

ШАРАВИНА ЮЛИЯ АРКАДЬЕВНА

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 НА
АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук **Николаева Светлана Викторовна**

Официальные оппоненты:

Бургасова Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Петров Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ «Обнинский институт атомной энергетики» НИЯУ МИФИ

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В настоящее время инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, является одной из самых актуальных проблем инфекционной патологии. На сегодняшний день в мире зарегистрировано свыше 782 млн. случаев заболевания, из которых 6,9 млн. летальных исходов [<https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>].

За время пандемии накоплены данные об особенностях течения инфекции COVID-19, клинические проявления которой variabelны: от бессимптомного течения до развития массивного поражения легких и острого респираторного дистресс-синдрома [Петров В.А., 2021; Валишин Д.А., 2021; Мойсова Д.Л., 2021 и др.]. Из-за мутаций штамма вируса SARS-CoV-2 болезнь может протекать непредсказуемо и вызвать осложнения у людей любого возраста. За период пандемии COVID-19 было отмечено несколько значимых подъёмов заболеваемости, связанных с мутациями вируса SARS-CoV-2, характеризующихся variability клинико-лабораторных данных и показателей летальности [Хикматуллаева А.С., 2020; Рахимов Р.А., 2020; Абдукадырова М.А., 2020 и др.].

Геновариант Delta (B.1.617.2) имеет 8 мутаций, и даже с таким количеством мутаций Delta-вариант вызвал хаос в Индии и других странах в начале 2020 г. Полученные в ходе борьбы с COVID-19 данные показывают, что инфекция, вызванная этим штаммом SARS-CoV-2, привела к расширению ранее известных групп риска тяжелых форм COVID-19 в пользу лиц молодого возраста, включая подростков и детей без коморбидной патологии [Бургасова О.А., 2021; Понежева Ж.Б., 2021; Городин В.Н., 2022 и др.].

Несмотря на огромные усилия ученых, исследователей и практикующих врачей, появление нового геноварианта SARS-CoV-2 - Omicron - вновь потрясло мир. Новый вариант Omicron вируса SARS-CoV-2 (B.1.1.529) претерпел 32 мутации шиповидного белка, поэтому обладает уникальными эпидемиологическими и биологическими свойствами, в том числе, большей контагиозностью, чем другие варианты SARS-CoV-2 [K Leung, 2021; Акимкин В.Г. с соавт., 2022; Duong BV, 2022 и др.]. Было показано, что Omicron вызывает менее тяжелое течение болезни, чем исходные варианты вируса SARS-CoV-2, хотя количество заболевших быстро растет [Burki T.K., 2021; Maslo S., 2021; Николаева С.В. с соавт. 2022; R. Hirose, 2022 и др.].

В настоящее время исследований по особенностям течения новой коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов в разные периоды подъёма заболеваемости с анализом клинико-лабораторных и инструментальных данных в зависимости от его исходов не проводилось [Мазуров В.И., 2020; Гайдукова И.З., 2020; Бакулин И.Г., 2020; Инамова О. В., 2020 и др.].

В доступной литературе нет рекомендаций по терапевтическому наблюдению переболевших в катamnезе. Так как информация о состоянии здоровья и особенностям течения разных геновариантов (Delta и Omicron) COVID-19-инфекции у амбулаторных пациентов является крайне важной для последующей тактики ведения таких пациентов после перенесенной инфекции, это и определило актуальность проведенной работы.

Степень разработанности темы

Основанием для проведения данного исследования является актуальность инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в общей структуре инфекционной патологии. Согласно многочисленным исследованиям отечественных и зарубежных авторов в настоящее время изучены клинико-лабораторные особенности, факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 у госпитализированных больных. Однако исследования по особенностям течения новой коронавирусной

инфекции в зависимости от геноварианта у амбулаторных пациентов ограничены, а публикации – немногочисленны. Так, по данным многоцентровых исследований, проведенных в США, Индии и Китае, гипоксемия, лимфопения и повышение уровня ЛДГ являются предикторами неблагоприятного исхода у лиц молодого возраста. Согласно исследованиям М. Bonifazi и соавт. ожирение является предиктором тяжелого течения COVID-19 у лиц молодого возраста. На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют данные о клинико-лабораторных особенностях COVID-19, в том числе, у лиц молодого возраста в разные периоды пандемии.

В связи с вышеизложенным, данное исследование весьма актуально и своевременно. Работа позволит охарактеризовать особенности течения новой коронавирусной инфекции у лиц молодого и среднего возраста в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2 и выявить группы риска и критерии прогноза неблагоприятного течения.

Цель исследования

Оптимизация тактики ведения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов амбулаторного звена на основании изучения клинико-лабораторных особенностей течения инфекции в разные периоды пандемии.

Задачи исследования

1. Установить клинико-лабораторные особенности COVID-19 у амбулаторных пациентов в разные периоды пандемии.
2. Определить предикторы неблагоприятного течения COVID-19 у амбулаторных пациентов.
3. Определить частоту развития и структуру осложнений после перенесенной COVID-19 в катамнезе через 1, 3, 6 и 12 мес.
4. Разработать алгоритм маршрутизации и диспансерного наблюдения амбулаторных пациентов после перенесенной COVID-19.

Научная новизна

Впервые представлен сравнительный анализ клинических и лабораторно-инструментальных характеристик течения COVID-19 у амбулаторных пациентов молодого и среднего возраста в зависимости от геноварианта вируса SARS-CoV-2, а также от повторности инфицирования коронавирусом.

Подтверждена взаимосвязь между клинико-лабораторными параметрами, инструментальными данными и геновариантом вируса SARS-CoV-2 у амбулаторных больных молодого и среднего возраста с коронавирусной инфекцией COVID-19.

Раскрыты ранее неизвестные параметры диагностической значимости основных общепринятых лабораторных маркеров периферической крови: уровней лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, СОЭ, а также СРБ, активности АЛТ, АСТ у больных COVID-19 в первые сутки заболевания, что позволило оптимизировать спектр важных лабораторных показателей для определения маршрутизации амбулаторных пациентов.

Впервые получены и проанализированы новые сведения о частоте, структуре, времени возникновения осложнений после перенесенной инфекции COVID-19 у амбулаторных пациентов.

Определена корреляция сроков купирования клинических симптомов заболевания и длительности вирусывыделения.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые дана комплексная оценка клинических данных, лабораторных и инструментальных параметров в первые сутки от начала болезни COVID-19 у амбулаторных пациентов молодого и среднего возраста. Полученные новые сведения дополняют знания об особенностях течения новой коронавирусной инфекции.

На современном методическом уровне представлена характеристика, частота и структура осложнений коронавирусной инфекции, установлены факторы прогноза неблагоприятного течения COVID-19 и госпитализации у амбулаторных больных молодого и среднего возраста.

На основании сравнительной оценки различных схем терапии COVID-19 у амбулаторных пациентов определена эффективность различных этиотропных препаратов. Показано отсутствие взаимосвязи частоты возникновения постковидных осложнений и использования различных схем этиотропной терапии.

Предложен научно-обоснованный алгоритм маршрутизации и разработана тактика диспансерного наблюдения пациентов с COVID-19 на амбулаторном этапе, что позволит своевременно оценить прогноз риска развития тяжелых форм болезни, требующих госпитализации.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы послужили труды отечественных и зарубежных исследователей в области инфекционных болезней, эпидемиологии, клинической медицины и медицинской статистики. Методология написания диссертации в соответствии с поставленной целью включает последовательное применение методов исследования: наблюдение, описание, измерение в сочетании с теоретическим анализом – с целью решения поставленных задач. Клинические исследования по выявлению особенностей течения разных геновариантов новой коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов выполнены по принципу сплошного скрининга, дизайн клинических исследований представляет собой сравнительный открытый рандомизированный характер с использованием эпидемиологических, клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Степень выраженности клинических симптомов (лихорадки, боли в горле, утомляемости/слабости, сухого кашля, нарушения обоняния и вкуса), лабораторных и инструментальных показателей зависит от геноварианта (Delta или Omicron) коронавирусной инфекции COVID-19. Инфекция, вызванная Delta-геновариантом, в целом, протекает тяжелее.
2. Факторами риска неблагоприятного течения (госпитализации) COVID-19 у амбулаторных пациентов являются коморбидная патология (ожирение, сахарный диабет); наличие в 1-е сутки болезни тахипноэ выше 20/мин, лихорадки выше 38°C, тяжести в груди, слабости, тахикардии выше 90 уд/мин; а также гипопротеинемия, повышение Д-димера выше 440 мкг/л, повышение СРБ выше 5мкг/л, ускорение СОЭ выше 20 мм/час, повышение АЛТ выше 41 Ед/л, лейкопения, лимфопения.
3. После перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, обусловленной геновариантами Delta и Omicron, выявляются различные осложнения с частотой 65% и 11% соответственно, при этом наиболее длительно (до 6 мес.) выявлялись изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и гематологических параметров.
4. Повторно перенесенная коронавирусная инфекция протекает легче первичной, что проявляется в более редком поражении ССС (с развитием синусовой тахикардии) и более редких гематологических изменениях (в виде тромбоцитопении, нейтропении, лимфоцитоза). Длительность симптомов болезни, вызванной геновариантом Omicron, одинакова и не зависит от повторности инфицирования.

5. Назначение противовирусного препарата с иммуномодулирующим действием (умифеновир) приводит к значимым сокращениям сроков купирования кашля и катаральных симптомов, а также вирусовыделения.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу клинического отдела инфекционной патологии, используются в учебном процессе образовательного центра ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора для обучения клинических ординаторов, аспирантов и врачей. По материалам диссертации оформлена и получена база данных №2023621812 от 05.06.2023 («Прогноз риска неблагоприятного течения (госпитализации) COVID-19 у амбулаторных пациентов»).

Личное участие соискателя

На всех этапах исследования участие автора выражалось в создании дизайна исследования, определении групп наблюдения с учетом всех критериев включения и невключения.

Ведение пациентов, сбор материалов для проведения лабораторных исследований, создание базы данных, проведение статистического анализа, оценка полученных результатов с определением их научной и клинической значимости, оформление работы выполнены непосредственно автором.

С участием автора проведены статический анализ и оценка полученных результатов, определены научная и клиническая значимость результатов диссертационного исследования, проанализированы и оформлены обсуждения с интерпретацией данных, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется соответствием его критериям доказательной медицины, репрезентативностью выборок обследованных пациентов, достаточным объемом поведенных наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на конгрессах и научно-практических конференциях: VIII межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы лечения и профилактики» (2022, Москва), «Молекулярная диагностика и биобезопасность» (2023, Москва), XV Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням им. академика В.И.Покровского (2023, Москва), IX межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы лечения и профилактики» (2023, Москва).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22. Инфекционные болезни как области клинической медицины, изучающей этиологию, иммуногенез, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, острых респираторных инфекций.

Публикации

Соискатель имеет 7 опубликованных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации по профилю специальности «Инфекционные болезни», где представлены основные результаты исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 134 страницах печатного текста и состоит из следующих разделов: введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический указатель содержит 111 источников, из них 32 отечественных и 79 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 42 таблицами, 19 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

В исследование включено 400 пациентов в возрасте 21-59 лет (средний возраст составил $42,6 \pm 7,8$ года), находившихся на амбулаторном лечении с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция в период 01-31.07.2021 г. и 07- 28.02.2022 г. (Рисунок 1). Критерии включения: возраст от 21 до 59 лет, наличие лабораторного подтверждения COVID-19, информированное согласие на проведение исследования. Критерии невключения: лица моложе 21 лет и старше 59 лет, отсутствие лабораторного подтверждения COVID -19, беременные, отсутствие информированного согласия на проведение исследования.

Все пациенты были разделены на 2 группы по 200 больных с учетом графика циркулирующих штаммов вируса SARS-CoV-2. Ретроспективно был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных параметров. Исследование включало анализ первичной документации (медицинская книжка амбулаторного больного): жалобы, анамнез жизни, заболевания (сопутствующие заболевания, сроки заболевания, сроки лечения, проведенная терапия), анализ клинических проявлений, данных лабораторно-инструментальной диагностики.

Дизайн исследования

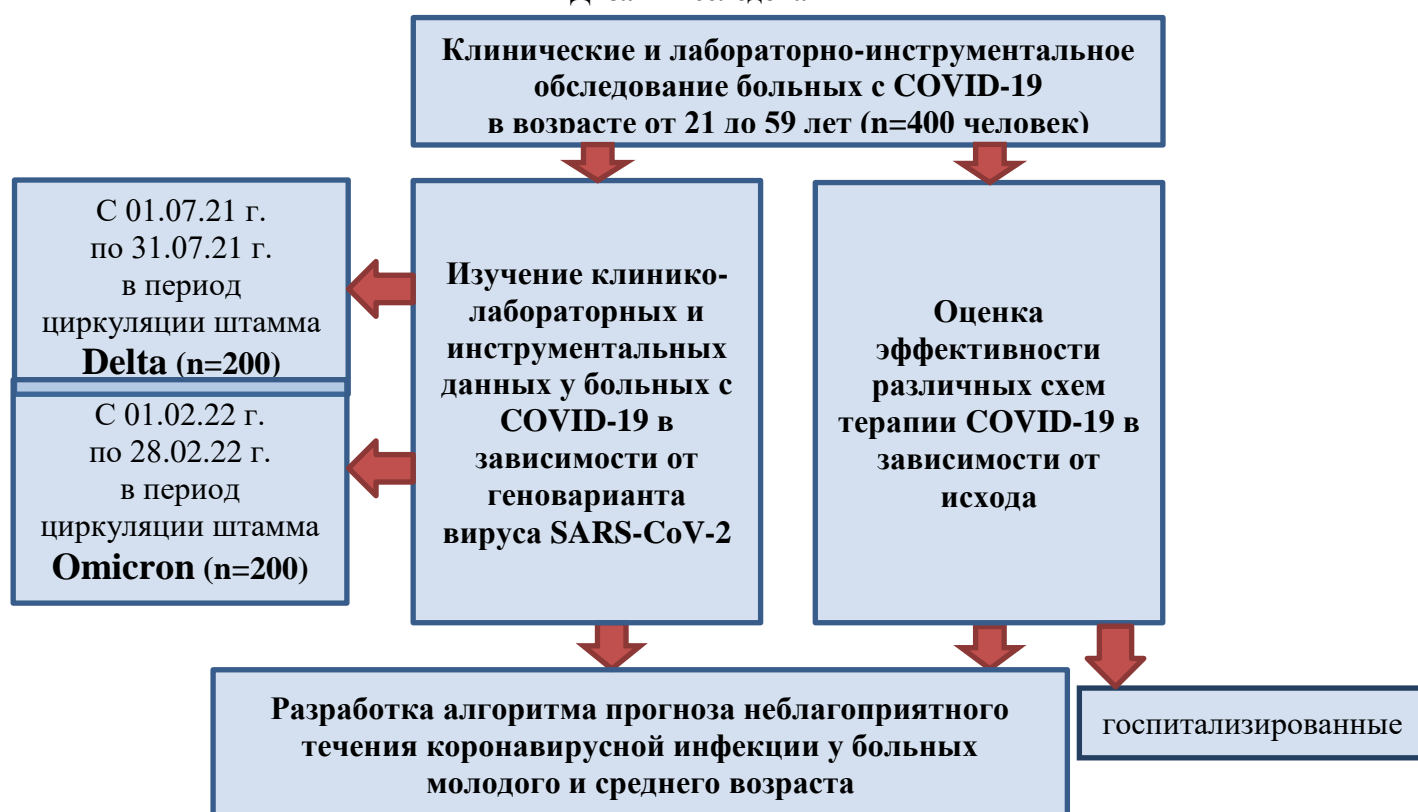


Рисунок 1 - Дизайн исследования.

Форма тяжести COVID-19 определяли в соответствии с действующими на момент исследования клиническими рекомендациями «Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID -19)».

Терапевтические возможности лечения COVID-19 определены Временными Методическими Рекомендациями. Было проведено ретроспективное изучение эффективности терапии умифеновиром и метилтионитрооксодигидротриазоло-триазинидом натрия (МН) пациентов амбулаторного звена. Все пациенты получали симптоматическую терапию, единую для всех групп. В исследование было включено 399 пациентов, которые были рандомизированы в 4 группы следующим образом:

- Группа 1А (133 человека) – были инфицированы геновариантом Omicron, получали МН;
- Группа 1Б (66 человек) – были инфицированы геновариантом Omicron, получали умифеновир;
- Группа 2А (121 человек) – были инфицированы геновариантом Delta, получали МН;
- Группа 2Б (79 человек) – были инфицированы геновариантом Delta, получали умифеновир.

Методы исследования

Во всех случаях основанием для обследования явилось наличие симптомов острой респираторной инфекции (ОРИ), в связи с чем было проведено исследование мазка из носо- и ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2. Проводился анализ жалоб пациентов, оценка выраженности основных клинических проявлений болезни, лабораторных показателей (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма, по показаниям – рентгенография и/или КТ органов грудной клетки) и результатов инструментальных исследований. При ухудшении состояния пациентов с развитием тяжелых форм болезни пациенты госпитализировались в профильный стационар. В момент обращения проводили исследование мазков и/или отделяемого слизистой полости рта, носа на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР.

Лабораторное обследование при обращении и в динамике в зависимости от тяжести состояния больного, согласно ВМР, включал: общий анализ крови (уровень лейкоцитов с определением лейкоцитарной формулы, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, СОЭ); биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, глюкоза, щелочная фосфатаза, общий белок, мочевины, креатинин, общий билирубин, глюкоза, сывороточное железо, С-реактивный белок); исследование системы гемостаза (АЧТВ, МНО, протромбиновое время, тромбиновое время, Д-димер, фибриноген); по показаниям: гормоны ТТГ, Т3 свободный, Т4 свободный, АТ-ТПО, гликированный гемоглобин, глюкозо-толерантный тест.

Инструментальные методы исследования включали компьютерную томографию органов грудной полости, пульсоксиметрию, по показаниям были использованы электрокардиография, эхокардиография, УЗИ органов брюшной полости, почек, щитовидной железы, УЗДГ вен и артерий нижних конечностей, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

Показатели клинического анализа крови исследовались на автоматическом гематологическом анализаторе DxH 800 фирмы Beckman Coulter (США). Биохимический анализ крови проводился при помощи биохимического анализатора AU-480 Beckman Coulter (США). Коагулограмма выполнялась с использованием автоматического анализатора гемостаза (коагулометра) ACL TOP 300 фирмы Instrumentation Laboratory Co. (США). Подтверждение этиологии основного

заболевания производилось методом ПЦР: исследование мазков или отделяемого слизистой полости рта, носа, мокроты на наличие РНК вируса SARS-CoV-2. Для исключения наличия других респираторных вирусов всем больным проводилось исследование мазков из носоглотки методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. Использован набор реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Россия). КТ проводилась с использованием аппарата для мультиспиральной компьютерной томографии TOSHIBA AQUILION PRIME. Стадия поражения легких по данным КТ определялась в соответствии с представленной в действующих временных методических рекомендациях экспресс-формой описания результатов КТ, где стадия КТ1 соответствовала объёму поражения легких <25%, КТ2 – 25-50%, КТ3 – 50-75%, КТ4 – >75%.

Статистические методы. Проводилась оценка относительных и абсолютных показателей: процентное выражение ряда данных (%), расчет среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD), стандартной ошибки (m), медианы (Me), максимального (Max), минимального (Min) значений. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни. Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка и представление полученных данных производилась с использованием программного обеспечения Microsoft Office (Microsoft Excel).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика клинико-лабораторных и инструментальных проявлений при Delta-геноварианте вируса SARS-CoV-2

Группа наблюдения состояла из 200 больных новой коронавирусной инфекции мужского (82%) и женского (18%) пола в возрасте от 21 до 59 лет, средний возраст составил $42,4 \pm 7,3$ лет. Все пациенты были обследованы в первые сутки от начала заболевания. В соответствии с градацией по возрасту, предложенной Всемирной организацией здравоохранения, пациентов разделили на 2 группы – 100 пациентов вошли в группу 1 (21-44 лет, средний возраст $36,6 \pm 4,9$ лет) и 100 пациентов вошли в группу 2 (45-59 лет, средний возраст $48,4 \pm 3,6$ лет). В гендерной структуре преобладали мужчины – 81,5%, что связано с родом деятельности заболевших.

У 159 (79,5%) пациентов при обращении зарегистрировано повышение температуры тела выше $37,0^\circ\text{C}$, из них выше $38,0^\circ\text{C}$ – у 34% пациентов. Лихорадка продолжалась, в среднем, $4,7 \pm 2,6$ суток. При тяжелой форме COVID-19 средняя температура тела в первые сутки была $38,6^\circ\text{C}$, при средней степени тяжести – $37,8^\circ\text{C}$, а при легком течении – $37,1^\circ\text{C}$. Ведущими клиническими признаками являлись проявления астенического синдрома у 73% пациентов, сухой кашель – у 47,5%, влажный кашель – у 17,5%, заложенность носа встречалась у 29 пациентов. Боли в горле беспокоили 41% пациентов, причем пациенты молодого возраста достоверно реже предъявляли жалобы на боли в горле (34% против 48%, $p < 0,001$). Одышка, тяжесть в груди, дыхательная недостаточность достоверно выше была в старшей возрастной группе. Нарушение обоняния было характерным для 31% пациентов, являлось более характерным для молодых пациентов, достоверно различалось между двумя группами больных. Нарушение вкуса проявлялось у 13,5% пациентов, без достоверных различий по группам. Гиперемия зева регистрировали у 98% пациентов, в среднем гиперемия зева сохранялась $5,8 \pm 1,9$ суток. Также наблюдались тахикардия

(24% пациентов), среди пациентов с тяжелым течением заболевания в первые сутки тахикардия регистрировалась у 90% пациентов, при средней степени тяжести – у 28% пациентов, при легкой степени – лишь у 9,5% пациентов.

В первые сутки болезни регистрировали достоверное снижение уровня тромбоцитов у пациентов с тяжелым течением инфекции ($161,30 \cdot 10^9/\text{л}$) по сравнению с показателями у пациентов с лёгкими ($207,49 \cdot 10^9/\text{л}$) и средними ($206,43 \cdot 10^9/\text{л}$) формами заболевания. У каждого третьего пациента было выявлено снижение сывороточного железа и повышение СРБ, у каждого пятого – повышалась АЛТ. Статистически значимая достоверность между группами получена по моноцитозу ($p < 0,05$). Течение инфекции характеризовалось в 47,5% случаев среднетяжелыми формами и в 5% протекало в тяжелой форме. У людей молодого возраста процент развития среднетяжелых и тяжелых форм был ниже. Госпитализация потребовалась 52 (26%) больным. В данной группе пациентов специфическая профилактика от новой коронавирусной инфекции была выполнена 78 больным, что составило 39% среди заболевших. 154 (77%) пациентов по клинико-лабораторным показателям нуждались в проведении КТ органов грудной полости. У 105 (52,5% пациентов) наблюдалось поражение легких. Среди больных с COVID-ассоциированной пневмонией преобладала пневмония с КТ-1 – 90,48% (95 случаев); КТ-2 регистрировали в 4,76% случаев, КТ-3 – в 2,86% случаев, КТ-4 – в 1,9% случаев.

Основанием для выписки пациента с амбулаторного лечения являлся отрицательный тест ПЦР на COVID-19. Таким образом, средняя продолжительность вирусыведения при COVID-19, вызванной Delta-штаммом, составляла: при легкой форме заболевания $16,78 \pm 4,9$ суток, при среднетяжелой форме – $31,79 \pm 9,6$ суток, при тяжелой форме – $60,2 \pm 13,7$ суток. При этом у пациентов молодого возраста по сравнению с пациентами 45-59 лет продолжительность болезни была короче: 21-44 лет – $23,5 \pm 11,2$ суток, у пациентов 45-59 лет – $28,6 \pm 14,9$ суток ($p < 0,05$).

Клинико-лабораторные и инструментальные особенности Omicron-геноварианта вируса SARS-CoV-2

Группа наблюдения состояла из 200 амбулаторных больных коронавирусной инфекцией (83,5% мужчин и 16,5% женщин) в возрасте от 21 до 59 лет, средний возраст составил $42,7 \pm 8,3$ лет. Все пациенты были обследованы в первые сутки от начала заболевания. В соответствии с градацией по возрасту, предложенной Всемирной организацией здравоохранения, пациентов разделили на 2 группы – 100 пациентов вошли в группу 1 (21-44 лет, средний возраст $36,2 \pm 5,4$ лет) и 100 пациентов вошли в группу 2 (45-59 лет, средний возраст $49,4 \pm 4,6$ лет).

У 50% пациентов температура не повышалась, у 15% больных температура тела повышалась выше $38,0^\circ\text{C}$, из них у 2,5% – выше $39,0^\circ\text{C}$. Лихорадка продолжалась, в среднем, $3,05 \pm 1,8$ суток. Болезнь начиналась с першения и болей в горле, заложенности носа, причем в группе 2 эти симптомы регистрировали реже, чем в группе 1 (44% против 59% и 17% против 29%, соответственно ($p < 0,01$)), а сухой кашель, напротив, чаще регистрировали в группе 2 – 35% против 20%, $p < 0,01$. Гиперемию зева регистрировали у 93,5% пациентов, без статистически значимых различий в группах. Катаральный синдром был выявлен лишь у 23% пациентов. Аносмию регистрировали в единичных случаях, а одышку не отмечали ни у одного больного. Госпитализация понадобилась 4 пациентам (1 пациент – из группы 1 по сопутствующей патологии и 3 пациента – из группы 2 с поражением легких КТ-2). В клиническом анализе крови в группе 2 у 26% пациентов регистрировали лейкоцитоз (в группе 1 – у 11%, $p < 0,01$), лейкопения в первые двое суток болезни отмечалась в единичных случаях. Показатели СОЭ не превышали референсных значений у

подавляющего большинства пациентов. Повышение СРБ (выше 5,0 мг/л) в первые 2 суток болезни регистрировали у 37,5% пациентов, без значимых различий по группам; повышение D-димера (выше 440 мкг/л) отмечали у 12% пациентов. В большинстве случаев течение инфекции характеризовалось преимущественным поражением верхних отделов респираторного тракта (ринофарингит, ринит, ларингит, фарингит) у пациентов обеих возрастных групп (97% и 94%, $p>0,05$), а поражение нижних дыхательных путей в 10%, при этом с развитием пневмонии – у 4,5%.

Средняя продолжительность вирусыведения составляла: у пациентов 21-44 лет – $13,75\pm 3,7$ суток, у пациентов 45-59 лет – $13,79\pm 5,1$ суток ($p>0,05$).

Сравнительный анализ клинико-лабораторных и инструментальных особенностей течения коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов в разные периоды пандемии

При сравнении клинической картины пациентов с COVID-19, вызванной Delta-геновариантом и COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, наблюдалась схожесть клинической картины (лихорадка, катаральный синдром, кашель), однако есть и различия по частоте регистрации отдельных симптомов (рисунок 2, $*p<0,05$).

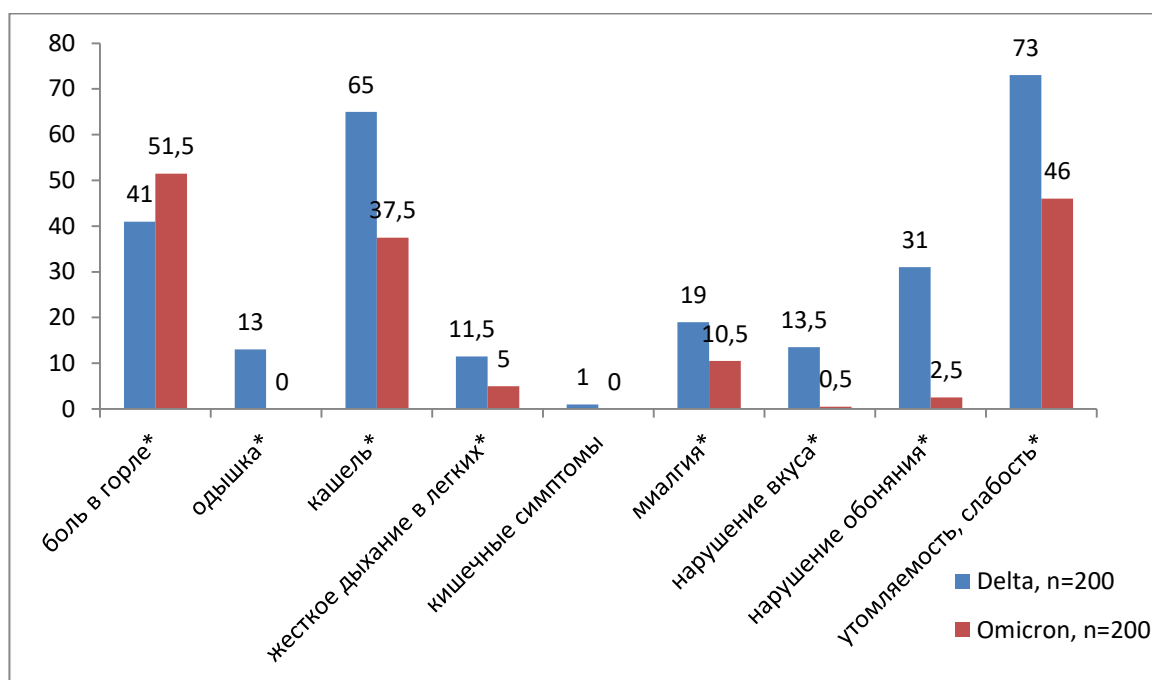


Рисунок 2 - Частота основных клинических проявлений COVID-19 у амбулаторных пациентов (в %)

Был определен уровень поражения органов респираторного тракта (Таблица 1).

Таблица 1 – Частота поражения верхних и нижних отделов респираторного тракта при болезни, вызванной различными геновариантами вируса SARS-CoV-2 (в %)

Показатель	Delta, n=200	Omicron, n=200	P
поражение ВДП	47,5	95,5	$p<0,001$
поражение НДП (пневмония)	52,5	4,5	$p<0,001$

Длительность основных клинических проявлений заболевания не превышала 5 суток, и не имела достоверных различий между сравниваемыми группами больных. Лишь кашель у пациентов, инфицированных Delta-геновариантом коронавируса, продолжался, в среднем, 10,4 суток, а геновариантом Omicron – 6,1 суток ($p<0,05$).

Для пациентов, переносящих COVID-19-инфекцию, вызванную Delta-геновариантом, характерны следующие лабораторные показатели: моноцитоз, ускорение СОЭ, снижение креатинина, увеличение ЛДГ, при этом увеличение СРБ регистрировали одинаково часто, независимо от геноварианта коронавируса, вызвавшего болезнь (* $p < 0,05$).

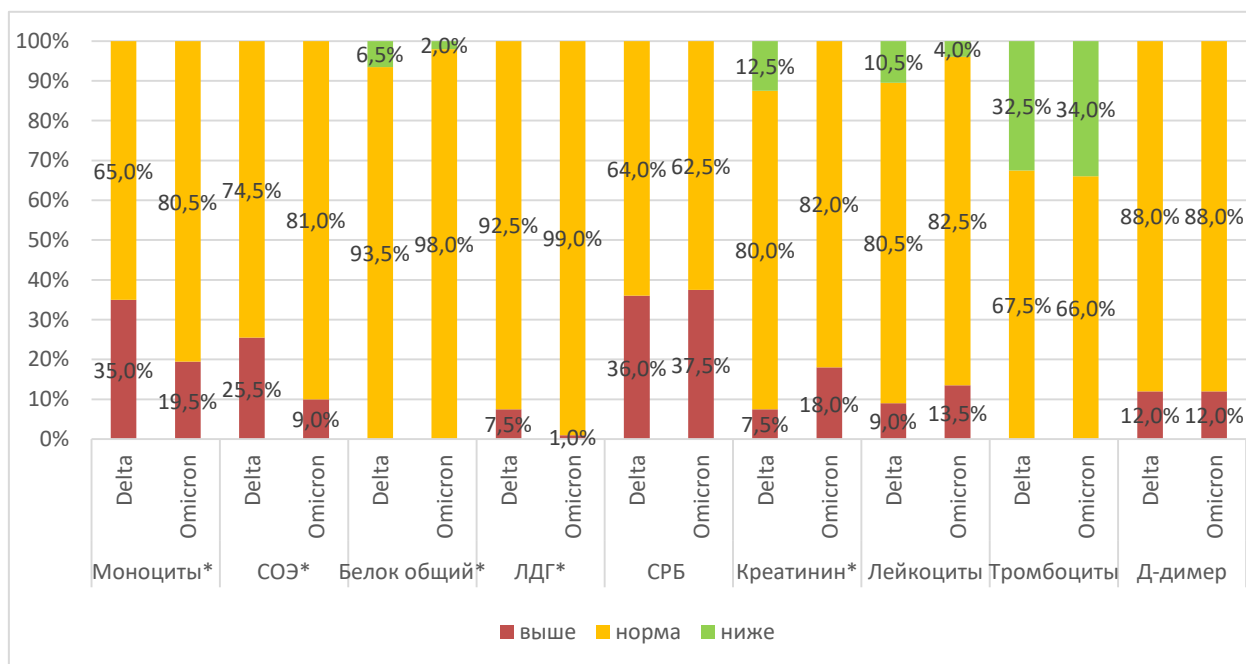


Рисунок 3 – Лабораторная характеристика пациентов сравниваемых групп

COVID-19-инфекция, вызванная Omicron-геновариантом, протекала, в основном, в легкой форме, тогда как заболевание, вызванное, Delta-геновариантом, в 5% случаев протекало в тяжелой и в 47,5% – в среднетяжелой форме (Таблица 2).

Таблица 2 – Течение COVID-19, вызванной разными геновариантами вируса SARS-CoV-2 (в %)

Показатель	Delta, n=200	Omicron, n=200	P
Частота госпитализации	26	2	$p < 0,001$
Тяжесть течения болезни			
Легкая	47,5	94,5	$p < 0,001$
Среднетяжелая	47,5	5,5	$p < 0,001$
Тяжелая	5	0	$p < 0,001$

Средняя продолжительность вирусыведения составляла: у пациентов при Delta-варианте вируса SARS-CoV-2 – $26,1 \pm 13,4$ суток, у пациентов при Omicron-варианте вируса SARS-CoV-2 – $13,8 \pm 4,5$ суток ($p < 0,05$). Продолжительность лечения была обусловлена необходимостью получения отрицательного ПЦР-теста на вирус SARS-CoV-2 при выписке пациента с амбулаторного лечения.

ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Факторы риска госпитализации

Оценка факторов риска госпитализации амбулаторных пациентов с COVID-19 определила основные параметры, влияющие на неблагоприятное течение инфекции,

вызванной геновариантом Delta коронавируса. При геноварианте Omicron госпитализация понадобилась 2% пациентов, что не позволило в должной мере оценить факторы неблагоприятного течения болезни.

Значимыми факторами риска госпитализации при коронавирусной инфекции COVID-19 (Delta-вариант) является наличие таких симптомов инфекции, как одышка, тахипноэ, лихорадка выше 38,0°C, тяжесть в груди, слабость, дыхательная недостаточность, а также тахикардия в первые сутки заболевания. Из лабораторных показателей предикторами госпитализации при COVID-19 явились гипопроотеинемия, повышение Д-димера лимфопения, снижение железа, повышение СРБ выше 5 мкг/л, ускорение СОЭ выше 20 мм/час, повышение АЛТ, лейкопения, повышение АСТ в первые сутки заболевания, что потребовало госпитализации пациентов. Отягощенный преморбидный фон (ожирение 2-3 степени, сахарный диабет 2 типа) также достоверно значимо повышал риск развития тяжелой формы коронавирусной инфекции.

Проведенный анализ факторов влияющих на госпитализацию пациентов показал увеличение шансов госпитализации, у пациентов имеющих сердечно-сосудистую патологию в 1,5 раза (95% ДИ: 1,185-1,903), онкологическую патологию в 1,496 раза (95% ДИ: 1,159-1,932), эндокринные заболевания в 1,573 раза (95% ДИ: 1,238-1,999), заболевания бронхолегочной системы в 1,439 раза (95% ДИ: 1,133-1,828). В модель вошли клинические симптомы, доступные врачу при обращении пациента в первые сутки заболевания, которые повышали вероятность неблагоприятного течения и госпитализации, такие как повышение температуры и одышка, что повышало шансы на госпитализацию в 1,426 раза (95% ДИ: 1,364-1,490) и в 1,526 раза (95% ДИ: 1,459-1,596), соответственно.

Оценка риска развития пневмонии при COVID-19 в зависимости от геноварианта

По результатам проведенного обследования 400 амбулаторных пациентов у 118 (29,5%) было диагностировано поражение нижних дыхательных путей (пневмония) – вызванный геновариантом Delta у 105 из 200 человек (52,5%) и у 9 из 200 (4,5%) при геноварианте Omicron. При геноварианте Delta шанс развития пневмонии в 15,9 раз больше (95% ДИ: 8,49; 29,76), чем при геноварианте Omicron вируса SARS-CoV-2.

ПОСТКОВИДНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Состояние пациентов оценивалось, в среднем, через 1, 3, 6 и 12 мес. после появления перенесенной инфекции COVID-1 (Рисунки 4, 5).

Постковидные осложнения возникли у 130 (65%) пациентов, перенесших COVID-19, вызванную Delta-геновариантом, причем частота возникновения зависела от тяжести болезни: при легких формах осложнения возникали в 54% случаев, при среднетяжелых – в 73% случаев, при тяжелых – в 100% случаях. При Omicron-геноварианте постковидные осложнения возникали лишь у 22 (11%) пациентов: у 11 пациентов с легкими формами заболевания и у 11 – со среднетяжелыми.

Изменения со стороны органов дыхания в виде одышки у пациентов после перенесенного заболевания (Delta-геновариант) в тяжелой форме сохранялась в течение 6 мес., в среднем, у 8,5% переболевших пациентов геновариантом Delta и не встречалась у больных после COVID-19, вызванной геновариантом Omicron. Пациентам с перенесенным поражением легких КТ-1 и КТ-2 контрольная КТ легких проводилась по показаниям (сохранение жалоб, снижение дыхательных объемов при спирометрии). Всем пациентам с поражением легких свыше 50% (КТ-3/4) данное

исследование проводилось через 1, 6 и 12 мес. после перенесенного заболевания, вызванного геновариантом Delta. У 57% пациентов с КТ-2 наблюдались остаточные изменения (по данным КТ) спустя 6 мес. с наличием паренхиматозных полос, утолщений интерстициальной ткани, диффузного уплотнения легочной ткани по типу матового стекла с участками ретикулярных изменений, сливными зонами интерстициальной инфильтрации. У 100% пациентов с КТ-3 и КТ-4 остаточные поствоспалительные изменения в легочной ткани после перенесенной COVID-19 сохранялись на протяжении всего периода наблюдения – до 1 года. Больные после перенесенной COVID-19, вызванной геновариантом Omicron с поражением легких КТ-1 и КТ-2, в повторной КТ органов грудной клетки не нуждались.

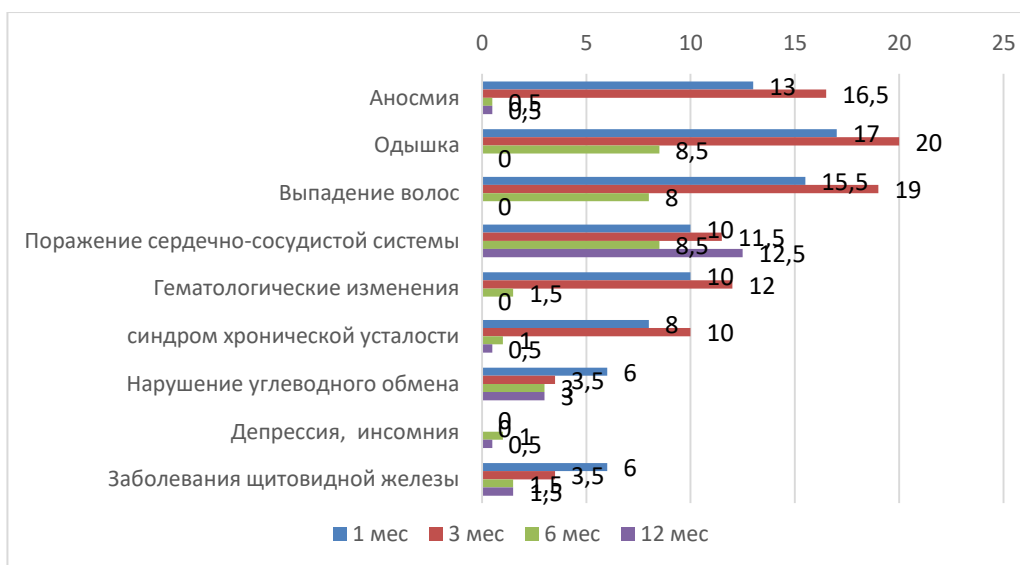


Рисунок 4 – Частота развития постковидных осложнений при COVID-19, вызванной геновариантом Delta (в %)

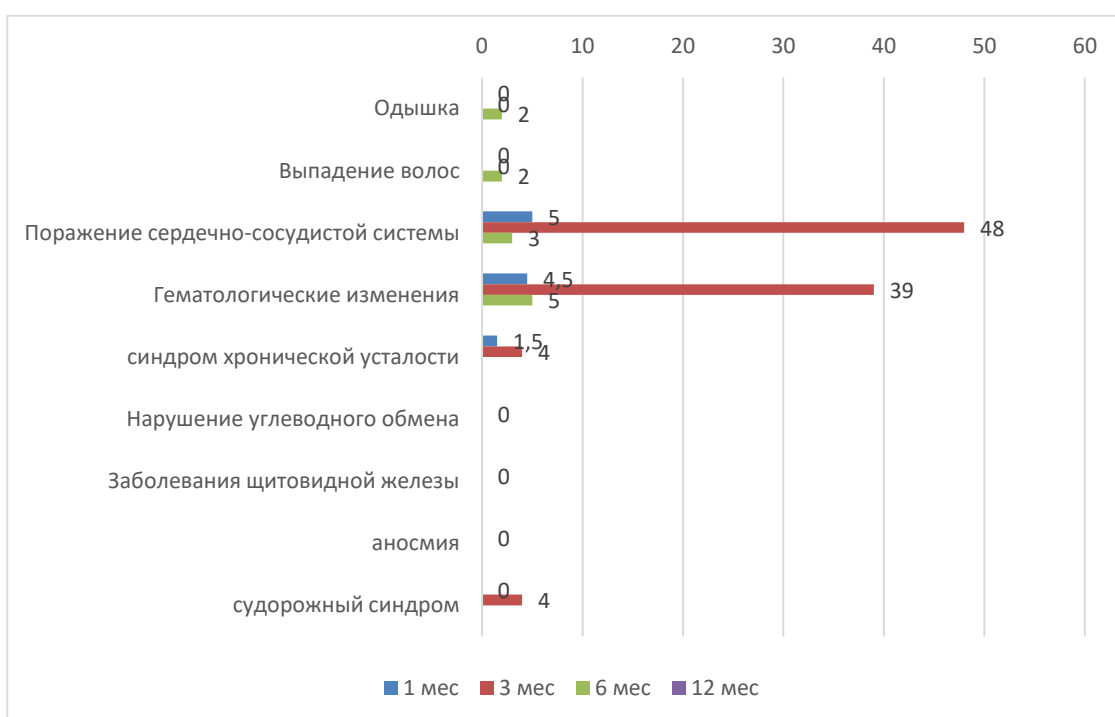


Рисунок 5 – Частота развития постковидных осложнений при COVID-19, вызванной геновариантом Omicron (в %)

Частота регистрации астенического синдрома при COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, значимо увеличивалась в зависимости от формы тяжести заболевания: при легкой форме – у 3,2% пациентов, при среднетяжелой форме – у 6,3%, при тяжелой форме – у 70%. У пациентов с геновариантом Omicron астенический синдром выявляли лишь в 0,5% случаев ($p<0,001$). Обследования пациентов после перенесенного COVID-19 (геновариант Delta) на предмет возможных эндокринологических последствий показали, что у 3% пациентов в течение 6 мес. после перенесенной COVID-19 были впервые выявлены нарушение толерантности к углеводам либо сахарный диабет. При этом у пациентов с тяжелой формой данные нарушения проявлялись в 20% случаев, а при среднетяжелой и легкой формах – в 2,1% случаев (Таблица 3).

Таблица 3 – Зависимость частоты постковидных осложнений от формы тяжести COVID-19, геновариант Delta (в %)

Показатель	Легкая форма	Среднетяжелая форма	Тяжелая форма	P
Астенический синдром	3.2°	6.3*	70.0*°	$p<0,05$
Нарушение толерантности к углеводам, впервые выявленный СД.	2.1°	2.1*	20.0*°	$p<0,05$
Поражение перикарда	6.3°	8.4*	40.0*°	$p<0,05$

Примечание. * $p_{2-3}<0,05$, ° $p_{1-3}<0,05$

Наиболее распространенными проявлениями поражения сердечно-сосудистой системы были поражение перикарда (в 60% случаев), которые регистрировались через 1, 3 и 6 мес. после перенесенной болезни. Диагноз выставляли по результатам ЭХО-КГ – как расхождение листков перикарда с/без минимальным количеством жидкости в полости перикарда, незначительное уплотнение листков перикарда. Частота развития поражения перикарда коррелировала со степенью тяжести перенесенного заболевания. При легкой форме болезни перикард поражался в 6,3% случаев, при среднетяжелой форме – в 8,4% случаев, при тяжелой форме – в 40% случаев. Вторым по частоте среди нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы является нарушения ритма сердца – 33,3% случаев. В структуре нарушений ритма сердца у 50% пациентов регистрировали синусовую тахикардию, учащенное сердцебиение, у 30% пациентов – впервые диагностированные пароксизмы наджелудочковой тахикардии, у 10% пациентов – впервые выявленную частую желудочковую экстрасистолию, у 10% пациентов – впервые возникший эпизод пароксизмальной фибрилляции предсердий.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРВИЧНО И ПОВТОРНО ИНФИЦИРОВАННЫХ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ АМБУЛАТОРНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Был проведен анализ основных симптомов болезни у первично и повторно заболевших пациентов, болезнь которых была вызвана Omicron-геновариантом. Группы наблюдения состояли из 41 больного коронавирусом инфекцией (Delta-геновариант, которые в последующем перенесли COVID-19, вызванный Omicron-геновариантом (группа 1), средний возраст составил $43,6\pm 6,3$ лет), а также 51 больного COVID-19, вызванной Omicron-геновариантом, которые до этого коронавирусом инфекцией не болели (группа 2, средний возраст составил $39,0\pm 7,9$ лет). Все пациенты были обследованы в первые сутки от начала заболевания. Выраженность лихорадочной реакции статистически значимо не различалась между группами. По частоте развития основных клинических симптомов статистически значимой разницы между группами получено не было; исключение составила лишь частота регистрации боли в горле (при первичном инфицировании 39,2%, при повторном – 63,4%, $p<0,05$) и

тахикардии (при первичном инфицировании 17,6%, при повторном – 2,4%, $p < 0,05$). Длительность основных клинических симптомов у пациентов сравниваемых групп статистически значимо не различалась.

Среди пациентов с COVID-19 в группах 1 и 2 структура тяжести болезни не имела различий: легкие формы были зарегистрированы в 97,6% случаев в группе 1 и в 98,1% – в группе 2, среднетяжелых – в 2,4% и 1,8%, соответственно ($p > 0,05$).

Для пациентов, повторно переносящих инфекцию, характерны следующие лабораторные показатели: тромбоцитопения, лимфоцитоз, нейтропения, а для первично переносящих COVID-19 – моноцитоз, повышение уровней АСТ, креатинина, Д-димера, снижение железа ($*p < 0,05$) (Рисунок 6).

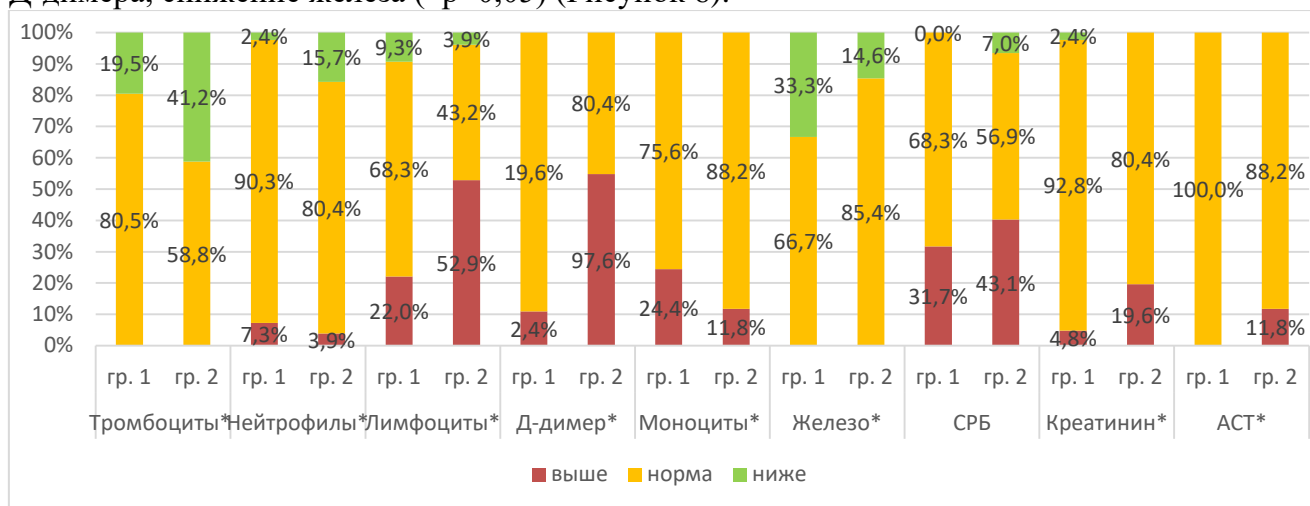


Рисунок 6 – Лабораторная характеристика пациентов сравниваемых групп

Постковидные осложнения после первичного и повторного инфицирования (геновариант Omicron) различались – как по частоте, так и по срокам возникновения (Рисунок 7). Выявили, что у пациентов, перенесших повторное заражение коронавирусом, осложнения со стороны ССС через 6 мес. возникали в 7,3% случаев (против 0% у первично инфицированных, $p < 0,05$), при этом гематологические изменения возникали реже – 17,6% против 4,9% ($p < 0,05$).

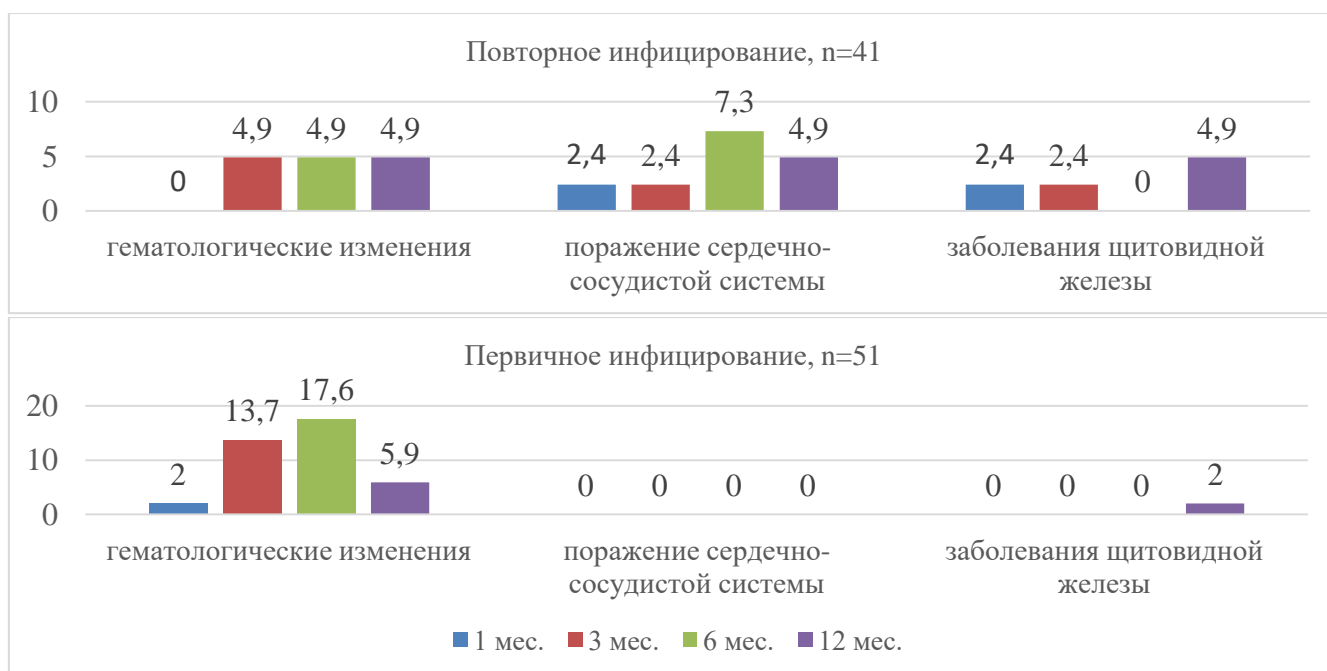


Рисунок 7 – Частота развития осложнений

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА

В исследование было включено 399 пациентов, которые были рандомизированы в 4 группы следующим образом: 199 человек были инфицированы геновариантом Omicron, из них 133 пациента (группа 1А) получали МН и 66 пациентов (группа 1Б) получали умифеновир; 200 человек были инфицированы геновариантом Delta, при этом 121 пациент (группа 2А) получали МН и 79 человек (группа 2Б) получали умифеновир. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, коморбиду, сравнение проводили между группами 1А и 1Б, 2А и 2Б.

В дебюте болезни у пациентов сравниваемых групп отмечали патогномичные для ОРВИ симптомы: лихорадку, ринорею и заложенность носа, гиперемию зева, боли в горле, кашель. Клиническая эффективность проводимой терапии оценивалась на основании анализа средней продолжительности симптомов болезни (лихорадки, кашля, катаральных явлений), а также длительности вирусовыделения (Таблица 4).

Таблица 4 – Средняя длительность симптомов заболевания (дни, $M \pm m$, * $p < 0,05$)

показатель	Группа 1А, n=133	Группа 1Б, n=66	Группа 2А, n=121	Группа 2Б, n=79
заложенность носа	3,7±0,32	3,6±0,37	3,7±0,22	3,5±0,43
ринорея	3,8±0,29	3,0±0,18	3,8±0,23	3,3±0,24
лихорадка	3,2±0,24	2,7±0,18	4,6±0,31	5,1±0,29
кашель	6,5±0,52*	4,9±0,22*	11,0±0,7	9,6±0,64
боли в горле	3,5±0,18	3,7±0,18	4,5±0,24	4,3±0,18
гиперемия зева	4,2±0,14	4,1±0,15	5,4±0,19	5,4±0,20
длительность вирусовыделения	14,1±0,4*	12,9±0,3*	25,9±1,3	26,5±1,4

Кашель быстрее всего купировался у пациентов группы 1Б – к окончанию терапии умифеновиром он сохранялся лишь у 5%, в то время как у пациентов группы 1А – у 79,6% ($p < 0,05$). Заложенность носа купировалась быстрее у пациентов группы 1А (в сравнении с 1Б), и у пациентов группы 2Б (в сравнении с группой 2А) – уже к 3 дню болезни. Ринорея регистрировалась статистически значимо у меньшей доли пациентов в группе 1Б уже к 4 дню. Боли в горле статистически значимо быстрее купировались у пациентов группы 2Б. Не выявили статистически значимой разницы при назначении препаратов при разных геновариантах коронавируса ни по частоте госпитализаций, ни по частоте развития пневмонии, ни по тяжести течения (Таблица 5).

Таблица 5 – Частота развития отдельных показателей в сравниваемых группах (в %, * $p < 0,05$)

Показатель	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2А	Группа 2Б
Частота госпитализации	1,5	0	18,2	19,0
Частота развития пневмонии	6,0	1,5	52,1	54,4
Тяжесть течения				
легкая	94,5	98,5	47,9	45,6
среднетяжелая	5,5	1,5	46,3	50,6
тяжелая	0	0	5,8	3,8

Частота развития постковидных осложнений не зависела от выбора противовирусного средства и статистически значимо между группами не различалась (Таблица 6).

Таблица 6 – Частота развития осложнений в сравниваемых группах (в %)

Показатель	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2А	Группа 2Б
1 мес.	4,5	4,5	24,0	27,8
3 мес.	15,8	7,8	18,1	20,3
6 мес.	21,8	13,6	23,1	21,5
12 мес.	9,0	3,0	21,5	22,8

Таким образом, применение умифеновира в комплексной терапии COVID-19, в целом, способствует ускорению выздоровления пациентов амбулаторного звена.

Обоснование алгоритма тактики ведения амбулаторных пациентов

По результатам накопленного практического опыта, анализа полученных данных, а также с учетом актуальной на момент проводимого исследования версии (№12) временных методических рекомендаций “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)” от 7 мая 2021 г., выпущенных Минздравом России, был разработан алгоритм оказания амбулаторной медицинской помощи пациентам с COVID-19 и подозрением на неё.

Алгоритм разработан с учетом особенностей оказания медицинской помощи в Лечебно-реабилитационном центре ГЦОД войск национальной гвардии. При разработке алгоритма действий учитывалось, что в Лечебно-реабилитационном центре есть возможность получить результаты общего анализа крови в течение 5 минут, биохимического анализа крови и Д-димера – в течение 40-50 минут, но отсутствует КТ легких. По необходимости применялись рентгенография органов грудной полости и УЗИ плевральных полостей, учитывая, что эти методы исследования не исключают КТ легких, в то же время могут способствовать верификации диагноза (Рисунок 19).

Пациентам, обратившимся за медицинской помощью на амбулаторном этапе с клиническими проявлениями целесообразно проведение обследования на РНК SARS-CoV-2, а также клинического и биохимического анализа крови и коагулограммы. При наличии положительного теста на коронавирус дальнейшая тактика ведения пациента зависит от формы болезни (при легких формах – амбулаторное наблюдение, при тяжелых формах – госпитализация, при среднетяжелых формах для тактики ведения пациента необходимо учитывать наличие коморбидной патологии). Целесообразно назначать противовирусные препараты с иммуномодулирующей активностью (умифеновир).

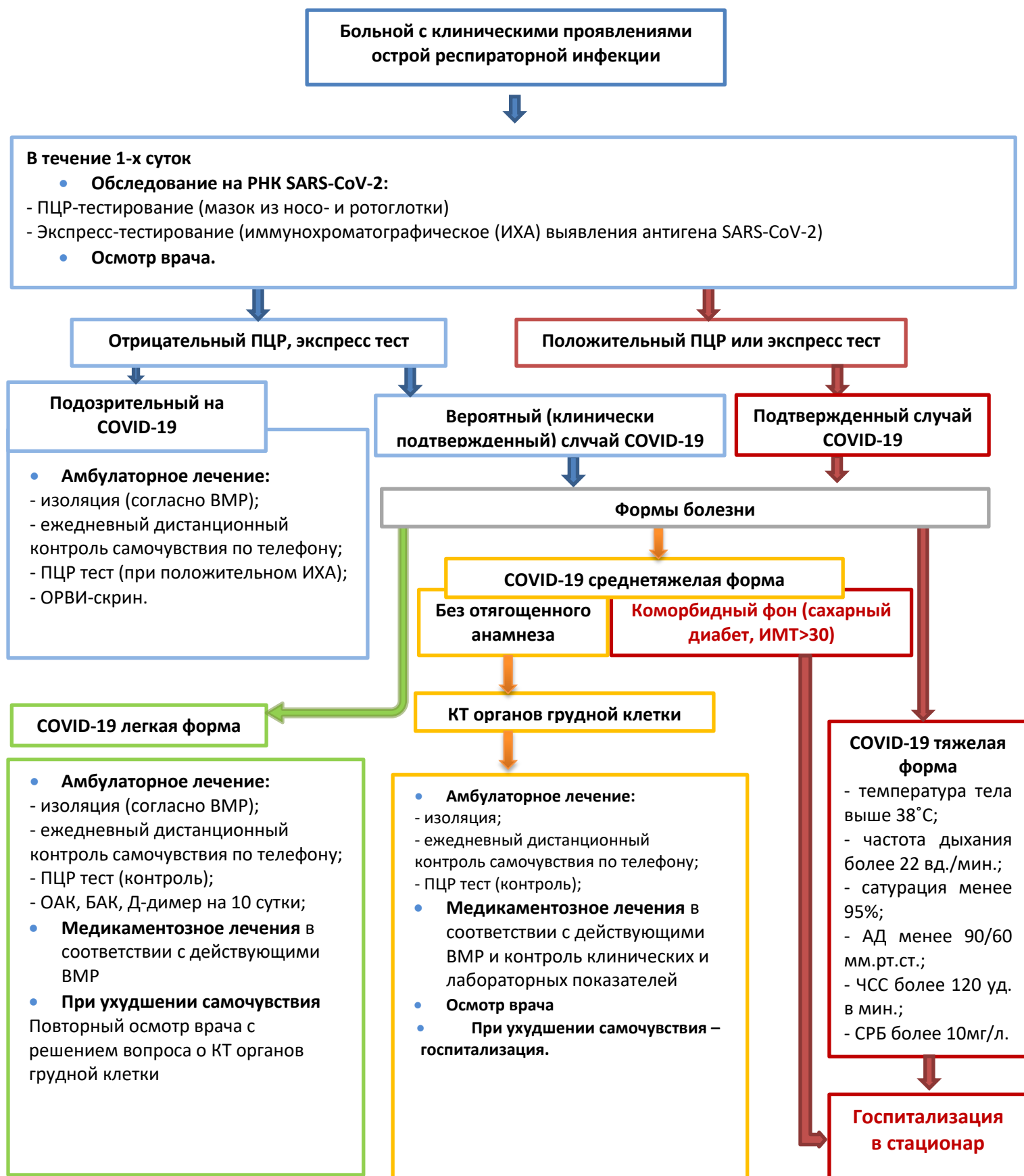


Рисунок 19 - Алгоритм тактики ведения амбулаторных пациентов

Применение данного алгоритма позволяет назначить каждому пациенту индивидуальную схему обследования и терапевтических подходов с позиций

доказательной медицины. Детализированные рекомендации оказания помощи на догоспитальном этапе, адаптированные к условиям Лечебно-реабилитационного центра, дают возможность быстрого применения различных вариантов обследования и лечения врачом первичного звена. Несомненно, совершенствование оказания помощи на амбулаторном этапе позволяет осуществлять раннее поступление пациентов с отягощенным прогнозом течения инфекции в стационар, тем самым снижая количество пациентов с тяжелыми формами. Описанный алгоритм обеспечивает преемственность между амбулаторным и стационарным этапами лечения.

Особенности диспансерного наблюдения за пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию

Целью проведения диспансерного наблюдения за пациентами является раннее выявление осложнений, возникших после перенесенной инфекции, вызванной SARS-Cov-2.

Целесообразно проводить следующие мероприятия:

А. Контроль клинического анализа крови, биохимического анализа крови, Д-димера проводить через 1 мес. пациентам, перенесшим COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой формах, через 3 мес. - в легкой форме, с последующим осмотром врачом-терапевтом.

Б. Углубленное медицинское обследование проводить через 6 и 12 мес. после перенесенного заболевания.

Всех пациенты, перенесшие COVID-19, направлять на I этап (обязательный) углубленного медицинского обследования, который включает:

- клинический анализ крови,
- биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ЛДГ, креатинин, мочевины, глюкоза, СРБ, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, общий белок),
- Д-димер (пациентам, перенесшим среднюю степень тяжести заболевания и выше),
- пульсоксиметрию (насыщение крови кислородом),
- электрокардиографию
- рентгенографию органов грудной клетки (если не проводилась в течение года)
- спирометрию.

По результатам обязательных исследований I этапа пациенты направлялись на осмотр терапевта.

В. При необходимости, по назначению терапевта, пациент направляется на II этап (дополнительный) углубленного медицинского обследования, который включал:

-эхокардиографию (при наличии жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы, объективных данных поражения ССС при осмотре, снижении сатурации ниже 94%)

-компьютерную томографию органов грудной полости (при снижении сатурации ниже 94%, всем пациентам с тяжелыми формами заболевания)

- дуплексное исследование вен нижних конечностей (при объективных признаках тромбоза вен нижних конечностей, повышении Д-димера выше 1000

- суточное мониторирование ЭКГ (при жалобах на сердцебиение, перебои в работе сердца, объективных признаках нарушения ритма при осмотре)

- осмотр врачами - специалистами.

По результатам углубленного медицинского обследования выносятся заключения с рекомендациями по дальнейшему наблюдению и обследованию.

ВЫВОДЫ

1. Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная Delta-геновариантом, у амбулаторных пациентов характеризуется развитием фебрильной лихорадки в 34% случаев, поражением нижних дыхательных путей (52,5%), нарушением обоняния (31%) и вкуса (13,5%). Отличительной особенностью инфекции, вызванной данным геновариантом, являлась потребность в госпитализации в 26% случаев и прогрессирование болезни до тяжелых форм в 5% случаев.
2. Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная Omicron-геновариантом, у амбулаторных пациентов протекает, преимущественно, в легкой форме (94,5%). Госпитализация необходима лишь 2% пациентов. Клиническая картина характеризуется лихорадкой выше 38°C в 15% случаев, в 10% случаев наблюдается поражение нижних дыхательных путей с развитием пневмонии (4,5%); нарушение вкуса, обоняния не характерны.
3. Показано, что для инфекции COVID-19, вызванной Delta-геновариантом, характерны повышение СОЭ – у 25,5% больных, моноцитоз – у 35%, снижение креатинина – у 12,5% уже в первые сутки болезни, что не регистрируется при инфекции, вызванной Omicron-геновариантом. При этом средняя продолжительность вирусовыделения у пациентов при Delta-варианте составляла $26,1 \pm 13,4$ суток, у пациентов при Omicron-варианте – $13,8 \pm 4,5$ суток.
4. Установлено прогностическое значение симптомов (одышка, тахипноэ, лихорадка выше 38°C, слабость, дыхательная недостаточность, тахикардия выше 80 уд/мин в первые сутки заболевания) и пороговые значения лабораторных показателей (повышение Д-димера (выше 440 мкг/л), СРБ (выше 5 мкг/л), СОЭ (выше 20 мм/час), снижение уровней белка, лимфоцитов, лейкоцитов, железа) для прогноза неблагоприятного течения заболевания, что позволило сформулировать критерии ранней превентивной госпитализации.
5. В период реконвалесценции коронавирусной инфекции COVID-19 осложнения возникают в 65% случаев при Delta-геноварианте и 11% случаев при Omicron-геноварианте. Спектр осложнений включает в себя изменения со стороны сердечно-сосудистой (поражение перикарда, нарушение ритма сердца) и гематологические изменения (цитолитический синдром, повышение Д-димера). Выраженность клинических симптомов в период реконвалесценции статистически значимо чаще возникает при тяжелых формах перенесенной инфекции.
6. Клинические проявления повторной инфекции, вызванной Omicron-геновариантом, статистически значимо не отличаются от клинических проявлений, наблюдаемых у впервые заболевших пациентов. Однако постковидный период после повторной инфекции характеризуется более редким поражением сердечно-сосудистой системы в виде синусовой тахикардии (17,6% против 2,4%) и более редких гематологических изменениях в виде тромбоцитопении (41,2% против 19,5%), нейтропении (15,7% против 2,4%), лимфоцитоза (52,9% против 22%).
7. Доказана эффективность применения умифеновира в комплексном лечении больных COVID-19, выражающаяся в ускорении сроков клинического выздоровления пациентов амбулаторного звена – прежде всего, это касается кашля и катаральных симптомов (за исключением заложенности носа), а также вирусывыделения.
8. Определены и научно обоснованы алгоритмы маршрутизации и диспансерного наблюдения пациентов с COVID-19 с учетом факторов риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, обратившимся за амбулаторной медицинской помощью с клиническими проявлениями острой респираторной инфекции в период эпидемии COVID-19 целесообразно проведение лабораторного обследования на РНК SARS-CoV-2 из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки двумя методами (иммунохроматографическим методом выявления антигена SARS-CoV-2 (экспресс-тестирование) и выявление антигена SARS-CoV-2 методом ПЦР), а также общий анализ крови, биохимический анализ крови (в частности, СРБ). При наличии положительного теста при экспресс-тестировании на РНК SARS-CoV-2, пациенту целесообразно проведение расширенного объема обследования: общий анализ крови, биохимический анализ крови (СРБ, мочевины, креатинина, глюкозы, АЛТ, АСТ, билирубина, ЛДГ, сывороточное железо, глюкоза, общий белок), исследование системы гемостаза (Д-димер).
2. Тактика ведения пациента зависит от формы болезни. При легкой форме целесообразно амбулаторное наблюдение с ежедневным дистанционным контролем самочувствия пациента (по телефону) и с обязательным контролем лабораторных показателей (ОАК, БАК, Д-димер) на 10 сутки болезни. При ухудшении самочувствия необходим повторный осмотр врача с решением вопроса о КТ органов грудной клетки. При среднетяжелом течении для тактики ведения пациента необходимо учитывать наличие коморбидной патологии. В обязательный объем обследования таким пациентам целесообразно включить контроль вышеперечисленных лабораторных показателей на 5 сутки заболевания. При тяжелой форме COVID-19 обязательна госпитализация пациента в стационар.
3. Наличие у амбулаторных пациентов в первые сутки болезни лихорадки выше 38°C, симптомов поражения нижних дыхательных путей (одышки, тяжести в груди, дыхательной недостаточности, тахипноэ), выраженной общей слабости может быть предиктором тяжелого течения болезни и госпитализации, в связи с чем необходимо активное динамическое наблюдение за их состоянием с целью возможной госпитализации COVID-19 в возможно ранние сроки. Группой риска по неблагоприятному течению COVID-19 следует считать наличие сопутствующей артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения.
4. С целью раннего выявления осложнений пациенты COVID-19 в периоде реконвалесценции подлежат диспансерному динамическому наблюдению в течение через 3, 6 и 12 месяцев после перенесенного заболевания. Пациенты с коморбидными заболеваниями (болезни системы кровообращения, сахарный диабет, ожирение), перенесшие новую коронавирусную инфекцию являются приоритетной группой лиц, нуждающихся в диспансерном наблюдении.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в результате исследования данные нуждаются в дальнейшем изучении. Необходимо совершенствовать диспансерное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, не менее 1 года после выздоровления с динамическим мониторингом системы гемостаза, гематологических показателей – с целью накопления фактических данных по длительности и структуре постковидных осложнений.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ РАБОТ

1. Шаравина Ю.А. Тактика ведения амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. / Шаравина Ю.А., Николаева С.В., Пестова А.Н., Понежева Ж.Б. // Инфекционные болезни. 2023; 21(1): 36-40. DOI: 10.20953/1729-9225-2023-1-36-40. *
2. Николаева С.В. Клинические и лабораторные особенности коронавирусной инфекции, вызванной геновариантом «Omicron» у амбулаторных пациентов. / Николаева С.В., Шаравина Ю.А., Омарова Х.Г., Шапиева Н.Т., Бурдакова Е.А., Алимова Л. К., Хлыповка Ю.Н., Усенко Д.В., Пестова А.Н., Понежева Ж.Б. // Медицинский вестник Башкортостана Том 18, № 2 (104), 2023. *
3. Шаравина Ю.А. Постковидные осложнения у пациентов молодого и старшего возраста / Шаравина Ю.А., Николаева С.В. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 27–29 марта 2023 года, – М.: Медицинское Маркетинговое агентство, 2023. – с 245.
4. Шаравина Ю.А. Клинико-лабораторные особенности коронавирусной инфекции COVID-19 у амбулаторных пациентов в период циркуляции геноварианта Delta / Шаравина Ю.А., Пестова А.Н., Николаева С.В. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского, Москва, 27–29 марта 2023 года, – М.: Медицинское Маркетинговое агентство, 2023. – с 246.
5. Шаравина Ю.А. Частота развития сердечно-сосудистых осложнений после перенесенной COVID-19 / Шаравина Ю.А., Николаева С.В. // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2023: сборник тезисов Конгресса с международным участием (Москва, 27–28 апреля 2023 г.) / под ред. академика РАН В.Г. Акимкина — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. — с. 227.
6. Прогностические критерии неблагоприятного течения COVID-19 у амбулаторных пациентов / Николаева С.В., Шаравина Ю.А. // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2023: сборник тезисов Конгресса с международным участием (Москва, 27–28 апреля 2023 г.) / под ред. академика РАН В.Г. Акимкина — М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023. — с. 229.
7. Плоскирева А.А. К вопросу о связи генетических факторов с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний на фоне коронавирусной инфекции COVID-19 / Плоскирева А.А., Миронов К.О., Шаравина Ю.А., Корчагин В.И., Гапонова И.И., Дрибноходова О.П., Демина И.А., Комарова А.Г., Николаева С.В. // Медицинский оппонент. 2023; 1(21): 55-58.

* поименованы в перечне ВАК

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе
АЧТВ-активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГБ – гипертоническая болезнь
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ДИ – доверительный интервал
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
ИФА – иммунофлюоресцентный анализ
ИФН – интерферон
КТ – компьютерная томография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
МНО – международное нормализованное отношение
НДП – нижние дыхательные пути
ОР – относительный риск
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОШ – отношение шансов
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СД – сахарный диабет
СОЭ – скорость оседаний эритроцитов
СРБ – С-реактивный белок
ССС – сердечно-сосудистая система
ТТГ – тиреотропный гормон
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭХО-КГ – эхокардиография