



три больницы третьего уровня в г.Ухань в период с 30 декабря 2019 года по 15 января 2020 года. Были собраны индивидуальные данные, лабораторные показатели, данные рентгеновского обследования и клинические данные, а также проведен статистический анализ. На основании результатов типирования по клиническим показателям, пациенты были разделены на группу прогрессирования заболевания и группу улучшения состояния/ стабилизации. Непрерывные переменные анализировали с использованием независимого t-критерия или U-критерия Манна-Уитни. Категориальные переменные анализировали с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Для изучения факторов риска прогрессирования заболевания был проведен логистический регрессионный анализ.

**Результаты:** Семьдесят восемь пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, соответствовали критериям включения и были включены в данное исследование. Оценка эффективности лечения через 2 недели после госпитализации показала, что состояние 11 пациентов (14,1%) ухудшилось, а состояние 67 пациентов (85,9%) улучшилось/ стабилизировалось. Пациенты в группе прогрессирования заболевания были значительно старше, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации заболевания (66 [51, 70] лет против 37 [32, 41] лет,  $U = 4,932$ ,  $P = 0,001$ ). В группе прогрессирования заболевания была значительно более высокая доля пациентов с курением в анамнезе, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации (27,3% против 3,0%,  $\chi^2 = 9,291$ ,  $P = 0,018$ ). Для всех 78 пациентов лихорадка была наиболее распространенным начальным симптомом, и максимальная температура тела при поступлении была значительно выше в группе прогрессирования заболевания, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации (38,2 [37,8, 38,6] °C против 37,5 [37,0, 38,4]°C,  $U = 2,057$ ,  $P = 0,027$ ). Кроме того, доля пациентов с дыхательной недостаточностью (54,5% против 20,9%,  $\chi^2 = 5,611$ ,  $P = 0,028$ ) и повышенной частотой дыхания (34 [18, 48] вдохов/ мин против 24 [16, 60] вдохов/ мин,  $U = 4,030$ ,  $P = 0,004$ ) была значительно выше в группе прогрессирования заболевания, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации. Уровень С-реактивного белка был значительно повышен в группе прогрессирования заболевания по сравнению с группой улучшения состояния/ стабилизации (38,9 [14,3, 64,8] мг/ л против 10,6 [1,9, 33,1] мг/ л,  $U = 1,315$ ,  $P = 0,024$ ). Альбумин был значительно ниже в группе прогрессирования заболевания, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации ( $36,62 \pm 6,60$  г/ л против  $41,27 \pm 4,55$  г/ л,  $U = 2,843$ ,  $P = 0,006$ ). Пациенты в группе прогрессирования заболевания чаще получали респираторную поддержку высокого уровня, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации ( $\chi^2 = 16,01$ ,  $p = 0,001$ ). Многофакторный логистический анализ показал, что возраст (ОШ (отношение шансов) 8,546; ДИ 95%: 1,628-44,864;  $P = 0,011$ ), курение в анамнезе (ОШ 14,285; ДИ 95%: 1,577-25,000;  $P = 0,018$ ), максимальная температура тела при поступлении (ОШ 8,999; 95% ДИ: 1,036-78,147,  $P = 0,046$ ), дыхательная недостаточность (ОШ, 8,772, 95% ДИ: 1,942-40,000;  $P = 0,016$ ), уровень альбумина (ОШ 7,353, 95% ДИ: 1,098- 50,000;  $P = 0,003$ ) и уровень С-реактивного белка (ОШ 10,530; 95% ДИ:1,224-34,701,  $P = 0,028$ ) были факторами риска прогрессирования заболевания.

**Выводы:** было выявлено несколько факторов, которые вели к прогрессированию вызванной COVID-19 пневмонии, включая возраст, курение в анамнезе, максимальную температуру тела при поступлении, дыхательную недостаточность, уровень альбумина, уровень С-реактивного белка. Эти результаты могут быть использованы для дальнейшего улучшения возможностей лечения пневмонии, вызываемой COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция 2019 (COVID-19); Исход заболевания; Предикторы (2019 novel coronavirus disease (COVID-19); Disease outcome; Predictors)

## Введение

С декабря 2019 года у нескольких пациентов в нескольких больницах города Ухань, провинция Хубэй, Китай, имевших контакты с рынком морепродуктов Хуанань была выявлена атипичная пневмония. Этим пациентам в настоящее время поставлен подтвержденный диагноз - острая респираторная инфекция (то есть пневмония), вызванная новым коронавирусом. <sup>[1,2]</sup> Клиническое

исследование подтвержденных случаев и наблюдаемых случаев показало, что число пациентов, не имевших контактов с рынком морепродуктов Хуананя, стремительно растет. По состоянию на 1 февраля 2020 года в Китае было подтверждено 14 380 случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией 2019 года (COVID-19).<sup>[3]</sup>

Предыдущее исследование показало, что высокая температура, одышка, повышенная частота дыхания, изменение количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, изменение содержания D-димера, альбумина, прокальцитонина являлись факторами риска необходимости интенсивной терапии у пациентов с COVID-19.<sup>[4]</sup> Следовательно, абсолютно необходимо оценить возможные факторы, влияющие на прогрессирование заболевания у пациентов с COVID-19. Мы исследовали факторы, влияющие на исходы у пациентов с COVID-19, для оценки прогноза и дальнейшего совершенствования лечения больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19, а также снижения смертности.

## **Методы**

### ***Одобрение этического комитета***

Это исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Требования о письменном информированном согласии не предъявляли с учетом возникающих инфекционных заболеваний.

### ***Участники***

У пациентов, включенных в исследование, в период между 30 декабря 2019 года и 15 января 2020 года была диагностирована ассоциированная с COVID-19 пневмония, они были госпитализированы в одну из трех больниц третьего уровня в Ухани на срок более двух недель. Специфичные критерии включения: (1) пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19, поставленным на основе положительного результата теста на нуклеиновые кислоты вируса COVID-19 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР) с флуоресцентным детектированием в режиме реального времени в соответствии с «Протоколом диагностики и лечения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, версия 4 (испытание)»<sup>[5]</sup>; (2) пациенты, которые были госпитализированы на срок более двух недель при подготовке статьи, умерли в больнице или выздоровели и были выписаны.

### ***Оценка условий***

Всех пациентов оценили и разделили на три типа по клиническим показателям при поступлении в соответствии с «Протоколом диагностики и лечения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, версия 4 (испытание)»<sup>[5]</sup>. Специфичные признаки выделенных клинических типов: (1) общий тип: лихорадка, симптомы инфекции дыхательных путей и т. д. с данными рентгеновского обследования, указывающими на пневмонию; (2) тяжелый тип (любое из следующих состояний): I, дыхательная недостаточность, частота дыхания (ЧД)  $\geq 30$  вдохов/ мин; II, насыщение кислородом  $\leq 93\%$  в покое; III, парциальное давление кислорода (PaO<sub>2</sub>)/ фракция вдыхаемого кислорода (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  мм рт. ст. (1 мм рт. ст. = 0,133 кПа); (3) критический тип (любое из следующих состояний): I, дыхательная недостаточность и потребность в искусственной вентиляции легких; II, шок; III, сопутствующий отказ других органов и необходимость мониторинга и лечения в отделении интенсивной терапии (ОИТ).

В дополнение к распределению на типы по клиническим показателям были измерены лабораторные показатели всех пациентов, подробные данные приведены в разделе биохимических испытаний.

После двух недель госпитализации всем пациентам была проведена оценка заболевания и распределение в группы по клиническим показателям в соответствии с «Протоколом диагностики и лечения пневмонии, вызванной новой коронавирусной инфекцией, версия 4 (испытание)»<sup>[5]</sup>. Все пациенты были разделены на две группы: группу прогрессирования заболевания и группу улучшения состояния/ стабилизации на основании клинических показателей. Специфические критерии: (1) группа прогрессирования: изменение с общего типа на тяжелый или критический тип, или смерть;

изменение с тяжелого типа на критический или смерть; прогрессирование критического типа до смерти. (2) группа улучшения состояния/ стабилизации: отсутствие изменений для общего, тяжелого и критического типа; изменение тяжелого типа на общий; изменение критического типа на тяжелый или общий тип.

### ***Сбор образцов, этиология и биохимические исследования***

COVID-19 детектировали с помощью флуоресцентной ОТ-ПЦР в реальном времени, с использованием образцов мазков из носоглотки. Вирус гриппа А, вирус гриппа В, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, вирус парагриппа, хламидиоз и микоплазму детектировали с использованием образцов биологических жидкостей (мазков из носоглотки и мокроты). Соответствующие лабораторные показатели получены обычными методами, включая рутинные анализы крови (лейкоциты [WBC], лимфоциты, нейтрофилы, тромбоциты), контроль функции печени и почек (аланинаминотрансфераза [АЛТ], аспартатаминотрансфераза [АСТ], креатинин и альбумин), показатели инфекции (прокальцитонин и С-реактивный белок), D-димер и парциальное давление кислорода.

### ***Сбор данных***

Собраны персональные данные и клинические данные пациентов, включенных в исследование. Персональные данные включали пол, возраст, эпидемиологический анамнез, курение в анамнезе и сопутствующие заболевания (например, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рак, гипертензия и (или) диабет]. Клинические данные включали начальные симптомы, клинические проявления, показатели жизненно важных функций, терапевтическое лечение, респираторную поддержку и исходы заболевания.

### ***Статистический анализ***

Категориальные переменные были представлены в виде чисел (процентов) и проанализированы с использованием критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Непрерывные переменные с нормальным распределением были представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение и проанализированы с использованием t-критерия для независимых выборок, тогда как переменные с асимметричным распределением были представлены медианами (Q1, Q3) и проанализированы с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для выявления факторов риска прогрессирования заболевания использовали однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. Все переменные однофакторного анализа со значением  $P < 0,1$  были введены в поэтапный многофакторный логистический регрессионный анализ. Для статистического анализа использовали версию программного обеспечения SPSS 25.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Двусторонний  $P < 0,05$  считался статистически значимым.

## **Результат**

### ***Общие характеристики и клинические проявления***

В настоящее исследование включили 78 пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19, в том числе 39 мужчин и 39 женщин. Ни у одного пациента не было контакта с рынком морепродуктов Хуанань. Медиана возраста (Q1, Q3) составляла 38 (33, 57) лет, и только 15 пациентов были старше 60 лет (19,2%). Из 78 пациентов 70 пациентов отнесли к общему типу (89,7%), 8 пациентов - к тяжелому типу (10,3%). Повторное обследование через две недели госпитализации показало, что среди 70 пациентов с симптомами общего типа было 8 пациентов с прогрессированием и 62 пациента с улучшением состояния/ стабилизацией. Среди 8 пациентов с симптомами тяжелого типа у 3 пациентов наблюдалось прогрессирование (в том числе 2 смертельных случая) и у 5 пациентов - улучшение состояния/ стабилизация. Всего 11 пациентов (14,1%) были включены в группу прогрессирования, а 67 пациентов (85,9%) были включены в группу улучшения состояния/ стабилизации.

Пациенты в группе прогрессирования заболевания были значительно старше, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации (66 [51, 70] против 37 [32, 41],  $U = 4,932$ ,  $P = 0,001$ ). Это исследование

показало, что в группе прогрессирования заболевания была значительно более высокая доля пациентов с курением в анамнезе, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации (27,3% против 3,0%,  $\chi^2 = 9,291$ ,  $P = 0,018$ ). Двадцать пациентов (25,6%) имели сопутствующие заболевания, из которых гипертензия была наиболее распространенным. Значимых различий по полу между двумя группами не было ( $P > 0,05$ ). Не было значимых различий между двумя группами по наличию любых сопутствующих заболеваний, включая гипертензию, диабет, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), рак и другие заболевания (все  $P > 0,05$ ). Лихорадка была первичным начальным симптомом. Пятьдесят семь пациентов (73,1%) обратились за лечением от лихорадки, наиболее часто наблюдаемой максимальной температурой тела у 31 пациента (39,7%) была температура 37,3 ° С-38,0 ° С. Максимальная температура тела при поступлении была значительно выше в группе прогрессирования заболевания, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации (38,2 [37,8, 38,6] ° С против 37,5 [37,0, 38,4] ° С,  $U = 2,057$ ,  $P = 0,027$ ). В общей сложности у 20 из 78 пациентов (25,6%) развилась дыхательная недостаточность, причем доля пациентов с дыхательной недостаточностью была значительно выше в группе прогрессирования, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации (54,5% против 20,9%,  $\chi^2 = 5,611$ ,  $P = 0,028$ ). Медиана частоты дыхания у 78 пациентов с COVID-19 составляла 24 вдоха/ мин, при этом частота дыхания в группе прогрессирования заболевания была значительно выше, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации (34 [18, 48] вдоха/ мин против 24 [16, 60] вдохов/ мин,  $U = 4,030$ ,  $P = 0,004$ ). Не выявлено никаких существенных различий в насыщении крови кислородом или частоте сердечных сокращений между двумя группами (оба значения  $P > 0,05$ ). Восемь (10,3%) из 78 пациентов с COVID-19 были тяжело больны, и доли тяжелобольных пациентов существенно не различались между двумя группами (27,3% против 7,5%,  $\chi^2 = 13,480$ ,  $P > 0,05$ ) [Таблица 1].

#### *Лабораторные показатели и результаты рентгеновского анализа*

В этом исследовании соответствующие лабораторные показатели 78 пациентов с COVID-19 были определены на момент поступления. Эти результаты показывают, что уровень С-реактивного белка был значительно повышен в группе прогрессирования заболевания по сравнению с группой улучшения состояния/ стабилизации (38,9 [14,3, 64,8] мг/ л против 10,6 [1,9, 33,1] мг/ л,  $U = 1,315$ ,  $P = 0,024$ ). Альбумин был значительно снижен в группе прогрессирования заболевания по сравнению с группой улучшения состояния/ стабилизации ( $36,62 \pm 6,60$  г/ л против  $41,27 \pm 4,55$  г/ л,  $U = 2,843$ ,  $P = 0,006$ ). Не выявлено значимых различий между двумя группами в содержании D-димера, количестве лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, АЛТ, АСТ, уровне креатинина, скорости оседания эритроцитов, уровне прокальцитонина, парциальном давлении кислорода, а также степени и характеристиках поражений при КТ-сканировании (все  $P > 0,05$ ) [Таблица 2]. Ни у одного пациента не было обнаружено другой сопутствующей микробной инфекции.

#### *Лечение*

Для 78 госпитализированных пациентов наиболее распространенным лечением была комбинация противовирусных/ антибактериальных препаратов с глюкокортикоидами (45/78, 57,7%). Наиболее часто используемым противовирусным препаратом был рибавирин, а наиболее часто используемыми антибактериальными препаратами были цефалоспорины или хинолоновые антибиотики. Медиана дозы глюкокортикоидов составляла 40 (20, 40) мг внутривенно (в/в) каждый день (1 раз в день), между двумя группами не было значимых различий (60 [40, 80] мг в сутки против 40 [20, 40] мг (в/в) 1 раз в день),  $U = 4,713$ ,  $P = 0,075$ ). Доли пациентов, использующих различные протоколы лечения, (противовирусные препараты/ антибактериальные препараты, противовирусные препараты/ антибактериальные препараты + глюкокортикоиды, противовирусные препараты/ антибактериальные препараты + гамма-глобулин, противовирусные препараты/ антибактериальные препараты + тимозины и противовирусные препараты/ антибактериальные препараты + лопинавир) между группой улучшения состояния/ стабилизации и группой прогрессирования заболевания достоверно не

различались ( $P > 0,05$ ). Все госпитализированные пациенты имели некоторую степень гипоксии. Носовая канюля была наиболее распространенной формой респираторной поддержки (71/78, 91,0%) с последующей непрерывной неинвазивной вентиляцией с положительным давлением. В группе прогрессирования заболевания, как правило, наблюдалась более выраженная гипоксия, в этой группе с большей вероятностью получали более высокую респираторную поддержку по сравнению с группой улучшения состояния/ стабилизации ( $\chi^2 = 16,01$ ,  $P = 0,001$ ) [Таблица 3].

#### *Факторы риска прогрессирования заболевания у пациентов с COVID-19*

Результаты однофакторного логистического анализа показали, что возраст (отношение шансов [ОШ], 10,575; 95% доверительный интервал [ДИ]: 2,095-53,386;  $P = 0,004$ ), курение в анамнезе (ОШ, 12,187; 95% ДИ: 1,762-84,306) ;  $P = 0,011$ ), максимальная температура тела при поступлении (ОШ, 9,709; 95% ДИ: 1,176-83,330;  $P = 0,035$ ), дыхательная недостаточность (ОШ, 8,021; 95% ДИ: 2,022-31,821;  $P = 0,003$ ), тяжелая форма заболевания (ОШ, 4,651; 95% ДИ: 0,930-23,250;  $P = 0,061$ ), альбумин (ОШ, 12,536; 95% ДИ: 2,409-65,233;  $P = 0,003$ ), уровень креатинина (ОШ, 6,800; 95% ДИ: 1,424- 32,470;  $P = 0,016$ ), уровень прокальцитонина (ОШ, 3,831; 95% ДИ: 0,551-27,027;  $P = 0,071$ ), уровень С-реактивного белка (ОШ, 5,988; 95% ДИ: 1,179-30,30;  $P = 0,031$ ) были в значительной степени связаны с прогрессированием заболевания. Кроме того, многофакторный логистический анализ показал, что возраст (ОШ, 8,546; 95% ДИ: 1,628-44,864;  $P = 0,011$ ), курение в анамнезе (ОШ, 14,285; 95% ДИ: 1,577-25,000;  $P = 0,018$ ), максимальная температура при поступлении (ОШ, 8,999; ДИ 95%: 1,036-78,147,  $P = 0,046$ ), дыхательная недостаточность (ОШ, 8,772, ДИ 95%: 1,942-40,000;  $P = 0,016$ ), уровень альбумина (ОШ, 7,353, ДИ 95% : 1,098-50,000;  $P = 0,003$ ) и уровень С-реактивного белка (ОШ, 10,53; 95% ДИ: 1,224-34,701,  $P = 0,028$ ) были фактором риска развития заболевания [Таблица 4].

#### **Обсуждение**

Коронавирус является высококонтагиозным патогеном, обнаруженным у нескольких видов сельскохозяйственных животных, домашних питомцев и людей, и вызывает различные острые и хронические заболевания. <sup>[6]</sup> В настоящее время известно шесть видов коронавирусов, которые заражают людей, в том числе 229E и NLR6, относящиеся к типу  $\alpha$ . Тип  $\beta$  включает OC43, HKU1, коронавирус, связанный с Ближневосточным респираторным синдромом (MERSr-CoV), <sup>[7]</sup> и коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARSr-CoV). <sup>[8]</sup> Коронавирус постепенно стал популярной темой исследований в области вирусологии из-за вспышки SARSr-CoV в 2003 году и MERSr-CoV в 2012 году. <sup>[9]</sup> Нынешняя вспышка вызвана новым коронавирусом типа  $\beta$ , который был выделен из нижних дыхательных путей у пациентов с атипичной пневмонией в Ухане, Китай. <sup>[10,11]</sup> В настоящее время источник и патогенез COVID-19 остаются неясными, и нет единых стандартов диагностики и лечения. К сожалению, у некоторых пациентов заболевание быстро прогрессирует, и быстро может возникнуть дыхательная недостаточность, приводя, в том числе, к смерти. Таким образом, мы исследовали исходы заболевания и факторы, влияющие на исходы пациентов с пневмонией COVID-19 в трех больницах третьего уровня в Ухани, чтобы обеспечить теоретическую основу для улучшения усилий лечебных учреждений по эффективному лечению пациентов с пневмонией COVID-19.

В настоящее исследование было включено 78 пациентов с диагнозом COVID-19. У всех пациентов после, по крайней мере, двух недель госпитализации оценивали эффективность терапии. Эта оценка показала прогрессирование заболевания у 11 пациентов (14,1%) и улучшение/ стабилизацию у 67 пациентов (85,9%). 80,8% пациентов были моложе 60 лет, а медиана возраста пациентов составляла 38 (33, 57) лет, что говорит о том, что люди среднего возраста восприимчивы к COVID-19. Кроме того, возраст пациентов в группе прогрессирования заболевания был значительно выше, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации, и многофакторный логистический анализ показал, что старший возраст был фактором риска для прогрессирования заболевания. Пожилые люди физически хрупки и могут иметь несколько сопутствующих заболеваний, что не только увеличивает риск развития пневмонии <sup>[12]</sup>, но и влияет на прогноз <sup>[13]</sup>. Оценка сопутствующих заболеваний является важным

компонентом при определении прогноза ряда заболеваний, особенно пневмонии. <sup>[14]</sup> Вероятно, из-за небольшого размера выборки между двумя группами не было значительных различий в сопутствующих патологиях, включая гипертензию, диабет, ХОБЛ, рак и другие. Потенциальное влияние сопутствующих заболеваний на исходы заболевания пациентов с пневмонией COVID-19 требует дальнейшего наблюдения и исследований. Доля пациентов с курением в анамнезе была значительно выше в группе прогрессирования заболевания по сравнению с группой улучшения состояния/ стабилизации, что позволяет предположить, что курение связано с прогрессированием заболевания.

Важным симптомом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) является температура тела выше 38 ° C в течение более двух недель. Кроме того, 60% пациентов с диагнозом Ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) страдают лихорадкой. <sup>[15]</sup> В настоящем исследовании 73,1% пациентов с COVID-19 обратились за лечением от лихорадки. Результаты показали, что максимальная температура тела при поступлении в группу прогрессирования заболевания была значительно выше, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации, а многофакторные логистические модели показали, что более высокая температура была фактором риска прогрессирования заболевания. Таким образом, пациентов с высокой температурой, длительной лихорадкой и быстрым развитием лихорадки необходимо более тщательно контролировать во время клинической диагностики и лечения, чтобы избежать осложнений, связанных с высокой температурой, которые приводят к плохому прогнозу.

Основные показатели жизнедеятельности являются важными характеристиками для оценки текущих симптомов пациентов. Показатели дыхательной системы, такие как частота дыхания и наличие дыхательной недостаточности, особенно важны для оценки тяжести состояния у пациентов с COVID-19. Настоящее исследование показало, что медиана частоты дыхания у 78 пациентов с пневмонией COVID-19 составляла 24 вдоха/ мин, что было выше, чем нормальная частота дыхания (12-20 вдохов/ мин). Частота дыхания и доля пациентов с дыхательной недостаточностью в группе прогрессирования заболевания были значительно выше, чем в группе улучшения состояния/ стабилизации. Аномальные респираторные индексы могут напрямую отражать степень инвазии в легкие, а многофакторные логистические модели выявили, что дыхательная недостаточность была фактором риска прогрессирования заболевания. Таким образом, респираторные показатели должны быть одним из главных приоритетов при оценке эффективности.

Настоящее исследование предполагает, что повышенное содержание С-реактивного белка и пониженное содержание альбумина являются факторами, связанными с плохим прогнозом развития инфекции COVID-19. Уровень альбумина является наиболее четким показателем нутритивного статуса организма. Когда содержание альбумина уменьшается, организм теряет устойчивость к вирусу, что приводит к прогрессированию заболевания. <sup>[16]</sup> Повышенный уровень С-реактивного белка является важным показателем воспалительного процесса, в дополнение к аномальной характеристике свертывания крови. Тщательный мониторинг динамических изменений этих показателей оказывает существенное проактивное воздействие на понимание изменений состояния пациента. Кроме того, исследования показали, что лимфоциты являются основными клетками-мишенями вирусных инфекций. <sup>[17]</sup> Вирусные инфекции в организме человека прежде всего повреждают иммунную систему, что выражается в уменьшении абсолютного количества лимфоцитов. <sup>[18]</sup> Настоящее исследование не показало, что эти характеристики значимы для оценки исхода пациентов с COVID-19, и эта корреляция требует дальнейшего изучения. В этом исследовании также определяли характеристики КТ пациентов с пневмонией COVID-19, при этом показано, что степень и характеристики поражений не были статистически значимы для определения исходов заболевания. Тем не менее, использование компьютерной томографии на ранних стадиях для оценки заболевания все же имеет большое значение для раннего выявления, ранней диагностики и улучшения прогноза. Для предотвращения вторичной инфекции при вирусной пневмонии критического типа может быть назначено соответствующее лечение антибиотиками. <sup>[19]</sup> Мы проанализировали диагнозы и протоколы

лечения пациентов с пневмонией COVID-19, и результаты показали, что некоторые пациенты, проходящие противовирусное лечение, также активно проходили антибактериальное лечение. Вопрос о том, следует ли лечить вирусную пневмонию глюкокортикоидами, был спорным. Некоторые исследователи полагают, что использование глюкокортикоидов при вирусной пневмонии может легко усугубить заболевание и увеличить риск вторичных инфекций, что приведет к увеличению смертности, и таким образом, выступали против использования глюкокортикоидов. <sup>[20]</sup> Другие исследования показали, что использование соответствующей дозы глюкокортикоидов на ранних стадиях может ингибировать повышенную секрецию воспалительных цитокинов, вызванную чрезмерной активацией иммунных клеток из-за вирусной инфекции, и тем самым предотвратить дальнейшее повреждение легких. <sup>[21]</sup> Мы обнаружили, что комбинация противовирусных, антибактериальных и глюкокортикоидных препаратов чаще всего применялась при лечении пневмонии COVID-19. Более того, другие исследователи предложили использовать тимозин и гамма-глобулин на ранних стадиях инфекции для повышения иммунитета пациента. Кроме того, в продолжающихся в настоящее время исследованиях обсуждается, что COVID-19 и ВИЧ имеют структурное сходство. Таким образом, некоторые исследователи предположили, что препарат против ВИЧ, лопинавир, может ингибировать COVID-19. В настоящем исследовании проведено сравнение эффективности следующих комбинаций препаратов: противовирусные/ антибактериальные, противовирусные/ антибактериальные + глюкокортикоиды, противовирусные/ антибактериальные + гамма-глобулин, противовирусные/ антибактериальные + тимозины и противовирусные/ антибактериальные + лопинавир. Результаты не позволяют предположить, что протоколы лечения влияют на исходы заболевания. Поэтому дальнейшие исследования должны включать дополнительные лекарственные препараты для лечения COVID-19. Пневмония COVID-19 характеризуется острым началом и быстрым прогрессированием. Таким образом, раннее использование глюкокортикоидов с проактивным противовирусным и антибактериальным лечением после комплексной оценки может блокировать воспалительный каскад, вызванный тяжелыми вирусными инфекциями, и предотвращать острое воспаление. Повреждение легких, вызванное такими инфекциями, может привести к острому респираторному дистресс-синдрому. Респираторная поддержка является необходимым лечением для пациентов с тяжелыми вирусными инфекциями. Настоящее исследование показало, что все пациенты с COVID-19 получали респираторную поддержку, и большинству пациентов вводили носовую канюлю с кислородом и постоянным положительным давлением воздуха. Группа прогрессирования заболевания значительно чаще получала респираторную поддержку более высокого уровня. Никого из пациентов в этом исследовании не лечили с использованием инвазивной искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) по причине отказа их семей. Лечение пациентов с тяжелой вирусной пневмонией, своевременное применение глюкокортикоидов и поддерживающая респираторная терапия имеет важное значение в сочетании с индивидуальным лечением, специфичным для каждого пациента.

У данного обсервационного исследования есть несколько ограничений. Компьютерная томография проведена с задержкой, что могло привести к искажению наших результатов. Кроме того, объем выборки в исследовании относительно небольшой, что может привести к искажению результатов. Таким образом, требуется многоцентровое крупномасштабное исследование с участием дополнительных исследователей. В настоящее время лучшие протоколы диагностики и лечения COVID-19 все еще находятся на стадии изучения. Ранняя диагностика и динамический мониторинг прогностических факторов имеют важное значение для улучшения возможностей лечения COVID-19

### ***Конфликты интересов***

Отсутствуют.



## Список использованной литературы

1. Hui DS, E IA, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, *et al.* The continuing 2019- nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020;91:264- 266.doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009.
2. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C, *et al.* Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol* 2020.doi:10.1002/jmv.25674.
3. Cumulative number of reported cases of 2019 novel coronavirus pneumonia. Beijing: National health commission of the People's Republic of China,2020. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/d5c495da742f4739b7f99339c3bd032f.shtml>. [Accessed on February 2, 2020].
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020.doi:10.1016/S0140- 6736(20)30183-5.
5. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (4rd interim edition). China NHCOTPSRO. Available from: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa/files/39e7578d85964dbe81117736dd789d8f.pdf>. [Accessed on 2020 January 27].
6. Chen Y, Liu Q, Guo D. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020.doi:10.1002/jmv.25681.
7. Enserink M. Infectious diseases. Clues to the animal origins of SARS. *Science* 2003;300:5624:1351.doi:10.1126/science.300.5624.1351a.
8. Hui DSC, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am* 2019;33:4:869- 889.doi:10.1016/j.idc.2019.07.001.
9. Liu C, Chen Z, Hu Y, Ji H, Yu D, Shen W, *et al.* Complemented Palindromic Small RNAs First Discovered from SARS Coronavirus. *Genes (Basel)* 2018;9:9.doi:10.3390/genes9090442.
10. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020.doi:10.1056/NEJMoa2001017.
11. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, *et al.* *Chin Med J* 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000722.
12. Ticinesi A, Nouvenne A, Folesani G, Prati B, Morelli I, Guida L, *et al.* An investigation of multimorbidity measures as risk factors for pneumonia in elderly frail patients admitted to hospital. *Eur J Intern Med* 2016;28:102- 106.doi:10.1016/j.ejim.2015.11.021.
13. Cilloniz C, Polverino E, Ewig S, Aliberti S, Gabarrus A, Menendez R, *et al.* Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia. *Chest* 2013;144:3:999-1007.doi:10.1378/chest.13-0062.
14. Ladha KS, Zhao K, Quraishi SA, Kurth T, Eikermann M, Kaafarani HM, *et al.* The Deyo-Charlson and Elixhauser-van Walraven Comorbidity Indices as predictors of mortality in critically ill patients. *BMJ Open* 2015;5:9:e008990.doi:10.1136/bmjopen-2015-008990.
15. Mohamed R, Aleanizy FS, Alqahtani FY, Alanazi MS, Mohamed N. Common Co- morbidities Are Challenging in the Diagnosis of Middle East Respiratory Syndrome (MERS- CoV) in Saudi Arabia. *Pak J Biol Sci* 2020;23:2:119-125.doi:10.3923/pjbs.2020.119.125.
16. Duc S, Rainfray M, Soubeyran P, Fonck M, Blanc JF, Ceccaldi J, *et al.* Predictive factors of depressive symptoms of elderly patients with cancer receiving first-line chemotherapy. *Psychooncology* 2017;26:1:15-21.doi:10.1002/pon.4090.
17. Ho TS, Wang SM, Liu CC. Historical review of pandemic influenza A in Taiwan, 2009. *Pediatr Neonatol* 2010;51:2:83-88.doi:10.1016/S1875-9572(10)60016-2.
18. Wu CT, Hsia SH, Huang JL. Influenza B-associated rhabdomyolysis in Taiwanese children. *Acta Paediatr* 2010;99:11:1701-1704.doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01595.x.
19. Kato S, Fujisawa T, Enomoto N, Inui N, Nakamura Y, Suda T. Severe respiratory failure associated with influenza B virus infection. *Respirol Case Rep* 2015;3:2:61- 63.doi:10.1002/rcr2.107.
20. Torres A, Sibila O, Ferrer M, Polverino E, Menendez R, Mensa J, *et al.* Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community- acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:7:677-686.doi:10.1001/jama.2015.88.
21. Kil HR, Lee JH, Lee KY, Rhim JW, Youn YS, Kang JH. Early corticosteroid treatment for severe pneumonia caused by 2009 H1N1 influenza virus. *Crit Care* 2011;15:2:413.doi:10.1186/cc10082.

**Таблица 1: Демографические данные и клинические проявления пациентов с COVID-19.**

Характеристики	Всего, (n = 78)	Улучшение состояния / стабилизация (n=67)	Прогрессирование заболевания (n=11)	Статистические данные	P
Возраст, лет	38 (33, 57)	37 (32, 41)	66 (51, 70)	4,932*	0,001
Мужчины	39 (50,0)	32 (47,8)	7 (63,6)	0,953 <sup>†</sup>	0,517
Курение в анамнезе	5 (6,4)	2 (3,0)	3 (27,3)	9,291 <sup>†</sup>	0,018
Сопутствующее заболевание					
Артериальная гипертензия	8 (40,0)	6 (9,0)	2 (18,2)	0,874 <sup>†</sup>	0,318
Диабет	5 (25,0)	3 (4,5)	2 (18,2)	2,958 <sup>†</sup>	0,143
ХОБЛ	2 (10,0)	1 (1,5)	1 (9,1)	2,184 <sup>†</sup>	0,264
Рак	4 (20,0)	2 (3,0)	2 (18,2)	4,485 <sup>†</sup>	0,093
Другие	10 (50,0)	7 (10,4)	3 (27,3)	2,393 <sup>†</sup>	0,144
История контактов с рынком морепродуктов Хуанань	0	0	0	-	-
Начальные симптомы (0,018),			37,5 (37,0, 38,4)		
максимальная температура тела при поступлении, °C	37,8 (37,1, 38,2)	37,5 (37,0, 38,4)		2,057*	0,027
Кашель	34 (43,6)	30 (44,8)	30 (44,8)	0,272 <sup>†</sup>	0,748
Дыхательная недостаточность	20 (25,6)	14 (20,9)	14 (20,9)	5,611 <sup>†</sup>	0,028
Частота дыхания, вдохов/мин	24 (16, 60)	24 (16, 60)	24 (16, 60)	4,030*	0,004
Насыщение крови кислородом, %	96 (50, 99)	96 (50, 99)	96 (50, 99)	0,086*	0,436
Частота сердечных сокращений, уд./мин	94 (68, 130)	94 (70, 112)	94 (70, 112)	0,073*	0,737
Тяжелая форма заболевания	8 (10,3)	5 (7,5)	5 (7,5)	13,480 <sup>†</sup>	0,079

Данные представлены в виде медианы (Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>) или n (%). \*U значения; <sup>†</sup>χ<sup>2</sup> значения. COVID-19: новое коронавирусное заболевание 2019; ХОБЛ: хроническая обструктивная болезнь легких; -: неприменимо.

**Таблица 2: Лабораторные показатели и результаты рентгеновского анализа пациентов с COVID-19**

Характеристики	Всего, (n = 78)	Улучшение состояния / стабилизация	Прогрессирование заболевания (n=11)	Статистические данные	P
----------------	-----------------	------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	---

	(n=67)				
D-димер, нг/мл	0,42 (0,20, 1,08)	0,39 (0,20, 1,07)	0,56 (0,21, 6,84)	1,282*	0,501
Альбумин, г/л	40,47±5,21	41,27±4,55	36,62±6,60	2,843†	0,006
WBC, X10 <sup>9</sup> /L	5,31±2,63	5,18±1,63	6,08±2,56	1,057†	0,294
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	0,98 (0,61, 1,35)	1,00 (0,68, 1,39)	0,53 (0,30, 1,15)	0,458*	0,075
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	3,11 (2,25, 4,82)	2,94 (2,20, 4,60)	4,69 (2,96, 7,06)	1,562*	0,059
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	169,10±57,26	173,20±55,37	143,90±64,81	1,589†	0,116
АЛТ, Ед/л	18,1 (13,7, 30,7)	18,5 (12,5, 27,7)	17,4 (13,9, 43,9)	0,301*	0,776
АСТ, Ед/л	20,5 (13,8, 33,5)	20,0 (13,9, 30,9)	21,6 (12,0, 45,6)	2,006*	0,788
Креатинин, мкмоль/л	65,10 (51,20, 80,40)	71,75 (48,78, 114,80)	64,50 (51,45, 78,95)	2,528*	0,385
Скорость оседания эритроцитов, мм/1ч	31 (17, 43)	31 (11, 40)	30 (22, 52)	0,155*	0,794
Прокальцитонин, нг/мл	0,06 (0,04, 0,10)	0,06 (0,04, 0,09)	0,12 (0,05, 0,49)	0,388*	0,195
C-реактивный белок, мг/л	11,1 (2,3, 36,0)	10,6 (1,9, 33,1)	38,9 (14,3, 64,8)	1,315*	0,024
Парциальное давление кислорода, %	56 (48, 79)	56 (51, 78)	55 (41, 76)	0,199*	0,666
Результаты компьютерной томографии при первоначальном диагнозе					
Степень				0,786‡	0,782
Унилатеральное поражение легких	23 (29,5)	20 (29,9)	3 (27,3)		
Билатеральное поражение легких	45 (57,7)	38 (56,7)	7 (63,6)		
Характеристики поражений				2,705‡	0,100
Мультифокальная зона матового стекла	44 (56,4)	40 (59,7)	4 (36,4)		
Билатеральная зона матового стекла	13 (16,7)	10 (14,9)	3 (27,3)		
Другие сопутствующие микробные инфекции.	0	0	0	-	-

Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение, медианы (Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>) или n (%). \*U значение; †t критерий; ‡χ<sup>2</sup> значение. COVID-19: новое коронавирусное заболевание 2019; WBC: лейкоциты; АЛТ: аланинаминотрансфераза; АСТ: аспартатаминотрансфераза; КТ: компьютерная томография; -: неприменимо.

**Таблица 3: Лечение пациентов с COVID-19**

Характеристики	Всего, (n = 78)	Улучшение состояния / стабилизация (n=67)	Прогрессирование заболевания (n=11)	Статистические данные	P
Респираторная поддержка				16,01*	0,001
Носовая канюля	71 (91,0)	64 (95,5)	7 (63,6)		
Носовая канюля с высокой скоростью потока	2 (2,6)	0	2 (18,2)		
ВППД	5 (6,4)	3 (4,5)	2 (18,2)		
Инвазивная вентиляция (ИВЛ)	0	0	0		
ЭКМО	0	0	0		
Протокол лечения				4,267*	0,371
Противовирусное / антибактериальн ое	12 (15,4)	10 (14,9)	2 (18,2)		
Противовирусное / антибактериальн ое + лопинавир	24 (30,8)	21 (31,3)	3 (27,3)		
Противовирусное / антибактериальн ое + гамма- глобулин	14 (17,9)	9 (13,4)	5 (45,5)		
Противовирусное / антибактериальн ое + тимозин	24 (30,8)	21 (31,3)	3 (27,3)		
Противовирусное / антибактериальн ое + глюкокортикоид ы	45 (58,0)	38 (56,7)	7 (63,6)		
Доза глюкокортикоидов, мг 1 р./день, в/в	40 (20, 40)	40 (20, 40)	60 (40, 80)	4,713 <sup>†</sup>	0,075

Данные представлены в виде медианы (Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>) или n (%). \* $\chi^2$  значение; <sup>†</sup>U значение. COVID-19: новое коронавирусное заболевание 2019; ВППД: неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением; ЭКМО: экстракорпоральная мембранная оксигенация; 1 р./день: каждый день; в/в: внутривенно.

**Таблица 4: Результаты логистического анализа факторов риска прогрессирования заболевания (n = 78).**

Переменные	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	P
Возраст (> 60 лет против < 60 лет)	10,575	2,095-53,386	0,004	8,546	1,628-44,864	0,011
Пол (мужчины по сравнению с женщинами)	1,914	0,512-7,156	0,335			
Курение в анамнезе («да» против «нет»)	12,187	1,762-84,306	0,011	14,285	1,577-25,000	0,018
Артериальная гипертензия («да» против «нет»)	2,259	0,394-12,958	0,360			

Диабет («да» против «нет»)	4,741	0,695-32,350	0,112			
Максимальная температура тела при поступлении (>37,3°C против <37,3°C)	9,709	1,176-83,330	0,035	8,999	1,036-78,147	0,046
Кашель («да» против «нет»)	1,063	0,295-3,834	0,925			
Дыхательная недостаточность («да» против «нет»)	8,021	2,022-31,821	0,003	8,772	1,942-40,000	0,016
Частота дыхания (> 20 вдохов/мин против < 20 вдохов/мин)	3,952	0,473-33,333	0,204			
Насыщение крови кислородом (<93% против >93%)	2,259	0,394-12,958	0,360			
Частота сердечных сокращений (> 100 уд./мин против < 100 уд./мин)	1,536	0,315-7,519	0,596			
Тяжелая форма заболевания («да» против «нет»)	4,651	0,930-23,250	0,061	2,524	0,339-18,784	0,336
D-димер (>1 мкг/мл против <1 мкг/мл)	1,799	0,363-8,928	0,742			
Альбумин (<40 г/л против >40 г/л)	12,536	2,409-65,233	0,003	7,353	1,098-50,000	0,003
WBC (>4x10 <sup>9</sup> /л против <4x10 <sup>9</sup> /л)	1,488	0,163-2,770	0,582			
Лимфоциты (<1,1x10 <sup>9</sup> /л против >1,1x10 <sup>9</sup> /л)	1,600	0,167-2,336	0,485			
Нейтрофилы (>1,8x10 <sup>9</sup> /л против <1,8x10 <sup>9</sup> /л)	2,037	0,236-17,544	0,518			
Тромбоциты (<100x10 <sup>9</sup> /л против >100x10 <sup>9</sup> /л)	2,259	0,394-12,958	0,360			
АЛТ (>50 Ед/л против <50 Ед/л)	1,032	0,231-2,148	0,923			
АСТ (>40 Ед/л против <40 Ед/л)	2,088	0,443-9,901	0,352			
Креатинин (>111 мкмоль/л против <111 мкмоль/л)	6,800	1,424-32,470	0,016	0,713	0,021-1,350	0,062
Скорость оседания эритроцитов (>15 мм/1 ч против <15 мм/1 ч)	2,625	0,574-12,048	0,213			
Прокальцитонин (>0,5 нг/мл против <0,5 нг/мл)	3,831	0,551-27,027	0,071	0,174	0,012-2,353	0,696
C-реактивный белок (>8,2 мг/л против <8,2 мг/л)	5,988	1,179-30,30	0,031	10,53	1,224-34,701	0,028
Парциальное давление кислорода (<60% против >60%)	1,742	0,167-3,312	0,535			

ОШ: отношение шансов; ДИ: доверительный интервал; WBC: лейкоциты; АЛТ: аланинаминотрансфераза; АСТ: аспаратаминотрансфераза.