

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ, ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЫЗВАННЫМИ COVID-19

ПРИЩЕПЕНКО В.А., ЮПАТОВ Г.И., ОКУЛИЧ В.К.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск,
Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2020. – Том 19, №3. – С. 69-78.

PROGNOSTICATION OF THE SEVERE DISEASE COURSE IN PATIENTS WITH VIRAL PNEUMONIA PRESUMABLY CAUSED BY COVID-19

PRYSHCHPENKA V.A., YUPATAU H.I., OKULICH V.K.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2020;19(3):69-78.

Резюме.

Цель работы – оценка вероятности тяжелого течения заболевания и потребности в кислородной поддержке у пациентов с вирусными пневмониями, предположительно вызванными вирусом COVID-19, при поступлении пациента в организацию здравоохранения для решения вопроса о перераспределении потоков пациентов в организациях здравоохранения.

Материал и методы. Было проведено динамическое наблюдение за 81 пациентом с легким и среднетяжелым течением вирусной пневмонии, а также 43 пациентами с тяжелым течением, потребовавшим кислородной поддержки и интенсивной терапии.

Результаты. У пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии выявлены относительная и абсолютная лимфопения, относительный и абсолютный нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня СОЭ, гипопроотеинемия, гипергликемия, повышение уровней АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы-МВ, ЛДГ, мочевины, креатинина, электролитные нарушения) по сравнению с пациентами с легким и среднетяжелым течением заболевания ($p < 0,05$). Возраст пациентов с тяжелым течением заболевания 45 лет и старше ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с двусторонним поражением легких чаще наблюдалось тяжелое течение заболевания ($p < 0,05$). На основании установленных данных была разработана шкала оценки вероятности течения вирусной пневмонии, которая позволяет спрогнозировать развитие тяжелого течения заболевания с необходимостью интенсивной терапии и продолжительной кислородной поддержки в виде инсуффляции кислорода через лицевую маску или ИВЛ в течение первых 6 суток от поступления в больницу (ог – 133,1, чувствительность – 92,11; специфичность – 91,25; $p < 0,0001$).

Заключение. Шкала оценки вероятности тяжелого течения заболевания позволит выявить тяжелых пациентов, перераспределять потоки пациентов между организациями здравоохранения, оценить необходимость свободных мест в «кислородных палатах» и/или отделении интенсивной терапии.

Ключевые слова: вирусная пневмония, COVID-19, прогноз, SARS-Covid, тяжелая пневмония.

Abstract:

Objectives. To assess the likelihood of a severe course of the disease and the need for oxygen support in patients with viral pneumonia, presumably caused by the COVID-19 virus, when a patient is admitted to a healthcare organization to solve the issue concerning the redistribution of patients movement in healthcare organizations.

Material and methods. Dynamic monitoring was conducted in 81 patients with mild to moderate viral pneumonia, as well as 43 patients with severe course requiring oxygen support and intensive care.

Results. In patients with severe viral pneumonia, relative and absolute lymphopenia, relative and absolute neutrophilia

with a shift of the leukocyte formula to the left, increased ESR, hypoproteinemia, hyperglycemia, increased levels of AST, ALT, creatine phosphokinase-MV, LDH, urea, creatinine, electrolyte disturbances were revealed compared to patients with mild to moderate disease course ($p < 0.05$). The age of patients with a severe course of the disease was 45 years and older ($p < 0.05$). In addition, patients with bilateral lung damage are more likely to have a severe course of the disease ($p < 0.05$). Based on the established data, a scale for assessing the likelihood of viral pneumonia was developed, which allows to predict the development of a severe course of the disease with the need for intensive therapy and continuous oxygen support in the form of oxygen insufflation through the face mask or a mechanical ventilation during the first 6 days from the admission to the hospital (or – 133.1, sensitivity – 92.11; specificity – 91.25; $p < 0.0001$). Conclusions. The scale for assessing the likelihood of a severe course of the disease will allow to reveal severely ill patients, to redistribute patients' flows between healthcare organizations, and to assess the necessity for vacant beds in the «oxygen chambers» and / or intensive care units.

Key words: viral pneumonia, COVID-19, prognosis, SARS-Covid, severe pneumonia.

Распространение инфекции COVID-19 в 2019-2020 гг. привела к резкому увеличению случаев тяжелых пневмоний и острого респираторного дистресс-синдрома во всем мире. Ежедневно возрастает количество подтвержденных случаев инфекции. Клиническая манифестация COVID-19 похожа на другие респираторные заболевания, такие как грипп и другие коронавирусные инфекции.

Ежедневно возрастающее число случаев заболевания создает большую нагрузку на систему здравоохранения. Не все организации здравоохранения имеют достаточное количество кислородных мест, палаты интенсивной терапии и достаточное количество оборудования для проведения механической вентиляции легких. Для перераспределения потоков пациентов на этапе госпитализации необходимо выявлять пациентов, которые в будущем потребуют кислородной поддержки. Это позволит выявлять и направлять для госпитализации пациентов, которые должны быть госпитализированы в больницы, имеющие достаточное количество мест в отделениях интенсивной терапии, а также снизить количество перемещений таких пациентов между разными организациями здравоохранения. В то же время, прогнозирование позволит выявить пациентов, которые не потребуют кислородной терапии, и, возможно, могут проходить лечение в амбулаторных условиях. Снижение нагрузки на больничные организации здравоохранения позволит освободить места для пациентов, которые действительно в них нуждаются [1].

Уже установлено, что наиболее часто тяжелое течение заболевания протекает у пациентов старше 65 лет с наличием сопутствующих заболеваний, таких как бронхиальная астма, хро-

нические заболевания почек, печени, сахарный диабет, ожирение. Также тяжелое заболевание наблюдается у пациентов с иммунокомпрометированных пациентов. Однако в клинической практике наблюдаются пациенты, у которых нет выраженной коморбидности, и при этом заболевание протекает тяжело. Такие пациенты нуждаются в кислородной поддержке и/или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1, 2].

Среди критериев тяжести течения COVID-19 установлены следующие факторы: пожилой возраст, артериальная гипертензия и высокий уровень лактатдегидрогеназы. [2]. Кроме того, у пациентов с COVID-19 наблюдается явление «цитокинового шторма», ведущего к быстрому развитию полиорганной недостаточности. У таких пациентов наблюдаются высокие уровни интерлейкина-10 [3]. РНК вируса методом ПЦР выявляется в среднем на 5-7 сутки с момента поступления пациента в больницу (7-8 сутки от клинической манифестации), что не дает подтвердить диагноз в краткие сроки с момента поступления [4].

Таким образом, использование результатов ПЦР-диагностики COVID-19, сложно выполнимых показателей, таких как интерлейкин-10, для прогнозирования течения заболевания не может быть использовано на ранних этапах. В связи с этим, для врачей-клиницистов становится актуальной задачей поиск простых, легко воспроизводимых маркеров тяжелого течения заболевания, которые можно использовать для быстрой оценки состояния пациента с пневмонией, независимо от этиологии заболевания.

Цель работы – оценка вероятности тяжелого течения заболевания и потребности в кислородной поддержке у пациентов с вирусными

пневмониями, предположительно вызванными вирусом COVID-19, при поступлении пациента в организацию здравоохранения для решения вопроса о перераспределении потоков пациентов в организациях здравоохранения.

Материал и методы

Витебск (Беларусь) начал борьбу с COVID-19 в марте-апреле 2020 года. В статье представлены результаты наблюдения за 124 пациентами с пневмониями вирусной этиологии, проходившими лечение в марте-мае 2020 в следующих больницах: Витебский областной клинический специализированный центр, Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Витебская областная клиническая больница.

В исследование вошли пациенты, имевшие типичные признаки вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (интерстициальная пневмония, «матовое стекло»), не имеющие других острых или обострения хронических заболеваний. Пациенты, вошедшие в исследование, были разделены на две группы: 1 – с лёгким и среднетяжелым течением заболевания, не требующие интенсивной терапии и постоянной кислородной поддержки (кислород-независимые); 2 – пациенты с тяжелым течением, требующие интенсивной терапии и постоянной кислородной поддержки через лицевую маску или ИВЛ (кислород-зависимые).

В первую группу вошёл 81 пациент, из них 35 мужчин, 46 женщин, средний возраст 52,4±13,7. COVID-19 методом ПЦР был подтвержден в 24 (29,6%) случаях.

В группу кислород-зависимых пациентов вошли лица, требующие постоянной оксигенотерапии в виде инсуффляции через лицевую маску или механическую вентиляцию лёгких и в то же время интенсивной терапии. В эту группу вошло 43 пациента, из них 22 мужчины, 21 женщина, средний возраст 60,7±12,1. COVID-19 методом ПЦР был подтвержден в 36 (83,7%) случаях.

Пациентам выполнялось клиническое и лабораторное обследование в соответствии с международными и национальными рекомендациями по диагностике и лечению COVID-19. Среди лабораторных критериев оценивались показатели гематологии, биохимического анализа крови, коагулограммы.

Результаты обрабатывались с помощью па-

кетов программ «Statistica» (Version 10, StatSoft Inc., США, лицензия №СТАФ999К347156W). Поскольку изучаемые показатели имели распределение, отличное от нормального (p для критерия Шапиро-Уилка и Лиллиефорса во всех перечисленных группах $<0,05$), использовались непараметрические методы статистики. Вычисляли медиану (Me), нижний 25-й (LQ) и верхний 75-й квартили (UQ). Данные представляли в виде: Me: LQ-UQ. Достоверность различий оценивалась с использованием критерия Манна-Уитни.

ROC-анализ производился при помощи программы MedCalc Version 11.6.1.0. При этом были определены точки отсечения, область под ROC-кривой (AUC), чувствительность (Se), специфичность (Sp) и отношение шансов (or) методов.

Для оценки эффективности шкалы прогнозирования выполнялся анализ Каплан-Майера.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов при поступлении

Результаты исследования показали, что средний возраст пациентов, потребовавших впоследствии интенсивной терапии и/или ИВЛ, выше, чем у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания, что подтверждается результатами и других исследователей. В нашем исследовании у пациентов старше 44 лет чаще наблюдалось тяжелое течение заболевания (or 18,75 (95% CI: 2,4-144,0); $p<0,05$). Хотя в некоторых исследованиях указывается, что мужской пол является предрасполагающим фактором к тяжелому течению COVID-19 [1, 2], в нашем исследовании различий по полу выявлено не было.

Двустороннее поражение легких по результатам рентгенографии или компьютерной томографии было выявлено у 43 (53,1%) пациентов 1 группы и 35 (81,4%) пациентов 2 группы (or – 3,3 (95% CI: 1,4-7,8); $p<0,05$). Однако наличие только лишь двухстороннего поражения легких, обладая чувствительностью 100% (95% CI: 91,6-100), не специфично (Sp – 0 (95%CI: 0-4,5)) для оценки тяжести состояния пациента.

Те пациенты, у которых результаты ПЦР исследования подтвердили инфекцию, вызванную COVID-19, нуждались в интенсивной терапии чаще, чем пациенты с типичными признаками вирусной пневмонии по результатам КТ, но не подтвержденной лабораторно (or – 12,2 (95% CI: 4,8-31,3); $p<0,001$). Вероятно, это обусловлено

большей вирусной нагрузкой в момент поступления, задержкой сроков госпитализации и, таким образом, пациент выделял достаточное количество вирусной РНК для определения методом ПЦР.

Среди показателей гематологии были выявлены статистически значимые различия двух групп в показателях гемоглобина, лейкоцитов, палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов, моноцитов и СОЭ (табл. 1, $p < 0,05$). Пациенты, имевшие относительный или абсолютный нейтрофилез выше 65% ($5,4 \cdot 10^9/\text{л}$) (огр – 8,0 (95% CI: 3,3-19,3)), относительное или абсолютное повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов

выше 4% ($0,35 \cdot 10^9/\text{л}$) (огр – 4,9 (95% CI: 2,2-10,9)), относительную или абсолютную лимфопению ниже 20,3% ($1,2 \cdot 10^9/\text{л}$) (огр – 16,4 (95% CI: 6,5-41,3) и повышение уровня СОЭ выше 29 (огр – 4,3 (95% CI: 1,9-9,6)) имели более высокую вероятность тяжелого течения пневмонии (табл. 2).

Среди показателей биохимического исследования выявлены статистически значимые различия показателей белка, глюкозы, АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы-МВ, ЛДГ, мочевины, креатинина, электролитов (табл. 1, $p < 0,05$). В группе кислород-зависимых пациентов выявлены следующие изменения, позволяющие сделать прогноз

Таблица 1 – Клинико-лабораторные данные пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа	
	1 Кислород-независимые пациенты	2 Кислород-зависимые пациенты
Общий анализ крови		
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,56: 4,22-4,84	4,4: 3,9-4,8
Гемоглобин, г/л *	138,0: 129,0-148,0	123,0: 102,0-140,0
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	213,0: 179,0-275,0	226,0: 180,0-263,0
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ *	5,88: 4,8-7,2	6,9: 4,9-9,7
Палочкоядерные нейтрофилы, % ($\times 10^9/\text{л}$) *	3,0: 1,0-5,0 (0,17:0,08-0,3)	6,0: 3,5-10,5 (0,38: 0,15-0,73)
Сегментоядерные нейтрофилы, % ($\times 10^9/\text{л}$) *	51,5: 44,0-59,0 (2,85:2,15-3,97)	69,5: 55,0-74,0 (3,69:(2,26-6,73)
Лимфоциты, % ($\times 10^9/\text{л}$) *	33,0: 26,0-40,0 (1,98: 1,43-2,35)	18,0: 9,0-25,0 (1,05:0,59-1,57)
Моноциты, % *	8,0: 5,0-10,0	5,5: 4,0-9,0
СОЭ, мм/ч *	17,0: 8,0-29,0	35,5: 17,0-47,5
Биохимический анализ крови		
Белок общий, г/л *	66,0: 63,0-72,0	62,0: 54,5-66,5
Глюкоза, ммоль/л *	5,2: 4,9-5,7	6,3: 5,8-7,8
Билирубин общий, мкмоль/л	11,6: 9,8-14,7	12,2: 9,7-16,7
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,9: 2,4-4,2	1,1: 0,3-6,4
Мочевина, ммоль/л *	4,3: 3,5-5,1	6,8: 5,2-9,4
Креатинин, мкмоль/мл *	0,088: 0,075-0,102	0,095: 0,08-0,15
АСТ, Е/л *	19,0: 14,0-29,0	46,0: 38,8-73,0
АЛТ, Е/л *	18,0: 12,0-32,0	40,0: 26,2-65,4
КФК, Е/л	103,0: 43,0-286,0	103,7: 33,0-287,0
КФК МВ, Е/л *	4,9: 2,0-9,5	38,0: 24,2-42,0
ЛДГ, Е/л *	234,0: 192,0-295,0	1240,5: 553,0-2012,0
Калий, ммоль/л *	4,7: 4,2-5,0	4,3: 4,0-4,6
Натрий, ммоль/л	141,0: 140,0-144,0	143,0: 138,0-147,0
Хлор, ммоль/л *	101,0: 99,0-144,0	105,0: 102,0-109,0
СРП, мг/л *	3,7: 1,3-14,1	59,5: 6,0-107,0
Ферритин, мкг/л *	43,3: 32,3-106,6	390,0: 116,0-433,0
Коагулограмма		
АЧТВ, сек	31,5: 28,0-37,0	32,5: 29,2-34,5
ПТИ	0,98: 0,96-1,03	1,0: 0,9-1,1
Фибриноген, г/л	5,4: 4,2-6,8	6,4: 5,1-9,8
Д-димер, нг/мл	305,0: 197,0-525,5	767,5: 311,0-1663,5

Примечание: * достоверность различий – $p < 0,05$.

тяжелого течения заболевания: гипопротейнемия ниже 62,2 г/л – ор – 10,3 (95% CI: 3,1-33,7), гипергликемия выше 5,7 ммоль/л – ор – 4,6 (95% CI: 2,0-10,5), повышение сывороточных уровней АСТ выше 40 Е/л – ор – 13,3 (95% CI: 5,3-33,0), АЛТ выше 40 Е/л – ор – 5,6 (95% CI: 2,3-13,8), ЛДГ выше 313 Е/л – ор – 9,3 (95% CI: 2,8-30,6), мочевины выше 8,1 ммоль/л – ор – 8,4 (95% CI: 2,7-29,7), креатинина выше 0,12 ммоль/л – ор – 15,3 (95% CI: 3,2-72,3), повышение уровня СРП выше 28,8 мг/л – ор – 12,3 (95% CI: 3,7-40,7) и ферритина выше 106,6 мкг/л – ор – 21 (95% CI: 1,5-293,3) (табл. 2).

Показатели коагулограммы не показали статистически значимых различий в данном исследовании (табл. 1).

Таким образом, в приемном отделении при выявлении пациентов с легкой анемией, нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорением СОЭ, повышением СРП и ферритина, гипопротейнемией, нарушением углеводного обмена, лабораторными показателями поражения сердца и почек, нарушениями электролитного обмена можно спрогнозировать тяжелое течение заболевания, необходимость свободных мест в «кислородных палатах» и/или отделении интенсивной терапии в ближайшем будущем.

Оценка вероятности тяжёлого течения вирусной пневмонии при поступлении

Наиболее значимые показатели были объ-

единены в шкалу оценки вероятности тяжёлого течения вирусной пневмонии (табл. 3). Шкала позволяет провести выявление пациентов, которые впоследствии будут нуждаться в интенсивной терапии и кислородной поддержке.

Значение итогового балла по шкале оценки вероятности тяжёлого течения пневмонии 4 и более при поступлении пациента в больницу указывает на вероятное тяжелое течение заболевания и необходимость интенсивной терапии в будущем (ор – 133,1 (95% CI 32,7-547,6); AUC 0,955 (95% CI 0,900-0,985); Se – 92,11; Sp – 91,25; p<0,0001, рис. 1).

Для оценки эффективности предложенной шкалы был проведен ретроградный мониторинг течения заболевания с оценкой даты поступления пациента в отделение интенсивной терапии для кислородной поддержки с помощью лицевой маски или ИВЛ.

У 72,5% пациентов с баллом по шкале оценки вероятности тяжёлого течения пневмонии 4 и более необходимость в кислородной поддержке наступает на 1-6 сутки с момента поступления в больницу (рис. 2). Кроме того, более 90% пациентов к 20 суткам от момента поступления нуждались в интенсивной терапии и кислородной поддержке.

3 (4%) пациента с итоговым баллом по предложенной шкале менее 4 нуждались в интенсивной терапии и кислородной поддержке на 1-6 сутки от поступления в больницу. 96% пациентов выписались из больницы до 20 суток наблюде-

Таблица 2 – Уровни лабораторных показателей, указывающие на последующее тяжелое течение вирусной пневмонии

Показатель	Уровень	AUC	Se, %	Sp, %	p
Палочкоядерные нейтрофилы	>4% >0,35 *10 ⁹ /л	0,712 (95%CI: 0,623-0,791) 0,687 (95%CI 0,598-0,768)	65,00 55,81	71,60 81,5	<0,0001 <0,001
Сегментоядерные нейтрофилы	>65% >5,4*10 ⁹ /л	0,766 (95%CI: 0,680-0,838) 0,624 (95% CI 0,533-0,709)	60,00 37,2	95,00 91,36	<0,0001 <0,05
Лимфоциты	≤20,3% <1,2 *10 ⁹ /л	0,832 (95%CI: 0,753-0,893) 0,871 (95%CI 0,738-0,881)	63,41 67,44	90,12 87,65	<0,0001 <0,0001
СОЭ	>29 мм/ч	0,663 (95%CI: 0,572-0,746)	60,00	75,31	0,0032
Белок общий	≤62,2 г/л	0,705 (95%CI: 0,611-0,787)	55,56	86,67	0,0007
Глюкоза	>5,7 ммоль/л	0,804 (95%CI: 0,715-0,874)	77,42	80,00	<0,0001
Мочевина	>8,1 ммоль/л	0,815 (95%CI: 0,733-0,881)	31,71	94,81	<0,0001
Креатинин	>0,12 ммоль/мл	0,621 (95%CI: 0,527-0,709)	30,00	97,40	0,0359
АСТ	>40 Е/л	0,890 (95%CI: 0,819-0,940)	70,00	87,01	<0,0001
АЛТ	>40 Е/л	0,771 (95%CI: 0,684-0,844)	47,50	87,01	<0,0001
ЛДГ	>313 Е/л	0,977 (95%CI: 0,855-1,000)	100,00	84,21	<0,0001
СРП	>28,8 мг/л	0,691 (95%CI: 0,578-0,790)	59,09	89,66	0,0273
Ферритин	>106,6 мкг/л	0,889 (95%CI: 0,634-0,989)	85,71	77,78	<0,0001

Таблица 3 – Шкала оценки вероятности тяжелого течения вирусной пневмонии

≤45 лет	Возраст	>45 лет
0	Балл	1
Одностороннее	Поражение легких	Двухстороннее
0	Балл	1
≤65%*и 5,4*10 ⁹ /л	Уровень сегментоядерных нейтрофилов	>65% или 5,4*10 ⁹ /л
0	Балл	1
≥20% и 1,2*10 ⁹ /л	Уровень лимфоцитов	<20% или 1,2*10 ⁹ /л
0	Балл	1
≤6,1 ммоль/л	Уровень глюкозы	>6,1 ммоль/л
0	Балл	1
Уровень мочевины ≤8,1ммоль/л и креатинина ≤0,12 ммоль/л	Поражение почек	Уровень мочевины >8,1ммоль/л и/или креатинина >0,12 ммоль/л (один из перечисленных)
0	Балл	1
Уровень АСТ ≤40 Е/л и АЛТ ≤40 Е/л и ЛДГ≤300 Е/л	Поражение сердца /печени	Уровень АСТ >40 Е/л и/или АЛТ >40 Е/л и/или ЛДГ>300 Е/л (один из перечисленных)
0	Балл	1

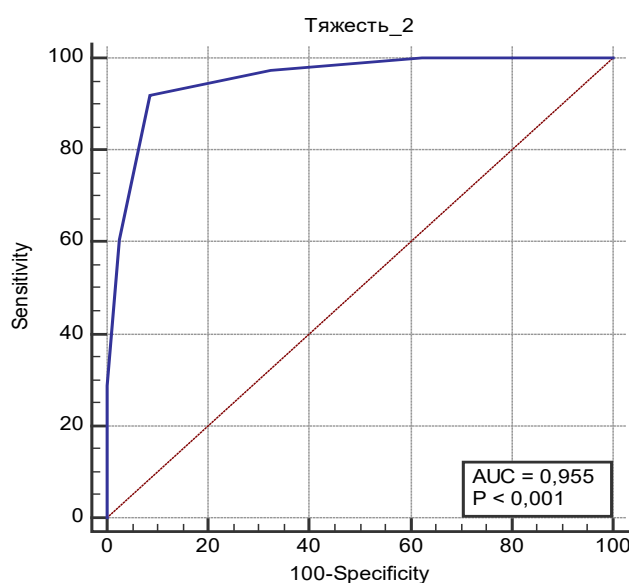


Рисунок 1 – ROC-кривая шкалы оценки вероятности тяжелого течения вирусной пневмонии.

ния, не потребовав оксигенотерапии (рис. 3).

Таким образом, шкала оценки тяжести течения пневмонии помогает с высокой диагностической эффективностью при поступлении пациента в приемное отделение больницы сделать прогноз тяжёлого течения заболевания, необходимости интенсивной терапии и кислородной поддержки с помощью лицевой маски или ИВЛ в течение первых 6 суток лечения.

Обсуждение

В нашем исследовании представлена оценка легкодоступных, хорошо воспроизводимых показателей, которые широко выполняются в лаборатории любого уровня. В то же время предложенные показатели хорошо отражают изменения со стороны системы иммунитета, сердца, почек не только при COVID-19, но и при других забо-

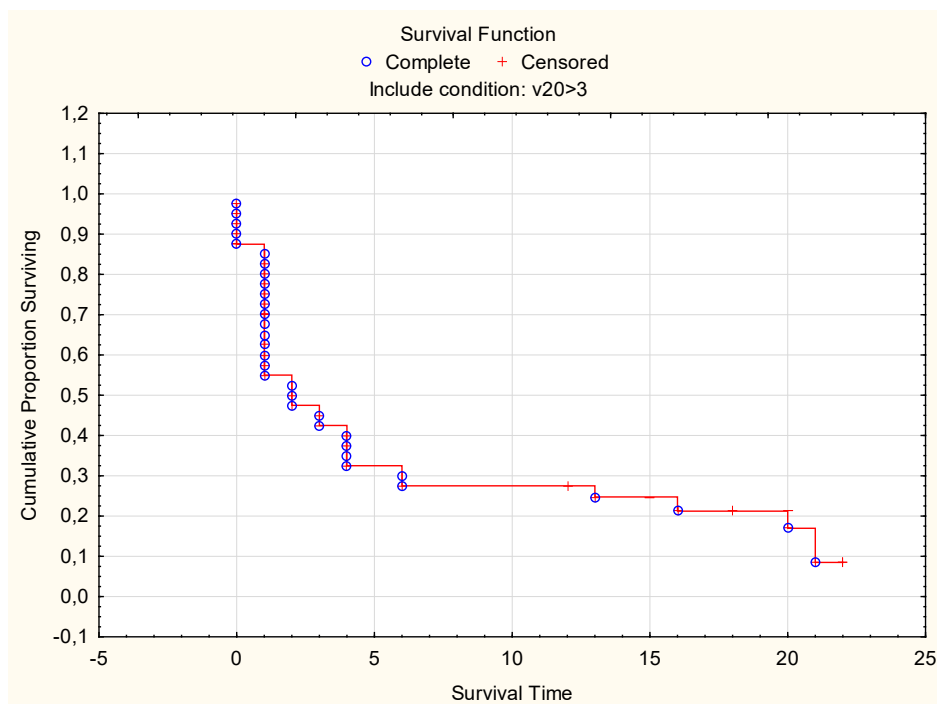


Рисунок 2 – Кривая Каплан-Майера для пациентов с баллом по шкале оценки вероятности тяжелого течения вирусной пневмонии 4 и выше: полные наблюдения – пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии; цензурированные наблюдения – выписанные пациенты.

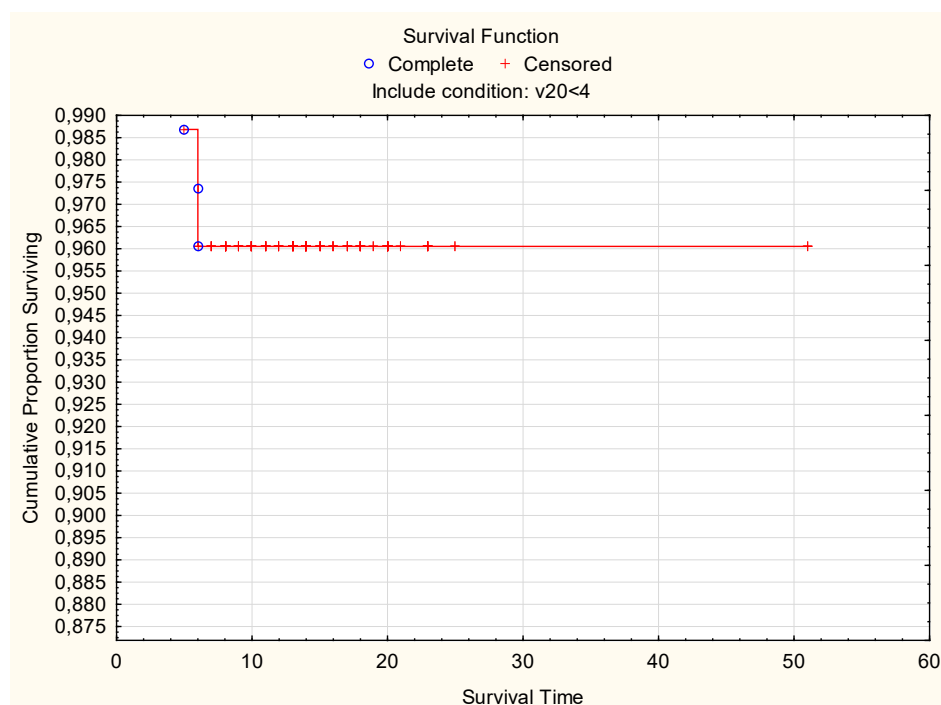


Рисунок 3 – Кривая Каплан-Майера для пациентов с баллом по шкале оценки вероятности тяжелого течения вирусной пневмонии меньше 4: полные наблюдения – пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии; цензурированные наблюдения – выписанные пациенты.

леваниях. В то же время имеются некоторые особенности реакций со стороны системы иммунитета и поражений внутренних органов [5].

Инфекция COVID-19 стимулирует выско-

буждение большого количества провоспалительных цитокинов, а именно IL-6, IFN γ , MCP1, IL-10 и других, что приводит к так называемому «цитокиновому шторму» и развитию симптомов сеп-

сиса. Кроме того, неконтролируемое воспаление способствует прогрессированию полиорганной недостаточности, являющейся основной причиной смерти пациентов с COVID-19 [3].

Дисфункция системы иммунитета зачастую наблюдается у пациентов пожилого возраста, что объясняет высокий риск тяжелого течения заболевания и смертности у пациентов старше 60 лет [1, 2]. Однако наше исследование показало, что тяжелое течение заболевания развивается не только у пациентов пожилого возраста, но и у лиц старше 44 лет. Вероятно, это связано как с наличием избыточного веса, не выявленным ранее нарушением толерантности к глюкозе и другими проявлениями метаболического синдрома.

Площадь поражения легких является несомненным фактором риска тяжелого течения заболевания, однако при этом самостоятельно не указывает на тяжесть заболевания, а лишь является дополнительным фактором, способствующим развитию острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС). В то же время тяжелое течение заболевания связано не только с поражением легких, но и с развитием полиорганной недостаточности [5].

IL-6, IFN γ , MCP1, IL-10 являются показателями иммунного ответа по пути Т-хелперов 1 типа, направленного на привлечение моноцитов и лимфоцитов в очаг воспаления. Кроме того, прямое вирулицидное действие Т-лимфоцитов обуславливает их дефицит в периферической крови. Это объясняет лимфопению и относительный нейтрофилез у пациентов с пневмониями, вызванными COVID-19 [3, 6]. По данным различных авторов, лимфопения и нарушение соотношения лимфоцитов и нейтрофильных клеток наблюдаются в 80% случаев COVID-19 [7, 8]. В нашем исследовании лимфопения и относительный нейтрофилез являлись факторами риска тяжелого течения заболевания.

Развивающееся истощение факторов местного иммунитета, повреждение легких провоспалительными цитокинами ведут к повышению чувствительности легочной ткани к бактериальной инфекции, на что указывают абсолютный нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево у пациентов, нуждавшихся в интенсивной терапии.

Сахарный диабет является установленным фактором риска, обуславливающим тяжесть течения заболевания. Однако в нашем исследовании было установлено повышение уровня глюкозы у

пациентов, не имевших ранее сахарного диабета [1, 2]. При этом повышенный уровень глюкозы в сыворотке крови является фактором тяжелого течения заболевания. Вероятно, это связано с не выявленным нарушением толерантности к глюкозе у этой категории пациентов. Кроме того, возможны механизмы повреждения поджелудочной железы у пациентов с развивающейся полиорганной недостаточностью. Однако других показателей повреждения поджелудочной железы, таких как повышение уровня альфа-амилазы, выявлено не было.

Поражение почек у пациентов с COVID-19 связано с нарушением регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Дисфункция РААС проявляется нарушениями водно-электролитного баланса и повышением артериального давления [3]. Кроме того, иммунное повреждение почек может приводить к острой почечной недостаточности (ОПН), которая приводила к смерти более чем в 90% случаев [9]. Основные проявления ОПН заключались в повышении уровня креатинина, мочевины сыворотки крови, олиго- или анурией, водноэлектролитными нарушениями. Среди перечисленных показателей в нашем исследовании наиболее чувствительными в прогнозировании тяжести течения заболевания являлись уровни мочевины и/или креатинина сыворотки крови.

Важным фактором течения COVID-19 является поражение миокарда различной степени. Вероятный механизм повреждения сердца связан с воздействием вируса через ACE2 рецепторы, а также «цитокиновым штормом» [3]. Дисфункция и повреждение миокарда проявляются лабораторно повышением уровней трансаминаз, ЛДГ, КФК, КФК МВ и кардиоспецифического тропонина I [5]. Все перечисленные показатели имели равную чувствительность в прогнозе течения заболевания. Кроме того, повышенные уровни трансаминаз и ЛДГ могут указывать на повреждение гепатоцитов с развитием синдрома цитолиза как проявление полиорганной недостаточности. Однако уровень билирубина у пациентов с COVID-19 оставался в пределах нормальных значений.

Таким образом, предложенная нами шкала оценки вероятности тяжелого течения заболевания, обладая высокими статистическими показателями, может использоваться для быстрой оценки состояния пациента при поступлении в организацию здравоохранения.

Заключение

У пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии, потребовавших интенсивной терапии и продолжительной кислородной поддержки, наблюдаются выраженные изменения в общем анализе крови (относительная и абсолютная лимфопения, относительный и абсолютный нейтрофилез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение уровня СОЭ), а также в биохимическом анализе крови (гипопротеинемия, гипергликемия, повышение уровней АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы-МВ, ЛДГ, мочевины, креатинина, электролитные нарушения) по сравнению с пациентами с легким и среднетяжелым течением заболевания ($p < 0,05$). Возраст пациентов с тяжелым течением заболевания 45 лет и старше ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов с двусторонним поражением легких чаще наблюдается тяжелое течение заболевания ($p < 0,05$).

На основании установленных данных была разработана шкала оценки вероятности тяжелого течения вирусной пневмонии, которая с $or = 133,1$ (95% CI 32,7-547,6); AUC 0,955 (95% CI 0,900-0,985); Se – 92,11; Sp – 91,25; $p < 0,0001$ позволяет спрогнозировать тяжелое течение заболевания с необходимостью интенсивной терапии и продолжительной кислородной поддержки в виде инсуффляции кислорода через лицевую маску или ИВЛ в течение первых 6 суток от поступления в больницу. Это позволит перераспределять пото-

ки пациентов между организациями здравоохранения, оценить необходимость свободных мест в «кислородных палатах» и/или отделении интенсивной терапии.

Литература

1. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review / G. Pascarella [et al.] // J. Intern. Med. – 2020 Apr. – P. 1–15.
2. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan / X. Li [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2020 Apr.
3. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay [et al.] // Nat. Rev. Immunol. – 2020 Jun. – Vol. 20, N 6. – P. 363–374.
4. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China / Q. Ye [et al.] // J. Med. Virol. – 2020 Apr.
5. COVID-19-associated cardiovascular morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches / F. Moccia [et al.] // GeroScience. – 2020 May. – P. 1–29.
6. Fink, S. L. Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells / S. L. Fink, B. T. Cookson // Infect. Immun. – 2005 Apr. – Vol. 73, N 4. – P. 1907–1916.
7. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / C. Qin [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2020 Mar.
8. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. Guan [et al.] // N. Eng. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 1708–1720.
9. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome / K. H. Chu [et al.] // Kidney Int. – 2005 Feb. – Vol. 67, N 2. – P. 698–705.

Поступила 13.05.2020 г.

Принята в печать 01.06.2020 г.

References

1. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. J Intern Med. 2020 Apr;1-15. doi: 10.1111/joim.13091.
2. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol. 2020 Apr. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
3. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020 Jun;20(6):363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8
4. Ye Q, Wang B, Mao J, Fu J, Shang S, Shu Q, et al. Epidemiological analysis of COVID-19 and practical experience from China. J Med Virol. 2020 Apr. doi: 10.1002/jmv.25813
5. Moccia F, Gerbino A, Lionetti V, Miragoli M, Munaron LM, Pagliaro P, et al. COVID-19-associated cardiovascular

morbidity in older adults: a position paper from the Italian Society of Cardiovascular Researches. Geroscience. 2020 May;1-29. doi: 10.1007/s11357-020-00198-w.

6. Fink SL, Cookson BT. Apoptosis, Pyroptosis, and Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells. Infect Immun. 2005 Apr;73(4):1907-16. doi: 10.1128/IAI.73.4.1907-1916.2005
7. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Mar. doi: 10.1093/cid/ciaa248
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Eng J Med. 2020 Apr 30;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
9. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. Kidney Int. 2005 Feb;67(2):698-705. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x

Submitted 13.05.2020

Accepted 01.06.2020

Сведения об авторах:

Прищепенко В.А. – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1097-918X>;

Юпатов Геннадий Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

Окулич В.К. – к.м.н., доцент кафедры клинической микробиологии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>.

Information about authors:

Pryshchepenko V.A. – lecturer of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1097-918X>;

Yupatau H.I. – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Internal Diseases Propedeutics, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

Okulich V.K. – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Clinical Microbiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8226-6405>.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра пропедевтики внутренних болезней. E-mail: prslava92@gmail.com – Прищепенко Вячеслав Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Internal Diseases Propedeutics. E-mail: prslava92@gmail.com – Viachaslau A. Pryshchepenko.