

О. П. Селицкая

ПРОГНОЗ ПРИ COVID-19

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Актуальность. Существует важность выявления и уточнения роли, клинических и лабораторных показателей в оценке неблагоприятного прогноза COVID-19, позволяющая выявить пациентов из группы риска на ранней стадии патологического процесса.

Целью данной работы явилось выявление клинических и лабораторных предикторов, влияющих на ухудшение прогноза и летальность при COVID-19.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска, в котором участвовало 240 пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Результаты. По результатам исследования в группе умерших преобладали лица более старшей возрастной группы, средний показатель коморбидности патологий в группе выживших составил 2 патологии (max 7, min 0), в группе умерших – 2 патологии (max 10, min 0, Me 3), что имело статистически достоверную разницу на уровне $p = 0,00006$. Среди осложнений чаще всего регистрировали ДН 1–3 степени (у 84,87 % выживших пациентов и 71,9 % у умерших пациентов), отек легких (у 2,52 и 12,4 % пациентов соответственно), СПОН (у 5,88 и 19,83 % пациентов соответственно). Снижение SpO₂ менее 93 % существенно снижало шансы на выздоровление (ОШ 0,422; 95 % ДИ 0,138–0,637). Повышение уровня СРБ > 5 мг/л имело значимую сопряженность с неблагоприятным исходом COVID-19 (ОШ 2,721; 95 % ДИ 1,342–6,657).

Заключение: факторами, влияющими на прогноз при COVID-19, оказались более старший возраст, десатурация менее 93 % ($\chi^2 = 245,211$; $p < 0,0001$), высокий процент коморбидности $p = 0,00006$ ($p < 0,05$), лейкоцитоз ($\chi^2 = 18,36$; $p < 0,001$), повышение уровня С-реактивного белка ($\chi^2 = 132,455$; $p < 0,001$), прокальцитонина, ИЛ-6, D-димеры ($\chi^2 = 161,122$; $p < 0,001$).

Ключевые слова: COVID-19, коморбидность, лимфоцитопения, десатурация, ИЛ-6.

О. P. Sialitskaya

PROGNOSIS IN COVID-19

Background. Identification and clarification of the role of clinical and laboratory indicators in assessing the unfavorable prognosis of COVID-19 is important, allowing to identify patients at risk at an early stage of the pathological process.

The purpose of this work was to identify clinical and laboratory predictors that influence worsening prognosis and mortality in COVID-19.

Materials and methods. The study was conducted at the 5th City Clinical Hospital in Minsk, which involved 240 patients with severe COVID-19.

Results. According to the results of the study, in the group of the deceased persons of older age group prevailed, the average index of comorbidity of pathologies in the group of the survivors was 2 pathologies (max 7, min 0), in the group of the deceased – 2 pathologies (max 10, min 0, Me 3), which had statistically significant difference at the level of $p = 0.00006$. Among complications, the most frequently recorded were DN 1–3 degree (in 84.87 % of surviving patients and 71.9 % of deceased patients), pulmonary edema (in 2.52 and 12.4 % of patients, respectively), SPON (in 5.88 and 19.83 % of patients,

respectively). A decrease in SrO_2 less than 93 % significantly reduced the chances of recovery (OR 0.422; 95 % CI 0.138–0.637). An elevated CRP level > 5 mg/L had a significant association with unfavorable COVID-19 outcome (OR 2.721; 95 % CI 1.342–6.657).

Conclusion: factors affecting prognosis in COVID-19 turned out to be older age, desaturation less than 93 % ($\chi^2 = 245.211$; $p < 0.0001$), high percentage of comorbidity $p = 0.00006$ ($p < 0.05$), leukocytosis ($\chi^2 = 18.36$; $p < 0.001$), increased levels of C-reactive protein ($\chi^2 = 132.455$; $p < 0.001$), procalcitonin, IL-6, D-dimers ($\chi^2 = 161.122$; $p < 0.001$).

Key words: COVID-19, comorbidity, lymphocytopenia, desaturation, IL-6.

Клинически у 80 % пациентов COVID-19 протекает бессимптомно или малосимптомно без осложнений (лихорадка, сухой кашель, утомляемость, без пневмонии или с легкой формой), 15 % пациентов госпитализируют с умеренными симптомами и необходимостью в проведении кислородной терапии (учащенное дыхание, десатурация, признаки респираторного дистресса) [5], тогда как у 5 % пациентов развивается острый респираторный дистресс синдром (ОРДС), септический шок и полиорганная дисфункция, появляются показания к проведению интенсивной терапии [1, 8].

В литературе указывается на существование возможных прогностических факторов для худшего клинического развития заболевания в группе пациентов, нуждающихся в госпитализации, что указывает на более высокий риск развития ОРДС и/или смерти, включая такие предикторы, как возраст, артериальная гипертензия, лимфопения и т. д. [2]. Раннее выявление пациентов высокого риска позволяет обеспечить квалифицированную медицинскую помощь от многопрофильной команды, осуществить мониторинг, предотвратить и контролировать возможные осложнения (таких как ОРДС, органные дисфункции и необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ)) [4, 6, 7], а также приведет к более раннему применению терапевтических средств, направленных на ликвидацию причин осложненного течения заболевания [3].

Цель исследования. Выявить клинические и лабораторные предикторы, влияющие на ухудшение прогноза и внутрибольничную летальность при COVID-19.

Методы исследования. Проведен ретроспективный статистический анализ клинических и лабораторных показателей – вероятных предикторов осложненного течения и летальности – у 240 пациентов, поступивших на лечение в отделение анестезиологии и реанимации. В зависимости от исхода (выздоровел/

умер) пациенты были разделены на 2 группы: группу выздоровевших ($n = 119$) и группу умерших ($n = 121$).

Статистическую обработку проводили с помощью Microsoft Excel 2016 и Statistica 10.0. Проводили оценку нормальности распределения рядов, расчет критерия χ^2 Пирсона и отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Результат считался статистически значимым при $p < 0,05$.

Медианный возраст пациентов в группе выздоровевших составил 58 лет (max 85, min 32), в группе умерших – 65 лет (max 89, min 35) ($p = 0,001$ для межгрупповой разницы). Соотношение женщин и мужчин в группе выздоровевших составило 1,02 к 1 – 60 (53 %) женщин и 59 (46,7) пациентов мужского пола соответственно; в группе умерших соотношение женщин и мужчин составило 1,3 к 1 – 69 (53 %) женщин и 52 (46,7) мужчин соответственно, без статистически значимой разницы между группами ($p = 0,439$, $p > 0,05$).

Шансы выздоровления у пациентов разного пола имели равное соотношение (ОШ 0,766; 95 % ДИ 0,461–1,275), сопряженность исхода с мужским/женским полом пациентов была статистически не значимой, в равной степени умирали как мужчины, так и женщины.

Была установлена сопряженность исхода заболевания с возрастом пациента. Так, если среди пациентов молодого и среднего возраста (18–45 лет) количество умерших составляло 2,48 %, то наибольшую долю умерших наблюдали среди пожилых пациентов (54,55 %) и пациентов старческого возраста (25,62 %) (рисунок 1).

Шансы излечения были достоверно выше у пациентов более молодого возраста (ОШ 1,213; 95 % ДИ 1,021–1,458).

Индекс массы тела (ИМТ) не имел сопряженности с исходом заболевания. Медианный показатель ИМТ в группе выздоровевших составил 33,1 кг/м² (max 51,1, min 17,1), в группе

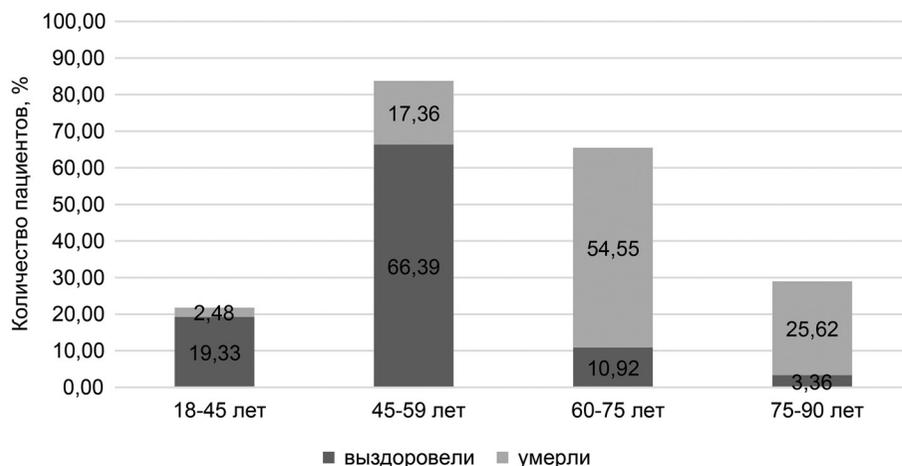


Рисунок 1. Возраст пациентов с COVID-19 ($n = 240$) с различными исходами болезни ($\chi^2 = 21,7$; $p < 0,001$)

с летальным исходом – 33 кг/м^2 (max 48,8, min 23,92). Статистически значимых различий по ИМТ между выздоровевшими и умершими установлено не было ($p = 0,523$, $p > 0,05$) Шансы излечения были равны среди пациентов в независимости от показателя ИМТ (ОШ 0,823; 95 % ДИ 0,542–1,167).

В анамнезе у большинства пациентов обеих групп отмечено наличие большого числа хронических заболеваний, усугубляющих течение COVID-19. Среди группы умерших пациентов в большей степени в сравнении с выздоровевшими пациентами были распространены ИБС ($p = 0,03$, $p < 0,05$), ХСН ($p = 0,04$, $p < 0,05$), хронический панкреатит ($p = 0,0001$, $p < 0,05$), СД 2 типа ($p = 0,04$, $p < 0,05$). Медианный показатель коморбидности (мультиморбидности) патологий в группе выживших составил 2 патологии (max 7, min 0), в группе умерших – 3 патологии (max 10, min 0), что имело статистически достоверную разницу на уровне $p = 0,00006$ ($p < 0,05$) и имело сопряженность с летальным исходом ($\chi^2 = 45,432$; $p < 0,001$ при ОШ 1,422; 95 % ДИ 1,121–1,634).

Сроки от начала заболевания до обращения пациентов за медицинской помощью не имели статистически значимого отличия между анализируемыми группами ($p = 0,628$, $p > 0,05$) и не оказывали влияние на шансы излечения (ОШ 0,625; 95 % ДИ 0,347–1,265).

Статистический анализ влияния клинических и лабораторных показателей на прогноз исхода заболевания у пациентов с COVID-19 показал отсутствие влияния состояния пациента по Шкале Комы Глазго и показатели артериального давления (АД) при поступлении на исход заболевания. Так, медианный показа-

тель по Шкале Комы Глазго среди пациентов в группе выздоровевших составлял 15 баллов (max 15, min 10), в группе с летальным исходом – 15 баллов (max 15, min 3) ($p = 0,361$, $p > 0,05$) и не оказывал влияние на шансы излечения (ОШ 0,754; 95 % ДИ 0,432–1,174). Медианный показатель АД в группе выздоровевших составил 130/80 мм рт. ст. (max 170/100, min 80/56), в группе с летальным исходом – 130/80 мм рт. ст. (max 175/105, min 90/56) ($p = 0,341$; ОШ 0,698; 95 % ДИ 0,387–1,213).

Показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД) и сатурации (SpO_2) при поступлении пациента в стационар имели статистически достоверные отличия между группами пациентов, оказывая влияние на итог заболевания. Так, медианный показатель ЧСС в группе выздоровевших составил 87 уд/мин (max 122, min 60), в группе умерших – 90 уд/мин (max 160, min 19) ($p = 0,008$) и оказывал влияние на шансы излечения (ОШ 0,433; 95 % ДИ 0,125–0,647). Средний показатель ЧД в группе выздоровевших составил 19 в мин (max 25, min 16), в группе умерших – 19 в мин (max 74, min 16) ($p = 0,04$; ОШ 0,536; 95 % ДИ 0,345–0,887). Средний показатель SpO_2 в группе выздоровевших был на уровне 93 % (max 99, min 72), в группе умерших – 91 % (max 97, min 67) ($p = 0,003$). Снижение SpO_2 менее 93 % (десатурация) существенно снижало шансы на выздоровление (ОШ 0,422; 95 % ДИ 0,138–0,637) и имело сильную сопряженность с летальным исходом ($\chi^2 = 245,211$; $p < 0,0001$).

Показатель температуры тела имел значимую степень сопряженности с исходом заболевания. Среди умерших пациентов в 4 раза

чаще регистрировали пиретическую температуру (выше 39 °С) ($\chi^2 = 17,124$; $p < 0,001$). Повышение температуры тела более 37 °С имело прогностическое значение и указывало на повышение шансов неблагоприятного исхода (ОШ 1,322; 95 % ДИ 1,105–1,487).

Большинство пациентов в независимости от исхода при поступлении в стационар предъявляли жалобы на слабость (83,19 % и 84,3 % соответственно), одышку (63,03 % и 65,29 % соответственно), кашель (63,87 % и 58,68 %), реже отмечали наличие тошноты и рвоты (8,4 % и 9,92 %), диареи (6,72 % и 9,09 %). Эти показатели не имели статистически достоверной разницы ($p > 0,05$) и не оказывали влияния на исход заболевания.

Среди осложнений чаще всего регистрировали ДН 1–3 степени (у 84,87 % выживших пациентов и 71,9 % у умерших пациентов), отек легких (у 2,52 и 12,4 % пациентов соответственно), СПОН (у 5,88 и 19,83 % пациентов соответственно). Эти показатели имели статистически достоверную разницу и оказывали влияние на исход заболевания. Так, ДН 3 степени (ОШ 1,324; 95 % ДИ 1,077–1,568), отек легких (ОШ 1,423; 95 % ДИ 1,163–1,677), СПОН (ОШ 1,323; 95 % ДИ 1,170–1,589) имели прогностическое значение и указывали на существенное повышение шансов неблагоприятного исхода.

Уровень лейкоцитов периферической крови при выявлении заболевания имел достоверную сопряженность с исходом ($\chi^2 = 18,36$; $p < 0,001$). Медианные значения концентрации лейкоцитов в крови у пациентов с COVID-19 группы выздоровевших составили $5,2 \cdot 10^9/\text{л}$ (37,41/2,6), у пациентов с COVID-19 группы умерших – $6,52 \cdot 10^9/\text{л}$ (26,65/2,32) без статистически значимых отличий. Тем не менее, среди умерших пациентов лейкоцитоз встречался более чем в 2 раза чаще, чем у выздоровевших, указывая на существенное повышение шансов неблагоприятного исхода (ОШ 0,544; 95 % ДИ 0,232–0,783).

Показатель концентрации эритроцитов, палочкоядерных нейтрофилов, гемоглобина, гематокрита, тромбоцитов и лимфоцитов имели статистически достоверную разницу между группами и влияли на исход заболевания. Для умерших пациентов в отличие от первой группы выживших пациентов характерными являлись лейкоцитоз, эритропения, более низкий уро-

вень гемоглобина, гематокрита, нейтрофилов, тромбоцитопении $< 170,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и лимфопении $< 18\%$, что вероятно, послужило усугублением состояния пациентов и последующим летальным исходом. Абсолютная лимфопения наблюдалась у большей доли пациентов с COVID-19, выраженное истощение лимфоцитов является кардинальным маркером повышенной тяжести заболевания и индикатором летального исхода. Важно отметить, что не только степень снижения количества лимфоцитов, но и сохранение низкого количества лимфоцитов на протяжении всего течения болезни были связаны с критическим состоянием и смертью. Установлена сопряженность количества тромбоцитов с исходом заболевания.

В отличие от выздоровевших, в группе умерших пациентов в динамике наблюдалось резкое отличие в показателях анализируемых биохимических маркеров, что было особенно выражено в те дни, когда были зарегистрированы летальные исходы в их большом количестве (на 15–30 сутки). Так, для умерших пациентов характерным являлось повышение концентрации АЛТ, АСТ, КФК, КФК-МВ, креатинина, мочевины, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), СРБ и ферритина при пониженных концентрациях общего белка и альбумина. При уровне ЛДГ менее 550 ЕД/л почти в 3 раза повышался шанс пациента выздороветь (ОШ 2,655; 95 % ДИ 1,765–4,645), тогда как значения ЛДГ более 1125 ЕД/л имели сопряженность с летальным исходом ($\chi^2 = 7,977$; $p < 0,01$).

Полученные данные исследования показали повышенные уровни ферритина в диапазоне, причем самые высокие тенденции наблюдали в тяжелых случаях и у умерших. В конечной точке уровень ферритина имели сопряженность с исходом ($\chi^2 = 5,654$; $p < 0,05$). Нормальные значения концентрации ферритина (8–143 мкг/л) сопровождалось повышением вероятности выздоровления более чем в 5 раз (ОШ 5,433; 95 % ДИ 1,344–6,476).

При этом в группе умерших пациентов отмечено динамическое существенное повышение скорости АЧТВ, МНО, уровня концентрации фибриногена, D-димера, уровня воспалительных цитокинов ПКТ, IL-6 и P-SEP. Так, постепенное увеличение D-димера в течение заболевания было особенно связано с ухудшением заболевания и смертностью ($\chi^2 = 161,122$; $p < 0,001$). Нормальное значение показателя

D-димера $\leq 0,25$ мкг/мл сопровождалось увеличением шансов выздоровления в 6 раз (ОШ 6,788; 95 % ДИ 1,433–8,975). Уровни фибриногена были в большей степени повышены либо понижены в более тяжелых случаях и у умерших в последствии пациентов с COVID-19.

Уровень ЛДГ, по результатам исследования, в большей степени повышался в тяжелых случаях COVID-19, когда происходит полиорганное поражение. Пациенты в критическом состоянии, а также летальные случаи COVID-19 имели значительно более высокие уровни ЛДГ. Повышение уровня СРБ >5 мг/л имело значимую сопряженность с неблагоприятным исходом COVID-19 (ОШ 2,721; 95 % ДИ 1,342–6,657). Среди умерших пациентов уровень СРБ на момент выявления заболевания находился на уровне более 40 мг/л в 100 % случаев, а среди выздоровевших – в 31,7 % случаев ($\chi^2 = 132,455$; $p < 0,001$).

Выводы

Таким образом, более старший возраст, десатурация менее 93 % ($\chi^2 = 245,211$; $p < 0,0001$), высокий процент коморбидности $p = 0,00006$ ($p < 0,05$), гипертермия более 39 °С ($\chi^2 = 17,124$; $p < 0,001$), ДН 3 степени, отек легких, СПОН, лейкоцитоз ($\chi^2 = 18,36$; $p < 0,001$), повышение уровня С-реактивного белка ($\chi^2 = 132,455$; $p < 0,001$), прокальцитонина, ИЛ-6, D-димеры ($\chi^2 = 161,122$; $p < 0,001$) лимфоцитопения и эритропения, пониженные показатели гемоглобина и гематокрита, развитие тромбоцитопении и нейтрофилия, гипоальбуминемия, являлись важными прогностическими маркерами в совокупности в несколько раз повышавшими вероятность летального исхода, усугубляя течение COVID-19. Эти потенциальные факторы риска могут помочь выявлять пациентов с плохим прогнозом на ранней стадии развития инфекционного процесса.

Литература

1. Биомаркеры тяжести течения COVID-19: сравнение собственных результатов с данными литературы / У. С. Пляскина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 27. – С. 6–14.
2. Особенности течения COVID-19 у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Обзорная статья / М. М. Искаков [и др.] // Фармация Казахстана. – 2022. – № 3. – С. 77–81.

3. Селицкая, О. П. Современные представления о клинической и лабораторной характеристике цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 и возможности его интенсивной терапии / О. П. Селицкая, М. Л. Дотченко, С. С. Грачев // Рецепт. – 2022. – Т. 25, № 6. – С. 821–834.

4. Analysis of factors affecting the prognosis of COVID-19 patients and viral shedding duration / J. Han [et al.] // Epidemiology and Infection. – 2020. – Vol. 148. – P. e125.

5. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054–1062.

6. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients / K. Liu [et al.] // The Journal of Infection. – 2020. – Vol. 80, № 6. – P. e14–e18.

7. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China / J. Zhang [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 767–772.

8. Weiss, P. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19 / P. Weiss, D. R. Murdoch // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1014–1015.

References

1. Biomarkery tjazhesti techenija COVID-19: sravnenie sobstvennyh rezul'tatov s dannymi literatury / U. S. Plyaskina [et al.] // Effective Pharmacotherapy. – 2023. – Т. 19, № 27. – С. 6–14.

2. Osobennosti techenija COVID-19 u pacientov s soputstvujushhimi zabojevanijami. Obzornaja stat'ja / M. M. Iskakov [et al.] // Pharmacy of Kazakhstan. – 2022. – № 3. – С. 77–81.

3. Selitskaya, O. P. Sovremennye predstavlenija o klinicheskoy i laboratornoj harakteristike citokinovogo shtorma u pacientov s COVID-19 i vozmozhnosti ego intensivnoj terapii / O. P. Selitskaya, M. L. Dotsenko, S. S. Grachev // Recipe. – 2022. – Т. 25, № 6. – С. 821–834.

4. Analysis of factors affecting the prognosis of COVID-19 patients and viral shedding duration / J. Han [et al.] // Epidemiology and Infection. – 2020. – Vol. 148. – P. e125.

5. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1054–1062.

6. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients / K. Liu [et al.] // The Journal of Infection. – 2020. – Vol. 80, № 6. – P. e14–e18.

7. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China / J. Zhang [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 767–772.

8. Weiss, P. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19 / P. Weiss, D. R. Murdoch // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1014–1015.

Поступила 10.04.2024 г.