1. С. 39-47. DOI: 10.14427/jipai.2021.1.39.
14. Беляков Н.А., Боева Е.В., Ястребова Е.Б. Коронавирусная инфекция (COVID-19), природа вируса, патогенез, клинические проявления // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т. 1. № 1. С. 4-20.