

ЛИЗИНФЕЛЬД ИРИНА АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19) С КОМОРБИДНОЙ
ПАТОЛОГИЕЙ, ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА**

3.1.22 – «Инфекционные болезни»

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2022

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, профессор

Пшеничная Наталья Юрьевна

Официальные оппоненты:

Городин Владимир Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Кубанский ГМУ» Минздрава России);

Умбетова Карина Туракбаевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Сеченовский Университет (ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет))

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН)

Защита состоится « ___ » _____ 2023 г. в _____ На заседании диссертационного совета 64.1.010.01

в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу; 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере 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 исследования

Пандемия COVID-19 привела к глобальному кризису в области здравоохранения, создав его колоссальную перегрузку в подавляющем большинстве стран мира [Açikgöz Ö., Günay A., 2020; Nicola M. et al., 2020]. Несмотря на общемировые закономерности пандемии, в Российской Федерации клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с COVID-19 имеет свои особенности, связанные с уровнем развития экономики, структурой здравоохранения, национальным укладом жизни, объемом и сроками проводимых противоэпидемических мероприятий, межрегиональной миграцией и целым рядом других факторов. Учитывая значительные медицинские и экономические последствия пандемии, крайне важно понять основные факторы, влияющие на заболеваемость и клинические характеристики новой инфекции, особенно на раннем этапе ее развития, когда случаев локальной трансмиссии мало. Понимание клинико-эпидемиологических особенностей COVID-19 на популяционном уровне необходимо при планировании противоэпидемических мероприятий и оказании медицинской помощи в случае появления новых внешних угроз [Брико Н. И. и др., 2020; Açikgöz Ö. et al., 2020].

COVID-19 характеризуется высоким риском развития тяжелого течения и летального исхода у пациентов с коморбидной патологией, особенно у людей старше 65 лет. Перед врачами стоит задача в короткие сроки оценить комплекс анамнестических данных и клинических симптомов, чтобы принять решение о необходимости госпитализации пациента с COVID-19. При этом предикторы, указывающие на неблагоприятное течение COVID-19, изучены недостаточно. Также недостаточно изучены факторы, способствующие ухудшению состояния пациента и приводящие к неблагоприятному исходу [Moreno-Pérez O. et al., 2020; Zou X., et al., 2020]. Высокая степень риска неблагоприятного течения и исхода, определенная на основании этих предикторов, могла бы служить дополнительным критерием для выбора тактики ведения этих пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Одной из проблем на сегодняшний день по-прежнему остается определение предикторов неблагоприятного течения и исхода COVID-19, основанное на клинических характеристиках, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Их использование необходимо для персонализированного ведения пациентов с COVID-19, а также принятия решения о выборе тактики лечения, что было особенно проблематично в условиях ограниченных ресурсов в начальный период пандемии [Mudatsir M. et al., 2020]. Прогностические модели для определения вероятности неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у пациентов разрабатываются во всем мире с января 2020 г. [Gong J. et al., 2020; Yue H. et al., 2020; Fang C. et al., 2021]. Однако точность и прогностическая ценность этих моделей пока еще недостаточно высоки [Wynants L., et al., 2020; Katzenschlager S. E. et al., 2021]. Разработка моделей, определяющих неблагоприятное течение болезни, а также прогнозирующих риск неблагоприятного исхода, может помочь медицинским работникам при сортировке пациентов, а также определении оптимальной тактики ведения больных на амбулаторном или стационарном этапах оказания медицинской помощи.

Цель исследования

Оптимизация прогнозирования риска неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у больных с коморбидной патологией на основе анализа клинико-эпидемиологических, лабораторных и инструментальных особенностей болезни.

Задачи исследования

1. Установить клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у больных на популяционном уровне и влияние коморбидной патологии на течение инфекции.
2. Определить предикторы неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов, имеющих коморбидную патологию, на популяционном уровне и разработать прогностическую модель.
3. Установить клинические, лабораторные и инструментальные особенности течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с коморбидной патологией с благоприятным и неблагоприятным исходом.
4. Определить предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией на основе клинических, лабораторных и инструментальных данных и разработать прогностическую модель.

Научная новизна исследования

- 1) Впервые на популяционном уровне в период первого эпидемического подъема COVID-19 установлены неизвестные ранее клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у пациентов разных возрастов. Показана взаимосвязь возраста пациентов, формы тяжести болезни и коморбидной патологии.
- 2) Впервые на уровне популяции дана характеристика коморбидной патологии при COVID-19: показано превалирование болезней органов дыхания при легкой форме, заболеваний сердечно-сосудистой системы – при среднетяжелой и тяжелой форме, а также более высокий удельный вес эндокринных заболеваний и злокачественных новообразований при тяжелой форме инфекции.
- 3) Впервые на популяционном уровне определена значимость отдельных клинических симптомов и коморбидных заболеваний в прогнозе неблагоприятного течения COVID-19.
- 4) Комплексный подход к оценке основных клинических, лабораторных и инструментальных данных позволил выявить значимые коморбидные заболевания, увеличивающие вероятность неблагоприятного исхода COVID-19 у больных.

Теоретическая и практическая значимость

Разработанная в ходе исследования, научно обоснованная и апробированная в реальной клинической практике прогностическая модель вероятности неблагоприятного течения (госпитализации) COVID-19 у больных с коморбидной патологией, включающая антропометрические параметры, анамнестические и клинические данные, позволяет на основе установленных предикторов с использованием предложенного онлайн калькулятора рассчитать риск неблагоприятного течения.

В результате комплексного анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных разработана и апробирована в реальной клинической практике модель прогноза неблагоприятного исхода COVID-19 у больных, имеющих коморбидную

патологию. Предложен онлайн калькулятор для определения вероятности неблагоприятного исхода.

Разработана новая концепция системного подхода к оценке значимости различной коморбидной патологии в прогнозировании вероятности неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у больных.

Методология и методы исследования

Методология исследования основывалась на поставленной цели исследования. Для решения задач использовались: база мониторинга Роспотребнадзора по форме №970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию» (форма №970), медицинские карты больных с COVID-19, находящихся на стационарном лечении (жалобы, данные анамнеза и объективного обследования, результаты лабораторных и инструментальных обследований). Данные были обработаны с использованием методов статистического анализа, включающего, в том числе, разработку прогностических моделей, и изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы и даны практические рекомендации, определены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Коморбидные заболевания негативно влияют на тяжесть течения COVID-19. Характер коморбидности у пациентов зависит от их возраста. В целом в популяции преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы. В возрасте 18-44 лет чаще регистрировались заболевания органов дыхания.

2. Вероятность госпитализации увеличивается у больных COVID-19 с коморбидной патологией (эндокринными заболеваниями, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, злокачественными новообразованиями). Значимыми предикторами, также повышающими риск неблагоприятного течения, являются мужской пол, лихорадка, тахипноэ, увеличивающийся возраст пациента, начиная с 45 лет, обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни. Разработанная на основе логистической регрессии математическая модель неблагоприятного течения COVID-19 позволяет определить вероятность неблагоприятного течения COVID-19 на основе данных анамнеза, клиники и коморбидного фона конкретного пациента.

3. Определяющая роль в повышении риска неблагоприятного исхода отводится наличию коморбидной патологии (хронической болезни почек, хронических болезней нижних отделов дыхательных путей, ожирения II степени и выше, злокачественных новообразований, артериальной гипертензии, ОНМК в анамнезе, гипотиреоза, сахарного диабета I и II типа).

4. Предикторами, позволяющими оценить вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с коморбидной патологией на момент госпитализации, являются возраст пациента, ЧСС, ЧДД, SpO₂, абсолютное число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, относительное количество лимфоцитов (%), показатели ферритина, С-реактивного белка, Д-димера, степень поражения легких по данным КТ и день болезни на момент госпитализации. Разработанная на основе дискриминантного анализа модель прогноза позволяет персонализировано определить вероятность неблагоприятного исхода на основе объективных данных, лабораторных и инструментальных показателей.

Личное участие автора

Автором по теме диссертационной работы самостоятельно выполнен поиск и анализ имеющихся литературных источников за последние 3 года. Составлен дизайн исследования. Рассчитана выборка исследуемых параметров согласно применяемым методам статистической обработки и поставленной цели исследования. Выполнен набор материала, отобраны данные, соответствующие критериям включения и исключения, разработаны и заполнены базы данных. Произведен статистический анализ результатов исследования, выполнена его интерпретация, изложены выводы, и даны практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертационной работы внедрены:

- в лечебную работу отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая инфекционная больница»;
- в лечебную работу инфекционных отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края;
- в лечебную работу инфекционных отделений государственного бюджетного учреждения Ростовской области "Специализированная клиническая инфекционная больница "Донской инфекционный центр";
- в учебный процесс образовательного центра ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Оформлена заявка на патент «Способ прогнозирования риска госпитализации у пациентов с COVID-19» (регистрационный номер № 2022117132 от 24.06.2022).

Степень достоверности и апробация результатов

Репрезентативный объем исследуемой выборки позволил получить достоверные результаты исследования. Использованы адекватные и информативные методы обработки данных, а также статистические методы обработки полученных результатов. Программа IBM SPSS Statistics 26 применялась при статистической обработке исследуемого материала.

Материалы диссертации представлены на: ESCMID Conference on Coronavirus Disease ECCVID 23-25 September 2020; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020» (Москва, 6–8 октября 2020 года); Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (Санкт-Петербург, 09–10 декабря 2020 года); ERS International Congress 2021, Онлайн-конгрессе с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика» (Москва, 28–29 апреля 2021 года); XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 24–26 мая 2021 года); the 31st European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (Virtual Congress, 9 – 12 July 2021); the 13th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance Virtual Congress (Virtual Congress, September 9–10, 2021); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы,

возможности, перспективы» (Москва, 07–08 октября 2021 года); the Eighth International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (Virtual Congress, November 4-6, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании апробационной комиссии ФБУН «Центральный научно - исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (протокол №50 от 20 октября 2022 года).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22 – «Инфекционные болезни» как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, коронавирусной инфекции (COVID-19).

Публикации

Опубликовано по материалам диссертации 22 научные работы, из них 6 - в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций научных результатов диссертаций, 10 – в зарубежных научных изданиях, оформлена заявка на изобретение (№ 2022117132 от 24.06.2022).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», пяти глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 239 источников, из них 43 - отечественных и 196 - зарубежных. Работа иллюстрирована 6 клиническими случаями, 21 рисунком и 16 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования

Данное исследование является выборочным, ретроспективным, когортным.

Исследование охватывает период с февраля 2020 года по январь 2021 года и состоит из 2-х этапов.

Этап I. Изучение клинико-эпидемиологической характеристики больных COVID-19 в феврале-декабре 2020 года на популяционном уровне, выявление предикторов неблагоприятного течения COVID-19. Построение прогностической модели неблагоприятного течения заболевания.

Формирование базы для анализа происходило из данных мониторинга Роспотребнадзора по форме №970 (информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию), которая включала в себя 1048576 пациентов из 85 субъектов РФ. Мониторинг включал 68 эпидемиологических и клинических параметров, таких как субъект РФ, возраст и пол пациентов, форма болезни в день обращения за медицинской помощью, срок болезни на момент госпитализации, сопутствующая патология, локализация очага инфекции, данные по контактным лицам и т.д. Из базы данных мониторинга были отобраны пациенты (n=437837) для изучения клинико-эпидемиологической характеристики больных COVID-19 в 2020 году с

коморбидной патологией и без нее, которые соответствовали критериям включения/исключения. Была сформирована база данных пациентов.

Для выявления предикторов неблагоприятного течения COVID-19 у больных с коморбидной патологией на популяционном уровне был произведен дальнейший отбор пациентов, имеющих одну или несколько коморбидных патологий. В итоге в исследование вошли 74314 больных с лабораторно подтвержденным методом ПЦР COVID-19 из 85 регионов Российской Федерации. Пациенты были госпитализированы в медицинские учреждения или находились на амбулаторном лечении. Из 74314 пациентов сформированы 2 группы: госпитализированные – группа 1 (n=50914, 68,5%) и не госпитализированные – группа 2 (n=23400, 31,5%).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет; наличие данных о социальном статусе/роде занятий; одном или нескольких сопутствующих заболеваниях; лечении пациента в амбулаторных условиях или стационаре; наличие клинических проявлений заболевания; контакт с больными COVID-19; наличие информации о месте установления диагноза (стационарная медицинская помощь, амбулаторно-поликлиническая помощь, скорая медицинская помощь); данные о форме заболевания.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 лет; отсутствие сведений о сопутствующих заболеваниях, формах тяжести заболевания, госпитализации или получении амбулаторного лечения. Форма тяжести заболевания определялась согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версии 5 – 16.

Под неблагоприятным течением COVID-19 понимали необходимость продолжения лечения в условиях стационара, под неблагоприятным исходом – смерть пациента.

Разделение коморбидной патологии происходило по группам:

- 1) в группу заболеваний сердечно-сосудистой системы (ЗССС) входили: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), аритмии;
- 2) в группу заболеваний органов дыхания (ЗОД) - хронический бронхит (ХБ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), туберкулез;
- 3) в группу эндокринных заболеваний (ЭЗ) - гипотиреоз, ожирение 2 степени и более, сахарный диабет (СД) I и II типа;
- 4) в группу злокачественных новообразований (ЗНО) - рак желудка, рак кожи, рак молочной железы, гемобластозы, нейробластозы;
- 5) в группу других заболеваний (ДЗ) - хроническая болезнь почек (ХБП), ВИЧ-инфекция, хронический гастрит, хронический панкреатит, железодефицитная анемия, гепатиты.

Клинико-anamnestические параметры пациентов, сформированных в группы 1 и 2, представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-anamнестические параметры пациентов, сформированных в группы 1 (госпитализированные пациенты) и 2 (не госпитализированные пациенты) (в %)

Характеристика пациентов n (%)	Группа 1 N=50914 (68,5)	Группа 2 N=23400 (31,5)	p ₁₋₂
Возрастные группы, %			
18-44	4,6	12,5	<0,001
45-59	32,6	44,4	<0,001
60-74	41,6	32,3	<0,001
Старше 75 лет	21,2	10,8	<0,001
Пол, %			
Мужской	40,6	32,9	<0,001
Женский	59,4	67,1	<0,001
Социальный статус /род занятий, %			
Студенты	0,8	2,3	<0,001
Пенсионеры	77,0	61,1	<0,001
Работающие	16,5	25,4	<0,001
Медработники	5,7	11,2	<0,001
Учреждение, где установлен диагноз, %			
Скорая помощь	22,1	5,3	<0,001
Поликлиника	52,0	87,7	<0,001
Стационар	25,9	7,0	<0,001

Этап II.

Определение клинических и лабораторно-инструментальных особенностей COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией на уровне стационара и установление предикторов неблагоприятного исхода.

На II этапе исследования было отобрано 447 медицинских карт стационарных больных (Форма 003/у) с коморбидной патологией, которые получали стационарное лечение с марта 2020 года по январь 2021 года в следующих ЛПУ: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы».

Расчет количества больных для проведения исследования был выполнен программой G*Power Version 3.1.9.6. При мощности исследования 80% и уровне значимости 0,05 необходимое количество исследуемых составило 398 и было увеличено до 447. Проводили оценку общеклинического анализа крови, биохимических показателей (креатинина, АЛТ, АСТ, мочевины, Д-димера, С-реактивного белка, фибриногена и ферритина, данных компьютерной томограммы органов грудной клетки (КТ), основанных на визуальной шкале оценки объёма поражения (КТ0 — нет поражения, КТ1 — <25%, КТ2 — 25–50%, КТ3 — 50–75%, КТ4 — 75% вовлечённости), результатов ПЦР (набор реагентов «АмплиСенс Cov-Bat-FL»; ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) на определение РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо-/ротоглотки. Забор лабораторных анализов производился при поступлении больных в стационар и в динамике заболевания. В исследование вошли только те пациенты с лабораторно подтвержденным

(методом ПЦР) COVID-19, медицинские карты которых содержали полный объем лабораторных и инструментальных данных.

Для выявления особенностей клинического течения и предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 сформировали 2 группы пациентов с сопутствующей патологией из числа госпитализированных в стационар – с благоприятным исходом заболевания ($n=282$) и с неблагоприятным ($n=165$). Между этими группами был проведен сравнительный анализ.

Учет исхода заболевания SARS-CoV-2 производили на основании записи в медицинской карте больного: выздоровление или наступление смерти. Были подвергнуты анализу клинические, лабораторные и инструментальные данные при поступлении больного в стационар и на момент наступления исхода.

Социально-демографическая характеристика и коморбидная патология пациентов, включенных во II этап исследования, представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Социально-демографическая характеристика и коморбидная патология пациентов стационарного уровня

Характеристика пациентов n (%)	Группа 1, n =282	Группа 2, n =165	p ₁₋₂
Возраст Me (Q1-Q3)	61 (58-70)	63 (59 – 73)	>0,05
Мужчины	41,5	81,8	<0,001
Женщины	58,5	18,2	<0,001
Курение	39,4	21,8	<0,001
Доставлен по СМП	52,1	69,1	0,002
Направление с поликлиники	29,4	20,0	
Своим ходом	18,4	10,9	
Учащийся	17,0	0,0	< 0,001
Работающий	46,8	25,5	
Пенсионер	36,2	43,6	
Безработный	0,0	30,9	
Ишемическая болезнь сердца	48,9	45,5	0,477
Артериальная гипертензия	138 (48,9)	78,2	< 0,001
Хронические болезни нижних отделов дыхательных путей	15 (5,3)	21,8	0,050
Туберкулез	0,0	1,8	0,050
Заболевания ЖКТ	0,0	29,1	< 0,001
Сахарный диабет I и II типа	25,5	45,5	< 0,001
ОНМК в анамнезе (больше 1 года назад)	11,7	32,7	< 0,001
Гипотиреоз	14,9	5,5	0,002
Хронические заболевания печени	0,0	14,5	< 0,001
Хроническая болезнь почек	5,3	40,0	< 0,001
Ожирение 2 степени и более	6,4	36,4	< 0,001
Злокачественные новообразования	4,3	18,2	< 0,001

В группу хронических болезней нижних отделов дыхательных путей (хронические болезни НОДП) были объединены: ХБ, ХОБЛ, БА. Хроническая болезнь почек (ХБП) включала в себя: хронические пиелонефриты и гломерулонефриты. Злокачественные новообразования: рак желудка, рак кожи, рак молочной железы, нейробластомы.

Статистический анализ исследования

Для создания баз данных исследования, последующих их обработок и систематизации использованы программы Microsoft Excel и Google Forms. Статистический анализ проводили при помощи пакета программы IBM SPSS Statistics 26 (США) и программы StatTech v. 2.3.0 (ООО «Статтех», Россия).

Нормальность распределения проверена с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Межгрупповые различия оценивались с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и с помощью U-критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Сравнительный анализ категориальных переменных выполнен с применением критерия χ^2 , либо точного теста Фишера. Статистически значимыми считается значение $p < 0,05$.

Для определения вероятности неблагоприятного течения COVID-19 использована бинарная логистическая регрессия, метод пошагового отбора переменных с исключением на основе критерия Вальда. Отношение шансов и их 95% доверительные интервалы анализировались посредством таблиц сопряженности. Для оценки прогностической модели рассчитана чувствительность и специфичность. С помощью ROC-анализа было определено оптимальное значение прогностической функции Р. Изучены связи с лучшими предикторами, и вычислена площадь под кривыми.

Для определения риска неблагоприятного исхода COVID-19 применен дискриминантный анализ путем пошагового исключения факторов. Для оценки прогностической модели рассчитаны чувствительность и специфичность. Выполнена перекрестная проверка.

Под фактором понимался любой социально-демографический показатель, симптом, хроническое заболевание, лабораторный показатель и др., который мог оказывать влияние на прогноз течения или исход заболевания.

Под предиктором принимался фактор, который был включен в прогностическую модель, так как влияние его на прогноз или течение заболевания оказалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с COVID-19 на популяционном уровне

Для оценки клинико-эпидемиологической характеристики пациентов с COVID-19 был проведен ретроспективный анализ данных 437 837 больных из формы мониторинга Роспотребнадзора №970 (февраль-декабрь 2020 г). При анализе наличия коморбидной патологии было установлено, что пациенты, имеющие коморбидную патологию,

регистрировались в 26% случаев. При оценке тяжести течения заболевания COVID-19 в зависимости от наличия коморбидной патологии и возраста пациента определено, что во всех возрастных группах удельный вес тяжелой формы инфекции был достоверно выше у пациентов с коморбидной патологией, а легкой - без таковой. Так, в возрасте 18-44 лет легкая форма болезни встречалась в 55,9% у больных с коморбидными заболеваниями и в 65,25% - без таковых, а тяжелая - в 3,47% и 0,66% случаев. В возрасте 45-59 лет легкая форма регистрировалась у больных с коморбидными заболеваниями в 32,56%, без таковых – в 47,73%, тяжелая - в 9,29% и 2,79%, соответственно. В возрастной группе 60-74 лет легкая форма составила 22,05% и 31,31%, а тяжелая форма - 14,91% и 7,94% случаев. У пациентов старше 75 лет легкая форма встречалась в 15,96% и 22,54%, а тяжелая - в 27,90% и 18,40% случаев. Коморбидные заболевания приводили также и к увеличению числа среднетяжелых форм болезни вне зависимости от возраста. С возрастом удельный вес легких форм уменьшался, а тяжелых форм, наоборот, увеличивался как у больных с коморбидной патологией, так и без (рис. 1).

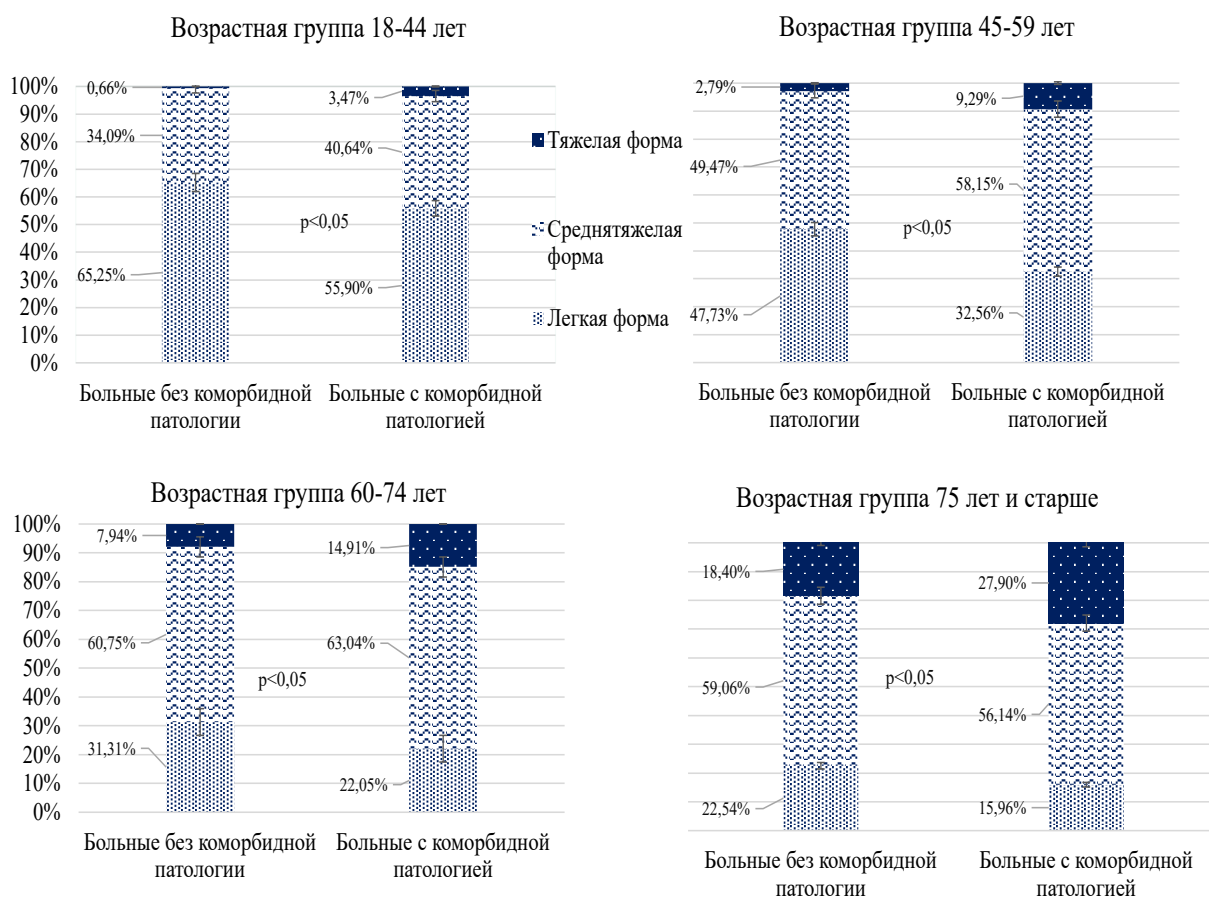


Рисунок 1. Распределение форм COVID-19 по тяжести течения заболевания в зависимости от наличия коморбидной патологии и возраста пациентов: А - 18-44 лет, Б - 45-59 лет, В - 60-74 лет, Г - 75 лет и старше.

Частота госпитализаций у больных с коморбидной патологией (62%) была значимо выше по сравнению с пациентами без таковой (47%). Удельный вес госпитализированных был достоверно выше во всех возрастных группах пациентов, имеющих коморбидную патологию, по сравнению с больными без коморбидной патологии: в возрасте 18-44 лет

44,08% и 35,15%, 45-59 лет - 61,53% и 47,96%, 60 - 74 лет - 87,15% и 60,87%, 75 лет и старше - 80,92% и 72,67%, соответственно.

Прослеживалась связь между сроком обращения за медицинской помощью и формой заболевания. При обращении за медицинской помощью позже 3-го дня болезни увеличивалось число среднетяжелых форм более чем на 15%, а позже 5-го – возрастало более чем на 12% количество тяжелых форм, как в группе с коморбидной патологией, так и без нее (рис.2).

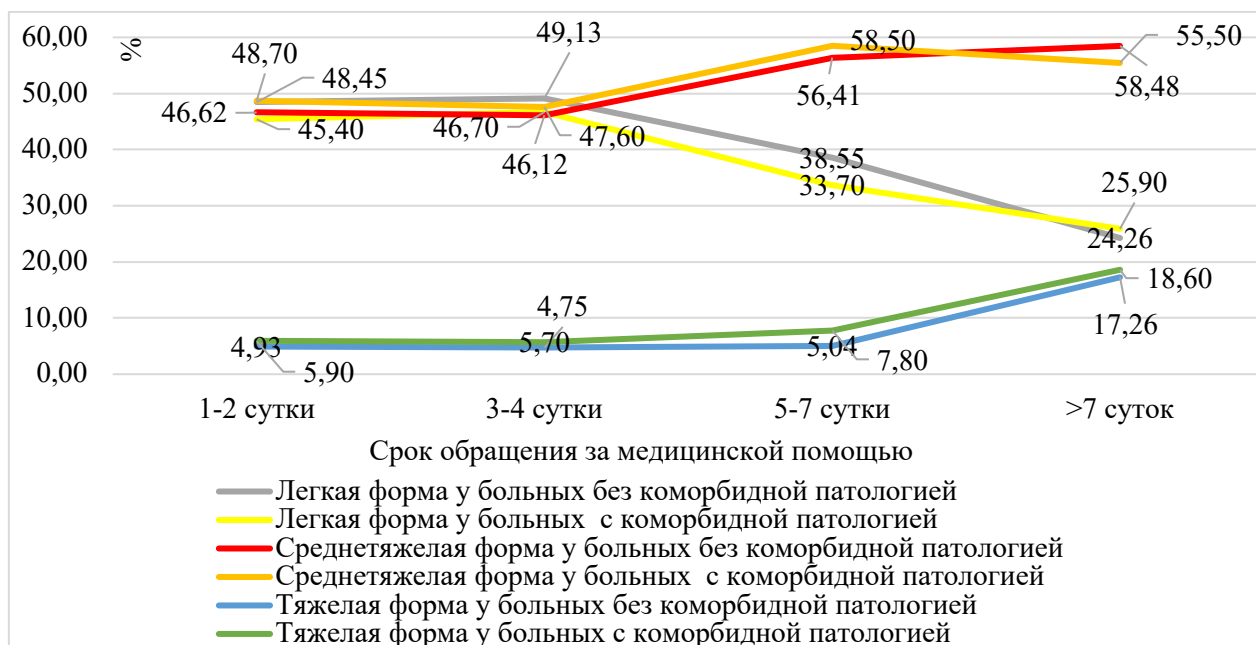


Рисунок 2. Формы тяжести болезни COVID-19 в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью

Далее был продолжен анализ группы пациентов, у которых регистрировалась коморбидная патология (n=74314).

В данной выборке чаще встречались пациенты с заболеваниями сердечно - сосудистой системы (ЗССС) 53,65%, с заболеваниями органов дыхания (ЗОД) - 18,87%, эндокринными заболеваниями (ЭЗ) – 12,78%, злокачественными новообразованиями (ЗНО) - 8,03%, другими заболеваниями (ДЗ) – 6,67%.

Характер коморбидной патологии у больных COVID19 зависел от возраста. В возрасте 18-44 лет преобладали заболевания органов дыхания (54,2%), в возрасте 45 лет и старше доминировали заболевания сердечно-сосудистой системы - от 56,0% до 79,7% в разных возрастных группах. Частота встречаемости эндокринных заболеваний варьировала от 6% у пожилых до 15,5% у молодых. Злокачественные новообразования значительно чаще регистрировались у лиц в возрасте 60-74 года (5,5%) (рис.3).

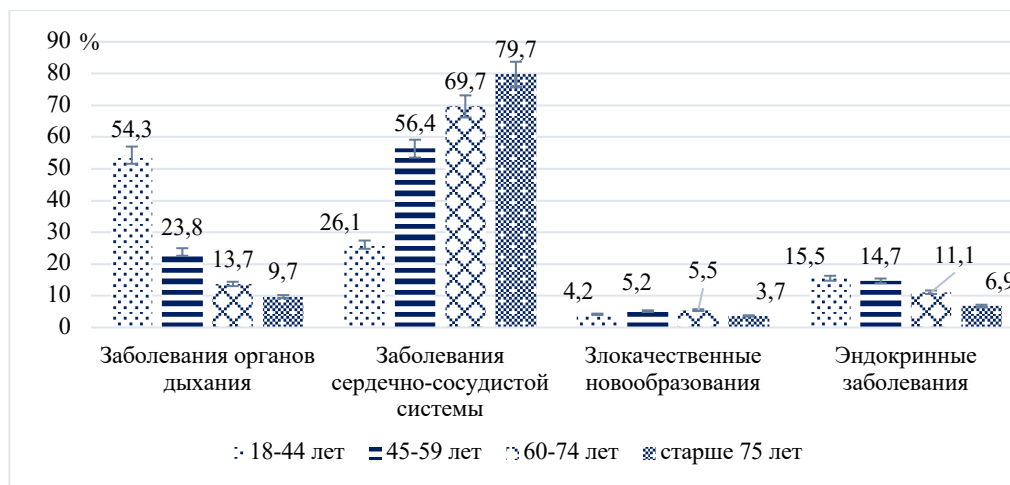


Рисунок 3 - Характеристика коморбидной патологии у пациентов с COVID-19 разных возрастных групп (%)

Заболевания сердечно-сосудистой системы преобладали среди больных со всеми формами инфекции. У больных, переносящих болезнь в легкой форме, их встречаемость была значительно меньше (58,4%), чем при среднетяжелой (66,6%) и тяжелой (68,3%). Заболевания органов дыхания чаще регистрировались при легкой форме (23,4%) и реже всего - при тяжелой (12,1%). Удельный вес злокачественных новообразований при тяжелой форме инфекции был максимален: 6,8%. Эндокринные заболевания одинаково часто регистрировалась при легкой и тяжелой форме инфекции (12,6%) и реже (11,1%) - при среднетяжелой.

Предикторы неблагоприятного течения COVID-19 на популяционном уровне и построение прогностической модели

Для определения предикторов неблагоприятного течения на популяционном уровне проведен анализ демографических и клинических данных пациентов в 2-х группах. В 1-ю группу вошли больные с COVID-19, которые проходили стационарное лечение (n=50914), во 2-ю те, кто до момента выздоровления лечились амбулаторно (n=23400).

В группе госпитализированных пациентов преобладал возраст 60-74 лет - 41,6%. Среди амбулаторных пациентов этот возрастной диапазон регистрировался в 33,2% (p<0,001). Возраст 44-59 лет встречался среди амбулаторных пациентов в 44,4%, у госпитализированных – в 32,6%, (p<0,001). Женский пол чаще регистрировался среди амбулаторных больных (67,1%) по сравнению с госпитализированными (59,4%) (p<0,001).

При анализе коморбидной патологии установлено, что большая часть случаев приходилась на ЗССС: 55,0 % - в 1-й группе и 47,5% - во 2-й (p<0,001). Далее следовали ЗОД: среди госпитализированных пациентов они встречались в 19,7% случаев, среди амбулаторных - в 14,3%, (p<0,001). ЗНО регистрировались в группе госпитализированных пациентов в 9,2%, тогда как в группе амбулаторных пациентов в 7,5% (p<0,001), ДЗ - 2,6% и 20,5% (p<0,001), ЭЗ - 13,5% и 10,2% (p=0,222).

Изучение клинических данных позволило установить, что наиболее частыми симптомами на момент обращения к врачу у госпитализированных являлись такие симптомы, как тахипноэ, кашель, повышение температуры тела выше 38,0⁰С. Потеря вкуса,

потеря обоняния и заложенность носа чаще регистрировались у тех, кто лечился только амбулаторно (рис.4).

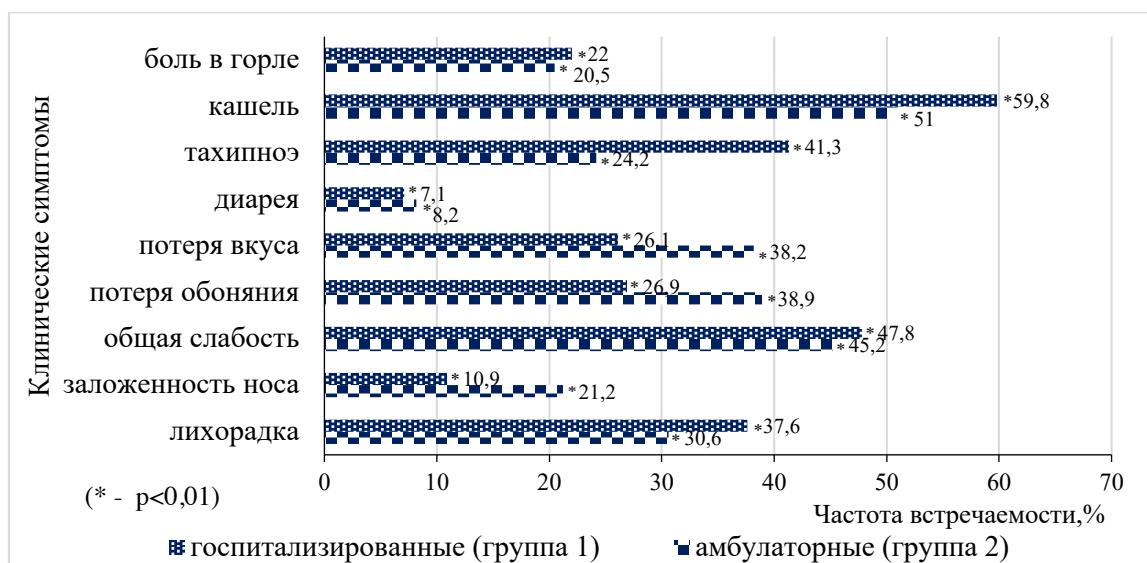


Рисунок 4 - Частота встречаемости клинических симптомов в сравниваемых группах больных COVID-19

Выполнена оценка риска неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов разных возрастных групп. Шансы неблагоприятного течения заболевания увеличивались в возрастной группе 45-59 лет в 1,86 раз, в группе 60-74 лет - в 3,26 раз, в возрасте старше 75 лет - в 4,93 раза.

На основании выявленных статистически значимых различий между демографическими и клиническими данными в группах амбулаторных и стационарных пациентов была разработана прогностическая модель определения риска неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией. С помощью многофакторной логистической регрессии в результате пошагового отбора данных методом исключения была получена логистическая функция, включающая 16 предикторов из 21, начально включенных в данную модель:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = -1,010 + 4,224 * X_{\text{ТЯЖ}} + 2,123 * X_{\text{СРЕД}} + 0,403 * X_{\text{ЗНО}} + 0,406 * X_{\text{ДЗ}} + 0,423 * X_{\text{ОД}} + 0,397 * X_{>4 \text{ дня}} + 0,453 * X_{\text{ЭЗ}} + 0,228 * X_{\text{ПОЛ}} + 0,407 * X_{\text{ССС}} + 0,364 * X_{\text{ЗОД}} + 0,012 * X_{\text{ВОЗ}} + 0,355 * X_{\text{ТЕМП}} - 0,512 * X_{\text{РИН}} - 0,377 * X_{\text{ПВ}} - 0,377 * X_{\text{КОНТ}} - 1,352 * X_{1-4 \text{ день}},$$

где P – вероятность неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов (в долях единицы). 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака, X_{ВОЗ} – возраст пациентов (лет), X_{ССС} – ЗССС (0, 1), X_{ЭЗ} – ЭЗ (0, 1), X_{ДЗ} – ДЗ (0, 1), X_{ЗНО} – ЗНО (0, 1), X_{ПОЛ} – пол пациентов (0 – женский, 1 – мужской), степень тяжести закодирована как категориальная переменная X_{ТЯЖ} – тяжелая X_{СРЕД} – среднетяжелая, X_{ЗОД} – ЗОД (0, 1), X_{ТЕМП} – повышение температуры тела выше 38,0°C (0, 1), X_{ПВ} – потеря вкуса (0, 1), X_{РИН} – заложенность носа (0, 1), X_{ОД} – тахипноэ (0, 1), X_{1-4 день} – обращение за медицинской помощью в 1-4 дни болезни (0, 1), X_{>4 дня} – обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни (0, 1), X_{КОНТ} – контакт с больным COVID-19 (0, 1). Такие предикторы как кашель, боль в горле, диарея, общая слабость и заложенность носа были исключены из уравнения, так как в совокупности с другими значимыми предикторами, они оказались незначимыми.

Полученная прогностическая модель была статистически значимой ($p < 0,001$). В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 Найджелкерка вошедшие в ее состав предикторы составляют 46,6% факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную.

Исходя из значений коэффициентов регрессии, возраст ($p < 0,001$), мужской пол пациента ($p < 0,001$), форма заболевания, сопутствующие ЗССС ($p = 0,001$), ЭЗ ($p < 0,001$), ЗОД ($p = 0,003$), ДЗ ($p = 0,001$) и ЗНО ($p = 0,002$), повышение температуры тела выше $38,0^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,001$), тахипноэ ($p < 0,001$), обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни являются предикторами ($p < 0,001$), увеличивающими вероятность неблагоприятного течения COVID-19. Заложенность носа ($p < 0,001$), потеря вкуса ($p < 0,001$), предшествующий контакт с больным COVID-19 ($p < 0,001$), а также обращение за медицинской помощью в 1-4 дни болезни ($p < 0,001$) имели обратную связь с риском неблагоприятного течения COVID-19.

Установлено, что шансы неблагоприятного течения COVID-19 увеличивались у пациентов с коморбидной патологией: ЗНО - в 1,49 раза (95% ДИ: 1,16-1,93), с ДЗ - в 1,50 раза (95% ДИ: 1,18-1,90), с ЭЗ - в 1,57 раза (95% ДИ: 1,24-1,99), с ЗССС - в 1,50 раза (95% ДИ: 1,19-1,90), с ЗОД - в 1,44 раза (95% ДИ: 1,13-1,83), со среднетяжелой формой - в 8,35 раза (95% ДИ: 8,00-8,72), с тяжелой формой - в 68,29 раза (95% ДИ: 59,28-78,67), у мужчин - в 1,26 раза (95% ДИ: 1,20-1,31), с температурой тела выше $38,0^{\circ}\text{C}$ - в 1,43 раза (95% ДИ: 1,36-1,49), с тахипноэ - в 1,53 раза (95% ДИ: 1,46-1,59), при обращении за медицинской помощью позже 4 дня болезни - в 1,49 раза (95% ДИ: 1,36-1,63), при увеличении у пациента возраста на 1 год - в 1,01 раза (95% ДИ: 1,01-1,01).

С помощью ROC-анализа было определено оптимальное значение прогностической функции P.

Площадь под ROC-кривой составила $0,86 \pm 0,001$ (95% ДИ: 0,86-0,87).

Значение логистической функции P в cut-point составило 0,699. Пациентам со значениями P, равными 0,699 или выше, предсказывался высокий риск неблагоприятного течения COVID-19. При $P < 0,699$ прогнозировался низкий риск неблагоприятного течения COVID-19. Чувствительность модели (1) при выбранном значении точки cut-off составила 77,9%, специфичность – 77,6%.

Таким образом, проведенный анализ показал, что решение о вероятности неблагоприятного течения COVID-19 и необходимости госпитализации больных COVID-19 при наличии коморбидной патологии возможно при комплексной оценке демографических и клинических факторов без привлечения результатов лучевого и лабораторного исследований.

Клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией на этапе стационарной помощи

Далее были проанализированы клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией на уровне стационара. Для изучения этих закономерностей проанализированы 447 больных COVID-19, имеющих коморбидную патологию, которых разделили на 2 группы в зависимости от исхода заболевания. В 1-ю группу вошли пациенты, болезнь которых закончилась выздоровлением ($n=282$), во 2-ю - неблагоприятным исходом ($n=165$). В исследуемых

группах провели сравнительный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных.

При поступлении в стационар медиана частоты дыхательных движений (ЧДД) у пациентов с благоприятным исходом составила 18 (Q_1 – Q_3 : 18–20), при неблагоприятном исходе - 22 (Q_1 – Q_3 : 20–25) ($p < 0,001$); частота сердечных сокращений (ЧСС) при благоприятным исходе - 76 (Q_1 – Q_3 : 70–84) уд./мин, при неблагоприятном - 84 (Q_1 – Q_3 : 78–90) ($p < 0,001$), показатель сатурации крови (SpO_2) - 96% (Q_1 – Q_3 : 96–98) и 94% (Q_1 – Q_3 : 90–95), соответственно ($p < 0,001$).

Медиана от дня начала болезни до момента госпитализации у пациентов с благоприятным исходом была меньше и составила 5 дней (Q_1 – Q_3 : 4–6), в группе с неблагоприятным исходом - 6 дней (Q_1 - Q_3 : 4-7).

Результаты исследования показали, что наиболее частыми симптомами в группе 2 по сравнению с группой 1 были: боль в грудной клетке - 67,3% против 19,1% ($p < 0,001$), тахипноэ - 98,2% против 30,9% ($p < 0,001$), утомляемость - 72,7% против 57,4% ($p < 0,001$), диарея - 9,1% против 2,1% ($p < 0,001$), рвота - 14,5% против 8,5% ($p < 0,001$). Наиболее частыми симптомами в группе 1 по сравнению с группой 2 были: головная боль - 36,2% против 12,7% ($p < 0,001$), заложенность носа - 70,2% против 43,6% ($p < 0,001$), потеря обоняния - 60,6% против 34,5% ($p < 0,001$). Т.е. у пациентов 1-й группы преобладало поражение верхних дыхательных путей, а у пациентов 2-й группы - нижних дыхательных путей.

В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом чаще регистрировались АГ, хронические болезни НОДП, заболевания ЖКТ, ХБП, ЗНО, ожирение 2 степени и выше, ОНМК в анамнезе, тогда как в группе с благоприятным прогнозом – ИБС, гипотиреоз (рис.5).

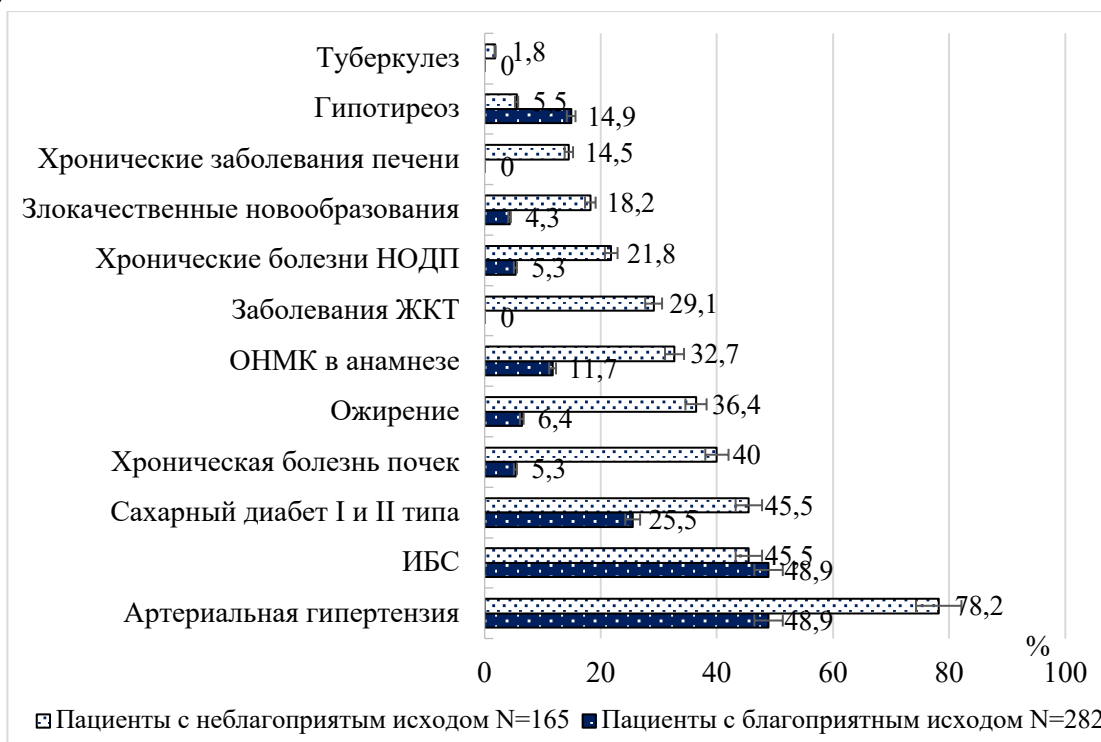


Рисунок 5 - Сравнительная характеристика коморбидных заболеваний у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом (в %)

Обширное поражение лёгких на КТ при поступлении (КТ-3-4) также повышало риски летального исхода.

При поступлении среди пациентов 1-й и 2-й группы были значительные различия в лабораторных данных, включая концентрацию тромбоцитов ($p=0,004$), эритроцитов ($p < 0,001$), уровень гемоглобина ($p=0,004$), абсолютное количество лейкоцитов ($p=0,007$), относительное количество лимфоцитов ($p < 0,001$), относительное количество нейтрофилов ($p < 0,001$), креатинина ($p=0,001$), мочевины ($p < 0,001$), АЛТ ($p=0,002$), АСТ ($p < 0,001$), ферритина ($p < 0,001$), СРБ ($p < 0,001$), фибриногена ($p < 0,001$). По лабораторному показателю Д-димера различий не было ($p=0,232$): повышение его регистрировалось только на поздней стадии болезни.

За 24 часа до наступления неблагоприятного исхода в лабораторных показателях у этих пациентов встречался значительный лейкоцитоз ($p < 0,001$), лимфопения ($p < 0,001$), нейтрофилёз ($p < 0,001$), повышение уровня мочевины и креатинина ($p < 0,001$), ферритина ($p < 0,001$) и фибриногена ($p=0,002$), СРБ ($p=0,001$), Д-димера ($p < 0,001$).

Далее был выполнен анализ вероятности развития неблагоприятного исхода в зависимости от наличия сопутствующей патологии. У пациентов с ИБС различия шансов благоприятного и неблагоприятного исхода не были статистически значимыми (ОШ 0,87; 95% ДИ: 0,59–1,28). По сравнению с группой пациентов с благоприятным исходом шансы неблагоприятного исхода были выше у пациентов с сопутствующей патологией: ХБП — в 11,87 (95% ДИ: 6,47–21,76), хроническими болезнями НОДП — в 11,50 (95% ДИ: 4,70–28,12), ожирением 2 ст. и выше — в 8,38 (95% ДИ: 4,72–14,87), ЗНО — в 5,00 (95% ДИ: 2,48–10,08), с АГ — в 3,74 раза (95% ДИ: 2,42–5,79), ОНМК в анамнезе — в 3,67 (95% ДИ: 2,26–5,98), гипотиреозом — в 3,03 (95% ДИ: 0,16–0,69), СД I и II типа — в 2,43 (95% ДИ: 1,62–3,65) ($p < 0,001$).

При изучении осложнений, приведших к смерти больных, было установлено, что у всех умерших пациентов основной причиной летального исхода был острый респираторный дистресс синдром (ОРДС) и ОРДС в сочетании с др. осложнениями. Так, например, ОРДС и тромбоэмболические осложнения встречались в 80%, ОРДС в сочетании с сепсисом - в 40% случаев.

Полиморбидность негативно влияла на течение и исход заболевания, приводя к увеличению числа летальных исходов - в сравнении с пациентами с одним коморбидным заболеванием (рис.6).

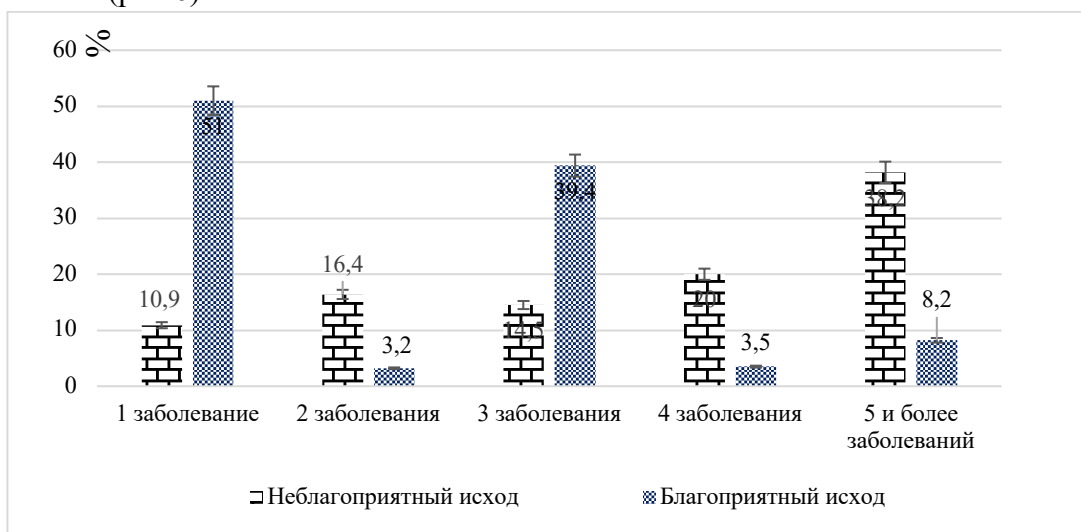


Рисунок 6 - Зависимость исхода заболевания от количества коморбидных заболеваний

Предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией и построение прогностической модели

Далее был продолжен анализ 447 пациентов с COVID-19, проходивших стационарное лечение. Для определения риска летального исхода в зависимости от демографических и клинических данных, а также показателей лабораторно-инструментальных исследований на момент поступления в стационар нами разработана прогностическая модель неблагоприятного исхода. Для этого был использован дискриминантный анализ. Отбор предикторов для прогностической модели осуществлялся пошаговым методом. В результате получено следующее уравнение:

$$Y_{\text{неблагоприятный исход}} = 0,023 \times X_{\text{возраст}} - 0,351 \times X_{\text{ЧДД}} + 0,066 \times X_{\text{ЧСС}} - 0,198 \times X_{\text{SpO}_2\%} - 0,469 \times X_{\text{эритро}} + 0,163 \times X_{\text{лейк}} - 0,003 \times X_{\text{тромб}} + 0,028 \times X_{\text{лимф}} + 0,002 \times X_{\text{ферритин}} + 0,005 \times X_{\text{СРБ}} + 0,513 \times X_{\text{Д-димер}} - 0,223 \times X_{\text{фибрин}} + 1,124 \times X_{\text{КТ}} - 0,155 \times X_{\text{день госпит}} + 17,857,$$

где $Y_{\text{неблагоприятный исход}}$ — дискриминантная функция, характеризующая вероятность летального исхода; $X_{\text{возраст}}$ — возраст (полных лет); $X_{\text{SpO}_2\%}$ — показатели сатурации при поступлении (%); $X_{\text{эритро}}$ — количество эритроцитов; $X_{\text{день госп}}$ — день болезни на момент госпитализации; $X_{\text{ЧДД}}$ — ЧДД при поступлении; $X_{\text{ЧСС}}$ — ЧСС при поступлении; $X_{\text{лейк}}$ — количество лейкоцитов; $X_{\text{тромб}}$ — количество тромбоцитов; $X_{\text{лимф}}$ — количество лимфоцитов, $X_{\text{ферритин}}$ — ферритин; $X_{\text{СРБ}}$ — СРБ; $X_{\text{Д-димер}}$ — Д-димер; $X_{\text{фибрин}}$ — фибриноген; $X_{\text{КТ}}$ — компьютерная томография (0-КТ0, 1-КТ1, 2-КТ2, 3-КТ3, 4-КТ4).

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

Исходя из значений коэффициентов предикторов, включённых в модель, выходит, что возраст, SpO₂, ЧДД, ЧСС, количество эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, фибриногена, ферритина, СРБ, Д-димера, ухудшение показателей КТ, а также день болезни на момент госпитализации являются предикторами высокого риска развития летального исхода.

Константа дискриминации для модели (1) составила 0,4435. Исходя из этого, при $Y_{\text{неблагоприятный исход}}$ выше 0,4435 делался вывод о высоком риске неблагоприятного исхода, а при значении менее 0,4435 — о низком риске.

Чувствительность полученной модели составила 96,4% (159 верных прогнозов из 165 пациентов с неблагоприятным исходом), а специфичность — 90,4 (255 верных прогнозов из 282 у пациентов с благоприятным исходом). После перекрёстной проверки прогностической значимости модели чувствительность снизилась до 94,5% (156 верных прогнозов из 165 пациентов с неблагоприятным исходом), а специфичность осталась в тех же границах — 90,4 (255 верных прогнозов из 282 у пациентов с благоприятным исходом). Незначительное снижение показателей прогностической значимости свидетельствует об устойчивости модели и позволяет рекомендовать её для дальнейшего использования.

Преимуществом представленной нами модели является то, что среди целого ряда клинических, лабораторных и инструментальных данных с помощью дискриминантного анализа методом пошагового исключения была отобрана совокупность значимых предикторов неблагоприятного исхода COVID-19, доступная для использования во врачебной практике.

Использование в практической деятельности прогностической модели неблагоприятного прогноза COVID-19 на основе имеющихся клинических, лабораторных данных и компьютерной томографии может повлиять на оперативное принятие решения в отношении выбора той или иной тактики ведения больного в стационаре и метода лечения,

снижая тем самым риск летального исхода, и является актуальным для практического здравоохранения.

ВЫВОДЫ

1. На популяционном уровне в период первого эпидемического подъема определено, что наличие коморбидной патологии приводило к увеличению среднетяжелых и тяжелых форм болезни вне зависимости от возраста. У пациентов без коморбидной патологии удельный вес легких форм сокращался с 65,2% в группе 18-36 лет до 22,54% у лиц старше 75 лет, а тяжелых форм увеличивался с 0,7% до 18,4% ($p < 0,001$). У пациентов с коморбидной патологией удельный вес легких форм уменьшался с 55,9% в группе 18-36 лет до 16,0% у лиц старше 75 лет, а тяжелых форм увеличивался с 3,5% до 27,9% ($p < 0,01$). Частота госпитализаций у больных с коморбидной патологией (62%) была значимо выше по сравнению с пациентами без таковой (47%) ($p < 0,001$).

2. Коморбидная патология регистрировалась у 26,2% больных COVID-19 в популяции. Частота регистрации коморбидной патологии зависела от возраста пациента и формы заболевания. В целом в популяции преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы. Болезни органов дыхания значимо преобладали в группе больных 18-44 лет (54,2%) и при легкой форме (23,4%), заболевания сердечно-сосудистой системы - у лиц среднего (56,4%), старшего (69,7%) и пожилого возраста (79,7%) при среднетяжелой (66,6%) и тяжелой (68,3%) форме инфекции. Эндокринные заболевания достоверно чаще встречались у молодых пациентов (15,5%), злокачественные новообразования - у лиц старшего возраста (5,5%) и при тяжелой форме (6,8%).

3. Наиболее частыми симптомами у имеющих коморбидную патологию госпитализированных больных COVID-19 по сравнению с амбулаторными пациентами были: лихорадка – 37,6% и 30,6%, тахипноэ - 41,3% и 24,2%, кашель - 59,8% и 51,0% ($p < 0,001$). У амбулаторных больных по сравнению с госпитализированными значимо чаще регистрировали потерю вкуса – 38,2% и 26,1%, заложенность носа – 21,2% и 10,9%, потерю обоняния - 38,9% и 26,9% ($p < 0,001$).

4. Оценка шансов показала, что вероятность неблагоприятного течения COVID-19 у больных с коморбидной патологией увеличивается при наличии таких значимых предикторов как эндокринные заболевания - в 1,57 раза, злокачественные новообразования – в 1,5 раза, сердечно-сосудистые заболевания - в 1,5 раза, заболевания органов дыхания - в 1,44 раза, тахипноэ - в 1,53 раза, повышение температуры тела выше 38,0°C - в 1,43 раза, обращение за медицинской помощью позже 4-го дня болезни - в 1,49 раза, мужской пол - в 1,26 раза, а также при увеличении возраста на 1 год, начиная с 18 лет, - в 1,01 раза.

5. На основе логистической регрессии, в основу которой положены значимые клиничко-anamnestические предикторы неблагоприятного течения COVID-19, была получена и апробирована математическая модель вероятности неблагоприятного течения заболевания, характеризующаяся чувствительностью - 77,9% и специфичностью - 77,6% (AUC- 0,86).

6. У больных COVID-19 с коморбидной патологией с неблагоприятным исходом, значимо чаще по сравнению с выздоровевшими при поступлении в стационар регистрировали: тахипноэ - 98,2% и 30,9%, боль в грудной клетке - 67,3% и 19,1%, КТ-3 (72,7% и 18,0%) и КТ-4 (21,8% и 1,9%) ($p < 0,001$).

7. При поступлении в стационар у выздоровевших больных COVID-19 с коморбидной патологией по сравнению с умершими статистически значимо чаще выявляли

головную боль - 36,2% и 12,75%, заложенность носа - 70,2% и 3,6%, потерю обоняния - 60,6% и 34,5%, КТ-1 (34,0% и 3,6%) и КТ-2 (46,1% и 1,8%) ($p < 0,001$).

8. При сравнении выживших пациентов с умершими риск развития неблагоприятного исхода был выше у больных: с хронической болезнью почек - в 11,87 раз, хроническими болезнями нижних отделов дыхательных путей - в 11,50 раз, ожирением II степени и выше - в 8,38 раза, злокачественными новообразованиями - в 5,0 раз, АГ - в 3,74 раза, ОНМК в анамнезе - в 3,67 раз, гипотиреозом - в 3,03 раза, СД I и II типа - в 2,43 раза.

9. Многофакторный дискриминантный анализ позволил разработать математико-статистическую модель прогноза вероятности неблагоприятного прогноза больных COVID-19 с коморбидной патологией. В основу модели положена совокупность объективных данных, лабораторных и инструментальных показателей конкретного пациента на момент поступления в стационар: возраст, ЧСС, абсолютное число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, относительное количество лимфоцитов (%), показатели ферритина, СРБ, Д-димера, SpO₂, ЧДД, степень поражения легких по данным КТ и день болезни на момент госпитализации. Чувствительность полученной модели составила 94,5%, специфичность - 90,4%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Медицинским работникам амбулаторного звена в качестве дополнительного инструмента определения показаний к госпитализации, в том числе дистанционно, рекомендуется использовать предложенную прогностическую модель, которая в 77,9% случаев верно определяет риск госпитализации пациентов с COVID-19 с коморбидной патологией на основе данных о наличии у пациента злокачественных новообразований, эндокринных заболеваний, заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, лихорадки, тахипноэ, сведений о дне болезни на момент первичного обращения за медицинской помощью, данных о возрасте и поле пациента. Прогностическая модель доступна по ссылке <https://pilpan.github.io/Calc/>.

2. Врачам стационарного звена при оценке риска летального исхода рекомендуется использовать предложенную прогностическую модель, которая позволяет в 96,4% случаев верно предсказать риск летального исхода на основании данных о возрасте пациента, ЧДД, ЧСС, абсолютном числе лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, относительном количестве лимфоцитов (%), показателей ферритина, СРБ, Д-димера, SpO₂, степени поражения легких по КТ и дне болезни на момент госпитализации, доступную по ссылке <https://pilpan.github.io/Calc2/>. Прогностическая модель может служить дополнительным инструментом для принятия решения в отношении тактики ведения больных в стационаре и выбора методов лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Дальнейшее изучение предикторов неблагоприятного течения COVID-19 и других вирусных респираторных инфекций у пациентов без коморбидной патологии, разработка и научное обоснование на их основе прогностических моделей, которые могут быть использованы в практике для быстрого принятия решения о госпитализации.

2. Изучение предикторов неблагоприятного прогноза у больных COVID-19 и другими вирусными респираторными инфекциями без коморбидной патологии, разработка и научное обоснование на их основе прогностических моделей, которые могут быть

использованы в качестве дополнительного инструмента для выбора оптимальной тактики ведения больных в стационаре.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1. **Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1** / Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, Г. Ю. Журавлев [и др.] // **Инфекционные болезни.** – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 7-14. – DOI 10.20953/1729-9225-2020-3-7-14

2. Лизинфельд И. А. Анализ контактных лиц и вторичных случаев COVID-19 на популяционном уровне / И. А. Лизинфельд, Г. Ю. Журавлев, Н. Ю. Пшеничная // **Материалы международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям, Санкт-Петербург, 09–10 декабря 2020 года.** – Саратов: Общество с ограниченной ответственностью "Амирит", 2020. – С. 139-140

3. Особенности роста заболеваемости COVID-19, ОРВИ, гриппом и пневмонией в России в зависимости от климато-географических характеристик и плотности населения / Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, Г. Ю. Журавлев, Н. С. Морозова // **Молекулярная диагностика и биобезопасность - 2020 : Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Сборник материалов, Москва, 06–08 октября 2020 года.** – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – С. 184-185

4. Epidemic characteristics of patients with COVID-19 in Russia / N. Pshenichnaya, A. Ploskireva, I. Lizinfeld, G. Zhuravlev // **ESCMID Conference on Coronavirus Disease (ECCVID) 23 – 25 September 2020. Abstract No. 221.**

5. Pshenichnaya N. Characteristics of incidence rate of COVID-19, acute respiratory diseases, influenza and community acquired pneumonia in Russia according to climate, geographical aspects and population density / N. Pshenichnaya, I. Lizinfeld, G. Zhuravlev // **ESCMID Conference on Coronavirus Disease (ECCVID) 23 – 25 September 2020. Abstract No. 764.**

6. **Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 2** / Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, Г. Ю. Журавлев [и др.] // **Инфекционные болезни.** – 2021. – Т. 19. – № 1. – С. 10-15. – DOI 10.20953/1729-9225-2021-1-10-15

7. **Влияние численности населения и географических факторов на заболеваемость острыми респираторными инфекциями в I полугодии 2020 г. в регионах Российской Федерации в период пандемии COVID-19** / Н. Ю. Пшеничная, Г. Ю. Журавлев, И. А. Лизинфельд [и др.] // **Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.** – 2021. – Т. 11. – № 2. – С. 6-12. – DOI 10.18565/epidem.2021.11.2.6-12

8. Лизинфельд И. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов COVID-19 с сопутствующими заболеваниями / И. А. Лизинфельд, Г. Ю. Журавлев, Н. Ю. Пшеничная // **Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума, Москва, 24–26 мая 2021 года.** – Москва: Общество с ограниченной ответственностью "Медицинское Маркетинговое Агентство", 2021. – С. 96-97

9. Лизинфельд И. А. Коморбидность как критерий госпитализации пациентов с COVID-19 / И. А. Лизинфельд, Г. Ю. Журавлев, Н. Ю. Пшеничная // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика: сборник тезисов Онлайн-конгресса с международным участием, Москва, 28–29 апреля 2021 года / Под редакцией В.Г. Акимкина. – Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2021. – С. 122

10. Течение COVID-19 в зависимости от наличия сопутствующей патологии до начала массовой вакцинации в России / Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, Г. Ю. Журавлев, В. Г. Акимкин // Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы : Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 07–08 октября 2021 года / Под редакцией В.Г. Акимкина. – Москва: Федеральное бюджетное учреждение науки "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – С. 62

11. Input of comorbidities to hospitalization of patients with COVID-19 / I. Lizinfeld, N. Pshenichnaya, L. Parolina, G. Zhuravlev // European Respiratory Journal, Supplement. – 2021. – Vol. 58. – No S65. – P. 3657. – DOI 10.1183/13993003.congress-2021.PA3657

12. Lizinfeld I. Hospitalization decision model for COVID-19 patients with comorbidities / Lizinfeld I. // International Journal of Antimicrobial Agents. 2021. – Vol. 58. - Supplement 1. – P. 43. - <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106421.90>.

13. Pshenichnaya N. Predictive model of hospitalization of patients with COVID-19 / N. Pshenichnaya, I. Lizinfeld, G. Zhuravlev // European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID), online 9 – 12 July 2021. Abstract No. 3925

14. Pshenichnaya N. Comorbidity as criteria of hospitalization for patients with COVID-19 / N. Pshenichnaya, I. Lizinfeld, G. Zhuravlev // European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID), online 9 – 12 July 2021. Abstract No. 3902

15. **Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 / И. А. Лизинфельд, Н. Ю. Пшеничная, О. В. Буняева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2022. – Т. 27. – № 1. – С. 5-14. – DOI 10.17816/EID87621**

16. **Оценка факторов, влияющих на вероятность госпитализации больных COVID-19 с сопутствующей патологией, и разработка на их основе прогностической модели / И. А. Лизинфельд, Н. Ю. Пшеничная, Л. Е. Паролина [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 1. – С. 57-63. – DOI 10.26442/00403660.2022.01.201323**

17. **Анализ распространенности и структуры бессимптомного носительства SARS-CoV-2 среди подростков и взрослых в период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 в январе 2022 г / Н. С. Башкетова, Р. К. Фридман, И. С. Катаева, И. А. Лизинфельд [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – Т. 12. – № 1. – С. 11-17. – DOI 10.18565/epidem.2022.12.1.11-7**

18. Pshenichnaya N. Factors influencing on hospitalization of COVID-19 patients with comorbidity / N. Pshenichnaya, I. Lizinfeld, G. Zhuravlev // International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 116. – No S. – P. 39. – DOI 10.1016/j.ijid.2021.12.094

19. Pshenichnaya N. Analysis of the influence of age and location of contacts on the frequency of transmission of SARS-CoV2 in society / N. Pshenichnaya, I. Lizinfeld, G. Zhuravlev //

International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 116. – No S. – P. 51-52. – DOI 10.1016/j.ijid.2021.12.124

20. Пшеничная Н. Ю. Пандемия новой коронавирусной инфекции в разных странах мира: некоторые уроки борьбы с COVID-19 / Н. Ю. Пшеничная, И. А. Лизинфельд, А. В. Задорожный // Медицина катастроф. – 2022. – № 2. – С. 26-31. – DOI 10.33266/2070-1004-2022-2-26-31

21. Clinical characteristics of COVID-19 in patients with tuberculosis and factors associated with the disease severity / L. Parolina, I. Vasilyeva, I. Lizinfed [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 117. – DOI 10.1016/j.ijid.2022.04.041

22. Pshenichnaya, N. Predictors of severe course of COVID-19 depending on comorbid background / N. Pshenichnaya, G. Zhuravlev, I. Lizinfeld // International Journal of Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 116. – No S. – P. 44. – DOI 10.1016/j.ijid.2021.12.106

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
БА	бронхиальная астма
ДЗ	другие заболевания, не относящиеся к вышеперечисленным
ЗССС	заболевания сердечно-сосудистой системы
ЗОД	заболевания органов дыхания
ЗНО	злокачественные новообразования
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КТ	компьютерная томография
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС	острый респираторный дистресс синдром
СД	сахарный диабет
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХБ	хронический бронхит
ХБП	хроническая болезнь почек
Хронические болезни НОДП	хронические болезни нижних отделов дыхательных путей
ЭЗ	эндокринные заболевания
COVID-19	коронавирусная болезнь 2019 года