

На правах рукописи



СОЛОВЕЙЧИК ЕКАТЕРИНА ЮРЬЕВНА

**ПЕРСОНИФИКАЦИЯ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С
КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ВИРУСНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ,
ВЫЗВАННОЙ SARS-COV-2**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

автореферат

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент **Лутфаррахманов Ильдар Ильдусович**

Официальные оппоненты:

Лейдерман Илья Наумович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой Института медицинского образования.

Лахин Роман Евгеньевич – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «15» сентября 2025 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <https://gpmu.org/>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 остается серьезной проблемой здравоохранения, поскольку в настоящее время число случаев заражения все еще исчисляется сотнями тысяч, что создает идеальные условия для мутации вируса. Таким образом, крайне важно получить глубокое представление о факторах, ответственных за прогрессирование заболевания, и разработать новые стратегии лечения. Начиная с 2020 г. были опубликованы многочисленные отечественные и зарубежные клинические руководства, описывающие лечение пациентов с вирусной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (далее – COVID-19–пневмония). Отсутствие надежной доказательной базы отразилось на быстро меняющихся рекомендациях в одной из ключевых областей медицинской помощи – фармакотерапии. Тем не менее, клинические руководства не смогли дать убедительные рекомендации по лечению тяжело больных пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Отличительной чертой COVID-19 является его преимущественное воздействие на пожилых людей: более половины всех случаев смерти от COVID-19 приходится на возрастных пациентов. Основными факторами риска, которые усугубляют течение COVID-19–пневмонии, являются коморбидные заболевания, в первую очередь артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, избыточная масса тела и другие. Артериальная гипертензия является вторым по частоте коморбидным заболеванием среди смертей, связанных с COVID-19, и коррелирует с возрастом: от 35% смертей у пациентов младше 44 лет до 70% у пациентов старше 75 лет. У большинства пациентов с COVID-19 артериальная гипертензия тесно связана с нарушенным гликемическим статусом: ранее известным или впервые выявленным сахарным диабетом, нарушением толерантности к глюкозе и резистентности к инсулину, поэтому трудно отделить артериальную гипертензию как фактор риска смертности от COVID-19 от ее связи с пожилым возрастом и другими коморбидными заболеваниями, связанными с возрастом. Повышенный индекс массы тела (ИМТ) и ожирение также коррелируют с нарушением углеводного обмена и частотой развития сахарного диабета. Доля пациентов с COVID-19, которым требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ), наибольшая при ИМТ более 35 кг/м².

Таким образом, увеличение тяжести COVID-19–пневмонии и частоты летальных исходов зависит от возраста пациента и связано с наличием коморбидных заболеваний. Именно поэтому в настоящий момент важно изучение особенностей интенсивной терапии пациентов с COVID-19–пневмонией и коморбидными заболеваниями. Для этого необходима комплексная оценка клинических, лабораторных и гемодинамических факторов для стратификации риска в рамках персонализированного лечения.

Цель исследования

Улучшить результаты интенсивной терапии тяжелой COVID-19–

пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями путем оценки взаимосвязи выживаемости с температурной реакцией организма и гликемическим статусом, и персонафицированного лечения гипервоспаления.

Задачи исследования

1. Проанализировать демографические и клинические характеристики, суточные значения и временные тренды биомаркеров гипервоспаления и дисфункции сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной, свертывающей систем-мишеней, и медикаментозной терапии в первые 5 суток госпитализации и определить их взаимосвязь с выживаемостью пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией.
2. Определить взаимосвязи температурной реакции организма с профилями биомаркеров воспаления и дисфункции систем-мишеней у пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией.
3. Оценить риски неблагоприятного исхода и длительности лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии у пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией в зависимости от температурной реакции организма.
4. Оценить гликемический статус пациентов на момент госпитализации, проанализировать максимальные и средние суточные значения и вариабельность гликемии в первые 5 суток госпитализации и изучить их взаимосвязь с выживаемостью и длительностью лечения тяжелой COVID-19–пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями.
5. Оценить эффективность персонафицированного подхода к назначению, дозированию и длительности лечения дексаметазоном под контролем биомаркера воспаления С-реактивного белка в сравнении со стандартным подходом с точки зрения выживаемости и длительности лечения тяжелой COVID-19–пневмонией у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Научная новизна

Впервые показано, что наивысшие риски смерти от тяжелой COVID-19–пневмонией имеют пациенты с коморбидными заболеваниями старше 71 года, и те пациенты, кому кортикостероиды назначаются свыше 8 суток. Впервые показано, что гипертермия и гипотермия у пациентов с коморбидными заболеваниями отражают тяжесть COVID-19–пневмонии и взаимосвязаны с высокой летальностью и большей длительностью лечения. Впервые установлено, что наиболее благоприятное течение тяжелой COVID-19–пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями имеет место в отсутствии гипергликемии на момент госпитализации и низкой вариабельности гликемии в течение первых 5 суток лечения. Впервые доказано, что персонафицированный подход к назначению дексаметазона под контролем биомаркера С-реактивного белка является эффективным способом снижения длительности респираторной поддержки у пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании стратификации риска смерти от тяжелой COVID-19–пневмонии госпитализированных пациентов с коморбидными заболеваниями на основании оценки исходного состояния и динамических клинических и лабораторных характеристик, и обосновании выбора модифицируемых прогностических исходов заболевания.

Разработанные оценки прогнозирования выживаемости при тяжелой COVID-19–пневмонии позволяют оптимально определить тех пациентов с коморбидными заболеваниями, которые нуждаются в проведении интенсивной терапии в первые 5 суток госпитализации.

Результаты нашего исследования могут быть использованы для оптимизации лечения тяжелой COVID-19–пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями. Гипертермия и гипотермия наряду с гипервоспалением и высокой вариабельностью гликемии должны быть индикаторами госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Методология диссертационного исследования

Основой методологии исследования положено систематизированное использование методов научного познания. Дизайн работы представлен проспективным контролируемым исследованием согласно принципам доказательной медицины. В работе использованы общепринятые современные методы исследования, основанные на клиническом, лабораторном, инструментальном, аналитическом и статистическом материале.

Объект исследования – пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 80 лет с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией, нуждающиеся в проведении интенсивной терапии. Клинические базы проведения научного исследования – ГБУЗ городская клиническая больница №22 (далее – БСМП) и ГБУЗ Республиканская клиническая инфекционная больница (далее – РКИБ). Для оценки эффективности интенсивной терапии требовались данные не менее 100 пациентов с диагнозом COVID-19. С учётом возможного исключения, максимальное число пациентов, вовлечённых в исследование, составило не более 140 человек.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Исходные демографические (возраст) и антропометрические (индекс массы тела) характеристики пациентов и временные тренды биомаркеров воспаления (прокальцитонина) и дисфункции свертывающей системы (Д-димера) в первые 5 суток лечения, а также длительность лечения кортикостероидами помогают выявить пациентов с коморбидными заболеваниями, которые имеют высокий риск смерти от тяжелой COVID-19–пневмонии.
2. Гипер- и гипотермическая реакции организма пациентов с коморбидными заболеваниями взаимосвязаны с профилями биомаркеров

воспаления и дисфункции систем-мишеней, риском смерти и длительностью лечения тяжелой COVID-19–пневмонией.

3. Высокая вариабельность гликемии в первые 5 суток госпитализации пациентов с коморбидными заболеваниями является наиболее вероятным фактором риска смерти от тяжелой COVID-19–пневмонии.

4. Персонализированный подход к назначению дексаметазона под контролем биомаркера воспаления С-реактивного белка позволяет эффективно купировать тяжесть течения COVID-19–пневмонии и за счет этого уменьшить длительность респираторной поддержки у пациентов с коморбидными заболеваниями.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Обоснованность полученных результатов обусловлена достаточным и репрезентативным количеством наблюдений в клинической части работы, а также адекватностью методов исследования и статистической обработки данных, полученных в проспективном контролируемом исследовании. Поиск статей, в которых были документированы факторы риска неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19, был проведен в поисковой системе PubMed, используя поисковые термины «SARS-CoV-2» и «COVID-19» без языковых ограничений.

По теме диссертации опубликованы 5 печатных работ, из них 2 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, из которых 2 публикации входят в международную базу данных Scopus. Материалы диссертации доложены и обсуждены на: Форумах анестезиологов и реаниматологов России ФАРР-2022 и ФАРР-2023 (Санкт-Петербург, 2022; 2023); Региональной научно-практической конференции «Анестезия и интенсивная терапия в XXI веке. Командный подход» (Уфа, 2022); Российских научно-практических конференциях «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2023; 2024 г.); XX и XXI Всероссийских научно-образовательных конференциях «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2023; 2024); Международном конгрессе инфекционных болезней, микробиологии и иммунологии (Гомель, Республика Беларусь, 2023). Клиническая апробация диссертации проведена на заседании проблемной комиссии «Анестезиология, реаниматология, интенсивная терапия» (шифр специальности 3.1.12) ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (далее – БГМУ), протокол №2 от 15.10.2024 г.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственно участие в разработке дизайна исследования, наборе данных, проведении интенсивной терапии, осуществлял

формирование базы данных, выполнял статистический анализ и интерпретировал результаты исследования.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе отделения анестезиологии-реанимации РКИБ и учебном процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии БГМУ.

Объём и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 127 страницах и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений. Список литературы состоит из 272 источника, из них 255 иностранных. Работа содержит 24 таблицы, 5 рисунков, 5 приложений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Проспективное контролируемое исследование проведено в ГБУЗ «Городская клиническая больница №22» и ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» в период с марта 2020 г. по май 2022 г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом БГМУ, протокол №9 от 24.06.2024

Обследовано 135 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 80 лет с COVID-19-пневмонией, госпитализированных в ОРИТ с острой дыхательной недостаточностью. В исследование не были включены пациенты, имевшие рефрактерный септический шок; отсутствие данных физикального обследования и/или жизненно важных характеристик в 2 и более временных точках наблюдения; лейкопению или нейтропению, надпочечниковую недостаточность, перенесенную трансплантацию костного мозга или органов, предшествующее госпитализации применение иммуносупрессивных препаратов. Из исследования были исключены 10 пациентов, которые были переведены в другой стационар или умерли в первые 24 часа госпитализации. Первичной конечной точкой исследования была смерть пациента в стационаре. Вторичной конечной точкой была длительность лечения в ОРИТ.

Пациенты были обследованы на наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, сердечной аритмии, заболеваний сердца, легких, почек, печени и злокачественных новообразований солидных органов или крови. Измерения температуры тела и уровней биомаркеров воспаления и органной дисфункции проводили на момент госпитализации в ОРИТ и далее ежедневно в течение первых 5 суток лечения. Измерения уровней глюкозы в образцах крови проводили на момент госпитализации в ОРИТ и далее ежедневно с помощью стандартного утреннего биохимического анализа крови

натошак и 3 раза в день в течение первых 5 суток лечения. Фиксировали максимальное и среднее суточное значение уровня гликемии (среднее арифметическое всех зарегистрированных значений) для каждого пациента. Показатель вариабельности гликемии (ПВГ) в течение первых 5 суток лечения рассчитывали, как абсолютная разница между уровнем гликемии утром текущего дня и уровнем гликемии утром следующего дня. Итоговый ПВГ для каждого пациента рассчитали, как медиану значений за каждый день наблюдения. Пороговое значение ПВГ определили эмпирически на основании результатов ранее опубликованных исследований. Измерения уровней биомаркера С-реактивного белка (СРБ) в образцах крови проводили на момент госпитализации в ОРИТ и далее ежедневно в течение первых 5 суток лечения. Алгоритм дозирования кортикостероидов был следующим: - если уровень СРБ был более 200 мг/л, то пациент получал 0,3 мг/кг дексаметазона; - если уровень СРБ находился в пределах от 151 до 200 мг/л, то пациент получал 0,15 мг/кг дексаметазона; - если уровень СРБ составлял от 101 до 150 мг/л, то пациент получал 0,1 мг/кг дексаметазона; - если уровень СРБ составлял от 50 до 100 мг/л, то пациент получал 0,05 мг дексаметазона; - если уровень СРБ был менее 50 мг/л или если респираторное и общее состояние пациента в течение 4 суток лечения улучшилось в достаточной степени, чтобы рассмотреть вопрос о переводе из ОРИТ, то прием кортикостероидов прекращали.

Статистическую обработку данных выполнили с использованием программного пакета MedCalc (v 11.3.1.0, Бельгия) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований. Нормальность распределения количественных признаков оценивали критерием Колмогорова-Смирнова. Непрерывные переменные представлены как медиана (25%–75% межквартильный разброс; категоризованные переменные представлены как абсолютное значение n и относительная частота (%); операционные характеристики представлены как отношение рисков (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Достоверность различий между непараметрическими критериями оценивали с помощью u -теста Манна-Уитни. Категоризованные переменные сравнивали с помощью χ^2 -теста Пирсона или точного ϕ -теста Фишера. Различия между парными измерениями вычисляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Критическое значение двустороннего уровня значимости p принимали равным 5%. Относительную силу взаимосвязи между фактором риска и исходом определяли с помощью логистического регрессионного анализа. Рассчитывали оценки выживаемости Каплана-Мейера и использовали логарифмический ранговый тест для сравнения групп по выживаемости. Моделирование влияния суточных измерений и временных трендов факторов риска на выживаемость пациентов оценивали с помощью однофакторных регрессионных моделей. Анализ кривой операционных характеристик, демонстрирующий ценность различных предикторов в прогнозировании риска смерти, и площадь под кривой (AUCROC) была дана для оценки прогностической ценности предикторов.

Исходные характеристики пациентов

Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики популяции пациентов представлены в табл. 1.

Таблица 1 – Характеристики пациентов

Характеристики	Значение
Возраст, лет	68,1 (53,7 – 79,2)
Пол, мужской/женский	64/61
Рост, см	165,0 (160,0 – 171,0)
Масса тела, кг	76,0 (65,0 – 87,7)
Индекс массы тела, кг/м ²	27,9 (24,3 – 31,3)
Индекс коморбидности Charlson, баллы	3,1 (1,6 – 4,8)

Медиана возраста пациентов составляла 68 лет, а ИМТ – 27,9 кг/м².

По одному коморбидному заболеванию было зарегистрировано у 29 пациентов, чаще всего ожирение (44,8%) и артериальная гипертензия (24,1%).

У остальных пациентов было зарегистрировано от 2 до 7 (всего 220) заболеваний, в среднем 2,29 заболеваний на одного пациента. Артериальная гипертензия была наиболее распространенным сочетанным коморбидным заболеванием (54,4%), за которым следовали заболевания сердца (34,4%), ожирение (35,2%), сахарный диабет (21,6%).

Артериальная гипертензия также сочеталась с наибольшим количеством коморбидных заболеваний, чаще всего с заболеваниями сердца (33,6%), ожирением и сахарным диабетом (по 18,1%).

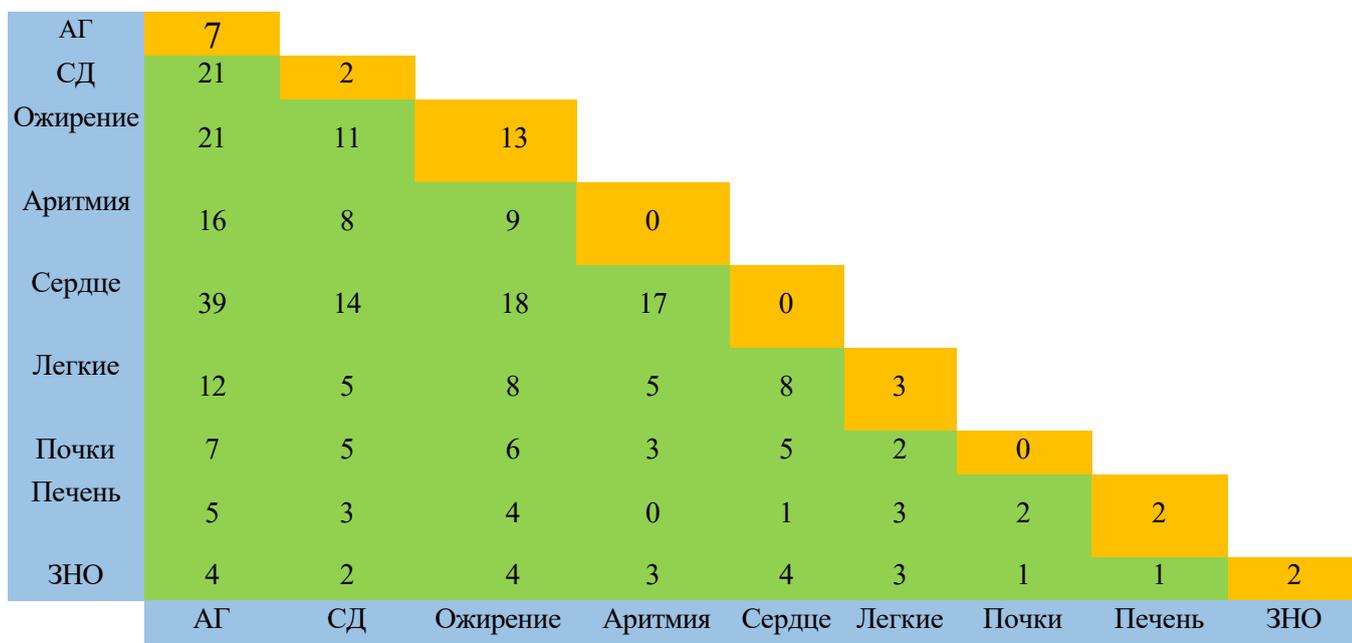


Рис. 1 – Сочетания коморбидных заболеваний

Примечание. Указано количество пациентов. АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ЗНО – злокачественные новообразования.

В зависимости от исхода лечения COVID-19–пневмонии, пациентов разделили на группы выживших ($n = 55$) и умерших ($n = 70$). Исходя из температурных паттернов, пациентов разделили на III группы: Ia (нормотермия, $n = 44$) – температура тела $36,5^{\circ}\text{C} - 38,3^{\circ}\text{C}$; Ib (гипертермия, $n = 62$) – температура тела более $38,3^{\circ}\text{C}$ более 72 часов; Ic (гипотермия, $n = 19$) – температура тела менее $36,5^{\circ}\text{C}$. В исследование вариабельности гликемии включили 100 пациентов. Исходя из уровней ПВГ, выделено две группы: Па ($n = 58$) – пациенты с ПВГ менее $2,0$ ммоль/л и Пб ($n = 42$) – пациенты с ПВГ более или равно $2,0$ ммоль/л. В исследование персонифицированного подхода к лечению дексаметазоном включили 58 пациентов. Исходя из режима дозирования дексаметазона, пациентов разделили на две группы: Ша ($n = 28$) – доза и продолжительность лечения дексаметазоном определялась на основе временных методических рекомендаций и Шб ($n = 30$) – доза и продолжительность лечения дексаметазоном определялась индивидуально под контролем суточного уровня СРБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демографические, антропометрические и анамнестические характеристики выживших и умерших пациентов представлены в табл. 2. Между группами пациентов были выявлены статистически значимые различия только по возрасту и индексу массы тела (ИМТ); гендерных и анамнестических различий не было.

Таблица 2 – Исходные характеристики выживших и умерших пациентов

Характеристики	Выжившие пациенты	Умершие пациенты	P
Возраст, лет	63,0 (48,7–76,4)	72,1 (57,7–81,4)	*0,001
Пол, мужской/женский	27/28	37/33	**0,674
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 (23,4–34,8)	27,1 (22,2–32,0)	*0,037
Индекс Charlson, баллы	3,3 (1,5–5,0)	3,1 (1,2–4,8)	*0,755

Примечание. *u-тест; ** χ^2 -тест.

Длительность лихорадки составляла 12,6 (7,8–14,5) дней, кашель сохранялся в течение 17,9 (13,0–25,6) дней. Время от начала заболевания до одышки составляло 7,1 (4,3–8,8) дней. Время от начала заболевания до перевода на ИВЛ составляло 17,5 (11,9–21,0) дней, от появления одышки до ИВЛ – 7,0 (3,0–9,5) дней. Длительность ИВЛ составляла 5 (3–19) дней. Длительность лечения в ОРИТ у выживших пациентов была равна 9,4 (4,7–24,0) дней, у умерших – 7,5 (3,5–15,6) дней ($p = 0,502$).

Длительность госпитализации составляла 19,5 (10,8 – 44,5) дней в диапазоне от 1 до 96 дней. Летальный исход наступал на 20 (12–25) сутки. Наиболее частой причиной смерти был синдром полиорганной недостаточности (65,7%), острая сердечно-сосудистая недостаточность (10,0%) и острая дыхательная недостаточность вследствие прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома (14,3%). Совокупное время

наблюдения составляло 2655 дней с медианой 22,1 (11,3–32,9 дней) пациентов-дней.

В табл. 3 представлены результаты ROC-анализа анамнестических, антропометрических, анамнестических, лабораторных и лечебных факторов выживаемости пациентов на момент госпитализации и в динамике лечения.

Таблица 3 – Операционные характеристики ROC-кривых

Характеристики	AUC ROC	p	Точка отсечения	Чувствительность (95% ДИ)	Специфичность (95% ДИ)
Возраст, лет	0,69	0,001	71	0,57 (0,40 – 0,74)	0,76 (0,66 – 0,86)
Индекс массы тела, кг/м ²	0,61	0,047	29,8	0,57 (0,45 – 0,69)	0,60 (0,53 – 0,67)
Индекс Charlson, баллы	0,57	0,154	3	-	-
Кортикостероиды, сутки	0,80	0,001	8	0,92 (0,80 – 0,99)	0,55 (0,48-0,71)
Д-димер, нг/мл	0,62	0,023	1600	0,53 (0,38 – 0,69)	0,70 (0,62 – 0,76)
Прокальцитонин, нг/мл	0,57	0,099	3,4	-	-

Анализ ROC-кривых показал предельные значения пары чувствительности и специфичности для возраста пациентов старше 71 года и длительности лечения кортикостероидами более 8 суток.

Длительность лечения кортикостероидами имела наибольшую площадь под кривой операционных характеристик, что указывало на то, что данный параметр являлся лучшим маркером для стратификации пациентов по риску неблагоприятного исхода.

Оценки выживаемости Каплана-Мейера показали наивысшие риски смерти среди пациентов старше 71 года, лечившихся кортикостероидами более 8 суток (таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение кривых Каплана-Мейера

Характеристики	ОР	95% ДИ	p
Возраст >71 года	2,83	1,75 – 4,58	0,001
Индекс массы тела > 29,8 кг/м ²	1,60	1,07 – 2,66	0,044
Индекс Charlson > 3 баллов	1,35	0,69 – 2,64	0,310
Кортикостероиды > 8 суток	3,67	2,24 – 6,00	0,001
Д-димер > 1600 нг/мл	2,09	1,16 – 3,78	0,010
Прокальцитонин > 3,4 нг/мл	2,19	1,24 – 3,89	0,003

Примечание. Данные представлены как ОР и 95% ДИ.

Между группами пациентов были статистически значимые различия по возрасту, ИМТ, лихорадке на момент госпитализации, рентгенологическому прогрессированию заболевания, показателям SpO_2/FiO_2 , уровню биомаркеров воспаления и дисфункции систем-мишеней, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, СРБ, прокальцитонина, лактата, Д-димера (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристики групп температурных паттернов

Характеристики	Группа Ia	Группа Ib	Группа Ic	p
Возраст, лет	60,3 (49,2 – 73,5)	58,2 (46,3 – 68,9)	69,5 (56,4 – 80,3)	* Ia-Ib _{0,044} * Ib-Ic _{0,001}
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8 (27,2 – 39,9)	32,3 (28,5 – 39,1)	29,7 (27,3 – 31,7)	* Ib-Ic _{0,041}
Лихорадка, n (%)	19 (43,2)	59 (95,2)	6 (31,6)	**Ia-Ib _{0,001} **Ib-Ic _{0,001}
Легочные инфильтраты, n (%)	11 (25,0)	44 (71,0)	7 (36,8)	**Ia-Ib _{0,001} **Ib-Ic _{0,007} **Ia-Ic _{0,345}
SpO_2/FiO_2 , %	139 (105 – 63)	132 (97 – 170)	123 (96 – 131)	*Ia-Ic _{0,034}
Лимфоциты, *10 ³ /мкл	1,4 (0,9 – 1,9)	1,5 (1,0 – 1,9)	0,8 (0,6 – 1,2)	*Ib-Ic _{0,001} *Ia-Ic _{0,001}
Нейтрофилы, *10 ³ /мкл	3,1 (2,4 – 4,0)	3,7 (2,5 – 4,7)	6,7 (5,4 – 9,1)	*Ib-Ic _{0,001} *Ia-Ic _{0,001}
С-реактивный белок, мг/л	117 (93 – 231)	177 (132 – 242)	115 (89 – 211)	*Ia-Ib _{0,001} *Ib-Ic _{0,001}
Прокальцитонин, нг/мл	1,6 (1,1 – 2,5)	2,2 (1,3 – 3,2)	1,7 (0,9 – 2,5)	*Ia-Ib _{0,001} *Ib-Ic _{0,033}
Лактат, ммоль/л	1,3 (1,0 – 2,7)	1,7 (1,3 – 3,1)	1,9 (1,4 – 3,5)	*Ia-Ib _{0,020} *Ia-Ic _{0,014}
Д-димер, нг/мл	1231 (620 – 2343)	1858 (1044 – 3071)	1206 (788 – 2223)	*Ia-Ib _{0,001} *Ib-Ic _{0,001}
Тромбоциты, *10 ³ /мкл	218 (135 – 275)	168 (102 – 213)	214 (127 – 263)	*Ia-Ib _{0,001} *Ib-Ic _{0,003}

Примечание. * u-тест; ** χ^2 -тест.

Летальный исход статистически значимо чаще наступил у пациентов Ib группы в сравнении с пациентами Ia группы ($p = 0,005$). Длительность лечения в ОРИТ была статистически значимо больше у пациентов Ib и Ic групп в сравнении с пациентами Ia группы ($p = 0,005$ в обоих сравнениях). При анализе выживаемости пациентов Ib группы в сравнении с пациентами Ia и Ic группами было выявлено, что гипертермия была статистически значимо связана с увеличением риска смерти (OR = 1,44; 95% ДИ 1,04 – 1,98; $p = 0,027$). При сравнении пациентов Ia группы с объединенной Ib + Ic группой пациентов анализ показал, что нормотермия была протективным фактором выживаемости пациентов (OR = 0,59; 95% ДИ 0,39 – 0,88; $p = 0,011$).

Были выявлены статистически значимые межгрупповые различия по возрасту, ИМТ, индексу Charlson и наличию сахарного диабета в анамнезе, во всех случаях больше в Ib группе в сравнении с Ia группой. Пациенты Ib группы имели статистически значимо более выраженную гипоксемию, более высокий индекс соотношения нейтрофилы/лимфоциты, более высокие уровни биомаркеров воспаления и дисфункции систем-мишеней. Летальность и длительность лечения в ОРИТ была статистически значимо выше у пациентов Ib группы по сравнению с пациентами Ia группы (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристики групп вариабельности гликемии

Характеристики	Группа Ia	Группа Ib	p
Возраст, лет	62,2 (50,3 – 73,2)	68,7 (57,2 – 81,3)	*0,001
Пол, мужской/женский	28/30	23/19	*0,523
Индекс массы тела, кг/м ²	27,0 (25,1 – 30,7)	30,4 (26,0 – 34,0)	*0,010
Индекс Charlson, баллы	2,5 (1,0 – 4,7)	4,3 (2,1 – 5,5)	*0,001
Сахарный диабет, n (%)	7 (12,1)	15 (35,7)	**0,005
SpO ₂ /FiO ₂ , %	178 (114 – 225)	143 (99 – 171)	*0,009
Индекс нейтрофилы/лимфоциты	8,0 (4,3 – 18,0)	11,3 (6,7 – 18,3)	*0,014
СРБ, мг/л	132 (91 – 214)	170 (91 – 275)	*0,024
Креатинин, мкмоль/л	163 (153 – 185)	190 (169 – 241)	*0,040
Ферритин, нг/мл	792 (476 – 1404)	1061 (641 – 1699)	*0,011
Д-димер, нг/мл	1142 (641 – 2969)	2214 (1160 – 3525)	*0,010
Лактат, ммоль/л	1,2 (0,9 – 1,5)	1,6 (1,2 – 2,1)	*0,001

Примечание. * u-тест; ** χ^2 -тест.

Пациенты с более высокими показателями суточных значений гликемии и большей величиной показателя вариабельности гликемии в первые 5 дней лечения имели статистически значимо более высокий риск смерти (таблица 7).

Величина показателя вариабельности гликемии свыше 2 ммоль/л была статистически значимо связана с более чем 2-кратным увеличенным риском смерти, тогда как величина показателя вариабельности гликемии свыше 4 ммоль/л была статистически значимо связана с максимальным 5-кратным

увеличением риска смерти.

Таблица 7 – Ассоциация вариабельности гликемии с выживаемостью пациентов

Характеристики гликемии	Точка разделения	ОР (95% ДИ)	p
Исходная	> 10 ммоль/л	1,35 (0,99 – 2,01)	0,055
Максимальная	> 10 ммоль/л	2,20 (0,70 – 2,68)	0,098
Средняя	> 10 ммоль/л	2,70 (0,20 – 3,98)	0,657
ПВГ	> 2,0 ммоль/л	2,76 (1,13 – 6,44)	0,035
	≥ 4,0 ммоль/л	5,49 (1,31 – 13,05)	0,003

Примечание. Данные представлены как ОР и 95% ДИ.

Длительность респираторной поддержки (неинвазивной или инвазивной вентиляции легких) была статистически значимо выше у пациентов IIIa группы в сравнении с пациентами IIIb группы (14,3 [7,1–21,4] суток против 9,4 [6,2–15,6] суток; $p = 0,003$).

Суточное распределение уровня СРБ в группах пациентов показало статистически значимо более низкий уровень СРБ на 2–4 дни лечения в группе вмешательства в сравнении с группой стандартной терапии (таблица 8).

Таблица 8 – Уровни С-реактивного белка

Характеристики	Группа IIIa	Группа IIIb	p
1 сутки, мг/л	155,2 (107,8 – 230,0)	147,8 (104,6 – 205,4)	0,802
2 сутки, мг/л	207,6 (118,3 – 229,9)	118,0 (94,2 – 168,9)	0,001
3 сутки, мг/л	134,9 (79,4 – 189,6)	75,0 (68,9 – 114,7)	0,001
4 сутки, мг/л	86,4 (62,9 – 141,1)	58,9 (53,7 – 82,9)	0,001
5 сутки, мг/л	86,9 (60,7 – 138,9)	87,0 (54,5 – 90,7)	0,995

ВЫВОДЫ

1. Демографические и клинические характеристики, которые статистически значимо связаны с увеличением риска смерти пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19-пневмонией – это пожилой возраст (ОР 2,83; 95% ДИ 1,75–4,58; $p = 0,001$) и высокий индекс массы тела (ОР 1,60; 95% ДИ 1,07–2,66; $p = 0,044$), также как временные тренды биомаркеров воспаления прокальцитонина (ОР 2,19; 95% ДИ 1,24–3,89; $p = 0,003$) и дисфункции систем-мишеней Д-димера (ОР 2,09; 95% ДИ 1,16–3,78; $p = 0,010$); наивысшие риски смерти имеют пациенты с длительностью лечения кортикостероидами более 8 суток (ОР 3,67; 95% ДИ 2,24–6,00; $p = 0,001$).
2. У пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19-пневмонией гипертермическая реакция организма в сравнении нормо- и гипотермией статистически значимо связана с максимальными уровнями биомаркеров синдрома воспаления: С-реактивного белка ($p = 0,001$ для обоих сравнений), прокальцитонина ($p = 0,001$ и $p = 0,033$, соответственно).
3. У пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19-

пневмонией гипертермия чаще сопровождается острой дыхательной недостаточностью, требующей проведения искусственной вентиляции легких в сравнении с пациентами с нормо- и гипотермией (48,4% против 20,6%, $p = 0,012$), и увеличением летальности в сравнении с пациентами с нормотермией ($p = 0,017$). У пациентов с гипер- и гипотермией статистически значимо увеличена длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии в сравнении с пациентами с нормотермией ($p = 0,001$ для обоих сравнений).

4. Высокая вариабельность гликемии в первые 5 суток госпитализации пациентов с коморбидными заболеваниями увеличивает риски смерти от тяжелой COVID-19–пневмонии ($p = 0,026$) и длительность лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии ($p = 0,029$). Вариабельность гликемии свыше 4 ммоль/л обладает наибольшей прогностической ценностью в оценке риска смерти в сравнении с суточными значениями (ОР 5,49; 95% ДИ 1,31–13,05; $p = 0,003$).

5. Персонализированный подход к назначению, дозированию и длительности лечения дексаметазоном пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией под контролем биомаркера воспаления С-реактивного белка позволяет статистически значимо уменьшить с 14,3 суток до 9,4 суток длительность респираторной поддержки (неинвазивная и искусственная вентиляция легких; $p = 0,003$) в сравнении со стандартным подходом, но не влияет на летальность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При оценке прогноза выживаемости при тяжелой COVID-19–пневмонии особое внимание необходимо уделять пациентам с коморбидными заболеваниями старше 71 года, имеющим индекс массы тела свыше 29,8 кг/м², уровни биомаркера воспаления прокальцитонина свыше 3,4 нг/мл и дисфункции систем- мишеней Д-димера свыше 1600 нг/мл, а также тем, кто получал кортикостероиды свыше 8 суток.

2. Скрининг вариабельности гликемии у пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией в ранние сроки госпитализации должен быть таким же важным показателем, как мониторинг наиболее распространенных биомаркеров (С-реактивного белка, креатинина, ферритина, Д-димера, лактата) для раннего выявления пациентов с высокой вероятностью летального исхода.

3. Лечение кортикостероидами пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией должно осуществляться в ранние сроки госпитализации в суточной дозе, не превышающей 0,3 мг/кг внутривенного дексаметазона. Длительность лечения дексаметазоном должна быть ограничена 5 сутками и определяться индивидуально под контролем уровня биомаркера воспаления С-реактивного белка.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Предлагаемая нами оценка поможет улучшить результаты лечения пациентов с коморбидными заболеваниями и тяжелой COVID-19–пневмонией путем включения клинических рекомендаций в практику. Доказательства, собранные в ходе этого исследования, позволят получить представление о пробелах в имеющихся клинических рекомендациях, которые могут привести к выявлению других направлений исследований.

Дальнейшее исследование проблемы предполагается вести в широком конструктивном диапазоне, что расширит возможности интенсивной терапии тяжелой COVID-19–пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями. При этом особое внимание будет уделяться персонализации протокола с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента (клинического и анамнестического статуса), что положительно будет влиять на выживаемость пациентов, повышать эффективность реанимационной помощи и способствовать улучшению системы здравоохранения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вариабельность временных трендов гликемии и исходы COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов с коморбидными заболеваниями / Е.Ю. Соловейчик, Д.А. Валишин, М.Г. Давыдович, П.И. Миронов, А.Р. Шакиров, И.И. Лутфарахманов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т. 12. – № 3 (46). – С. 39-47. **Scopus**
2. Температурные паттерны у пациентов с COVID-пневмонией и коморбидными заболеваниями / Е.Ю. Соловейчик, Д.А. Валишин, А.Р. Шакиров, Г.Л. Матузов, П.И. Миронов, И.И. Лутфарахманов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2023. – Т. 18. – № 3 (105). – С. 18-25.
3. Соловейчик, Е.Ю. Суточные значения и временные тренды клинико-лабораторных параметров как предикторы неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-пневмонией и коморбидными заболеваниями / Е.Ю. Соловейчик, И.И. Лутфарахманов // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 6. – С. 89. **ВАК**
4. Персонифицированное лечение кортикостероидами пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, осложненной пневмонией: проспективное сравнительное исследование / Е.Ю. Соловейчик, И.И. Лутфарахманов, А.Р. Шакиров, П.И. Миронов, Д.А. Валишин // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2024. – № 1. – С. 148-157. **ВАК, Scopus**
5. Факторы риска неблагоприятных исходов COVID-19 пневмонии у пациентов отделений интенсивной терапии с коморбидными заболеваниями / Е.Ю. Соловейчик, И.И. Лутфарахманов, П.И. Миронов, А.Г. Какаулин, И.И. Галимов // Российские биомедицинские исследования. – 2024. – Т. 9. – № 2. – С. 31-41.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИ – Доверительный интервал

ИВЛ – Искусственная вентиляция легких

ИМТ – Индекс массы тела

ОР – Отношение рисков

ОРИТ – Отделение реанимации и интенсивной терапии

ПВГ – Показатель вариабельности гликемии

СРБ – С-реактивный белок

F_iO_2 – Фракция вдыхаемого кислорода

SpO_2 – Сатурация крови кислородом