

НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.98:578.834.1-036.1-07-08

На правах рукописи

ЛИ ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**Клинико-лабораторные предикторы тяжелого течения COVID-19 у
коморбидных пациентов с фармакоэкономической оценкой терапии и
оптимизация динамического наблюдения**

Образовательная программа: 8D10100 «Медицина»

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты:

д.м.н., профессор Кошерава Бахыт Нургалиевна
доктор PhD, ассоциированный профессор
Жунусов Ержан Сейполович
д.м.н., ассоциированный профессор
Плэчинтэ Георгий Петрович

Республика Казахстан
Караганда, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Пандемия COVID-19 — актуальная проблема современной медицины	13
1.2 Характеристика предикторов тяжёлого течения COVID-19.....	15
1.3 Постковидный синдром — современное состояние проблемы	20
1.4 Роль биомаркеров воспаления при COVID-19	23
1.5 Терапия пациентов с COVID-19 с фармакоэкономической оценкой терапии и динамического наблюдения	27
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	32
2.1 Протокол исследования и дизайн	32
2.2 Общая характеристика пациентов	33
2.3 Методы сбора данных и характеристика методов обследования	35
2.4 Характеристика лекарственных средств, использованных в терапии у пациентов с COVID-19.....	37
2.5 Фармакотерапия COVID-19: обзор ключевых препаратов и обоснование их применения	39
2.6 Статистические методы анализа данных	42
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	44
3.1 Клинико-демографические предикторы и временные параметры госпитализации пациентов с COVID-19	44
3.2 Клинические проявления и показатели дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар	46
3.3 Динамика лабораторных показателей воспаления и коагуляции у пациентов с COVID-19.....	53
ГЛАВА 4 КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ КАК ФАКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ	62
4.1 Характеристика коморбидной патологии у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19	62
4.2 Многофакторный анализ клинико-лабораторных предикторов летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.....	65
4.3 Модель оценки риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.....	66
4.3.1 Структура и математическое описание прогностической модели	66
4.3.2 Выбор наиболее эффективной прогностической модели летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.....	68

4.3.3 Оценка прогностической эффективности и клиническая интерпретация модели.....	69
ГЛАВА 5 ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИКО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19 У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	71
5.1 Общая характеристика этиопатогенетической терапии в исследуемой когорте	71
5.2 Противовоспалительная терапия: глюкокортикостероиды	72
5.3 Противовирусная терапия: ремдесивир с учётом тяжести и сроков начала лечения.....	73
5.4 Антикоагулянтная терапия в структуре этиопатогенетического лечения.....	73
ГЛАВА 6 РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ТЕРАПИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ .	76
6.1 Сравнимые стратегии лечения и схема применения ремдесивира...	76
6.2 Методология анализа затрат и структура прямых медицинских расходов.....	77
6.3 Структура прямых медицинских затрат при стратегиях лечения (Cost analysis).....	77
6.4 Анализ «затраты–эффективность» (CEA/CER)	78
6.5 Анализ «затраты–полезность» (CUA) с модельной оценкой QALY	80
6.6 Инкрементальная оценка затрат при добавлении ремдесивира (ΔC)....	82
6.7 Описательная оценка ассоциации применения ремдесивира с летальным исходом (анализ относительного риска).....	82
ГЛАВА 7 ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ COVID-19	85
7.1 Применение многофакторного анализа прогностических критериев разработки модели динамического амбулаторного наблюдения за пациентами с COVID-19	85
7.2 Структура модели динамического амбулаторного наблюдения	86
7.3 Практическая реализация алгоритма.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	93
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	105
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	107
ПРИЛОЖЕНИЕ В	108
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	109
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	110
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж	112
ПРИЛОЖЕНИЕ З.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ И.....	114

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативные правовые акты и стандарты:

1. Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» Принят 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК (с изменениями и дополнениями).
2. Решение Локальной комиссии по биоэтике НАО «Медицинского университета Караганды» (протокол № 3 от 07.11.2022 г. присвоенный номер №36).
3. Закон Республики Казахстан «О персональных данных и их защите» Принят 21 мая 2013 года № 94-V ЗРК (с изменениями и дополнениями).
4. Закон Республики Казахстан от 18 февраля 2011 года № 407-IV «О науке» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 1 июля 2023 года).
5. Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта», принята 18-й Генеральной Ассамблеей ВМА (Хельсинки, 1964), с последними изменениями, внесёнными на 64-й Генеральной Ассамблее ВМА (Форталеза, Бразилия, 2013).
6. Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан от 31 марта 2011 года № 127 «Об утверждении Правил присуждения степеней» (в редакции приказа Министра науки и высшего образования Республики Казахстан от 18 июля 2024 года № 352).
7. Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан от 31 марта 2011 года № 126 «Об утверждении Типового положения о диссертационном совете» (в редакции приказа и.о. Министра науки и высшего образования Республики Казахстан от 29 августа 2024 года № 425).
8. ГОСТ 7.32–2001. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчёт о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.
9. ГОСТ 7.9–95 (ИСО 214–76). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования.
10. ГОСТ 7.13–93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.
11. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Living guideline. Geneva: World Health Organization; 2023.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

COVID-19 — инфекционное заболевание, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2, впервые выявленное в декабре 2019 года

Коморбидность — наличие у пациента хронических заболеваний, влияющих на риск неблагоприятного исхода основного заболевания

Цитокиновый шторм — гиперактивная иммунная реакция, характеризующаяся резким проявлением выделения провоспалительных цитокинов, что приводит к повреждению тканей и полиорганной недостаточности

Постковидный синдром — совокупность симптомов, сохраняющихся после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 на протяжении более 12 недель

Фармакоэкономический анализ — сравнительная оценка стоимости и эффективности различных медицинских мер для оптимизации использования ресурсов здравоохранения

ОРДС (Острый респираторный дистресс-синдром) — жизнеугрожающее состояние, характеризующееся острой дыхательной недостаточностью, вызванной повреждением легочных альвеол

Ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) — мембранный белок, являющийся ключевым компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, который регулирует кровяное давление и оказывает противовоспалительное действие, а также используется вирусом SARS-CoV-2 для проникновения в клетки организма.

ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свёртывание) — патологическое состояние, характеризующееся нарушением свёртываемости крови, ведущим к тромбозам

Прогностическая модель — математическая модель, основанная на статистическом анализе клинико-лабораторных данных, предназначенная для оценки вероятности наступления неблагоприятного клинического исхода у конкретного пациента.

QALY (quality-adjusted life years) — показатель, отражающий количество лет жизни с учётом их качества, используемый в анализе «затраты–полезность» для оценки медицинских вмешательств.

Инкрементальные затраты (ΔC) — дополнительная стоимость, возникающая при добавлении нового компонента терапии по сравнению с базовой стратегией лечения.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

Обозначение	Расшифровка
COVID-19	Coronavirus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 года)
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (вирус, вызывающий COVID-19)
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
СРБ	С-реактивный белок
ИМТ	Индекс массы тела
ССС	Сердечно-сосудистая система
ДВС-синдром	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
АПФ-2	Ангиотензинпревращающий фермент 2
ЦНС	Центральная нервная система
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
ИВЛ	Искусственная вентиляция лёгких
ХОБЛ	Хроническая обструктивная болезнь лёгких
АГ	Артериальная гипертензия
СД	Сахарный диабет
ХБП	Хроническая болезнь почек
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ЦВЗ	Цереброваскулярные заболевания
ЛДГ	Лактатдегидрогеназа
ОПП	Острое почечное повреждение
НМГ	Низкомолекулярные гепарины
НФГ	Нефракционированный гепарин
SpO ₂	Периферическая сатурация кислорода
КЗГ	Клинико-затратная группа
OR	Odds Ratio — отношение шансов
RR	Relative Risk — относительный риск
ROC	Receiver Operating Characteristic — кривая «чувствительность–специфичность»
AUC	Area Under the Curve — площадь под ROC-кривой

ВВЕДЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, несмотря на официальное завершение пандемии, сохраняет высокую медико-социальную и клиническую значимость в 2024-2025 годах. Это обусловлено продолжающейся циркуляцией вируса SARS-CoV-2, его способностью генерировать новые варианты с повышенной трансмиссивностью, увеличением частоты повторных случаев инфицирования и развитием долгосрочных осложнений, оказывающих длительное негативное влияние на состояние здоровья пациентов [1–4].

Пандемия COVID-19 оказала существенное влияние на глобальное здравоохранение и демографические показатели. По данным Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на ноябрь 2025 года суммарное число подтверждённых случаев смерти, ассоциированных с COVID-19 с начала пандемии, превышает 7 миллионов человек во всём мире [5]. Высокая летальность и масштабная нагрузка на систему здравоохранения обусловили необходимость пересмотра клинических и организационных подходов к ведению пациентов, особенно с коморбидной патологией [5].

Клиническое течение COVID-19 отличается выраженной вариабельностью — от бессимптомных форм до тяжёлых и критических состояний, сопровождающихся прогрессирующей дыхательной недостаточностью и необходимостью проведения интенсивной терапии. Наибольшая клинико-прогностическая и социальная значимость отмечается у коморбидных пациентов, у которых новая коронавирусная инфекция нередко протекает в тяжёлой форме. По данным многочисленных отечественных и зарубежных исследований, наличие сопутствующих заболеваний — артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, ожирения, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, хронической болезни почек, онкологической патологии - достоверно ассоциируется с повышенным риском тяжёлого течения COVID-19 и летального исхода [6–13].

По данным современных систематических обзоров и метаанализов, наличие сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии и ожирения достоверно ассоциируется с повышением риска тяжёлого течения и летального исхода COVID-19. В частности, при сахарном диабете относительный риск смерти возрастает в среднем в 1,5–2 раза по сравнению с пациентами без диабета, а наличие мультиморбидности дополнительно усиливает вероятность неблагоприятного исхода [14, 15].

Патогенез тяжёлых форм COVID-19 включает развитие вирусной пневмонии, активацию системного воспалительного ответа, нарушение системы гемостаза и полиорганную недостаточность [16–17]. Важную роль в прогнозировании неблагоприятных исходов играет возраст пациента. По данным систематического глобального обзора A. Booth и соавт., у лиц старше 70 лет риск летального исхода возрастает более чем в три раза (OR = 3,61; 95% ДИ: 2,70–4,84) [18].

Ключевым звеном патогенеза тяжёлых форм COVID-19 является развитие цитокинового шторма — гиперактивации иммунного ответа с формированием гиперцитокинемии, системного воспаления и полиорганной дисфункции [18]. Данный механизм особенно часто реализуется у пациентов пожилого возраста и лиц с коморбидной патологией, однако выраженная гиперцитокинемия может наблюдаться и у пациентов без сопутствующих заболеваний, что подчёркивает универсальный характер патогенетического процесса [19, 20].

Значительную роль в оценке последствий COVID-19 играет экономическая нагрузка, связанная с лечением пациентов. Наличие коморбидной патологии приводит к увеличению затрат на медицинскую помощь за счёт удлинения сроков госпитализации, роста потребности в интенсивной терапии и применения дорогостоящих лекарственных средств, включая генно-инженерные биологические препараты и противовирусные средства. Коморбидность ассоциируется не только с увеличением экономических затрат, но и с утяжелением клинического течения заболевания и ростом летальности. По данным А. В. Молочкова и соавт. (2020), наличие хотя бы одного коморбидного состояния увеличивало госпитальную летальность пациентов с COVID-19 с 9,4% до 13,9%, а при наличии мультиморбидной патологии — до 24,8% [13].

Сходные выводы получены и в других отечественных и зарубежных исследованиях, согласно которым наличие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, ожирения, хронической болезни почек, онкологической патологии, а также их сочетаний достоверно ассоциируется с повышенным риском тяжёлого течения COVID-19, необходимостью лечения в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии и ростом летальности [21–24].

Высокий клинико-прогностический риск у коморбидных пациентов, особенности течения заболевания, сложности выбора тактики ведения, высокая частота перевода в отделения реанимации и интенсивной терапии, а также значительные экономические затраты обуславливают необходимость комплексного изучения данной категории больных. В условиях Республики Казахстан до настоящего времени сохраняется недостаточное количество исследований, которые одновременно учитывали бы клинико-лабораторные характеристики, прогностические маркеры, фармакоэкономические аспекты терапии и разработку оптимизированных алгоритмов динамического наблюдения за коморбидными пациентами с COVID-19, что и определяет актуальность настоящего диссертационного исследования.

Гипотеза исследования.

Предполагается, что у коморбидных пациентов с COVID-19 совокупность клинико-лабораторных показателей и их динамика в процессе лечения позволяют выявить независимые предикторы тяжёлого течения и неблагоприятного исхода заболевания. Использование выявленных прогностических факторов в сочетании с фармакоэкономическим анализом применяемых схем терапии создаёт научное обоснование для оптимизации

клинических и организационных подходов к ведению данной категории больных, включая разработку алгоритмов динамического амбулаторного наблюдения.

Цель исследования — комплексная оценка клинико-лабораторных предикторов тяжёлого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 у коморбидных пациентов с последующим фармакоэкономическим обоснованием этиопатогенетической терапии и разработкой алгоритма оптимизации динамического амбулаторного наблюдения.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-лабораторные показатели у коморбидных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания.
2. Исследовать прогноз и клинические исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с тяжелым течением заболевания.
3. Оценить эффективность различных схем терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных с коморбидностью.
4. Провести экономическую оценку (затратность) и анализ целесообразности проводимой этиопатогенетической терапии больных с COVID-19 с расчетом относительного риска (RR) неблагоприятного исхода заболевания.
5. Оптимизировать на основании полученных результатов алгоритм динамического наблюдения на амбулаторном уровне за реконвалесцентами, перенесшими COVID-19.

Объект исследования — госпитализированные пациенты с подтверждённым диагнозом COVID-19 и сопутствующей патологией со среднетяжёлым и тяжёлым течением заболевания, включённые в исследование на базе Инфекционного центра КГП «Областная клиническая больница» Управления здравоохранения Карагандинской области в период с января 2021 года по февраль 2022 года.

Научная новизна исследования:

1. Выполнен комплексный анализ клинико-лабораторных предикторов тяжёлого течения и неблагоприятного исхода COVID-19 у госпитализированных коморбидных пациентов с одновременной фармакоэкономической оценкой этиопатогенетической терапии в стационарах Республики Казахстан.
2. Впервые установлены независимые прогностические факторы неблагоприятного исхода COVID-19 у коморбидных пациентов, включающие наличие цереброваскулярных заболеваний и неблагоприятную динамику С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы.
3. Разработана и валидирована новая прогностическая модель риска летального исхода у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, основанная на клинико-лабораторных показателях и обладающая достаточной дискриминативной способностью ($AUC = 0,92$), что позволяет использовать её для клинической стратификации риска (свидетельство авторского права № 58503 от 22.05.2025; Приложение Г).

4. Впервые проведена фармакоэкономическая оценка этиопатогенетической терапии COVID-19 у коморбидных пациентов с расчётом показателей CER, ICER и CUA (QALY), что позволило количественно определить инкрементальные затраты при добавлении ремдесивира.
5. Разработан и внедрён новый практико-ориентированный алгоритм динамического амбулаторного за реконвалесцентами COVID-19 с коморбидной патологией, основанный на риск-ориентированном подходе и интеграции клинико-лабораторных предикторов неблагоприятного исхода (свидетельство авторского права № 58505 от 22.05.2025; Приложение Д).

Теоретическая значимость

Результаты исследования расширяют современные представления о клинико-лабораторных механизмах тяжёлого течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией и подтверждают ведущую роль динамики воспалительных маркеров в прогнозировании неблагоприятных исходов заболевания.

Практическая значимость

1. Выявленные прогностические клинико-лабораторные показатели (С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, ферритин, D-димер, показатели клеточного состава крови) могут использоваться для ранней стратификации риска у коморбидных пациентов с COVID-19.
2. Разработанная прогностическая модель риска летального исхода может быть внедрена в практику инфекционных стационаров для обоснования объёма и интенсивности терапии.
3. Результаты фармакоэкономического анализа позволяют обосновать рациональное применение этиопатогенетической терапии, включая противовирусные препараты, в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения.
4. Предложенный алгоритм динамического амбулаторного наблюдения может быть использован в системе первичной медико-санитарной помощи для структурированного мониторинга реконвалесцентов COVID-19 и снижения риска повторных госпитализаций.

Положения, выносимые на защиту

1. У госпитализированных коморбидных пациентов с COVID-19 независимыми предикторами летального исхода являются наличие цереброваскулярных заболеваний (OR = 4,40; 95% ДИ: 1,12–18,94; $p = 0,037$), динамическое повышение уровня С-реактивного белка (OR = 1,016; $p = 0,003$) и лактатдегидрогеназы (OR = 1,001; $p = 0,037$).
2. На основании выявленных независимых факторов разработана логистическая модель прогнозирования летального исхода, обладающая высокой дискриминативной способностью (AUC = 0,92), чувствительностью 87% и специфичностью 83%, позволяющая стратифицировать пациентов на группы высокого и низкого риска.
3. У пациентов с летальным исходом по сравнению с пациентами со среднетяжёлым течением COVID-19 выявлено статистически значимое

нарастание лабораторных маркеров воспаления и коагуляции: уровень С-реактивного белка в динамике был выше в 4,86 раза (112,08 против 23,05 мг/л; $p < 0,001$), лактатдегидрогеназы — в 2,02 раза (616,5 против 304,5 Ед/л; $p < 0,001$), D-димера к моменту завершения наблюдения — в 5,17 раза (1451,5 против 281 нг/мл; $p < 0,001$).

4. Фармакоэкономический анализ показал, что при тяжёлом течении COVID-19 у коморбидных пациентов основную долю прямых медицинских затрат формируют госпитальные расходы (85,6% структуры затрат). Включение ремдесивира увеличивает общую стоимость лечения на 14,4% ($\Delta C = 97\,490 \text{ ₸}$ на одного пациента) преимущественно за счёт лекарственного компонента. Показатель относительного риска летального исхода в группе применения ремдесивира ($RR = 3,44$) отражает различия в исходной тяжести состояния пациентов сравниваемых групп. Полученные данные позволяют количественно оценивать инкрементальные затраты при принятии клинических решений и учитывать их при планировании распределения ресурсов стационара.

5. Разработанный алгоритм динамического амбулаторного наблюдения за реконвалесцентами COVID-19 с коморбидной патологией основан на объективных прогностических критериях и обеспечивает раннюю стратификацию пациентов высокого риска уже на 3–5 сутки после выписки из стационара. Алгоритм оптимизирует маршрутизацию пациентов в зависимости от клинико-лабораторной динамики, стандартизирует процесс принятия клинических решений и позволяет до развития выраженной декомпенсации обоснованно определять необходимость повторного обследования, усиления терапии или госпитализации.

Этическая сторона исследования была одобрена Локальной биоэтической комиссией при Медицинском университете Караганды (протокол № 3 от 07 ноября 2022 года).

Тема диссертации утверждена на заседании Сената НАО «Карагандинский медицинский университет» Протокол №4 от 24.11.2022 г. (Приложение А).

Апробация диссертационного исследования состоялась на расширенном заседании кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии 27.06.2025 года (протокол № 6).

Материалы диссертационной работы представлены:

1) II Международная научно-практическая конференция «Актуальные инфекции Республики Казахстан и Центральной Азии», г. Шымкент (16-17 июня 2023 года)

2) II Казахстанский Конгрессе инфекционистов с Международным участием. «Инфекционные болезни в условиях глобализации: Вызовы и решения», г. Астана (5-6 октября 2023 года)

3) Международная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства», г. Бухара (19-20 октября 2023 года)

Личный вклад автора. На всех этапах выполнения диссертационного исследования автор принимал активное участие, начиная с анализа отечественной и зарубежной литературы и заканчивая интерпретацией

полученных результатов. Автором были разработаны цель и задачи исследования, сформирован дизайн, а также самостоятельно осуществлён отбор медицинских карт пациентов из архива стационара (Damumed). Лично были созданы электронные базы данных, проведена предварительная подготовка информации для статистической обработки, выполнена интерпретация результатов. Кроме того, автор принимал участие в написании и оформлении научных публикаций.

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты настоящего диссертационного исследования внедрены в практическое здравоохранение Карагандинской области:

- 1) Инфекционный центр КГП «Областная клиническая больница» Управления здравоохранения Карагандинской области (Приложение Ж, З);
- 2) Учреждения первичной медико-санитарной помощи, осуществляющие наблюдение за пациентами после перенесенной коронавирусной инфекцией (Приложение Е, И).

На основе результатов исследования:

1) Разработанная прогностическая модель риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 используется для объективной стратификации риска и обоснования перевода пациентов в отделение интенсивной терапии при вероятности неблагоприятного исхода, обеспечивая стандартизированный подход к принятию клинических решений.

2) Модель динамического амбулаторного наблюдения за реконвалесцентами интегрирована в практику ведения пациентов в условиях ПМСП, после выписки пациентов, что способствует раннему выявлению признаков дестабилизации состояния и снижению частоты повторных госпитализаций.

Факт применения подтверждён актами внедрения, утверждёнными руководителями медицинских организаций.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертационного исследования опубликовано пять научных работ, в том числе: две статьи в научном журнале, входящем в международную базу данных Scopus (Q3), три статьи в научных изданиях, рекомендованных Комитетом по качеству в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Структура и объем диссертации: Диссертационная работа изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, шести глав, отражающих результаты собственного исследования, заключения и списка использованных источников, включающего 167 наименований. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 15 рисунками и содержит 9 приложений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Пандемия COVID-19 — актуальная проблема современной медицины

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19, от англ. COronaVIrus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 года) без преувеличения является одним из наиболее значимых вызовов современной медицины. Это обусловлено сохраняющейся напряженной эпидемиологической обстановкой, высокой частотой развития долгосрочных осложнений в рамках постковидного синдрома, значительными экономическими потерями, неблагоприятными социальными последствиями [3–5].

COVID-19 является объектом пристального изучения специалистами различных медицинских специальностей. За прошедшие годы с момента начала пандемии достигнуты значительные успехи в области изучения этиологии и патогенеза новой коронавирусной инфекции, детально описаны особенности клинической картины (включая атипичные формы), разработаны и внедрены новые подходы к диагностике, профилактике и лечению [25–30]. Последние несколько лет в связи со снижением заболеваемости особо большое внимание уделяется долгосрочным последствиям новой коронавирусной инфекции, что привело к разработке концепции постковидного синдрома (так называемый long COVID), стимулировало детальное изучение клинических и иммунопатогенетических аспектов развития данного состояния [6, 31–35]. Другим актуальным направлением исследований остаётся изучение повторных случаев инфицирования, частота которых постепенно увеличивается [2, 36].

Согласно официальным статистическим данным, по состоянию на 13 апреля 2024 года за всё время пандемии заразились новой коронавирусной инфекцией 704 753 890 человек, умерли за это время – 7 010 681 человек. Среди стран мира лидируют по количеству зараженных лиц США (111 820 082 человек), Индия (45 035 393 человек), Бразилия (38 743 918 человек), Франция (40 138 560 человек) и Германия (38 828 995 человек). В Казахстане за время пандемии выявлено более 1 411 831 случаев новой коронавирусной инфекции, погибли от COVID-19 - более 13 848 человек [37].

Возбудителем новой коронавирусной инфекции является вирус SARS-CoV-2 – РНК — содержащий вирус, который относится к семейству Coronaviridae [26]. Название «коронавирусы» связано с наличием короноподобных выступов на поверхности вириона, которое связано с наличием булавовидных пепломеров (отростков на суперкапсидной оболочке) на поверхности вирионов. Среди поверхностных белков вируса наибольшее значение имеет S-спайковый белок, связывающийся рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ-2) клеток человека, что обуславливает проникновение вирусных частиц внутрь клеток [38, 39]. Убедительно показано, что рецепторы АПФ2 экспрессируются различными клеточными популяциями, включая альвеолярные клетки II типа, энтероциты, эндотелиоциты, эпителиоциты носовой полости и др. Проникновение вируса в

клетки верхних отделов дыхательных путей с активацией иммунной системы приводит к возникновению характерных начальных клинических проявлений в виде лихорадки, общей слабости, катаральных симптомов, снижения обоняния и др. Поражение у части пациентов альвеолярных клеток II типа приводит к развитию пневмонии и диффузного альвеолярного повреждения. Вследствие тропности вируса к клеткам эпителия желудочно-кишечного тракта нередко развиваются признаки гастроинтестинальной инфекции [40, 41].

Сегодня большую роль в патофизиологических механизмах развития тяжелых случаев новой коронавирусной инфекции отводят развитию цитокинового шторма, который характеризуется триадой признаков: 1) гиперцитокинемия; 2) системный воспалительный ответ (СВО); 3) полиорганная недостаточность [18].

В основе развития цитокинового шторма лежит повышенный выброс цитокинов, ключевую роль среди которых при новой коронавирусной инфекции имеют интерлейкин-6 и интерлейкин-1 [42].

Описаны тысячи генетических линий SARS-CoV-2 [43]. Начиная с 2022 года в большинстве стран мира преобладает описанный в ноябре 2021 года вариант Омикрон (B.1.1.529), который характеризуется достаточно быстрым распространением при относительно более лёгком течении заболевания по сравнению с вариантом «Дельта». Вариант омикрон характеризуется наличием множественных мутаций (более 35) спайкового белка [1, 2].

Характерными клиническими признаками новой коронавирусной инфекции являются гипертермия, респираторные симптомы (кашель, чихание и др.), миалгии и артралгии, повышенная утомляемость, снижение обоняния и вкуса, несколько реже встречаются признаки конъюнктивита, тошнота, рвота и другие проявления гастроинтестинальной инфекции, цефалгический синдром и др. [21, 43–45]. По данным A. Zizza и соавт. (2021), преобладающими по частоте встречаемости клиническими признаками COVID-19 являются кашель (62%), гипертермия (59%), боль в мышцах и суставах (36%), цефалгия (32%) и одышка (27%). Следует отметить, что нередко среди признаков новой коронавирусной инфекции встречаются гастроинтестинальные проявления - диарея (почти каждый пятый случай), боль в животе (6%), тошнота (около 5%), рвота (4,6%).

В подавляющем большинстве случаев новая коронавирусная инфекция протекает как острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) легкой или средней тяжести. В более тяжелых случаях отмечается развитие пневмонии, которая у части пациентов осложняется острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Наиболее тяжелые случаи новой коронавирусной инфекции характеризуются развитием цитокинового шторма, нарушений в системе гемостаза и фибринолиза, признаками септического шока и полиорганной недостаточности [16, 17, 46–48].

Согласно принятому в Республике Казахстан протоколу диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции [49], выделяют следующие формы заболевания:

- бессимптомная (выявление РНК вируса без клинических проявлений);

- форма с поражением верхних дыхательных путей (ринит, фарингит);
- форма с поражением нижних дыхательных путей и развитием COVID-ассоциированной пневмонии;
- внелегочные COVID-ассоциированные поражения (гастроэнтерит, нефрит, гепатит, миокардит, поражение нервной системы в виде менингита, энцефалита и т.д.).

Доминирующий в настоящее время вариант Омикрон характеризуется более легким течением, чем другие варианты COVID-19. В частности, показано, что при инфицировании вариантом Омикрон на 80% меньше риск госпитализации пациента. Среди госпитализированных пациентов с вариантом Омикрон вероятность необходимости проведения лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии составляет 18,5%, а вероятность летального исхода — 2,7% (данные показатели значительно больше таковых для варианта Дельта — 29,9% и 28,1% соответственно), что подтверждено крупными национальными когортными исследованиями, продемонстрировавшими значительное снижение риска госпитализации, перевода в ОРИТ и летального исхода при инфицировании вариантом Omicron по сравнению с Delta [50, 51].

Таким образом, несмотря на завершение пандемии, COVID-19 не утратил своей клиническо-эпидемиологической значимости в связи с продолжающейся регистрацией новых случаев заболеваемости. Несмотря на существенное снижение глобальной заболеваемости COVID-19 в Республике Казахстан в 2024–2025 гг. ежемесячно продолжают регистрироваться случаи COVID-19, что подтверждает необходимость дальнейших исследований в области профилактики и лечения, особенно среди коморбидных пациентов.

Изменилась структура степени тяжести, связанная с циркулирующей штамма «Омикрон», характеризующегося высокой заразительностью, но с преобладанием нетяжелых форм заболевания COVID-19, прежде всего у пациентов с хроническими сопутствующими заболеваниями.

1.2 Характеристика предикторов тяжелого течения COVID-19

С момента начала пандемии новой коронавирусной инфекции пристальное внимание уделялось тяжелым случаям заболевания, при которых наблюдаются высокие показатели летальности и с которыми связаны наиболее значимые медико-социальные потери [4, 21, 51].

Проведенные многочисленные исследования, в настоящее время подтверждают, что до половины случаев новая коронавирусная инфекция может протекать бессимптомно, а среди симптомных случаев заметно преобладает (до 80%) легкое течение в виде респираторных инфекций верхних дыхательных путей. Однако, в оставшихся 20% случаях течение новой коронавирусной инфекции может быть тяжелым или крайне тяжелым — протекать с выраженными дыхательными нарушениями с развитием ОРДС, цитокинового шторма, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

и полиорганной недостаточностью, а также осложняться присоединением или активацией бактериальных инфекций [52–54].

В значительной части случаев тяжелое течение COVID-19 было ассоциировано с развитием цитокинового шторма [16, 17, 19]. Концепция цитокинового шторма появилась задолго до пандемии COVID-19. Классические описания случаев цитокинового шторма были сделаны в рамках клинического исследования препарата моноклональных антител к CD28 на поверхности лимфоцитов. Клинические проявления цитокинового шторма включают гриппоподобный синдром, нарушения системной гемодинамики, развитие острой дыхательной недостаточности, тяжелые изменения в системе гемостаза и фибринолиза, полиорганную недостаточность [59, 61]. Термин «цитокиновый шторм» описывает резкий неконтролируемый выброс цитокинов как следствие реакции на патологический агент, то есть, по сути, представляет собой один из вариантов гиперергической реакции иммунной системы [62]. С терминологической точки зрения необходимо отметить ряд близких понятий, которые нередко рассматриваются в качестве синонимов. К ним, в частности, относятся «синдром избыточного высвобождения цитокинов», «синдром активации макрофагов», инфекционно-ассоциированный гемофагоцитарный синдром (IANS) или вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) [58, 63]. Активный всплеск интереса к изучению иммунопатогенетических механизмов развития цитокинового шторма в настоящее время обусловлен его ключевой роли в развитии тяжёлых случаев новой коронавирусной инфекции [64].

Разработка предикторов тяжелого течения новой коронавирусной инфекции имеет большое значение по нескольким соображениям: 1) для максимально раннего выявления пациентов с высоким риском развития осложнений, оптимизации тактики терапии пациентов; 2) для разработки прогностических моделей на основании изученных факторов риска и их представленности в популяции, что позволяет прогнозировать заболеваемость тяжелыми случаями, смертность, проводить фармако-экономический анализ и принимать управленческие решения; 3) изучение факторов риска тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции вносит значимый вклад в изучение патогенеза заболевания и патофизиологических механизмов развития его осложнений [10, 12, 13, 18].

Факторы риска тяжёлого течения новой коронавирусной инфекции подразделяются на 3 большие группы [10, 18] связанные:

- с особенностями пациента (пол, возраст, генетические полиморфизмы, коморбидная патология, физическая активность, курение, употребление алкоголя, особенности диеты и т.д.);
- с особенностями вируса (генетические варианты вируса и инфицирующая доза);
- с окружающей средой (например, социально-экономические факторы, загрязнение окружающей среды и т.д.).

Наиболее очевидным и хорошо изученным фактором риска тяжёлого течения и летальности при новой коронавирусной инфекции является возраст, его значимость была выявлена уже в первые месяцы пандемии и к настоящему времени подтверждена в нескольких метаанализах крупных эпидемиологических исследований. Чаще всего для описания связи между возрастом и вероятностью тяжелого течения/риском летальности используется показатель IFR (от англ. — infection fatality ratio, вероятность смерти при заражении), который удваивается каждые 6–7 лет и превышает 1%, начиная с возраста 65 лет. Кроме более высокой летальности, в когорте пожилых пациентов чаще наблюдаются более выраженные симптомы, чаще требуется госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [21, 65, 66].

По данным одного из крупнейших метаанализов с включением результатов 67 исследований и более 17 млн. пациентов, возраст старше 70 лет ассоциирован со значительным увеличением риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции (относительный риск (ОР) — 2,05, 95% ДИ от 1,27 до 3,32), необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОР — 2,7; 95% ДИ от 1,59 до 4,60) и летального исхода (ОР — 3,61, 95% ДИ от 2,70 до 4,84) по сравнению с пациентами моложе 70 лет [18].

С патофизиологической точки зрения предложено несколько концепций для объяснения связи между более тяжелым течением новой коронавирусной инфекции и возрастом. Пациенты пожилого возраста характеризуются сниженной реактивностью и иммунологическими изменениями, которые могут обуславливать усиление активации альвеолярных макрофагов и увеличение высвобождения провоспалительных цитокинов, что усиливает или увеличивает риск развития цитокинового шторма. Данная концепция рассматривается в рамках теории так называемого воспалительного старения, согласно которой нормальное старение сопровождается развитием хронического персистирующего низкоинтенсивного воспаления. Несмотря на увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, при старении нарушаются многие механизмы иммунной защиты, в частности, уменьшается Т-клеточный ответ и снижается продукция интерферона 1-го типа, то есть речь идет о дизрегуляции иммунной защиты [67]. Немаловажным фактором может также быть увеличение экспрессии в пожилом возрасте рецепторов АПФ2 [41] в клетках дыхательной системы. Безусловно, важным фактором является и увеличение частоты встречаемости в пожилом возрасте коморбидной патологии [18, 22], которая в свою очередь также ассоциирована с увеличением вероятности более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Аналогичные закономерности выявлены и в региональных исследованиях, включая анализ пациентов Карагандинского региона [68].

Другим хорошо известным фактором риска тяжелого течения COVID-19 является мужской пол. В нескольких крупных ретроспективных эпидемиологических исследованиях и метаанализах показано, что мужской пол ассоциирован с более тяжёлым течением COVID-19 (ОР — 1,6), увеличением

частоты госпитализаций (ОР — 1,63), риска возникновения необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОР — 1,39) и увеличением летальности (ОР — 1,42) [69–70]. Причины подобных различий являются в настоящее время предметом обсуждения, обсуждаются различия в структуре коморбидной патологии, образе жизни, иммуногенетических факторах, содержании половых гормонов и т.д. [71, 72].

Описано несколько генетических полиморфизмов, ассоциированных с увеличением риска инфицирования, тяжелого течения и летального исхода при новой коронавирусной инфекции [73]. В частности, показана ассоциация более тяжелого течения COVID-19 с полиморфизмами генов, которые кодируют белки, выполняющие следующие функции: 1) обеспечивают прямое взаимодействие с SARS-CoV-2 (например, рецептор АПФ2); 2) обеспечивают барьер респираторного тракта; 3) участвуют в регуляции иммунных процессов; 4) регулируют артериальное давление и системную гемодинамику [73, 74].

В представленном в конце декабря 2021 года анализе с суммарным включением почти 50 тыс. пациентов выявлено 13 генетических локусов, ассоциированных с тяжелым течением/летальностью при новой коронавирусной инфекции (COVID-19 Host Genetics Initiative, 2021) [75]. Следует отметить, что для некоторых генетических вариантов ОР тяжелого течения достигает 1,8 (95% ДИ от 1,7 до 2,4), что позволяет рассматривать их в качестве весьма значимых.

Среди различных факторов риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции одним из наиболее интенсивно изучаемых является коморбидная патология, в частности, такие заболевания, как сахарный диабет (СД), ожирение и метаболический синдром (МС), сердечно-сосудистые заболевания — артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания периферических артерий, хроническая болезнь почек (ХБП), онкологические заболевания и др. [8, 22, 23]. Основываясь на результатах крупных исследований и метаанализов, в настоящее время выделяют 2 категории коморбидных заболеваний в связи с их влиянием на тяжесть течения и прогноз новой коронавирусной инфекции [76]:

– заболевания, негативное влияние которых убедительно показано и является значимым предиктором более тяжелого течения COVID-19, к данной группе заболеваний относятся ХОБЛ, АГ и сердечно-сосудистые заболевания, СД и МС, онкологическая патология, ХБП;

– заболевания, оказывающие недоказанное или слабое влияние на течение COVID-19, к данной группе относятся бронхиальная астма, хронические заболевания печени, интерстициальные заболевания легких, аутоиммунные заболевания, ЦВЗ, заболевания с когнитивными нарушениями и деменцией (в частности, болезнь Альцгеймера) и др.

По данным одного из крупнейших систематических обзоров и метаанализов, наиболее распространенными коморбидными заболеваниями при новой коронавирусной инфекции являются СД 2 типа, ожирение и АГ. С риском развития летального исхода при COVID-19 независимо ассоциированы

онкологическая патология, СД 2 типа, АГ и ХБП. Следует отметить, что наиболее значимым предиктором летальности среди коморбидных заболеваний, по данным этого анализа, является именно ХБП. Ожирение, несмотря на хорошо известную связь с риском более тяжелого течения COVID-19, не является статистически значимым независимым предиктором развития летального исхода [76]. По данным другого крупного анализа с включением данных почти 30 тыс. пациентов, с тяжелым течением COVID-19 ассоциировано с наличием ЦВЗ, ХОБЛ, сердечно-сосудистой патологии, СД 2 типа и АГ [23,69].

В крупном (n=13585) исследовании, проведенном А.В. Молочковым и соавт. (2020), подтверждено выраженное негативное влияние коморбидной патологии на течение COVID-19: наличие хотя бы одного коморбидного заболевания приводило к увеличению госпитальной летальности с 9,4% до 13,9%, а при мультиморбидной патологии показатель летальности увеличивался до 24,8% [13]. Статистически значимое увеличение риска развития неблагоприятного исхода было связано с такими коморбидными заболеваниями, как СД 2 типа, морбидное ожирение, ИБС, АГ, ЦВЗ, психические заболевания, хроническая сердечная недостаточность, аритмии, онкологическая патология, ХБП. Аналогичные закономерности продемонстрированы и в региональных исследованиях, в которых наличие коморбидного фона достоверно ассоциировалось с увеличением продолжительности госпитализации и более тяжёлым клиническим течением COVID-19 [70].

В большом количестве крупных эпидемиологических исследований убедительно показано, что ожирение и МС оказывают выраженное негативное влияние на течение новой коронавирусной инфекции: их наличие связано с увеличением риска тяжелого течения, повышением риска госпитализации в отделение интенсивной терапии, проведения ИВЛ и повышением летальности [69, 77]. По данным Х. Yang и соавт. (2021), среди случаев новой коронавирусной инфекции с тяжелым течением и развитием летального исхода СД 2 типа является наиболее частотой коморбидной патологией, которая выявляется в каждом пятом случае. В ряде исследований показано, что наличие коморбидных состояний оказывает многофакторное влияние на клиническое течение COVID-19, эффективность проводимой терапии и исходы заболевания [14].

Существует много гипотез для объяснения более тяжелого течения новой коронавирусной инфекции при СД. Предполагается, что основными патогенетическими механизмами в данном контексте являются: увеличение при СД 2 типа продукции цитокинов вследствие хронического провоспалительного состояния, что приводит к увеличению риска развития и выраженности цитокинового шторма, развитие более выраженной дисрегуляции работы иммунной системы, наличие ассоциированного с СД поражения легких, множественная коморбидная патология (в частности, высокая частота встречаемости при СД 2 типа ожирения, ХБП и др.) [69, 76, 77].

В целом, несмотря на сохраняющуюся противоречивость данных по отдельным коморбидным заболеваниям, в настоящее время очевидно, что коморбидная патология оказывает выраженное неблагоприятное влияние на

течение новой коронавирусной инфекции, увеличивая риск тяжёлого течения заболевания и летального исхода. Исследования в данном направлении продолжаются, и в настоящей работе представлен анализ взаимосвязи биомаркеров воспаления (С-реактивный белок, ферритин, лактатдегидрогеназа, D-димер) с тяжестью течения COVID-19 и летальностью у пациентов с коморбидной патологией, что позволяет выявить специфические прогностические предикторы неблагоприятного исхода.

1.3 Постковидный синдром — современное состояние проблемы

В настоящее время пристальное внимание врачей различных специальностей привлекает проблема постковидного синдрома, что связано с высокой частотой его развития, полиморфизмом клинических проявлений, недостаточной изученностью патогенетических механизмов и отсутствием стандартизированных методов терапии и профилактики [31–35].

Согласно принятому в Республике Казахстан клиническому протоколу диагностики и лечения (вариант от 30.01.2023) [78], кроме собственно острой новой коронавирусной инфекции, необходимо выделять следующие понятия:

- Продолжающаяся (подострая) коронавирусная инфекция COVID-19 — наличие признаков и симптомов COVID-19 после окончания острой фазы инфекции (с 4-й по 12-ю неделю)
- Состояние после COVID-19, или постковидный синдром. Данный термин используется для описания признаков и симптомов, которые развиваются во время и/или после перенесённой инфекции COVID-19 и продолжаются более 12 недель и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом.

В литературе в настоящее время также достаточно широко применяется термин «длительный (long) COVID», который объединяет случаи продолжающейся (подострой) коронавирусной инфекции и постковидного синдрома (Клинический протокол диагностики и лечения «Состояние после COVID-19 (Постковидный синдром) у взрослых», 2023) [78].

По данным популяционных исследований, признаки постковидного синдрома сохраняются примерно у 10–15% пациентов после перенесённой инфекции SARS-CoV-2 [79–81]. С учётом глобального числа переболевших COVID-19, потенциальное количество лиц с проявлениями постковидного синдрома может превышать десятки миллионов человек во всём мире [79]. По современным данным, распространённость постковидного синдрома варьирует от 10 до 30% среди пациентов с лёгким и среднетяжёлым течением COVID-19, получавших амбулаторное лечение, и может достигать 50–70% среди госпитализированных больных [82, 83]. Следует учитывать, что истинная распространённость состояния, вероятно, недооценивается ввиду большого числа случаев со стёртой клинической симптоматикой и неспецифическими жалобами [82, 84–86]. Несмотря на более высокий относительный риск развития постковидного синдрома при тяжёлом течении инфекции, абсолютное

большинство случаев формируется после лёгких форм заболевания вследствие их высокой популяционной частоты.

Клинические проявления постковидного синдрома крайне разнообразны. По данным ряда исследований, описано более 50 вариантов клинических проявлений постковидного синдрома [80, 87]. Многими авторами предпринимались попытки классифицировать клинические признаки постковидного синдрома, однако до настоящего времени эти классификации носят описательный характер [82, 88]. Согласно принятому в Республике Казахстан клиническому протоколу диагностики и лечения постковидного синдрома [78], выделяют следующие его варианты:

- Респираторный (например, дыхательная недостаточность и/или респираторные симптомы);
- Кардиальный (синдром постуральной ортостатической тахикардии, миокардит, перикардит и др.);
- Гастроинтестинальный (диспепсия, диарея, признаки поражения печени и др.);
- Ренальный (впервые выявленная или прогрессирование хронической болезни почек, острое почечное повреждение и др.);
- Эндокринный (впервые возникший или декомпенсированный сахарный диабет, нарушение функции щитовидной железы);
- Неврологический (головная боль, инсомния, полинейропатии, нарушение обоняния и др.);
- Психопатологический (депрессивные и тревожные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство, легкие когнитивные нарушения и др.);
- Ревматический (синдром хронической усталости, артралгии, миалгии);
- Дерматологический (выпадение волос, различные варианты высыпаний);
- Нутритивная недостаточность (недостаточное питание, связанное с перенесённым COVID-19, дефицит или избыток микронутриентов).

Отечественные исследования также подтверждают полиморфизм и мультисистемный характер постковидных проявлений [89].

По данным представленного в 2021 году метаанализа, в структуре проявлений постковидного синдрома лидирующие позиции занимают следующие 5 состояний: патологическая усталость/утомляемость (57%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%) [90].

Опубликованный метаанализ с суммарным включением более 250 тыс. пациентов показал, что наиболее частыми клиническими признаками постковидного синдрома являются усталость/утомляемость (32%), одышка (25%), нарушения сна (24%) и трудности концентрации внимания (22%) в период с 3-го по 6-й месяц после начала заболевания. В отдаленном периоде (спустя 12 месяцев и более после острого периода) лидирующие позиции в структуре признаков постковидного синдрома сохраняют усталость/утомляемость, одышка

и нарушения сна, а четвертым наиболее частым признаком является миалгия [91].

Особого внимания требует развитие постковидного синдрома после легких случаев новой коронавирусной инфекции. По данным опубликованного в 2022 году систематического обзора 9 исследований, персистирующие симптомы после COVID-19 легкого течения встречаются в 10–35% случаев, хотя данных о длительном сохранении этих симптомов до настоящего времени не получено. Наиболее распространенным симптомом постковидного синдрома после легкого течения заболевания является утомляемость, несколько реже встречаются одышка, кашель, боль в грудной клетке, головная боль, снижение обоняния, субъективные когнитивные нарушения [80].

Представленный перечень проявлений постковидного синдрома, их выраженный клинический полиморфизм, позволяет предполагать значительную гетерогенность и патофизиологических механизмов их развития [92]. С одной стороны, целый ряд проявлений постковидного синдрома совершенно очевидно связаны с поражением органов и систем во время острого периода заболевания [82, 85, 88]. Это относится, в частности, к респираторным проявлениям, например, одышке, которая является прямым следствием пневмофиброза и риск развития которой в отсроченном периоде коррелирует с объемом поражения легочной ткани [93]. В то же время большинство других симптомов постковидного синдрома носят субъективный характер и, вероятно, напрямую не связаны с выраженностью поражения органов и систем в остром периоде заболевания. В первую очередь это относится к разнообразным психоневрологическим нарушениям (субъективные и легкие когнитивные нарушения, усталость и утомляемость, головная боль). С другой стороны, в настоящее время активно обсуждается потенциальная роль в развитии различных проявлений постковидного синдрома более сложных механизмов, включая следующие механизмы [94, 95]:

- длительную персистенцию вируса;
- иммунную дисрегуляцию;
- реактивацию на фоне иммунной дисрегуляции других вирусных агентов, в частности, герпесвируса 6-го типа и вируса Эпштейна-Барр;
- развитие микроваскулярных нарушений и эндотелиальной дисфункции;
- персистенцию хронического провоспалительного состояния.

До настоящего времени отсутствуют общепринятые диагностические критерии постковидного синдрома. Как правило, диагноз устанавливается на основании наличия в анамнезе перенесенной подтвержденной или вероятной новой коронавирусной инфекции в сочетании с выявлением комплекса симптомов, характерного для постковидного синдрома. Значительные сложности связаны с многообразием и неспецифичностью жалоб пациентов, а также отсутствием установленных лабораторных биомаркеров. Количество возможных проявлений постковидного синдрома превышает 50 [85, 87]. Тем не менее, на основании массива большого количества данных возможно выделить наиболее характерный для постковидного синдрома комплекс неспецифических

мультисистемных симптомов, таких как усталость, одышка, артралгии, боль в грудной клетке и кашель, снижение обоняния и вкуса, когнитивные нарушения, снижение настроения [78].

До настоящего времени специфические подходы к лечению постковидного синдрома отсутствуют. Как правило, проводится симптоматическое лечение и комплексная реабилитация, направленная на устранение или минимизацию как физических, так и психологических нарушений [96–98]. В частности, рекомендуются модификация образа жизни, при сохранении дыхательных нарушений — респираторная поддержка (кислородотерапия), нутритивная реабилитация, психологическая реабилитация, различные подходы и методы физической реабилитации (аэробные упражнения, тренировка равновесия, укрепление вспомогательных дыхательных мышц и диафрагмы, эрготерапия и др.) [78].

Таким образом, несмотря на то что с момента завершения пандемии прошло несколько лет, исследования причин развития постковидного синдрома, особенностей его клинических проявлений и подходов к ведению пациентов продолжают продолжаться. С учётом высокой распространённости постковидного синдрома, особенно среди пациентов с коморбидной патологией, дальнейшее изучение факторов риска и клинических особенностей данного состояния имеет существенное научно-практическое значение и частично анализируются в рамках настоящего исследования.

1.4. Роль биомаркеров воспаления при COVID-19

В многочисленных научных публикациях обсуждается роль биомаркеров воспаления в патогенезе коронавирусной инфекции как в прогнозировании исходов COVID-19, так и в определении групп риска и коррекции терапии. Результаты исследований показателей гемостаза, иммунных и генетических маркеров COVID-19 как в острой фазе заболевания, так и при оценке прогноза показали, что наиболее значимыми являются СРБ, IL-6, ферритин, ЛДГ и D-димер [99].

Отдельные авторы в своих работах установили связь уровней С-реактивного белка и ферритина (маркеров острой фазы воспаления) с риском осложнений COVID-19. С-реактивный белок (СРБ) — неспецифический белок острой фазы, который синтезируется в печени под воздействием интерлейкина-6 (IL-6) и служит чувствительным маркером воспаления, повреждений тканей и инфекционных процессов [100, 101]. Важно отметить, повышение уровня СРБ в большей степени характерно для пациентов с COVID-19, отличающей их от больных другими вирусными патологиями [102, 103].

Так, уровни СРБ повышаются у 75–93% пациентов с COVID-19, особенно при тяжелом течении болезни [104]. При госпитализации у 93,5% пациентов были выявлены повышенные уровни СРБ, при этом у всех больных с летальным исходом данный маркер воспаления сохранялся повышенным [105]. Существенная разница в уровнях СРБ при поступлении — 25,4 мг/л (3,9–81,3) у

выживших и 78,7 мг/л (51,3–166,3) у умерших —указывает на его важную роль в прогнозировании тяжести заболевания [106].

Ряд авторов показал, что уровень С-реактивного белка при поступлении обладает высокой прогностической значимостью (AUC = 0,872) и является независимым предиктором тяжёлого течения COVID-19 (OR = 1,11–1,13) [107]. Установлена статистически значимая положительная ассоциация между уровнем СРБ и тяжестью пневмонии при COVID-19; при переходе от лёгкой к тяжёлой форме заболевания риск увеличивается в 11–23 раза (OR = 11,46 и OR = 23,40) [108].

СРБ может служить независимым маркером тяжести COVID-19. Некоторые авторы рекомендуют использовать СРБ совместно с IL-6 и ферритином для выявления пациентов с высоким риском осложнений инфекции [109]. Сообщается, что высокие концентрации СРБ продемонстрировали наибольшую прогностическую значимость, чувствительность и специфичность при оценке необходимости проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или высокопоточной оксигенотерапии [110]. Отмечается, что уровень СРБ в крови свыше 80 мг/л указывает на максимальный риск тяжелого течения и служит достоверным диагностическим критерием системного гипервоспаления и тяжелых случаев коронавирус-ассоциированной пневмонии [111].

Показано, что внезапное и быстрое клиническое ухудшение на поздних стадиях инфекции COVID-19 (7-10-й дни) ассоциировано с повышением уровней СРБ и ферритина [112–114], а также с клиническими и лабораторными признаками цитокинового шторма [111]. Кроме того, уровень ферритина выше 264,5 мкг/л был выявлен у 60,7% пациентов с нетяжелыми формами COVID-19 и у 81,7% пациентов с тяжелыми формами инфекции [115]. Гиперферритинемия характерна для синдрома активации макрофагов и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и может служить индикатором риска развития тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии [111, 116, 117]. Стоит добавить, что высокий уровень ферритина, измеренный в течение первых 48 часов после госпитализации пациентов с тяжелым COVID-19 и острой дыхательной недостаточностью, является одним из наиболее значимых факторов, связанных с летальным исходом [118].

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) представляет собой молекулу-маркер гибели клеток. В отдельных исследованиях установлено, что ее высокий уровень при поступлении пациента в клинику (более 445 Ед/л или >1,5 ммоль/л) ассоциируется с тяжелыми и крайне тяжелыми формами COVID-19, а также с повышенным риском летального исхода [119, 120]. В процессе успешного лечения у выживших наблюдалось снижение ЛДГ, который был повышен на ранних стадиях болезни [121]. Вместе с тем, четких данных о прогностической значимости уровней ЛДГ и других биомаркеров воспаления у коморбидных пациентов с COVID-19 недостаточно, что делает актуальным проведение дополнительных исследований в этой области и является важной особенностью настоящего исследования.

Параметры коагуляции представляют практический интерес как потенциальные прогностические маркеры степени тяжести и исходов коронавирусной инфекции. Следует подчеркнуть, что тромбоцитопения и повышенные концентрации D-димера могут свидетельствовать о развитии коагулопатий у пациентов с COVID-19, что связано с системными и легочными тромбозами, активацией внешнего каскада коагуляции, эндотелиальной дисфункцией и моноцитарной инфильтрацией [122, 123]. Было установлено, что у пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19 наблюдались более высокие уровни D-димера по сравнению с теми, у кого заболевание протекало тяжело [124]. Уровень D-димера при поступлении был значительно выше у пациентов с летальным исходом по сравнению с выжившими, на момент госпитализации он является одним из важных независимым предиктором смертности, и может служить как критерий для перевода в отделение интенсивной терапии и для ранней идентификации пациентов [125].

Вместе с тем в рекомендациях Британского торакального общества, не рекомендуется рутинное использование уровня D-димера как единственного критерия для принятия решений об обследовании и антикоагуляционной терапии при подозрении на ТЭЛА у пациентов с COVID-19 [126, 127].

Wunants и соавт., анализируя предикторы тяжести заболевания у более чем 1330 пациентов, выделили C-реактивный белок (СРБ), отношение нейтрофилов к лимфоцитам и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) как ключевые прогностические биомаркеры [128].

Parimoо и соавт. (2021) провели ретроспективное исследование 142 пациентов с COVID-19, поступивших в медицинское отделение госпиталя в Нью-Дели в период с мая по июнь 2021 года. Были собраны данные о демографических, клинических и биохимических характеристиках пациентов на момент поступления, а также за 48-72 часа до конечного события (выживание или смерть). Результаты показали, что повышенные уровни воспалительных маркеров были ассоциированы с худшим исходом заболевания (летальный исход). Статистически значимые показатели были получены для ферритина С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (IL-6), прокальцитонина и молочной кислоты. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что уровень СРБ перед конечным событием был связан с повышенным риском смертности [129].

В рамках мета-анализа Zeng и соавт. (2020) провели поиск в базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library, Wanfang и China National Knowledge Infrastructure (CNKI). В конечный анализ были включены 16 исследований с участием 3962 пациентов с COVID-19. Согласно результатам модели случайных эффектов, пациенты с нетяжелым течением COVID-19 имели значительно более низкие уровни воспалительных маркеров по сравнению с тяжелыми больными. Авторы отметили важную прогностическую ценность провоспалительных маркеров для оценки состояния пациентов и контроля терапии [130].

В отдельных работах был сделан вывод, что на момент госпитализации тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 значимо ассоциировано с такими

изменениями, как снижение уровня лимфоцитов и гемоглобина, повышение количества лейкоцитов и нейтрофилов, а также АЛТ и/или АСТ, СРБ, ЛДГ, сывороточного креатинина и/или снижение скорости клубочковой фильтрации и уменьшение уровня альбумина ($p < 0,001$ для всех показателей) [131, 132].

В ходе мета-анализа анализа Li и соавт. (2021) было выявлено, что тяжелое течение COVID-19 у пациентов, находящихся в ОРИТ, существенно отличается от легких и среднетяжелых форм заболевания по уровням ряда биомаркеров. В частности, у таких больных отмечено значительное снижение количества лимфоцитов и тромбоцитов, а также повышение числа лейкоцитов, уровней СРБ, прокальцитонина, лактатдегидрогеназы [133].

Ma и соавт. (2020) провели метаанализ 30 исследований, охвативших в общей сложности более 53 000 пациентов, что позволило выявить ключевые биомаркеры, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом на ранней стадии COVID-19: повышенные уровни С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и D-димера, а также снижение числа тромбоцитов и лимфоцитов в крови. Авторы показали, что указанные лабораторные изменения отражают выраженность системного воспалительного ответа, коагулопатии и тканевого повреждения, формирующихся уже в первые дни заболевания. Выявленные показатели продемонстрировали статистически значимую связь с развитием тяжелого течения и повышением риска летального исхода, что подчеркивает их прогностическую ценность в клинической практике [134].

Несмотря на большой объем накопленных данных о прогностической ценности мониторинга биомаркеров иммунного ответа и коагуляции, до настоящего времени не разработаны универсальные алгоритмы ведения пациентов. Так, Gupta и соавт. (2020) при систематической внешней валидации 22 прогностических моделей показали ограниченную клиническую применимость большинства из них вследствие высокой вероятности систематических ошибок и недостаточной калибровки [135].

Сравнительный анализ биомаркеров воспаления проведенный в динамике у госпитализированных и амбулаторных пациентов с COVID-19, показал существенные различия [136–138]. В работе Velavan и соавт. (2021) у госпитализированных пациентов показатели D-димера, СРБ, ферритина, сердечного тропонина I и IL-6 были значительно выше, чем у амбулаторных ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,016$, $p = 0,035$, $p = 0,002$ соответственно). В течение наблюдения у госпитализированных больных отмечалось значительное снижение уровней СРБ, ферритина и IL-6 с момента поступления до выздоровления ($p < 0,001$, $p = 0,025$ и $p = 0,001$ соответственно). Уровни сердечного тропонина I оставались высокими в острую фазу как у госпитализированных, так и у амбулаторных пациентов, что свидетельствует о возможном повреждении миокарда [139].

Более низкие показатели лимфоцитов, а также более высокие уровни СРБ и ферритина ассоциировались с худшими клиническими результатами. Пациенты, госпитализированные в отделение интенсивной терапии или

умершие, также имели повышенные уровни лейкоцитов, нейтрофилов, прокальцитонина и D-димера в плазме по сравнению с другими группами [140].

Результаты региональных исследований также подтверждают прогностическую значимость клинико-лабораторных показателей у пациентов с коморбидной патологией. Показано, что сочетание сопутствующих заболеваний с повышенными уровнями маркеров системного воспаления статистически значимо ассоциировано с более тяжёлым течением инфекции, увеличением продолжительности госпитализации и повышенным риском неблагоприятных исходов. Полученные данные согласуются с международными результатами и подчёркивают необходимость комплексной оценки клинических и лабораторных параметров при стратификации риска у данной категории пациентов [141].

Таким образом, повышенные уровни биомаркеров воспаления и коагуляции достоверно ассоциируются с неблагоприятными исходами COVID-19, включая затяжное течение заболевания и летальный исход. Динамический мониторинг С-реактивного белка, ферритина, лактатдегидрогеназы, D-димера и провоспалительных цитокинов имеет важное прогностическое значение, а их углублённое изучение у коморбидных пациентов позволяет более точно оценивать риск осложнений и неблагоприятных исходов.

1.5 Терапия пациентов с новой коронавирусной инфекцией с фармакоэкономической оценкой терапии и динамического наблюдения

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, обусловила необходимость разработки эффективных стратегий лечения и мониторинга пациентов, став одной из ключевых задач системы здравоохранения.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала и регулярно обновляла рекомендации по клиническому ведению пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Основные аспекты включают использование фармакологических и нефармакологических вмешательств, а также важность динамического наблюдения за пациентами.

Лечение новой коронавирусной инфекции включает три основных направления: этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию. С момента начала пандемии накопленный клинический опыт и результаты крупных рандомизированных исследований позволили сформировать современные стратегии терапии COVID-19 с позиций доказательной медицины. Особое внимание в современных рекомендациях уделяется вопросам рационального применения этиотропной терапии у пациентов с коморбидной патологией, с учетом сроков начала лечения, клинической эффективности и безопасности противовирусных препаратов, а также их потенциальной экономической целесообразности [142–144].

Согласно клиническому протоколу диагностики и лечения COVID-19 (2022) [49], выделяются две группы лекарственных средств:

– основные лекарственные средства (к ним относятся нестероидные противовоспалительные средства, антикоагулянты прямого действия, низкомолекулярные гепарины, глюкокортикостероиды);

– дополнительные лекарственные средства (экспериментальные лекарственные средства — противовирусные препараты, моноклональные антитела с вирус-нейтрализующей активностью, препараты на основе моноклональных антител к интерлейкину-6, регуляторы водно-электролитного баланса, коррекция кислотно-щелочного равновесия, агонисты дофаминовых рецепторов и др.

При легкой степени тяжести COVID-19 не требуется проведение специальной терапии. Примерно в 5% случаев COVID-19 характеризуется тяжелым течением с развитием осложнений (цитокиновый шторм, ОРДС, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сепсис и септический шок, полиорганная недостаточность), что требует проведения интенсивной терапии в условиях отделения реанимации [144].

К препаратам этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции относятся: молнупиравир, нирматрелвир+ритонавир, ремдесивир, препараты моноклональных антител. Эти препараты применяются в составе схем комбинированной терапии в зависимости от тяжести течения заболевания [142–144].

Важнейшее значение в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией имеет рациональная патогенетическая терапия, которая основана на применении препаратов трёх групп: ингибиторов янус-киназ, генно-инженерных биологических препаратов (моноклональных антител) и глюкокортикостероидов. Среди препаратов моноклональных антител наиболее широко при COVID-19 применяются антагонисты рецептора ИЛ-6 — тоцилизумаб, сарилумаб и левилимаб, блокатор ИЛ-6 олокизумаб и антагонист рецептора ИЛ1 α /ИЛ1 β (анакинра). Наибольшее значение данные препараты имеют при тяжёлых формах заболевания, а также при формах легкой или средней тяжести при наличии факторов риска прогрессирования заболевания с развитием более тяжёлых форм [144].

В отечественных публикациях также рассматриваются современные направления этиотропной терапии COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией с акцентом на индивидуализацию лечения и оценку риска лекарственных взаимодействий [145].

В настоящее время, согласно стандартам лечения новой коронавирусной инфекции, принятым в разных странах, препаратами выбора для лечения тяжёлых форм заболевания с развитием цитокинового шторма остаются глюкокортикостероиды, статистически значимый эффект которых был показан в нескольких крупных исследованиях [146] и подтвержден в ряде метаанализов [147, 148]. Согласно протоколу, назначение глюкокортикостероидов показано госпитализированным пациентам с тяжелой степенью заболевания при необходимости кислородотерапии или респираторной поддержки, в то время как

их применение у амбулаторных пациентов с лёгким или среднетяжёлым течением заболевания не показано.

Ингибиторы янус-киназ (барицитиниб и тофацитиниб), эффект которых обусловлен ингибированием транскрипционного фактора STAT, статистически значимо улучшают клинические исходы и снижают риск прогрессирования заболевания [143, 149, 150]. Эффективность препаратов этой группы показана в серии рандомизированных клинических исследований [151]. Согласно протоколу, их применение показано у госпитализированных пациентов, нуждающихся в дополнительной оксигенотерапии, инвазивной вентиляции легких или экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Среди препаратов для патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции с убедительными доказательствами эффективности необходимо отметить препарат анакинра — это рекомбинантный и модифицированный вариант белка-антагониста рецептора интерлейкина-1. В серии исследований убедительно показана высокая эффективность препарата при тяжёлых формах COVID-19, сопровождающихся развитием цитокинового шторма. В частности, показано, что назначение анакинры снижает частоту необходимости проведения инвазивной вентиляции легких и развития ОРДС при введении препарата до развития тяжелой дыхательной недостаточности [152].

В большом количестве исследований показана важнейшая роль интерлейкина-6 в патогенезе новой коронавирусной инфекции, включая, прежде всего, тяжелые случаи заболевания с клинико-лабораторными признаками цитокинового шока [153]. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при COVID-19 были изучены в двух крупных рандомизированных исследованиях — RECOVERY (более 4 тыс. пациентов) [146] и REMAP-CAP [154] (почти 900 пациентов). В рамках исследования RECOVERY сравнивалась эффективность тоцилизумаба и стандартной терапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 и дыхательной недостаточностью различной степени выраженности. Было показано, что применение тоцилизумаба позволяет статистически значимо снизить показатель 28-дневной летальности у данной категории пациентов [153].

По данным исследования REMAP-CAP, назначение тоцилизумаба пациентам с COVID-19 и дыхательной недостаточностью приводит к статистически значимому снижению 90-дневной летальности [154]. По данным опубликованного в 2022 году систематического обзора и метаанализа с суммарным включением более 13 тыс. пациентов, назначение тоцилизумаба приводит к статистически значимому улучшению исходов и снижению летальности у пациентов с тяжелым и критическим COVID-19 [155].

Большое значение при лечении пациентов с COVID-19 имеет адекватная антикоагулянтная терапия. Всем госпитализированным пациентам рекомендовалась профилактическая доза низкомолекулярных гепаринов, пациентам с дополнительными факторами риска (ожирение, повышение уровня D-димера в 4 и более раза выше верхней границы нормы, венозные тромбозы в анамнезе, наличие активного онкологического процесса) показано назначение промежуточной дозы антикоагулянтов, а пациентам с

верифицированным тромбозом глубоких вен голени или венозными тромбоемболическими осложнениями — назначение терапевтической дозы препаратов [154, 156, 157].

Важное значение в контексте повышения эффективности борьбы с новой коронавирусной инфекцией имеет фармакоэкономическая оценка эффективности различных вариантов терапии. Объектом фармакоэкономических исследований в рамках пандемии COVID-19 являются многие аспекты — применение дорогостоящих лекарственных препаратов для этиотропной и патогенетической терапии, различные схемы ведения пациентов, вакцины для профилактики новой коронавирусной инфекции, технологии логистического обеспечения медицинских учреждений и т.д. [158–162].

В фармакоэкономических исследованиях показано, что наличие коморбидных заболеваний, в частности, СД 2 типа, онкологической патологии, ХБП, бронхолегочных заболеваний и т.д., является важным фактором, который не только увеличивает летальность и ассоциирован с более неблагоприятным прогнозом, но и значительно увеличивает стоимость лечения пациентов [158, 160, 163].

В фармакоэкономическом исследовании с анализом показателя «затраты–эффективность» показана целесообразность применения ремдесивира — одного из препаратов для этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции [161]. В то же время в другом исследовании показано, что стоимость данного препарата слишком высока и не соответствует ожидаемым клиническим эффектам [164]. При этом в обеих работах отмечено, что применение данного препарата целесообразно с экономической точки зрения только в случае снижения летальности пациентов при его назначении. В то же время отмечается, что дополнительным важным обоснованием для применения данного препарата является сокращение продолжительности госпитализации [165].

Одним из наиболее обсуждаемых с фармакоэкономической точки зрения препаратов является тоцилизумаб, который активно применяется при цитокиновом шторме и тяжёлых формах заболевания. Например, применение тоцилизумаба продемонстрировало фармакоэкономическую целесообразность в комбинации с дексаметазоном при тяжёлых формах новой коронавирусной инфекции [166].

В работе, проведенной О.В. Жуковой и А.Л. Хохловым [167], проведен сравнительный анализ клинической и экономической составляющих применения тоцилизумаба и дексаметазона в терапии тяжёлых форм новой коронавирусной инфекции. Было показано, что эти препараты обладают в целом сопоставимой клинической эффективностью при значительно более высокой стоимости курса терапии тоцилизумабом по сравнению с дексаметазоном (78827,20 руб. против 107,45 руб. соответственно). В то же время авторы показали, что невозможно полностью заменить тоцилизумаб дексаметазоном. В частности, возможности терапии дексаметазоном ограничены у пациентов с тяжёлым сахарным диабетом. Терапию тоцилизумабом необходимо

рассматривать у пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции при развитии «цитокинового шторма» [167].

Фармакоэкономическая оценка терапевтических подходов при лечении COVID-19 включает анализ стоимости и эффективности различных стратегий лечения. В условиях ограниченных ресурсов здравоохранения важно выбирать такие методы, которые обеспечат максимальную выгоду как для отдельных пациентов, так и для общества в целом. Это включает оценку прямых и косвенных затрат на лечение, а также анализ исходов лечения с точки зрения качества жизни и продолжительности госпитализации.

Динамическое наблюдение за пациентами с COVID-19 является одним из ключевых аспектов ведения данной категории больных [139, 140]. Регулярный мониторинг клинического состояния и лабораторных показателей позволяет своевременно выявлять развитие осложнений, оценивать эффективность проводимой терапии и при необходимости корректировать лечебную тактику [136]. Особое значение имеет этап длительного наблюдения, направленный на оценку отдалённых последствий перенесённой инфекции и проведение реабилитационных мероприятий [32, 87].

Всемирная организация здравоохранения подчёркивает необходимость систематического подхода к динамическому наблюдению пациентов с COVID-19, включая использование телемедицинских и цифровых технологий для дистанционного мониторинга. Такой подход способствует снижению нагрузки на медицинские организации и расширению доступности медицинской помощи, в том числе для пациентов, проживающих в удалённых регионах.

Таким образом, современные подходы к терапии COVID-19 основываются на комплексном сочетании этиотропных, патогенетических и симптоматических методов лечения с обязательным учётом клинической эффективности, безопасности и фармакоэкономической целесообразности. Разработка и внедрение оптимизированных алгоритмов динамического наблюдения за пациентами с COVID-19, особенно на амбулаторном этапе, рассматриваются как перспективное направление повышения качества медицинской помощи и снижения медико-социальных последствий заболевания, что и определило концептуальную основу настоящего исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Протокол исследования и дизайн

Настоящее исследование выполнено на базе Инфекционного центра КГП «Областная клиническая больница» Управления здравоохранения Карагандинской области и включало данные пациентов, госпитализированных с подтверждённым диагнозом COVID-19 в период с января 2021 года по февраль 2022 года.

Исследование имело ретроспективный одноцентровый обсервационный сравнительный дизайн с использованием методов многофакторного статистического анализа (рисунок 1).

В рамках работы осуществлялся последовательный анализ клинικο-демографических характеристик, лабораторных показателей, особенностей течения заболевания, применяемых схем терапии и клинических исходов. В выборку включены госпитализированные пациенты с лабораторно подтверждённой новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV-2), диагностированной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), при наличии сопутствующей хронической патологии.

Работа выполнялась в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и действующими нормативными документами Республики Казахстан.

Критерии включения в исследование:

- подтверждённый диагноз COVID-19;
- возраст старше 18 лет;
- наличие одного или более хронических сопутствующих заболеваний;
- госпитализация в инфекционный стационар;
- наличие полного объёма клинико-лабораторных данных.

Критерии исключения:

- отсутствие подтверждения COVID-19;
- лёгкое течение заболевания без показаний к госпитализации;
- неполнота медицинской документации;
- возраст пациентов до 18 лет;
- беременность на момент госпитализации.

Формирование выборки осуществлялось методом сплошного включения всех пациентов, соответствующих критериям отбора, что позволило снизить риск систематических ошибок и повысить репрезентативность полученных данных.

Этические аспекты. Исследование прошло предварительное этическое рассмотрение и получило одобрение Локальной этической комиссии при Карагандинском медицинском университете (Протокол № 3 от 07.11.2022 года). Все данные были обезличены, сохранены с соблюдением принципов конфиденциальности и использовались исключительно в научных целях. Получение информированного согласия пациентов не требовалось в связи с

ретроспективным характером исследования и использованием обезличенных архивных данных.



Рисунок 1 — Дизайн исследования

2.2 Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 236 пациентов с подтверждённым диагнозом COVID-19 и наличием коморбидных состояний.

На рисунке 2 представлено распределение пациентов, включённых в исследование, по полу и принадлежности к клиническим группам

В распределении по полу во всех клинических группах отмечалось преобладание женщин. В I группе — 63,9%, в группе II — 58,8% и в группе III — 66,7%. Доля мужчин составила 36,1%, 41,2% и 33,3% соответственно. Статистически значимых различий по полу между клиническими группами не

выявлено ($p = 0,084$), что указывает на отсутствие связи между половым признаком и клиническим исходом в изучаемой выборке.

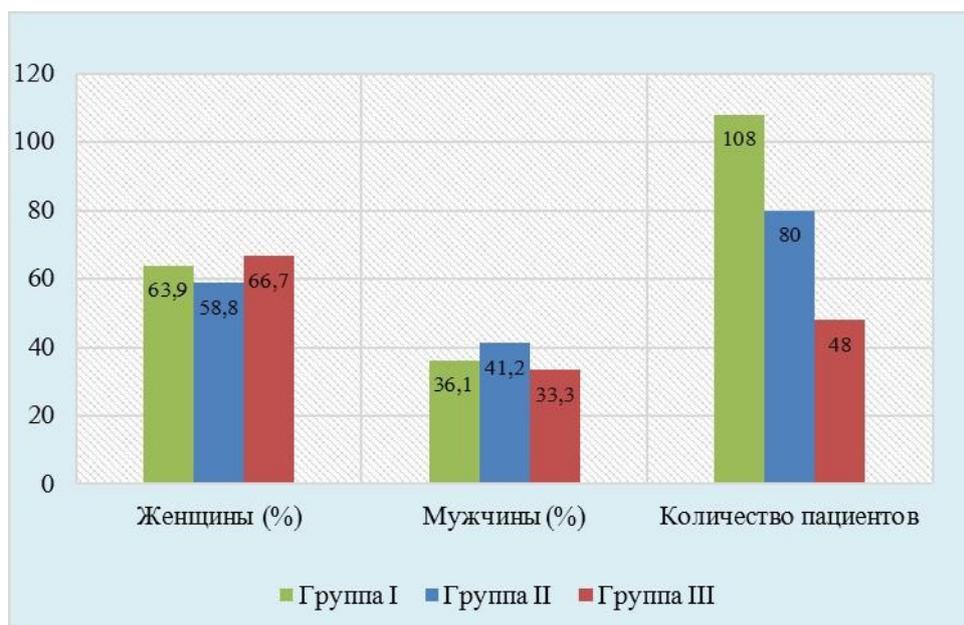


Рисунок 2 — Распределение пациентов по полу в зависимости от степени тяжести заболевания

В зависимости от степени тяжести заболевания и клинического исхода пациенты были распределены на три клинические группы (см. раздел 2.1):

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались (таблица 1)

- артериальная гипертензия (АГ) — 201 пациент (85,1%)
- сахарный диабет 2 типа (СД) — 124 пациента (52,5%)
- ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 105 пациентов (44,5%)
- ожирение — 50 пациентов (21,2%)
- цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) — 59 пациентов (25%)

Таблица 1 — Распределение коморбидных состояний среди пациентов с COVID-19 в исследуемых клинических группах

	Группа I	Группа II	Группа III
Артериальная гипертензия (АГ)	95	64	42
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	43	31	31
Сахарный диабет 2 типа	50	42	32
Ожирение	14	19	17
Заболевания печени	1	2	0
Онкология	1	2	3
Заболевания почек	25	16	9
Цереброваскулярные заболевания	30	15	14
ХОБЛ	8	3	1

У всех обследованных пациентов имелись различные хронические сопутствующие заболевания. Анализ количества коморбидных состояний (таблица 2) показал, что у 42 пациентов (17,8%) было диагностировано одно хроническое заболевание, у 88 пациентов (37,3%) два сопутствующих заболевания, тогда как у 106 пациентов (44,9%) выявлено три и более коморбидных состояния.

Таблица 2 — Распределение пациентов по количеству коморбидных состояний

	Группа I	Группа II	Группа III	Всего
1 заболевание	21	18	3	42
2 заболевания	43	29	16	88
3 заболевания и более	45	32	29	106

Таким образом, значительная часть обследуемых характеризовалась выраженной мультиморбидностью, что соответствует типичной клинической структуре госпитализированных пациентов с тяжёлыми формами COVID-19 в период циркуляции варианта SARS-CoV-2 «Дельта» и подчёркивает необходимость комплексного подхода к их ведению и терапии.

2.3 Методы сбора данных и характеристика методов обследования

Сбор, структурирование и анализ данных проводились ретроспективно на основании анализа электронных историй болезни и выписных эпикризов пациентов, проходивших лечение в Инфекционном центре КГП «Областная клиническая больница» в период с января 2021 года по февраль 2022 года.



Рисунок 3 — Интеграция клиничко-лабораторных данных пациентов с COVID-19

Для всех пациентов, соответствующих критериям включения, была сформирована единая электронная база данных, обеспечивающая стандартизированное хранение и последующую статистическую обработку информации.

На рисунке 3 представлена схема интеграции клиничко-лабораторных данных, позволившая осуществлять комплексную оценку тяжести заболевания, риска неблагоприятного исхода и обоснования тактики терапии.

Структура электронной базы данных

Для удобства анализа клиническая информация была сведена в таблицу Microsoft Excel (Microsoft Corp., США), включавшую следующие блоки:

- демографические характеристики (возраст, пол);
- данные анамнеза заболевания (дата появления симптомов, сроки госпитализации)
- наличие сопутствующих заболеваний (АГ, СД, ИБС, ЦВЗ, ожирение, ХБП и т.д);
- лабораторные показатели: лейкоциты, лимфоциты, С-реактивный белок (СРБ), D-димер, ферритин, лактатдегидрогеназа;
- инструментальные методы исследования (КТ ОГК с указанием степени поражения легочной ткани).
- назначенная терапия (этиотропная, антикоагулянтная, ГКС терапия)
- клинический исход (выписка с улучшением / летальный исход)

Данная база использовалась для межгруппового сопоставления, корреляционного анализа и построения прогностических моделей.

Лабораторные исследования выполнялись в соответствии с действующим клиническим протоколом диагностики и лечения COVID-19. В рамках настоящего исследования из общего анализа крови учитывались только следующие показатели: лейкоциты и лимфоциты. Кроме того, для оценки воспалительной и коагуляционной активности были включены следующие биомаркеры: D-димер, С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), ферритин. Все лабораторные тесты проводились в лаборатории КГП «Областная клиническая больница» с использованием автоматических анализаторов с соблюдением требований внутреннего контроля качества.

Инструментальные методы исследования

Инструментальное исследование включало компьютерную томографию органов грудной клетки, использовавшуюся как объективный критерий оценки тяжести поражения лёгких.

Характерные КТ-признаки COVID-19:

- распространенность: двустороннее, полисегментарное, преимущественно периферическое поражение
- основные изменения: зоны «матового стекла», участки консолидации

– дополнительные признаки: симптомы «булыжной мостовой» (crazy-paving), утолщение междольковых перегородок, субплевральные инфильтраты.

Степень поражения оценивалась по стандартной полуквантитативной шкале, которая представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Полуквантитативная оценка степени поражения лёгочной ткани по данным КТ органов грудной клетки

Категория	Примерное поражение	Описание
КТ1	< 25 %	Лёгкое поражение
КТ2	25-50 %	Умеренное поражение
КТ3	50-75 %	Выраженное поражение
КТ4	> 75 %	Тяжёлое поражение

Динамическое наблюдение

У всех пациентов проводился мониторинг в динамике, включавший:

- контроль лабораторных показателей каждые 3 суток (при нестабильном состоянии — ежедневно)
- повторную КТ ОГК при ухудшении симптоматики или снижении сатурации
- рентгенографию ОГК у пациентов в отделении реанимации

Для анализа были выделены три временные точки:

- поступление в стационар
- пик заболеваемости (4–8-е сутки)
- к моменту выписки или летального исхода

С целью проведения качественного анализа данных вся информация из бумажной и электронной версии медицинских карт была внесена в единую электронную базу данных с использованием таблиц Excel (Microsoft Corp., США). Собранные данные легли в основу клинико-лабораторного сопоставления между группами и использовались при построении прогностических моделей и оценке эффективности терапии.

2.4 Характеристика лекарственных средств, использованных в терапии у пациентов с COVID-19

Терапия пациентов, включенных в исследование, проводилась в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения COVID-19, действовавшим на территории Республики Казахстан в 2021–2022 гг. Выбор конкретных схем лечения определялся степенью тяжести заболевания, коморбидным статусом, клинико-лабораторной динамикой и риском прогрессирования.

Все пациенты, включённые в исследование, получали лечение в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения COVID-19, действовавшим на территории Республики Казахстан в 2021–2022 гг. Тактика терапии варьировалась в зависимости от степени тяжести, наличия коморбидной патологии и ответа на лечение. Применяемая терапия условно подразделялась на три основных направления, которые приведены в таблице 4.

В условиях циркуляции вируса SARS-CoV-2 «Дельта», характеризующегося тяжёлым течением и высокой частотой цитокиново-воспалительных реакций, ключевую роль играли:

- своевременное назначение противовирусной терапии
- раннее выявление признаков воспалительной гиперреакции
- адекватная антикоагулянтная терапия
- рациональное применение глюкокортикостероидов (ГКС)
- динамическая оценка показателей гемостаза и биомаркеров воспаления

Таблица 4 — Классификация методов лечения в зависимости от показаний

Тип терапии	Препараты / Подходы	Показания
Этиотропная (противовирусная)	Ремдесивир	Применялся в рамках этиотропной терапии у пациентов со средней и тяжёлой степенью тяжести, преимущественно при наличии факторов риска осложнённого течения
	Противовирусная терапия не назначалась пациентам с поздним поступлением	
Патогенетическая терапия	Глюкокортикостероиды дексаметазон - 8-12 мг/сут, преднизолон - 60-90 мг/сут	Сатурация <94%, лабораторные признаки цитокиново-воспалительного ответа
	Антикоагулянты эноксапарин гепарин	Всем пациентам, при отсутствии противопоказаний
	Ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб)	Применялись у отдельных пациентов по показаниям, при выраженном воспалительном синдроме и отсутствии бактериальной инфекции
	Ингаляционная кислородотерапия	SpO ₂ <93%, 12% - НИВЛ/ИВЛ
Симптоматическая и поддерживающая терапия	Жаропонижающие, антибиотики, инфузионная терапия, контроль гликемии, коррекция АГ, ХСН	По клиническим показаниям

В рамках исследования проводился отдельный анализ эффективности применения ремдесивира, глюкокортикостероидов и антикоагулянтов, а также их возможного влияния на клинические исходы и продолжительность госпитализации. При этом в расчет не включались средства симптоматической терапии, не обладающие доказанным влиянием на исход заболевания. Данное ограничение позволило сосредоточиться на оценке принципиально значимых патогенетических подходов к лечению COVID-19.

Как показано в таблице 5, в остром периоде новой коронавирусной инфекции у пациентов всех клинических групп основными компонентами терапии являлись антикоагулянты, глюкокортикостероиды и противовирусные препараты.

Наиболее часто применялись низкомолекулярные гепарины (НМГ), использованные у 95,4% пациентов группы I, 90,0% группы II и 89,6% группы III. Нефракционированный гепарин (НФГ) использовался преимущественно в группе III — у 70,8% пациентов, что связано с более тяжёлым течением заболевания и необходимостью в более контролируемой антикоагулянтной терапии.

Таблица 5 — Структура применяемой медикаментозной терапии в остром периоде COVID-19 у пациентов исследуемых клинических групп (абсолютные значения, n)

	Группа I	Группа II	Группа III
Нефракционированный гепарин (НФГ)	25	29	34
Низкомолекулярный гепарин (НМГ)	103	72	43
ГКС (преднизолон)	11	16	10
ГКС (дексаметазон)	71	66	43
Ремдесивир	83	67	45
Тоцилизумаб	0	6	4

Среди глюкокортикостероидов предпочтение отдавалось дексаметазону: его применяли у большинства пациентов всех групп, тогда как преднизолон назначался значительно реже. Противовирусная терапия ремдесивиром проводилась у 76,9% пациентов группы I, 83,8% группы II и 93,8% группы III, что отражает стремление к использованию противовирусной терапии при нарастании тяжести состояния.

Применение тоцилизумаба отмечено у 6 пациентов из группы II и у 4 пациентов из группы III, что отражает наличие индивидуальных показаний, а также доступность терапии в пределах допустимого временного окна для назначения препарата.

Таким образом, как видно из таблицы 5, терапевтический подход отражает клиническую необходимость и тяжесть состояния пациентов, а также соответствует современным представлениям о патогенетически обоснованной терапии COVID-19.

2.5 Фармакотерапия COVID-19: характеристика ключевых препаратов и обоснование их применения

Фармакотерапия пациентов с COVID-19 в период циркуляции варианта SARS-CoV-2 «Дельта» была направлена на подавление вирусной репликации, контроль гипервоспалительного ответа, профилактику тромботических осложнений и предотвращение прогрессирования дыхательной недостаточности. В настоящем разделе представлена характеристика основных

групп лекарственных средств, применявшихся у пациентов, включённых в исследование, а также научное обоснование их использования с позиций современной доказательной медицины.

Антикоагулянты

Нефракционированный гепарин

Нефракционированный гепарин (НФГ) является прямым антикоагулянтом, реализующим своё действие посредством активации антитромбина III с последующим ингибированием тромбина (фактор IIa) и фактора Ха. В условиях COVID-19 применение НФГ было обосновано у пациентов с тяжёлым течением заболевания, поскольку риск тромботических осложнений и развития ДВС-синдрома существенно возрастает на фоне эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и гиперкоагуляционного синдрома.

Клиническое значение НФГ при COVID-19 заключается в следующем:

- эффективность при выраженной дыхательной недостаточности и нестабильной гемодинамике;
- предпочтительность применения у пациентов с нарушением функции почек;
- возможность гибкой дозовой коррекции под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

Помимо антикоагулянтного действия, НФГ обладает потенциальными противовоспалительными и противовирусными эффектами, включая способность препятствовать связыванию SARS-CoV-2 с клеточными рецепторами. Данные дополнительные эффекты активно изучаются и могут частично объяснять клинические наблюдения снижения летальности при своевременном назначении НФГ.

К основным ограничениям применения НФГ относятся риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении, развитие кровотечений и необходимость регулярного лабораторного мониторинга. Тем не менее высокая управляемость фармакодинамики делает НФГ важным компонентом терапии у пациентов с тяжёлым течением COVID-19.

Эноксапарин натрия (низкомолекулярный гепарин)

Эноксапарин натрия относится к низкомолекулярным гепаринам и является препаратом первой линии для профилактики и лечения тромботических осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19. На фоне системного воспаления и активации коагуляционного каскада COVID-19 ассоциирован с развитием микро- и макротромбозов, включая тромбоз глубоких вен, тромбоэмболию лёгочной артерии и тромбозы внутренних органов.

Преимущества применения низкомолекулярных гепаринов при COVID-19 включают:

- предсказуемую фармакокинетику;
- отсутствие необходимости постоянного контроля АЧТВ;
- меньший риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении;

– доказанное снижение летальности в группах пациентов с тяжёлым течением заболевания.

Дополнительно эноксапарин обладает противовоспалительным эффектом, включая снижение продукции интерлейкина-6, что имеет клиническое значение у пациентов с выраженной гиперцитокинемией.

Показания к применению включали:

- повышение уровня D-димера;
- наличие факторов риска тромбоза;
- лабораторные признаки гиперкоагуляции;
- подтверждённые случаи венозных тромбозов.

Глюкокортикостероиды

Глюкокортикостероиды (ГКС) занимают центральное место в патогенетической терапии COVID-19 благодаря способности подавлять чрезмерный воспалительный ответ, лежащий в основе развития цитокинового шторма и острого респираторного дистресс-синдрома.

Преднизолон

Преднизолон обладает выраженной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Механизм его действия включает ингибирование синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α), стабилизацию мембран лизосом и снижение сосудистой проницаемости.

Роль преднизолона при COVID-19:

- применяется преимущественно при тяжёлом течении заболевания;
- способствует снижению риска прогрессирования дыхательной недостаточности;
- используется при необходимости индивидуализации дозировки или в качестве альтернативы дексаметазону.

Преднизолон применялся в клинических ситуациях, требующих гибкой коррекции дозы, в том числе у пациентов с сопутствующей патологией печени.

Дексаметазон

Дексаметазон стал первым препаратом, доказавшим снижение летальности при COVID-19 (исследование RECOVERY, 2020). Благодаря высокой глюкокортикоидной активности, длительному периоду полувыведения и способности подавлять ключевые звенья цитокинового каскада, дексаметазон вошёл в стандарты лечения пациентов:

- с сатурацией кислорода менее 91%;
- нуждающихся в кислородотерапии;
- находящихся на неинвазивной вентиляции лёгких.

К преимуществам препарата относятся продолжительность биологического действия до 36–54 часов, изученный профиль безопасности при коротких курсах и доказанная способность снижать риск перевода на искусственную вентиляцию лёгких и летальный исход.

Этиотропная терапия

Ремдесивир

Ремдесивир представляет собой нуклеозидный аналог, ингибирующий активность вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы SARS-CoV-2, что приводит к подавлению репликации вируса. Наибольшая клиническая эффективность препарата отмечается при его раннем назначении — в течение первых 5–7 суток от начала заболевания, когда вирусная репликация достигает максимальной активности, а выраженная дыхательная недостаточность ещё не сформировалась.

Результаты крупных рандомизированных клинических исследований (ACTT-1, SIMPLE-moderate, PINETREE) продемонстрировали, что применение ремдесивира ассоциировано с сокращением сроков клинического улучшения, снижением потребности в инвазивной вентиляции лёгких и увеличением вероятности выписки пациентов к 14-му дню лечения.

У пациентов из групп высокого риска неблагоприятного течения COVID-19, включая больных с сахарным диабетом, ожирением и цереброваскулярными заболеваниями, раннее назначение ремдесивира рассматривается как клинически и патогенетически обоснованная стратегия.

С фармакоэкономической точки зрения применение препарата на ранних этапах заболевания способствует предотвращению прогрессирования инфекции, снижению частоты тяжёлых осложнений и сокращению длительности госпитализации, что уменьшает суммарные затраты системы здравоохранения.

2.6 Статистические методы анализа данных

Формирование выборки осуществлялось методом сплошного включения, что позволило использовать полную совокупность доступных наблюдений и минимизировать селекционное смещение.

Предварительный расчёт объёма выборки не проводился, поскольку исследование имело ретроспективный характер и включало всю доступную совокупность пациентов за анализируемый период. Распределение пациентов по клиническим группам (108 — среднетяжёлое течение, 80 — тяжёлое течение с благоприятным исходом, 48 — летальный исход) отражает фактическую структуру госпитализированных больных и не являлось результатом предварительного формирования групп сравнения. Фактическое число событий (летальных исходов, $n = 48$) обеспечило достаточное соотношение «события/переменные», что соответствует рекомендациям не менее 10 событий на одну независимую переменную при построении логистической модели.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, США) и Microsoft Excel (Microsoft Corp., США). В анализе применялись методы описательной статистики и аналитической обработки данных. Для оценки характера распределения количественных переменных использовался критерий Шапиро—Уилка. По результатам проведенного анализа нормальность распределения для большинства изучаемых показателей

подтверждена не была ($p < 0,05$), что обусловило выбор преимущественно непараметрических методов статистического анализа.

Количественные показатели при ненормальном распределении данных представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me [Q1—Q3]). В случаях нормального распределения данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Качественные признаки представлены в виде абсолютных значений и относительных величин (%).

Для оценки межгрупповых различий количественных показателей применялись непараметрические критерии:

– критерий Краскела—Уоллиса – при сравнении трех и более независимых групп;

– критерий Манна—Уитни – при проведении попарных межгрупповых сравнений

Параметрический t-критерий Стьюдента, применимый при нормальном распределении данных, в настоящем исследовании не использовался. Для анализа различий между категориальными переменными использовался критерий χ^2 Пирсона, а при наличии малых ожидаемых частот — точный тест Фишера. С целью выявления независимых факторов риска неблагоприятного исхода проводился однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (OR) и 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Прогностическая значимость построенных моделей оценивалась с использованием ROC-анализа с определением площади под ROC кривой (AUC), а также показателей чувствительности и специфичности.

Фармакоэкономическая оценка включала расчет показателей «затраты–эффективность» (Cost – Effectiveness Ratio, CER), «затраты–полезность» (Cost – Utility Analysis, CUA) с модельной оценкой показателя QALY, а также инкрементального коэффициента затратной эффективности (ICER).

Критический уровень статистической значимости принимался равным $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

3.1 Клинико-демографические предикторы и временные параметры госпитализации пациентов с COVID-19

В исследование были включены 236 пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией COVID-19, проходивших стационарное лечение в инфекционном центре КГП «Областная клиническая больница» Управления здравоохранения Карагандинской области в период с января 2021 года по февраль 2022 года. Все включённые пациенты имели как минимум одно сопутствующее хроническое заболевание, что позволило сформировать выборку коморбидных больных с повышенным риском тяжёлого течения и неблагоприятных исходов.

Средний возраст пациентов составил $65,7 \pm 11,6$ года, медиана возраста — 67 лет (IQR: 57–74). Таким образом, исследуемая когорта была представлена преимущественно пациентами пожилого возраста, что соответствует известным данным о возрастной структуре госпитализированных больных COVID-19 с коморбидной патологией. Анализ возрастной структуры выявил статистически значимые различия между клиническими группами в зависимости от степени тяжести заболевания ($p < 0,001$). Медианный возраст пациентов III группы был достоверно выше по сравнению со II группой ($p = 0,012$, критерий Манна–Уитни), что указывает на более выраженную представленность пожилых пациентов среди больных с наиболее тяжёлым течением COVID-19. В то же время различия между группами I и II, а также между группами I и III статистической значимости не достигали ($p = 0,084$).

Таким образом, возраст пациента выступал значимым клинико-демографическим фактором, ассоциированным с увеличением тяжести течения COVID-19 у коморбидных больных, однако не являлся единственным определяющим параметром, что обосновывает необходимость комплексной оценки клинико-лабораторных показателей и их динамики.

Следует отметить, что преобладание пациентов пожилого возраста в исследуемой выборке отражает реальную клиническую практику стационарного лечения COVID-19 в период циркуляции варианта SARS-CoV-2 «Дельта». Именно данная категория пациентов наиболее часто нуждается в госпитализации в связи с сочетанием возрастных изменений иммунной системы, наличием множественной коморбидной патологии и более высоким риском прогрессирования заболевания. Это подтверждает обоснованность включения данной когорты в настоящее исследование и повышает клиническую значимость полученных результатов.

Кроме того, выявленные возрастные различия между клиническими группами подчёркивают неоднородность факторов, определяющих тяжесть течения COVID-19 у коморбидных больных. Несмотря на то что возраст является важным прогностическим параметром, отсутствие достоверных различий между рядом групп указывает на ведущую роль совокупного влияния клинико-лабораторных показателей, характера сопутствующей патологии и особенностей динамики воспалительного ответа, что послужило основанием для дальнейшего многофакторного анализа в рамках настоящего исследования.

Сводная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 6.

Таблица 6 — Сравнительная характеристика пациентов с COVID-19

Показатель		Группа сравнения						Критерий достоверности, р
		Группа I		Группа II		Группа III		
		N	%	N	%	N	%	
Пол	Мужской	39	36,1	33	41,2	16	33,3	0,658 Точный тест Фишера
	Женский	69	63,9	47	58,8	32	66,7	
		Группа I Me [Q1-Q3]		Группа II Me [Q1-Q3]		Группа III Me [Q1-Q3]		Критерий достоверности, р
Возраст		66,85 [62 -72,25]		62,83 [54,75-72,25]		67,65 [65,5-72,5]	0,019 Краскела —Уоллиса	
День госпитализации от начала заболевания		7,22 [5-10]		7,31 [5-9]		7,96 [6-9]	0,209 Краскела —Уоллиса	
Продолжительность госпитализации (проведено койко-дней)		11,74 [10-13]		17,6 [12-21,25]		13,5 [9-17]	0* Краскела —Уоллиса	

Примечание: Me – медиана, [Q1—Q3] – межквартильный размах
— $p < 0,001$ (критерий Краскела—Уоллиса)

Структура выборки по половому признаку характеризовалась преобладанием во всех клинических группах женщин. В общей выборке доля женщин составила 62,7%, мужчин - 37,3%, что соответствует соотношению 1,7:1. При сравнительном анализе клинических групп статистически значимых различий по полу выявлено не было ($p = 0,658$, точный критерий Фишера), что свидетельствует об отсутствии влияния полового фактора на распределение пациентов по степени тяжести течения COVID-19 в исследуемой когорте.

При анализе возрастных характеристик были выявлены статистически значимые различия между клиническими группами ($p = 0,019$, критерий Краскела—Уоллиса). Медианный возраст пациентов II клинической группы составил 62,8 года, что было на 4,0 года меньше, чем в группе I (66,9 года), и на

4,8 года меньше, чем в группе III (67,7 года). Пациенты III клинической группы характеризовались наибольшими значениями возраста, что подтверждает ассоциацию пожилого возраста с наиболее тяжёлым течением заболевания и неблагоприятным исходом COVID-19.

Анализ сроков госпитализации показал, что пациенты поступали в стационар в среднем через $7,4 \pm 3,3$ суток от начала заболевания. Медианные значения времени обращения за стационарной медицинской помощью были сопоставимы во всех клинических группах и составляли 7 суток, при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий ($p = 0,209$). Это указывает на сходные временные параметры первичного обращения за медицинской помощью независимо от последующей степени тяжести течения COVID-19.

В то же время продолжительность госпитализации достоверно различалась между клиническими группами ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса). Наибольшая медианная длительность пребывания в стационаре была отмечена у пациентов II клинической группы и составила 17,6 койко-дня, что было в 1,5 раза больше, чем в группе I (11,7 койко-дня), и на 4,1 койко-дня больше, чем в группе III (13,5 койко-дня). Более короткая продолжительность госпитализации в группе III обусловлена летальным исходом и, соответственно, ограниченной длительностью наблюдения пациентов.

Таким образом, клинико-демографические характеристики пациентов с COVID-19 в исследуемой выборке характеризовались статистически значимыми межгрупповыми различиями по возрасту и длительности госпитализации, при отсутствии достоверных различий по полу и срокам обращения за стационарной медицинской помощью. Полученные данные подчёркивают, что тяжесть течения заболевания у коморбидных пациентов определяется не только демографическими параметрами, но и совокупным влиянием клинических и лабораторных факторов, анализ которых представлен в последующих разделах работы.

3.2. Клинические проявления и показатели дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар

При поступлении в стационар большинство пациентов предъявляли жалобы, характерные для клинической картины новой коронавирусной инфекции COVID-19. Наиболее часто отмечались повышение температуры тела, сухой или малопродуктивный кашель, одышка различной степени выраженности, а также симптомы общей интоксикации (рисунок 4).

Выраженность клинических проявлений варьировала в зависимости от степени тяжести заболевания и сочеталась с признаками дыхательной недостаточности, что определяло необходимость госпитализации и дальнейшего углублённого клинико-инструментального обследования пациентов.

Полученные данные отражают типичное начало заболевания у госпитализированных пациентов с COVID-19 и соответствуют ранее

опубликованным данным о клинических особенностях инфекции в период циркуляции варианта SARS-CoV-2 «Дельта».

Анализ клинической симптоматики при поступлении позволил выделить ведущие респираторные проявления заболевания, которые в дальнейшем были сопоставлены с показателями оксигенации крови, степенью дыхательной недостаточности и объёмом поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии.

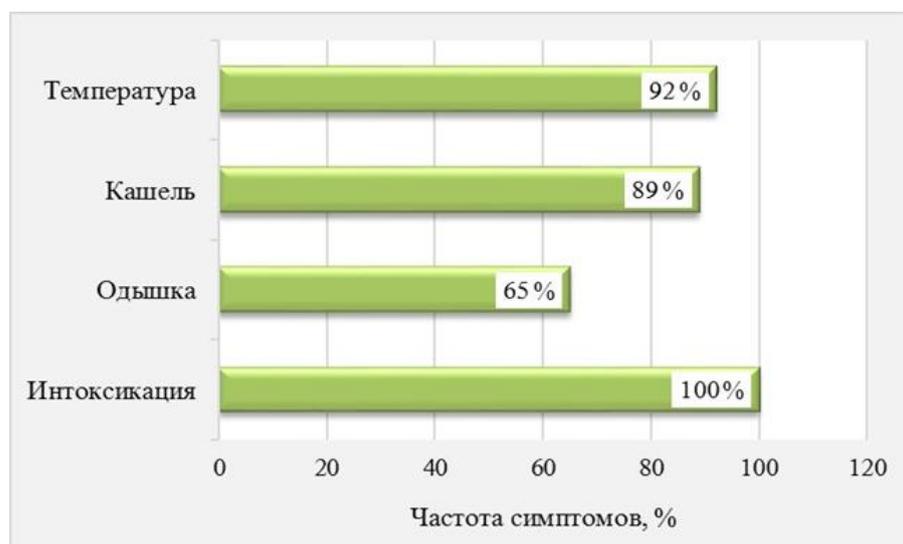


Рисунок 4 — Клинические симптомы заболевания COVID-19 при поступлении

Как показано на рисунке 4, клиническая картина COVID-19 при поступлении в стационар у госпитализированных коморбидных пациентов характеризовалась высокой частотой симптомов общей интоксикации и респираторных проявлений. Симптомы интоксикации (общая слабость, миалгии, головная боль) отмечались у 100% пациентов, что свидетельствует о системном характере воспалительного процесса на момент госпитализации.

Повышение температуры тела регистрировалось у 92% больных, а кашель — у 89% пациентов, что подтверждает ведущую роль инфекционно-воспалительного поражения дыхательных путей в клинической картине заболевания. Одышка различной степени выраженности выявлялась у 65% пациентов, что указывает на нарастание дыхательной недостаточности более чем у половины госпитализированных больных и обосновывает необходимость стационарного лечения и мониторинга показателей оксигенации.

Таким образом, при поступлении в стационар у пациентов с COVID-19 на фоне коморбидной патологии преобладали симптомы интоксикации и поражения дыхательной системы, при этом частота одышки была в 1,4 раза ниже, чем частота лихорадки, и в 1,5 раза ниже, чем частота кашля, что отражает поэтапное формирование клинических проявлений заболевания и прогрессирование дыхательной недостаточности в динамике.

Показатели оксигенации и дыхательной недостаточности

Средний уровень сатурации кислорода (SpO_2) в общей выборке составил $90,8 \pm 7,9$ %, медиана — 91%, IQR: 85–95 % (рисунок 5). При сравнительном анализе клинических групп были выявлены статистически значимые различия по уровню SpO_2 ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса), что свидетельствует о нарастании выраженности дыхательной недостаточности по мере утяжеления клинического течения COVID-19.

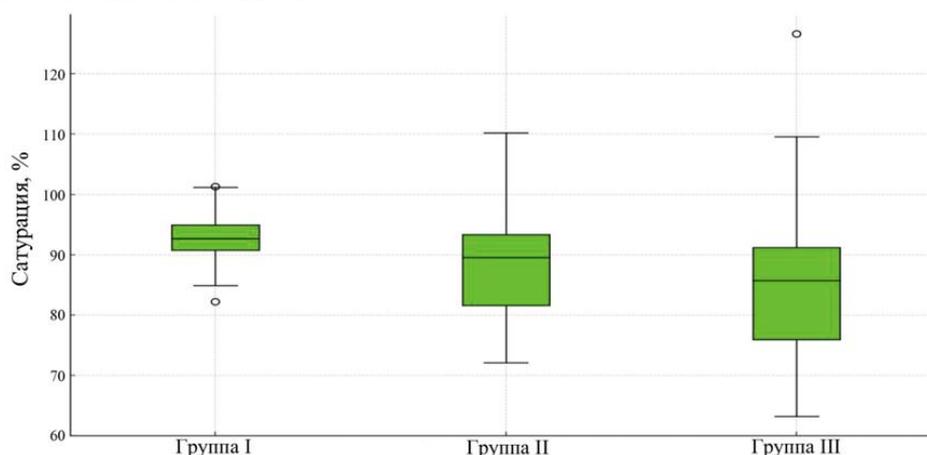


Рисунок 5 — Распределение сатурации кислорода (SpO_2 , %) при поступлении у пациентов с COVID-19 в зависимости от клинической группы

В I группе средний уровень сатурации кислорода составил $93,3 \pm 4,2$ % (медиана — 94 %; IQR: 91–96,25 %), во II группе — $87,8 \pm 8,2$ % (медиана — 90 %; IQR: 83,5–93 %), а в III группе — $83,9 \pm 11,1$ % (медиана — 86,5 %; IQR: 80–92 %). Полученные данные отражают последовательное и статистически значимое снижение показателей оксигенации по мере утяжеления клинического течения заболевания, что свидетельствует о прогрессирующем нарушении газообменной функции лёгких.

Минимальные зарегистрированные значения SpO_2 составили 80 % в I группе, 42 % — во II группе и 45 % — в III группе, что указывает на наличие выраженной гипоксемии у части пациентов во всех клинических группах. При этом у пациентов II и III клинических групп минимальные показатели сатурации были в 1,8–1,9 раза ниже по сравнению с группой I, что отражает более тяжёлое поражение лёгочной ткани и развитие дыхательной недостаточности. Следует отметить, что широкий межквартильный размах во II и III группах свидетельствует о значительной вариабельности тяжести гипоксемии и клинического состояния пациентов.

С учётом клинической классификации COVID-19 значения SpO_2 ниже 93 % расценивались как признак клинически значимой гипоксемии, что обосновывало необходимость назначения кислородной терапии уже при поступлении. Таким образом, снижение уровня сатурации кислорода выступало одним из ранних объективных критериев стратификации тяжести состояния и коррелировало с повышенной потребностью в респираторной поддержке и переводе в отделение интенсивной терапии. Структура потребности в респираторной поддержке представлена в таблице 7.

Респираторная поддержка достоверно различалась между клиническими группами в зависимости от степени тяжести течения COVID-19 ($p < 0,001$).

Таблица 7 — Потребность в респираторной поддержке у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести течения (n, %)

Метод респираторной поддержки	Группа I (n=108)	Группа II (n=80)	Группа III (n=48)	p*
Нет	79 (73,1%)	3 (3,8%)	0 (0,0%)	<0,001
ИВЛ	0 (0,0%)	2 (2,5%)	48 (100,0%)	
НИВЛ	0 (0,0%)	20 (25,0%)	0 (0,0%)	
Увлажнённый кислород (O ₂)	29 (26,9%)	55 (68,8%)	0 (0,0%)	

Примечание: *p значение точного критерия Фишера.

В I группе большинство пациентов (73,1 %) не нуждались в проведении респираторной поддержки, тогда как оксигенотерапия применялась у 26,9 % больных. Применение неинвазивной и инвазивной вентиляции лёгких в данной группе не потребовалось.

Во II группе преобладала необходимость в оксигенотерапии, которая проводилась у 68,8 % пациентов. Неинвазивная вентиляция лёгких применялась у 25 % больных, а инвазивная вентиляция лёгких — у 2,5% пациентов, что отражает выраженность дыхательной недостаточности при тяжёлом, но потенциально обратимом течении заболевания.

В III группе все пациенты (100 %) нуждались в проведении инвазивной вентиляции лёгких, что соответствует крайне тяжёлому течению COVID-19 и неблагоприятному исходу заболевания.

Частота перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии достоверно различалась между клиническими группами ($p < 0,001$) (таблица 8). В I группе перевод в ОРИТ потребовался 4,6 % пациентов, во II группе — 58,8 %, тогда как в III группе в ОРИТ были переведены все пациенты (100 %). Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимом увеличении потребности в интенсивной терапии по мере утяжеления клинического течения заболевания.

Таблица 8 — Перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и клинические исходы у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести течения (n, %)

Показатель	Группа I (n=108)	Группа II (n=80)	Группа III (n=48)	p*
Перевод в ОРИТ	<0,001			
Да	5 (4,6%)	47 (58,8%)	48 (100,0%)	
Нет	103 (95,4%)	33 (41,2%)	0 (0,0%)	
Исход заболевания				
Летальный исход	0 (0,0%)	0 (0,0%)	48 (100,0%)	
Улучшение	108 (100,0%)	80 (100,0%)	0 (0,0%)	

*Примечание: *p значение точного критерия Фишера.*

Исход заболевания также достоверно различался между группами. В I и II группах летальные исходы отсутствовали (0 %), тогда как в III группе все пациенты имели неблагоприятный исход (100 %), что подтверждает корректность стратификации тяжести заболевания.

В то же время сроки перевода в ОРИТ между клиническими группами статистически значимо не различались ($p = 0,457$; критерий Краскела–Уоллиса), что свидетельствует о сопоставимых временных интервалах от момента госпитализации до развития показаний к проведению интенсивной терапии.

Температурная реакция и респираторные симптомы

Лихорадка отмечалась у большинства пациентов во всех клинических группах (рисунок 6). Средняя температура тела при поступлении составила $38,3 \pm 0,83$ °C в I группе, $38,2 \pm 0,82$ °C — во II группе и $38,2 \pm 0,95$ °C — в III группе. Статистически значимых межгрупповых различий по уровню температуры тела выявлено не было ($p = 0,329$), что подтверждает ограниченную прогностическую ценность выраженности лихорадочной реакции при COVID-19 в изоляции от других клинико-лабораторных показателей.

Следует отметить, что сходные значения температуры тела во всех группах отражают универсальный характер системного воспалительного ответа на вирусную инфекцию независимо от последующего клинического исхода. Таким образом, степень выраженности лихорадки при поступлении не может рассматриваться как самостоятельный критерий стратификации риска тяжёлого течения заболевания и требует оценки в комплексе с другими объективными показателями, прежде всего маркерами воспаления и гипоксемии.

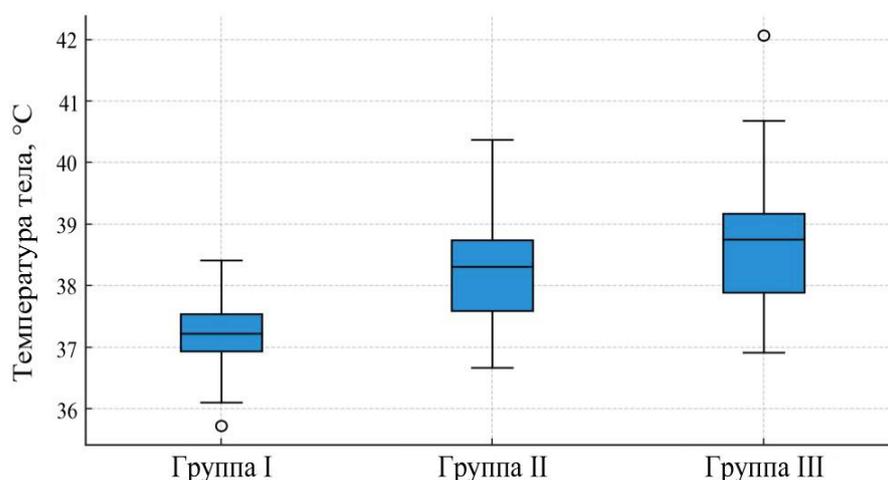


Рисунок 6 — Распределение пациентов по температурной реакции тела при поступлении в зависимости от тяжести течения заболевания COVID-19

Как показано на рисунке 7, выраженность респираторной симптоматики достоверно увеличивалась по мере утяжеления клинического состояния пациентов. Частота одышки при поступлении возрастала от 44,4 % в I клинической группе до 70,0 % во II группе и достигала 93,8 % в III группе

($p < 0,001$). Аналогичная тенденция отмечалась и в отношении кашля: его распространённость увеличивалась от 75,9 % в группе средней тяжести до 93,8 % в группе летального исхода ($p = 0,018$).



Рисунок 7 — Показатели частоты выявления одышки по мере утяжеления клинического состояния пациентов

Анализ относительных различий показал, что частота одышки в III клинической группе была в 2,1 раза выше по сравнению с I группой и в 1,34 раза выше по сравнению со II группой, что свидетельствует о выраженной ассоциации данного симптома с тяжёлым течением заболевания. Высокая распространённость одышки у пациентов с летальным исходом указывает на её значимость как раннего клинического маркера дыхательной недостаточности и системного воспалительного ответа.

При этом следует отметить, что хотя наличие одышки достоверно коррелировало с тяжестью состояния в однофакторном анализе, её прогностическая значимость в многофакторной модели могла снижаться вследствие тесной взаимосвязи с объективными показателями гипоксемии (SpO_2) и объёмом поражения лёгких по данным КТ. Это подчёркивает необходимость комплексной клиничко-инструментальной оценки пациента при стратификации риска неблагоприятного исхода COVID-19.

КТ-характеристика поражения лёгких

Анализ степени поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки выявил выраженные межгрупповые различия ($p < 0,001$) (таблица 9). В I клинической группе преобладали лёгкие и умеренные формы поражения лёгких (КТ1–КТ2), что отражает ограниченный объём вовлечения паренхимы и относительно благоприятное течение заболевания. Во II группе достоверно чаще регистрировались изменения, соответствующие КТ3–КТ4, свидетельствующие о значительном распространении воспалительного процесса и формировании дыхательной недостаточности.

В III клинической группе доминировала критическая степень поражения лёгочной ткани (КТ4), выявленная у 79,2 % пациентов, что отражает крайне тяжёлое течение заболевания у данной категории больных. Последовательное увеличение доли пациентов с КТ3–КТ4 по мере утяжеления клинического течения подтверждает прогностическую значимость объёма поражения лёгочной ткани как одного из ключевых факторов неблагоприятного исхода при COVID-19.

Таблица 9 — Распределение пациентов с COVID-19 по степени поражения лёгочной ткани по данным КТ ОГК в зависимости от тяжести течения заболевания

Показатель		Тяжесть течения						p*
		Средняя степень тяжести		Тяжёлая степень тяжести (улучшение)		Тяжёлая степень тяжести (летальный исход)		
		N	%	N	%	N	%	
КТ ОГК	КТ1	28	25.9%	1	1.2%	1	2.1%	<0,001
	КТ2	49	45.4%	17	21.2%	3	6.2%	
	КТ3	30	27.8%	40	50.0%	6	12.5%	
	КТ4	1	0,9%	22	27.5%	38	79.2%	

Примечание: — $p < 0,001$ (критерий Краскела—Уоллиса)

Несмотря на выраженные межгрупповые различия по степени поражения лёгочной ткани ($p < 0,001$), данный показатель не вошёл в число независимых предикторов летального исхода по результатам многофакторного логистического анализа. Это может объясняться тем, что тяжесть КТ-поражения тесно коррелирует с другими клинико-лабораторными параметрами, прежде всего выраженностью системного воспалительного ответа и степенью гипоксемии.

Таким образом, объём поражения лёгочной ткани по данным КТ отражает структурный субстрат заболевания, однако в условиях многофакторной модели его прогностическое значение частично опосредуется динамикой маркеров воспаления (СРБ, ЛДГ), которые продемонстрировали независимую ассоциацию с летальным исходом. Иными словами, КТ-показатели являются важным клиническим маркером тяжести состояния, но не выступают самостоятельным независимым фактором риска при учёте лабораторных предикторов.

Данный результат подчёркивает необходимость комплексной оценки пациента, включающей как визуализационные методы, так и лабораторные маркеры системного воспаления, что повышает точность стратификации риска неблагоприятного исхода.

3.3 Динамика лабораторных показателей воспаления и коагуляции у пациентов с COVID-19

С целью характеристики особенностей воспалительного, иммунного и коагуляционного ответа у коморбидных пациентов с COVID-19 был проведён анализ динамики ключевых лабораторных показателей, отражающих активность системного воспаления, состояние клеточного звена иммунного ответа и выраженность нарушений гемостаза. Сравнительная характеристика лабораторных показателей в клинических группах представлена в таблице 10.

Таблица 10 — Сравнительная характеристика лабораторных показателей у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести течения заболевания

Показатели	Течение			p
	Средней тяжести Me [Q1-Q3]	Тяжелое течение улучшение Me [Q1-Q3]	Тяжелое течение летальный исход Me [Q1-Q3]	
Лимфоциты при поступлении	20 [14-29,25]	16 [10-22,25]	11 [7-18,5]	p < 0,001
Лимфоциты в динамике	22 [15-30,25]	18.93 [10,75-27]	8.5 [5-10]	p < 0,001
Лимфоциты при выписке	25 [20-33]	28 [17-36]	5 [4-7]	p < 0,001
Лейкоциты при поступлении	5.05 [3,9-6,3]	5.45 [4,2-7,53]	6.3 [5-8,53]	0.019
Лейкоциты в динамике	6 [5.2-7.72]	6.5 [5,2-8.3]	10.55 [8,5-12,65]	p < 0,001
Лейкоциты при выписке	6.4 [5.2-7.8]	6.7 [4.97-7.9]	15.8 [12,38-20,2]	p < 0,001
Д-димер при поступлении	328 [279.5-404.5]	321 [278-425.5]	304,5 [268.5-362]	0.782
Д-димер в динамике	292 [246-368.25]	337.5 [270-615.5]	627 [341.25-1330.75]	p < 0,001
Д-димер при выписке	281 [239-319]	323.5 [281.5-416.25]	1451.5 [754.5-2546.75]	p < 0,001
Ферритин при поступлении	237,5 [189-340,3]	233.5 [181.5-334]	244.5 [200.75-449.54]	0.58
Ферритин в динамике	216 [186-305]	246 [189-420.9]	490.5 [366.5-611]	p < 0,001
Ферритин при выписке	218,5 [189-298.74]	218.5 [195.75-303,42]	567.5 [407.25-607]	p < 0,001
СРБ при поступлении	28.5 [16.3-52.9]	28.5 [16.82-75.42]	32.8 [21.75-86.36]	0.357
СРБ в динамике	23.05 [17.62-31.62]	26 [16.95-38.7]	112.08 [36.75-150.88]	p < 0,001
СРБ при выписке	21.88 [16.88-32.1]	22.02 [17.8-28.45]	156.05 [93.94-178.26]	p < 0,001

ЛДГ при поступлении	289 [259.25-323,2]	308.5 [249-432.25]	394 [307.5-566.5]	p < 0,001
ЛДГ в динамике	301,5 [265.5-481]	312.5 [270-427.75]	616.5 [323.75-1485.25]	p < 0,001
ЛДГ при выписке	304,5 [255-463,25]	304.5 [252.75-391,7]	570.5 [389.75-969]	p < 0,001

В анализ были включены показатели уровня лейкоцитов, относительного содержания лимфоцитов, концентраций ферритина, D-димера, С-реактивного белка (СРБ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ), которые в современной литературе рассматриваются как наиболее информативные маркеры тяжёлого течения и неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции.

Оценка указанных лабораторных параметров осуществлялась в трёх временных точках: при поступлении в стационар, в динамике заболевания (на 4–8-е сутки госпитализации) и к моменту выписки или завершения наблюдения, что позволило не только выявить исходные межгрупповые различия, но и проследить особенности изменения показателей в процессе течения заболевания.

Такой подход обеспечил возможность комплексной оценки динамики воспалительного и коагуляционного ответа в зависимости от степени тяжести клинического течения COVID-19 и клинического исхода.

На следующем этапе был проведён поэтапный анализ отдельных лабораторных показателей с учётом степени тяжести заболевания и исхода. В первую очередь была оценена лейкоцитарная реакция как один из ранних и наиболее доступных маркеров системного воспалительного ответа, отражающий интенсивность иммунного реагирования организма на вирусную инфекцию и потенциально ассоциированный с риском неблагоприятного исхода.

При поступлении в стационар уровень лейкоцитов достоверно различался между клиническими группами ($p = 0,019$, критерий Краскела–Уоллиса). В I группе медиана показателя составила $5,05 \times 10^9/\text{л}$ (IQR: 3,90–6,30), во II группе $5,45 \times 10^9/\text{л}$ (IQR: 4,20–7,53), в III группе — $6,30 \times 10^9/\text{л}$ (IQR: 5,00–8,53). Распределение уровня лейкоцитов при поступлении в зависимости от степени тяжести клинического течения COVID-19 представлено на рисунке 8.

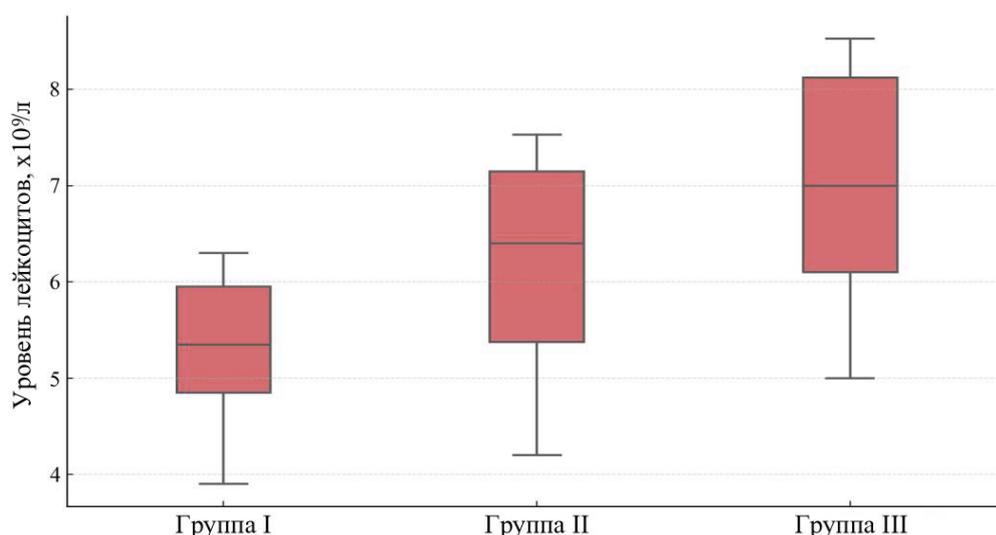


Рисунок 8 — Уровень лейкоцитов при поступлении у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19

Сравнительный анализ показал, что медианный уровень лейкоцитов у пациентов III группы был в 1,25 раза выше, чем в I группе, и в 1,16 раза выше, чем во II группе. Полученные различия отражают более выраженную активацию системного воспалительного ответа у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19 уже на раннем этапе госпитализации.

Анализ данных подтвердил наличие статистически значимых межгрупповых различий ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса), что подчёркивает ассоциацию исходного уровня лейкоцитов с тяжестью клинического течения инфекции и обосновывает целесообразность дальнейшего анализа динамики данного показателя в процессе госпитализации и его сопоставления с другими маркерами воспаления.

В динамике заболевания межгрупповые различия по уровню лейкоцитов становились более выраженными. Медианный уровень показателя в I клинической группе составил $6,00 \times 10^9/\text{л}$ (IQR: 4,80–8,32), во II группе — $6,50 \times 10^9/\text{л}$ (IQR: 5,20 - 8,30), тогда как в III группе отмечалось значительное повышение уровня лейкоцитов до $10,55 \times 10^9/\text{л}$ (IQR: 8,50–12,65). Выявленные межгрупповые различия носили статистически значимый характер ($p < 0,001$).

Было установлено, что в динамике заболевания медианный уровень лейкоцитов у пациентов III группы был в 1,76 раза выше, чем в I группе ($10,55$ против $6,00 \times 10^9/\text{л}$), и в 1,62 раза выше, чем во II группе ($10,55$ против $6,50 \times 10^9/\text{л}$), что отражает нарастание системного воспалительного ответа у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19.

К моменту завершения наблюдения медианные значения уровня лейкоцитов в I клинической группе составили $6,40 \times 10^9/\text{л}$ (IQR: 5,20 - 7,72), во II группе - $6,70 \times 10^9/\text{л}$ (IQR: 4,97–7,90), тогда как в III клинической группе наблюдалось дальнейшее выраженное повышение показателя до $15,80 \times 10^9/\text{л}$ (IQR: 12,38–20,20). Таким образом, к моменту завершения наблюдения уровень лейкоцитов

у пациентов III группы был в 2,47 раза выше, чем в I группе, и в 2,36 раза выше, чем во II группе.

Таким образом, у пациентов III группы наиболее высокие значения уровня лейкоцитов сохранялись на всех этапах наблюдения — при поступлении, в динамике заболевания и к моменту завершения наблюдения, что свидетельствует о выраженности и персистировании системного воспалительного ответа и подчёркивает его тесную связь с неблагоприятным исходом COVID-19.

Уровень лимфоцитов достоверно различался между клиническими группами на всех этапах наблюдения ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса). При поступлении в стационар медиана относительного содержания лимфоцитов в I группе составила 20 % (IQR: 14–29,25%), во II группе — 16% (IQR: 10–22,25%), а в III клинической группе — 11% (IQR: 7–18,5%), что свидетельствует о нарастании выраженности лимфопении по мере утяжеления клинического течения заболевания. Распределение уровня лимфоцитов при поступлении в зависимости от степени тяжести клинического течения COVID-19 представлено на рисунке 9.

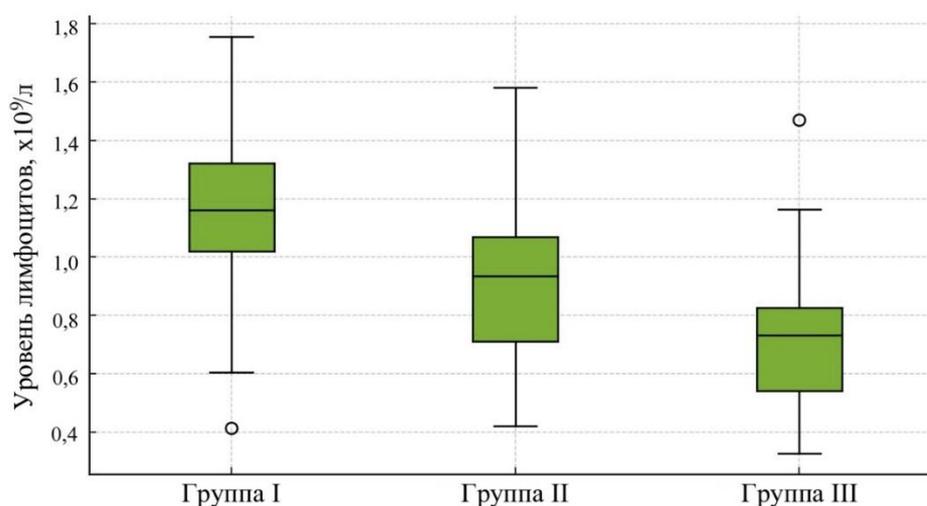


Рисунок 9 — Уровень лимфоцитов при поступлении у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19

При сравнительном анализе установлено, что при поступлении медианный уровень лимфоцитов у пациентов III группы был в 1,8 раза ниже, чем в I группе (11% против 20%), и в 1,45 раза ниже, чем во II группе (11% против 16%), что отражает более глубокие нарушения клеточного иммунного ответа у пациентов с крайне тяжёлым течением заболевания.

В динамике заболевания у пациентов I клинической группы отмечалось увеличение медианного уровня лимфоцитов до 22 % (IQR: 15–30,25 %), а во II группе — до 18,93% (IQR: 10,75–27,0 %), что отражает тенденцию к восстановлению клеточного иммунного ответа на фоне проводимой терапии. В то же время у пациентов III группы наблюдалось дальнейшее снижение

относительного содержания лимфоцитов до 8,5 % (IQR: 5–10 %), указывающее на прогрессирование иммунной дисфункции.

Таким образом, выраженная и персистирующая лимфопения у пациентов III группы ассоциировалась с неблагоприятным исходом COVID-19 и отражала глубину иммунных нарушений, тогда как у пациентов с благоприятным течением заболевания в I и II группах в динамике отмечались признаки восстановления лимфоцитарного звена иммунитета.

При поступлении в стационар статистически значимых межгрупповых различий по уровню D-димера выявлено не было ($p = 0,782$). Медианные значения показателя составили 328 нг/мл (IQR: 279,5–404,5 нг/мл) в I группе, 321 нг/мл (IQR: 278–425,5 нг/мл) во II группе и 304,5 нг/мл (IQR: 268,5–362 нг/мл) в III группе. Распределение уровня D-димера при поступлении в зависимости от степени тяжести клинического течения COVID-19 представлено на рисунке 10.

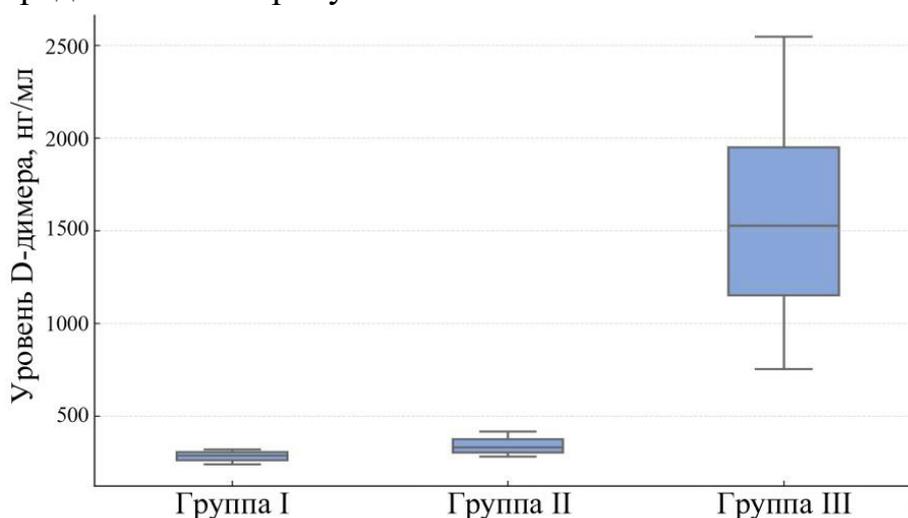


Рисунок 10 — Уровень D-димера при поступлении в зависимости от степени тяжести COVID-19

При сравнительном анализе установлено, что медианные значения уровня D-димера при поступлении отличались незначительно: показатель в I группе был лишь в 1,08 раза выше, чем в III группе, а во II группе — в 1,05 раза выше, чем у пациентов с летальным исходом. Такие минимальные различия подтверждают сопоставимый исходный уровень активации коагуляционного звена гемостаза у пациентов различных клинических групп на момент госпитализации.

Полученные данные подчёркивают ограниченную прогностическую ценность исходного уровня D-димера при поступлении без учёта его динамических изменений в процессе заболевания, что обосновывает необходимость последующего анализа показателя в динамике для выявления его клинико-прогностической значимости.

В динамике заболевания отмечалось повышение уровня D-димера, наиболее выраженное у пациентов III клинической группы. Медианные значения

показателя составили 292 нг/мл (IQR: 246–368,25 нг/мл) в I группе, 337,5 нг/мл (IQR: 270 - 615,5 нг/мл) во II группе и 627 нг/мл (IQR: 341,25–1330,75 нг/мл) в III группе. Выявленные межгрупповые различия носили статистически значимый характер ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе установлено, что в динамике заболевания медианный уровень D-димера у пациентов III группы был в 2,15 раза выше, чем в I группе (627 против 292 нг/мл), и в 1,86 раза выше, чем во II группе (627 против 337,5 нг/мл), что отражает выраженную активацию коагуляционного звена гемостаза у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19.

К моменту завершения наблюдения медианные значения уровня D-димера в I клинической группе составили 281 нг/мл (IQR: 239–319 нг/мл), во II группе — 323,5 нг/мл (IQR: 281,5–416,25 нг/мл), тогда как в III группе наблюдалось резкое нарастание показателя до 1451,5 нг/мл (IQR: 754,5–2546,75 нг/мл).

Таким образом, к моменту завершения наблюдения уровень D-димера у пациентов III группы был в 5,17 раза выше, чем в I группе, и в 4,49 раза выше, чем во II группе, что свидетельствует о прогрессирующей гиперкоагуляции, выраженной активации коагуляционного звена гемостаза и тесной ассоциации данного показателя с тяжёлым течением и неблагоприятным исходом COVID-19.

При поступлении в стационар медианные значения уровня ферритина были сопоставимыми между клиническими группами ($p = 0,58$). Так, в I группе медиана показателя составила 237,5 нг/мл (IQR: 189–340,3 нг/мл), во II группе — 233,5 нг/мл (IQR: 181,5–334 нг/мл), а в III группе — 244,5 нг/мл (IQR: 200,75–449,54 нг/мл). Распределение уровня ферритина при поступлении в зависимости от степени тяжести клинического течения COVID-19 представлено на рисунке 11.

При сравнительном анализе установлено, что различия медианных значений уровня ферритина при поступлении носили минимальный характер: показатель в III группе был лишь в 1,03 раза выше, чем в I группе, и в 1,05 раза выше, чем во II группе, что подтверждает отсутствие клинически значимых межгрупповых различий на данном этапе заболевания.

Полученные данные свидетельствуют об ограниченной прогностической ценности исходного уровня ферритина при поступлении без учёта его динамических изменений в процессе заболевания, что обосновывает необходимость дальнейшего анализа данного маркера в динамике для выявления его роли в формировании тяжёлого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.

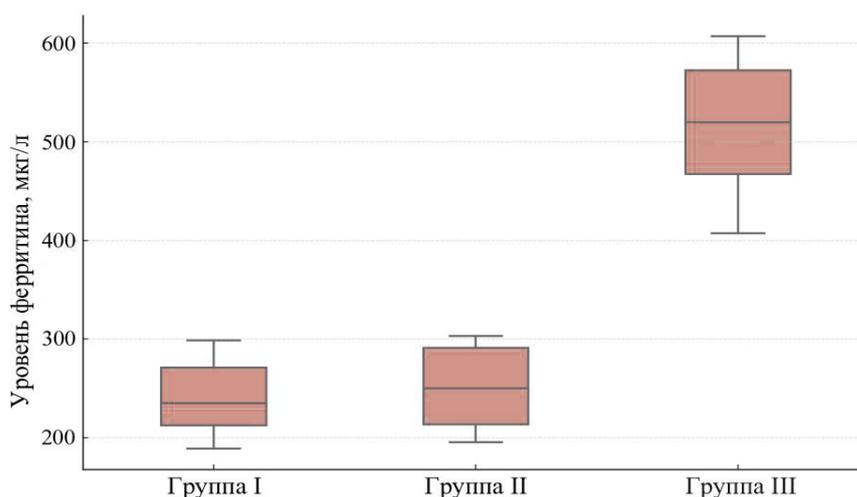


Рисунок 11 — Уровень ферритина при поступлении в зависимости от степени тяжести COVID-19

В динамике заболевания у пациентов III клинической группы отмечалось выраженное повышение уровня ферритина: медианные значения показателя достигали 490,5 нг/мл (IQR: 366,5–611 нг/мл). В то же время в I клинической группе медиана уровня ферритина составила 216 нг/мл (IQR: 186–305 нг/мл), а во II группе — 246 нг/мл (IQR: 189–420,9 нг/мл). Выявленные межгрупповые различия носили статистически значимый характер ($p < 0,001$).

При сравнительном анализе установлено, что в динамике заболевания медианный уровень ферритина у пациентов III группы был в 2,27 раза выше, чем в I группе (490,5 против 216 нг/мл), и в 1,99 раза выше, чем во II группе (490,5 против 246 нг/мл), что отражает выраженную активацию системного воспалительного ответа у пациентов с крайне тяжёлым течением COVID-19.

К моменту завершения наблюдения в I и II клинических группах отмечалась тенденция к снижению уровня ферритина, медианные значения которого составили 218,5 нг/мл, тогда как в III клинической группе сохранялись высокие концентрации данного показателя — 567,5 нг/мл (IQR: 407,25–607 нг/мл).

Таким образом, к моменту завершения наблюдения уровень ферритина у пациентов III группы был в 2,60 раза выше, чем в I группе, и в 2,60 раза выше, чем во II группе, что свидетельствует о выраженности и персистировании системного воспалительного ответа и подчёркивает тесную связь гиперферритинемии с крайне тяжёлым течением и неблагоприятным исходом COVID-19.

При поступлении в стационар медианные значения уровня С-реактивного белка (СРБ) статистически значимо не различались между клиническими группами ($p = 0,357$). Так, в I клинической группе медиана показателя составила 28,5 мг/л (IQR: 16,3–52,9 мг/л), во II группе — 28,5 мг/л (IQR: 16,82–75,42 мг/л), а в III группе — 32,8 мг/л (IQR: 21,75–86,36 мг/л). Распределение уровня

С-реактивного белка при поступлении в зависимости от степени тяжести клинического течения COVID-19 представлено на рисунке 12.

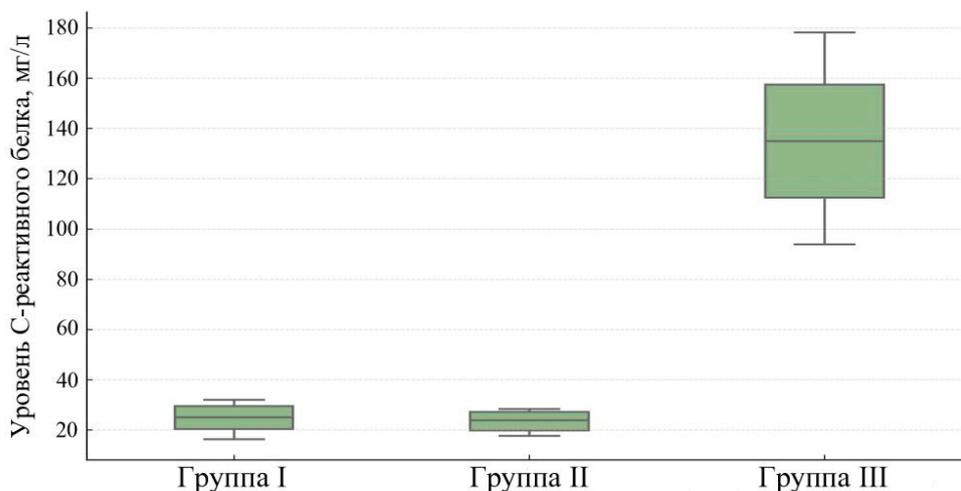


Рисунок 12 — Уровень С-реактивного белка в зависимости от степени тяжести COVID-19

При сравнительном анализе установлено, что различия медианных значений уровня СРБ при поступлении носили минимальный характер: показатель в III группе был лишь в 1,15 раза выше, чем в I и II группах, что подтверждает отсутствие клинически значимых межгрупповых различий на данном этапе заболевания.

Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по уровню СРБ на момент госпитализации указывает на сопоставимую выраженность системного воспалительного ответа при поступлении и подчёркивает необходимость анализа динамики данного показателя для оценки прогноза и тяжести течения COVID-19 у коморбидных пациентов.

В динамике заболевания были выявлены выраженные межгрупповые различия по уровню С-реактивного белка ($p < 0,001$). Медиана показателя в I группе составила 23,05 мг/л (IQR: 17,62–31,62 мг/л), во II группе — 26,0 мг/л (IQR: 16,95–38,7 мг/л), тогда как в III группе отмечалось резкое повышение уровня СРБ до 112,08 мг/л (IQR: 36,75–150,88 мг/л), что отражает выраженность системного воспалительного ответа при тяжёлом и крайне тяжёлом течении заболевания.

При сравнительном анализе установлено, что в динамике заболевания медианный уровень СРБ у пациентов III группы был в 4,86 раза выше, чем в I группе (112,08 против 23,05 мг/л), и в 4,31 раза выше, чем во II группе (112,08 против 26,0 мг/л), что указывает на развитие выраженной гипервоспалительной реакции у пациентов с неблагоприятным течением COVID-19.

К моменту завершения наблюдения в I и II группах отмечалась тенденция к снижению уровня СРБ, тогда как в III группе сохранялись крайне высокие значения показателя — медиана 156,05 мг/л (IQR: 93,94–178,26 мг/л).

Таким образом, к моменту завершения наблюдения уровень СРБ у пациентов III клинической группы был в 6,77 раза выше, чем в I группе, и в 6,00 раза выше, чем во II группе, что свидетельствует о персистировании системной воспалительной реакции и подчёркивает тесную связь высокого уровня СРБ с неблагоприятным исходом COVID-19.

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) демонстрировал статистически значимые межгрупповые различия на всех этапах наблюдения ($p < 0,001$). Уже при поступлении в стационар медианные значения ЛДГ последовательно возрастали по мере утяжеления клинического течения заболевания. Так, в I группе медиана показателя составила 289 Ед/л (IQR: 259,25–323,2 Ед/л), во II группе — 308,5 Ед/л (IQR: 249–432,25 Ед/л), тогда как в III группе уровень ЛДГ был существенно выше и достигал 394 Ед/л (IQR: 307,5–566,5 Ед/л). Распределение уровня ЛДГ при поступлении в зависимости от степени тяжести клинического течения COVID-19 представлено на рисунке 13.

При сравнительном анализе установлено, что медианный уровень ЛДГ при поступлении у пациентов III группы был в 1,36 раза выше, чем в I группе (394 против 289 Ед/л), и в 1,28 раза выше, чем во II группе (394 против 308,5 Ед/л), что отражает более выраженное тканевое повреждение у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением заболевания уже на этапе госпитализации.

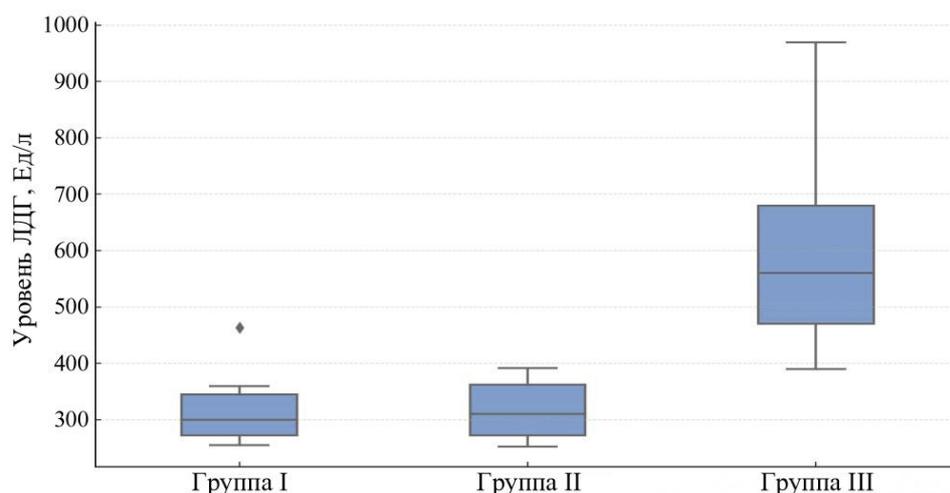


Рисунок 13 — Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при поступлении в зависимости от степени тяжести COVID-19

Полученные данные свидетельствуют о ранней активации процессов клеточного повреждения и системного воспалительного ответа у пациентов с неблагоприятным течением COVID-19 и подчёркивают прогностическую значимость уровня ЛДГ как маркера тяжести заболевания.

В динамике заболевания у пациентов III группы отмечалось выраженное повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ): медианные значения показателя достигали 616,5 Ед/л (IQR: 323,75–1485,25 Ед/л), тогда как в I и II группах уровни ЛДГ оставались значительно ниже. При сравнительном анализе установлено, что

в динамике заболевания медианный уровень ЛДГ у пациентов III группы был в 2,02 раза выше, чем в I группе (616,5 против 304,5 Ед/л), и в 2,02 раза выше, чем во II группе, что отражает нарастание тканевого повреждения и выраженность системного воспалительного ответа при крайне тяжёлом течении COVID-19.

К моменту завершения наблюдения медианные значения ЛДГ в I и II группах составили 304,5 Ед/л, тогда как в III группе уровень показателя сохранялся повышенным и достигал 570,5 Ед/л. К моменту завершения наблюдения уровень ЛДГ у пациентов с летальным исходом был в 1,87 раза выше, чем у пациентов с благоприятным течением заболевания. Максимальные зарегистрированные значения ЛДГ у пациентов III группы достигали 4576 Ед/л, что свидетельствует о крайне выраженном тканевом повреждении и тяжёлом системном воспалительном ответе при неблагоприятном течении заболевания.

Таким образом, проведённый анализ динамики лабораторных показателей воспаления и коагуляции продемонстрировал выраженные и статистически значимые межгрупповые различия у коморбидных пациентов с COVID-19. Изменения уровней лейкоцитов, лимфоцитов, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ферритина и D-димера различались по степени выраженности, направленности и устойчивости в клинических группах, отражая особенности воспалительного, иммунного и коагуляционного ответа при различных степенях тяжести заболевания.

ГЛАВА 4. КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ КАК ФАКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

4.1 Характеристика коморбидной патологии у пациентов с различной степенью тяжести COVID-19

Коморбидные состояния были широко представлены у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией и формировали структуру сопутствующей патологии во всех клинических группах.

В рамках настоящего исследования проведён сравнительный анализ частоты основных коморбидных заболеваний у пациентов, распределённых по клиническим группам в зависимости от степени тяжести течения COVID-19, с целью оценки их возможной роли в формировании неблагоприятного клинического исхода.

На рисунке 14 представлено распределение основных коморбидных состояний у пациентов с COVID-19 в клинических группах. Проведённый анализ выявил выраженные различия в структуре сопутствующей патологии в зависимости от степени тяжести заболевания. Во всех клинических группах наиболее часто регистрировались артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), однако их распространённость была максимальной у пациентов III клинической группы, что отражает более выраженный сердечно-

сосудистый коморбидный фон при тяжёлом и крайне тяжёлом течении COVID-19.

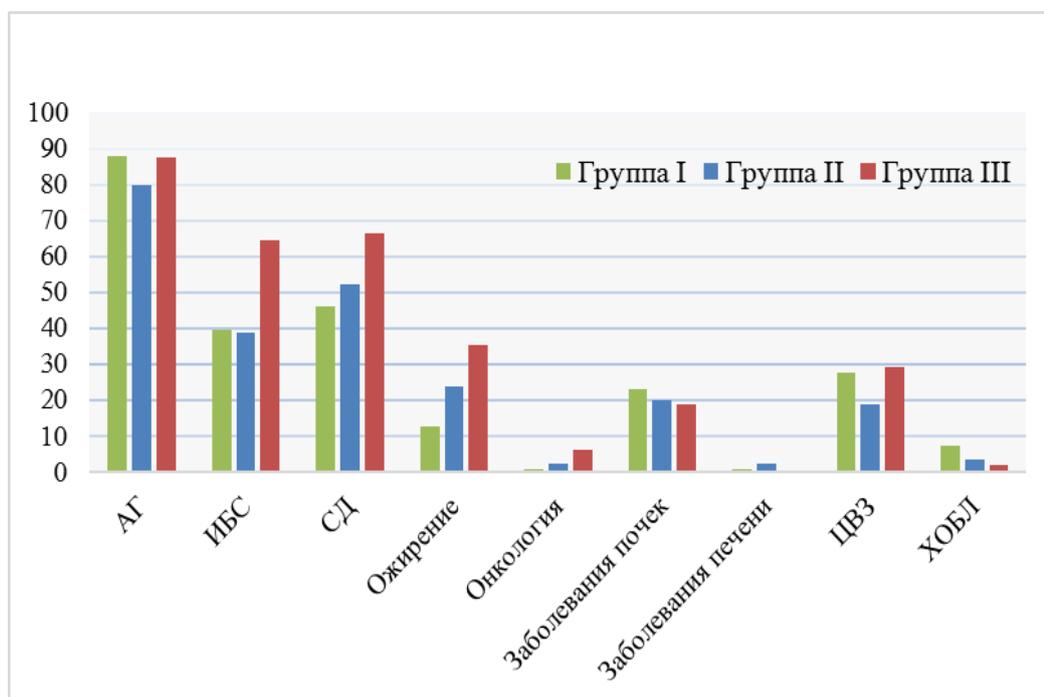


Рисунок 14 — Распространённость сопутствующих заболеваний в клинических группах пациентов с COVID-19

Структура сопутствующей патологии в клинических группах представлена в таблице 11. Статистическая оценка межгрупповых различий по частоте коморбидных состояний проводилась с использованием точного критерия Фишера, что позволило корректно оценить различия при наличии малых ожидаемых частот.

Таблица 11 — Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести клинического течения (n, %) (точный критерий Фишера)

Показатель		Тяжесть течения						p
		Средняя степень тяжести		Тяжёлая степень тяжести (улучшение)		Тяжелая степень тяжести (летальный исход)		
		N	%	N	%	N	%	
АГ	Да	95	88,0%	64	80,0%	42	87,5%	0,267
	Нет	13	12,0%	16	20%	22	17,2%	
ИБС	Да	43	39,8%	31	38,8%	31	64,6%	0,184
	Нет	65	60,2%	49	61,2%	17	35,4%	
СД	Да	50	46,3%	42	52,5%	32	66,7%	0,078
	Нет	58	53,7%	38	47,5%	16	33,3%	
Ожирение	Да	14	13,0%	19	23,8%	17	35,4%	0,005

	Нет	94	87,0%	61	76,2%	31	64,6%	
Онкология	Да	1	0,9%	2	2,5%	3	6,2%	0,147
	Нет	107	99,1%	78	97,51%	45	93,86%	
Заболевания почек	Да	25	23,1%	16	20,0%	9	18,8%	0,498
	Нет	83	76,9%	64	80,0%	39	81,2%	
Заболевания печени	Да	1	0,9%	2	2,5%	0	0%	0,664
	Нет	107	99,1%	78	97,5%	48	100%	
ЦВЗ	Да	30	27,8%	15	18,8%	14	29,2%	0,365
	Нет	78	72,2%	65	81,2%	34	70,8%	
ХОБЛ	Да	8	7,4%	3	3,8%	1	2,1%	0,136
	Нет	100	92,6%	77	96,2%	47	97,9%	

В общей выборке наиболее распространёнными коморбидными состояниями являлись артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, ожирение и цереброваскулярные заболевания. Артериальная гипертензия была выявлена у 201 пациента (85,1 %), сахарный диабет 2 типа — у 124 пациентов (52,5 %), ишемическая болезнь сердца — у 105 пациентов (44,5%), ожирение — у 50 пациентов (21,2 %), цереброваскулярные заболевания — у 69 пациентов (25 %), что отражает высокую распространённость сердечно-сосудистой и метаболической патологии среди госпитализированных пациентов с COVID-19.

Артериальная гипертензия регистрировалась с высокой частотой во всех клинических группах: у 88,0 % пациентов I группы, 80,0 % II группы и 87,5 % — III группы. Статистически значимых межгрупповых различий по частоте артериальной гипертензии выявлено не было ($p = 0,267$), что свидетельствует о её равномерном распределении и ограниченной самостоятельной прогностической значимости данного фактора без учёта сочетания с другими коморбидными состояниями.

Ишемическая болезнь сердца отмечалась у 39,8 % пациентов I клинической группы, 38,8 % — II группы и 64,6 % — III группы. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий ($p = 0,184$), частота ИБС у пациентов с летальным исходом была в 1,6 раза выше, чем в I и II группах, а доля пациентов без ИБС в III группе была минимальной (35,4 %), что отражает более выраженный сердечно-сосудистый коморбидный фон.

Сахарный диабет 2 типа выявлялся у 46,3 % пациентов I группы, 52,5 % — II группы и 66,7 % — III группы. Хотя межгрупповые различия не достигли статистической значимости ($p = 0,078$), однако частота сахарного диабета у пациентов III группы была в 1,4 раза выше, чем в I группе, что отражает отчётливую тенденцию к увеличению распространённости данного коморбидного состояния по мере утяжеления клинического течения COVID-19.

В отличие от указанных факторов, ожирение продемонстрировало статистически значимые межгрупповые различия ($p = 0,005$).

В I клинической группе ожирение диагностировано у 13,0 % пациентов, во II группе — у 23,8 %, в III группе — у 35,4 %. Таким образом, частота ожирения у пациентов с летальным исходом была в 2,7 раза выше, чем в I группе,

и в 1,5 раза выше, чем во II группе, что свидетельствует о его значимой ассоциации с тяжёлыми формами COVID-19 у коморбидных пациентов.

Цереброваскулярные заболевания, онкологическая патология, хронические заболевания почек и печени, а также хроническая обструктивная болезнь лёгких регистрировались с сопоставимой частотой во всех клинических группах. Статистически значимых межгрупповых различий по указанным нозологиям выявлено не было ($p > 0,05$). С учётом относительно небольшого числа наблюдений по отдельным заболеваниям полученные результаты требуют осторожной интерпретации и не позволяют делать однозначные выводы об их самостоятельном влиянии на тяжесть течения COVID-19.

Отдельное внимание было уделено анализу полиморбидности. В III клинической группе наличие трёх и более сопутствующих заболеваний выявлялось в 1,5 раза чаще, чем в I и II группах. Так, в I группе один хронический диагноз имели 19,4 % пациентов, два — 39,8 %, три и более — 41,7 %; во II группе — 22,5 %, 36,3 % и 40,0 % соответственно. В III группе доля пациентов с одним сопутствующим заболеванием была минимальной (6,2 %), тогда как наличие трёх и более хронических заболеваний отмечалось у 60,4 % пациентов, что указывает на выраженную мультиморбидность у больных с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19.

В целом результаты анализа свидетельствуют о высокой распространённости артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, ишемической болезни сердца и ожирения у госпитализированных пациентов с COVID-19, а также о более частом выявлении ожирения и выраженной полиморбидности у пациентов с тяжёлым течением заболевания. Полученные данные послужили основанием для последующего многофакторного анализа ассоциаций коморбидных состояний с тяжестью клинического течения и неблагоприятным исходом COVID-19, представленного в следующих подразделах главы.

4.2 Многофакторный анализ клинико-лабораторных предикторов летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19

С целью выявления клинико-лабораторных факторов, независимо ассоциированных с летальным исходом у госпитализированных пациентов с COVID-19, был проведён многофакторный анализ с использованием метода бинарной логистической регрессии.

В качестве зависимой переменной рассматривался исход заболевания:

0 — выздоровление

1 — летальный исход

Этап 1. Предварительный (однофакторный) анализ

На первом этапе выполнен однофакторный анализ широкого спектра переменных, потенциально связанных с неблагоприятным исходом COVID-19.

В анализ были включены:

– демографические характеристики (пол, возраст);

- коморбидные состояния (АГ, ИБС, СД, ожирение, хронические заболевания почек, ХОБЛ, ЦВЗ);
- клинические показатели при поступлении (день госпитализации от начала заболевания, наличие одышки и кашля, уровень сатурации кислорода);
- лабораторные маркеры воспаления, коагуляции и тканевого повреждения;
- степень поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии органов грудной клетки.

В последующий многофакторный анализ включались показатели, достигшие уровня статистической значимости $p < 0,05$, а также переменные, имеющие клинико-биологическое обоснование их возможного влияния на исход заболевания.

Этап 2. Демографические и клинические параметры

На втором этапе в модель последовательно включались демографические показатели (пол, возраст) и клинические характеристики, зафиксированные при поступлении в стационар. Пол и возраст не продемонстрировали статистически значимой независимой ассоциации с летальным исходом. Аналогично, такие клинические параметры, как день госпитализации от начала заболевания, наличие одышки и кашля, а также уровень сатурации кислорода при поступлении, не достигли статистической значимости в условиях многофакторного анализа.

Полученные данные свидетельствуют о том, что указанные параметры отражают исходную тяжесть состояния, однако не являются независимыми предикторами летального исхода при их совместном анализе с коморбидным фоном и динамикой лабораторных показателей.

Этап 3. Коморбидные состояния

При анализе сопутствующей патологии статистически значимая независимая ассоциация с летальным исходом была выявлена для цереброваскулярных заболеваний.

Наличие ЦВЗ увеличивало вероятность летального исхода более чем в 4 раза (OR = 4,40; 95% ДИ: 1,12–18,94; $p = 0,0373$).

Ишемическая болезнь сердца продемонстрировала тенденцию к ассоциации с неблагоприятным исходом, однако уровень статистической значимости достигнут не был. Остальные коморбидные состояния не показали независимой статистически значимой связи с летальным исходом в условиях многофакторного анализа.

Таким образом, цереброваскулярная патология была идентифицирована как ключевой независимый клинический предиктор летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Этап 4. Динамика лабораторных показателей

На заключительном этапе анализа в модель были включены показатели динамических изменений лабораторных маркёров, рассчитанные как разница между значениями показателей в динамике и при поступлении.

Статистически значимыми независимыми факторами летального исхода оказались:

- динамическое повышение уровня С-реактивного белка (OR = 1,016; 95 % ДИ: 1,0064–1,0279; p = 0,0027);
- динамическое повышение уровня лактатдегидрогеназы (OR = 1,0011; 95 % ДИ: 1,0001–1,0022; p = 0,0370).

Это означает, что каждое дополнительное увеличение СРБ в динамике сопровождалось ростом вероятности летального исхода на 1,6 %, а рост ЛДГ — на 0,1% на единицу показателя независимо от других факторов.

Остальные лабораторные показатели не достигли статистической значимости в итоговой модели.

Таким образом, результаты многофакторного логистического анализа свидетельствуют о независимой статистически значимой ассоциации цереброваскулярных заболеваний, а также динамического повышения уровней С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы с летальным исходом у госпитализированных пациентов с COVID-19.

4.3 Модель оценки риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19

4.3.1 Структура и математическое описание прогностической модели

На основании результатов многофакторного логистического анализа была разработана модель оценки индивидуального риска летального исхода у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Модель ориентирована на использование клинико-лабораторных показателей, доступных в рутинной клинической практике, и предназначена для стратификации пациентов по уровню риска неблагоприятного исхода в условиях стационарного лечения.

В итоговую прогностическую модель (Приложение В) включены три независимых фактора риска, продемонстрировавших статистически значимую ассоциацию с летальным исходом по результатам многофакторного анализа:

- наличие цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ);
- динамика уровня С-реактивного белка (СРБ);
- динамика уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Выбор указанных параметров обусловлен их независимым вкладом в формирование неблагоприятного прогноза и возможностью объективной оценки в процессе динамического наблюдения за пациентами.

$$\log \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_1 + \beta_2 \cdot X_2 + \beta_3 \cdot X_3$$

где

p — вероятность летального исхода;

logit(p) — логарифм отношения вероятности летального исхода к вероятности благоприятного исхода;

X₁ — наличие цереброваскулярных заболеваний (1 — наличие, 0 — отсутствие);

X₂ — изменение уровня С-реактивного белка в динамике (количественный показатель);

X_3 — изменение уровня лактатдегидрогеназы в динамике (количественный показатель);

$\beta_0, \beta_1, \beta_2, \beta_3$ — коэффициенты регрессии, отражающие вклад соответствующих факторов в формирование риска летального исхода.

По результатам многофакторного логистического анализа числовая форма модели имеет следующий вид:

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + 1,482 \cdot (\text{ЦВЗ}) + 0,0159 \cdot (\text{ДСРБ}) + 0,0011 \cdot (\text{ДЛДГ})$$

где:

1,482 — коэффициент регрессии для наличия цереброваскулярных заболеваний;

0,0159 — коэффициент для динамики С-реактивного белка;

0,0011 — коэффициент для динамики лактатдегидрогеназы;

β_0 — свободный член модели.

Логистическая регрессионная модель описывается следующим уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(p)}}$$

Для клинической интерпретации модели использовалось пороговое значение вероятности $p = 0,43$, определённое на основании ROC-анализа как оптимальное соотношение чувствительности и специфичности.

При $p < 0,43$ пациент относился к группе низкого риска летального исхода, при $p \geq 0,43$ — к группе высокого риска.

Интерпретация коэффициентов регрессии показала, что наличие цереброваскулярных заболеваний ассоциировано со статистически значимым увеличением риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19. Динамическое повышение уровня С-реактивного белка сопровождалось возрастанием вероятности неблагоприятного исхода, отражая выраженность и устойчивость системного воспалительного ответа. Рост уровня лактатдегидрогеназы в динамике также был связан с увеличением риска летального исхода, что указывает на значимую роль гипоксически-воспалительного повреждения тканей в патогенезе тяжёлых форм заболевания.

Таким образом, разработанная модель обладает клинической интерпретируемостью, основана на объективных клинико-лабораторных показателях и позволяет проводить индивидуальную оценку риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19. Для подтверждения устойчивости и прогностической эффективности модели на следующем этапе была выполнена её внутренняя валидация и оценка дискриминационной способности.

4.3.2 Выбор наиболее эффективной прогностической модели летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Поскольку тяжелое течение и летальный исход при COVID-19 могут формироваться не на момент поступления в стационар, а развиваться в динамике заболевания, был проведен регрессионный анализ всей исследуемой когорты госпитализированных пациентов с целью построения наиболее надежной прогностической модели летального исхода.

Для построения прогностической модели использовались данные всех пациентов включенных в исследование. В качестве независимых переменных рассматривались клинико-лабораторные показатели, продемонстрировавшие статистически значимую независимую ассоциацию с летальным исходом по результатам многофакторного анализа: наличие цереброваскулярных заболеваний, динамика уровня С-реактивного белка и динамика уровня лактатдегидрогеназы. Для построения и оценки устойчивости прогностической модели летального исхода были использованы данные всех 236 пациентов, включённых в исследование, независимо от степени тяжести течения заболевания и клинического исхода.

С целью внутренней валидации модели и оценки её обобщающей способности исходная выборка была случайным образом разделена в пропорции 70/30, где 70 % наблюдений использовались для построения (обучения) логистической регрессионной модели, а оставшиеся 30% - для её тестирования на независимых данных.

Такой подход позволил снизить риск переобучения модели и обеспечить объективную оценку её прогностической эффективности в условиях ограниченной выборки, что соответствует современным рекомендациям по разработке клинических прогностических моделей.

Наибольший вклад в формирование риска летального исхода вносило наличие цереброваскулярной патологии, при котором вероятность неблагоприятного исхода увеличивалась в 4,4 раза (OR=4,40; p=0,037). Существенное независимое влияние также оказывала неблагоприятная динамика маркеров системного воспаления и тканевого повреждения:

- увеличение уровня С-реактивного белка в динамике сопровождалось ростом вероятности летального исхода на 1,6 % на каждую единицу прироста показателя (OR=1,016; p=0,003);
- рост уровня ЛДГ в динамике ассоциировался с увеличением риска летального исхода на 0,1 % на единицу прироста (OR=1,001; p=0,037).

Таким образом, выявленная комбинация независимых клинико-лабораторных предикторов — наличие цереброваскулярной патологии и неблагоприятная динамика маркеров системного воспаления и тканевого повреждения — формирует устойчивую прогностическую основу для оценки риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.

С целью количественной оценки способности разработанной модели различать пациентов с высоким и низким риском неблагоприятного исхода, а

также для определения её диагностической эффективности, на следующем этапе был выполнен анализ дискриминационной способности модели с использованием ROC-анализа.

4.3.3 Оценка прогностической эффективности и клиническая интерпретация модели

Дискриминационная способность разработанной прогностической модели оценивалась с использованием ROC-анализа. По результатам проведённого анализа площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,92, что соответствует хорошей прогностической точности модели и свидетельствует о её способности различать пациентов с высоким и низким уровнем риска летального исхода при COVID-19. ROC-кривая прогностической модели представлена на рисунке 15.

При пороговом значении вероятности $p = 0,43$, выбранном на основании оптимального соотношения чувствительности и специфичности, чувствительность модели составила 86 %, специфичность — 83 %, что может рассматриваться как клинически приемлемый и сбалансированный уровень диагностической эффективности.

Следует отметить, что пороговое значение вероятности $p = 0,43$ было выбрано для клинической стратификации риска на основании ROC-анализа как оптимальное соотношение чувствительности и специфичности модели.

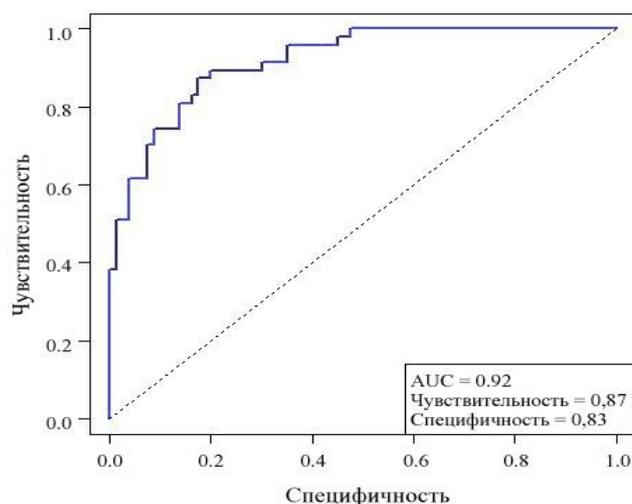


Рисунок 15 — ROC-кривая прогностической модели летального исхода у пациентов с COVID-19. Площадь под кривой (AUC) = 0,92; чувствительность = 0,87; специфичность = 0,83.

Таким образом, для клинической стратификации риска использовалось оптимальное значение 0,43, определённое по результатам ROC-анализа. Такое разграничение позволяет обеспечить как статистическую корректность модели, так и её клиническую применимость в реальной практике.

Для практического применения разработанной прогностической модели предложен алгоритм клинической интерпретации уровней риска летального

исхода (таблица 12), предусматривающий стратификацию пациентов на группы низкого и высокого риска с определением соответствующей тактики клинического ведения и мониторинга в условиях стационара.

Таблица 12 — Алгоритм клинического применения прогностической модели риска летального исхода у пациентов с COVID-19

Степень риска	Вероятность (р)	Клинические действия
Низкий	$p < 0,43$	Стандартный мониторинг и базисная терапия
Высокий	$p \geq 0,43$	Усиленный мониторинг, повторная лабораторная оценка в динамике, рассмотрение перевода в ОРИТ

Таким образом, разработанная модель оценки риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 характеризуется высокой прогностической точностью, основана на объективных клинико-лабораторных показателях и может быть использована на ранних этапах госпитализации для стратификации риска, персонализации лечебной тактики и оптимизации ведения пациентов с коморбидной патологией.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ И КЛИНИКО-АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19 У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

5.1. Общая характеристика этиопатогенетической терапии в исследуемой когорте

В настоящем исследовании проведена клинико-аналитическая оценка применения этиопатогенетической терапии у 236 госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и коморбидным фоном, находившихся на лечении в стационаре инфекционного профиля в 2021–2022 гг.

В зависимости от степени тяжести течения заболевания и клинического исхода пациенты были распределены на три клинические группы: I группа (n = 108) — средняя степень тяжести; II группа (n = 80) — тяжёлое течение с благоприятным исходом; III группа (n = 48) — тяжёлое течение с летальным исходом.

Этиопатогенетическая терапия рассматривалась как комплекс лечебных мероприятий, направленных на ключевые звенья патогенеза COVID-19, и включала системную противовоспалительную терапию (глюкокортикостероиды), противовирусную терапию (ремдесивир), а также антикоагулянтную поддержку (низкомолекулярные и нефракционированный гепарины).

При анализе структуры лекарственных назначений принципиально учитывались особенности реальной клинической практики, согласно которым объём и интенсивность терапии закономерно возрастают по мере утяжеления состояния пациента. В связи с этим выявленные межгрупповые различия по частоте назначения отдельных лекарственных средств отражают, прежде всего, клинические показания и необходимость эскалации терапии, а не прямое причинно-следственное влияние препаратов на исход заболевания.

Важно отметить, что начало этиопатогенетической терапии у пациентов различных клинических групп происходило на разных этапах заболевания и на фоне различной выраженности дыхательной недостаточности и системного воспалительного ответа. У пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19 терапия, как правило, назначалась на фоне уже сформированной гипоксемии и потребности в кислородной поддержке, что объективно влияло на её клиническую эффективность.

В рамках настоящего исследования оценка этиопатогенетической терапии проводилась в описательном и сравнительном аспектах с учётом степени тяжести заболевания, клинического исхода, сроков назначения препаратов и необходимости респираторной поддержки. Такой подход позволил проанализировать особенности применения терапии в условиях реальной клинической практики и сформировать основу для последующего анализа её клинической и фармакоэкономической эффективности.

5.2. Противовоспалительная терапия: системные глюкокортикостероиды

Системные глюкокортикостероиды являлись одним из ключевых компонентов этиопатогенетической терапии у пациентов с COVID-19 при наличии признаков тяжёлого течения заболевания, дыхательной недостаточности и выраженного воспалительного синдрома. В исследуемой когорте применялись дексаметазон (в суточной дозе 8–12 мг) и преднизолон (60 - 90 мг/сут) в соответствии с клиническими показаниями и действующими национальными и международными рекомендациями.

Частота применения дексаметазона достоверно увеличивалась по мере утяжеления клинического течения заболевания и составила 65,7 % в I группе, 82,5 % — во II группе и 89,6 % — в III группе ($p = 0,001$).

Таким образом, дексаметазон назначался пациентам II группы в 1,26 раза чаще, а пациентам III группы — в 1,36 раза чаще, чем пациентам со средней степенью тяжести заболевания.

Преднизолон применялся у 10,2 % пациентов I группы, 20,0 % — II группы и 20,8 % — III группы. Частота его назначения у пациентов с тяжёлым течением заболевания была приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов со средней степенью тяжести. При трёхгрупповом сравнении различия не достигли статистической значимости ($p = 0,09$), однако при укрупнённом сравнении по степени тяжести (средняя против тяжёлой) различия становились статистически значимыми ($p = 0,033$).

Следует отметить, что назначение системных глюкокортикостероидов в большинстве случаев осуществлялось на фоне уже сформированной дыхательной недостаточности и потребности в кислородной поддержке, что соответствует современным представлениям о показаниях к применению ГКС при COVID-19. У пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением заболевания терапия, как правило, начиналась на более поздних стадиях инфекционного процесса, сопровождавшихся выраженным системным воспалительным ответом.

Выявленные межгрупповые различия отражают клинически обоснованную тактику ведения пациентов: по мере нарастания тяжести заболевания и выраженности гипервоспалительного синдрома возрастает потребность в системной противовоспалительной терапии. Более высокая частота применения глюкокортикостероидов в группе летального исхода обусловлена, прежде всего, исходной тяжестью состояния пациентов, глубиной дыхательной недостаточности и необходимостью эскалации терапии, а не самостоятельным неблагоприятным эффектом препаратов.

В многофакторной логистической модели назначение дексаметазона продемонстрировало статистическую ассоциацию с летальным исходом. Учитывая наблюдательный дизайн исследования и принцип назначения терапии по клиническим показаниям, выявленная ассоциация, вероятнее всего, отражает более частое применение препарата у пациентов с исходно тяжёлым течением заболевания, выраженной дыхательной недостаточностью и высоким уровнем системного воспалительного ответа. В этой связи полученные результаты не свидетельствуют о причинном неблагоприятном влиянии дексаметазона на исход COVID-19, а подчёркивают его использование у пациентов группы высокого риска.

5.3. Противовирусная терапия: ремдесивир с учётом тяжести и сроков начала лечения

Ремдесивир применялся у большинства пациентов исследуемой когорты. Частота его назначения возрастала по мере утяжеления клинического течения COVID-19 и составила 76,9 % в I клинической группе, 83,8 % — во II группе и 93,8 % — в III группе ($p = 0,03$). Таким образом, по сравнению с пациентами I группы ремдесивир назначался в 1,09 раза чаще по сравнению с I группой, а пациентам III группы — в 1,22 раза чаще, что отражает клинически обоснованную эскалацию противовирусной терапии у больных с более тяжёлым течением заболевания.

Несмотря на более высокую частоту применения ремдесивира в группе летального исхода, в многофакторном логистическом анализе препарат не продемонстрировал независимого протективного эффекта в отношении летальности. Данный результат требует клинически корректной интерпретации с учётом особенностей течения заболевания и сроков начала терапии.

Пациенты III клинической группы, как правило, поступали в стационар на более поздних стадиях COVID-19, уже с выраженным поражением лёгочной

ткани, высокой потребностью в кислородной поддержке и тяжёлым коморбидным фоном. В этих условиях противовирусная терапия назначалась на фоне уже сформированного гипервоспалительного ответа и прогрессирующей дыхательной недостаточности, когда вклад вирусной репликации в патогенез заболевания существенно снижался, а потенциальная эффективность противовирусных препаратов была объективно ограничена.

Таким образом, отсутствие выраженного клинического эффекта ремдесивира у пациентов III клинической группы обусловлено, прежде всего, поздними сроками начала терапии и тяжестью исходного состояния пациентов, а не снижением противовирусной активности препарата. Полученные данные подчёркивают значимость временного фактора и стадии заболевания при оценке эффективности противовирусной терапии у коморбидных пациентов с COVID-19.

5.4. Антикоагулянтная терапия в структуре этиопатогенетического лечения

Антикоагулянтная терапия являлась обязательным компонентом лечения всех госпитализированных пациентов с COVID-19 и коморбидным фоном, что обусловлено высоким риском тромботических осложнений и активацией коагуляционного звена гемостаза при данной инфекции. В исследуемой когорте применялись низкомолекулярные гепарины (НМГ), преимущественно эноксапарин, а также нефракционированный гепарин (НФГ) в соответствии с клиническими показаниями и лабораторными параметрами гемостаза.

Низкомолекулярные гепарины использовались у большинства пациентов во всех клинических группах, при этом статистически значимых межгрупповых различий по частоте их назначения выявлено не было ($p = 0,279$). Это отражает стандартный характер применения НМГ в условиях стационарного лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией независимо от степени тяжести заболевания.

В то же время частота назначения нефракционированного гепарина достоверно возрастала по мере утяжеления клинического течения COVID-19 ($p < 0,001$). В I группе НФГ применялся у 23,1 % пациентов, во II группе — у 36,2 %, тогда как в III клинической группе — у 70,8 % больных.

Таким образом, по сравнению с пациентами I группы нефракционированный гепарин назначался пациентам II группы в 1,6 раза чаще, а пациентам III группы — в 3,1 раза чаще, что отражает клиническую эскалацию антикоагулянтной терапии у больных с тяжёлым и крайне тяжёлым течением заболевания.

Необходимость перехода на нефракционированный гепарин у пациентов II и особенно III клинических групп была обусловлена, прежде всего, выраженной коагулопатией, прогрессирующей гипоксемией и необходимостью более управляемого режима антикоагуляции с возможностью оперативной коррекции доз и динамического лабораторного мониторинга.

Данные по динамике уровня D-димера подтверждают обоснованность данной тактики. При поступлении в стационар статистически значимых межгрупповых различий по уровню D-димера выявлено не было, однако в динамике заболевания у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением отмечалось выраженное нарастание данного показателя. В III клинической группе медианные значения D-димера в динамике и к моменту завершения наблюдения превышали соответствующие показатели I группы более чем в 2 раза, что отражает прогрессирующую активацию коагуляционного звена гемостаза и высокий риск тромботических осложнений.

Таким образом, более частое применение нефракционированного гепарина у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19 следует рассматривать как маркер клинической тяжести и выраженности коагулопатии, а не как независимый фактор неблагоприятного исхода. Назначение НФГ в данной группе пациентов отражало необходимость эскалации антикоагулянтной терапии в условиях выраженных нарушений гемостаза и высокого риска тромботических осложнений.

Проведённый клинико-аналитический анализ показал, что этиопатогенетическая терапия у коморбидных пациентов с COVID-19 в условиях стационара носила комплексный и этапный характер и определялась, прежде всего, степенью тяжести заболевания, выраженностью дыхательной недостаточности и динамикой системного воспалительного и коагуляционного ответа. По мере утяжеления клинического течения закономерно возрастали объём и интенсивность терапии, что проявлялось более частым назначением системных глюкокортикостероидов, противовирусной терапии ремдесивиром и эскалацией антикоагулянтной поддержки, включая переход на нефракционированный гепарин. Частота применения указанных препаратов у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением заболевания превышала соответствующие показатели у пациентов со средней степенью тяжести в 1,2–3,1 раза, что отражает клиническую необходимость интенсификации лечения у больных группы высокого риска.

Выявленные ассоциации между частотой назначения отдельных компонентов терапии и летальным исходом не свидетельствуют о причинно-следственном неблагоприятном влиянии лекарственных средств, а обусловлены особенностями реальной клинической практики, в которой терапия назначается по показаниям на фоне поздних сроков госпитализации, выраженной гипоксемии и гипервоспалительного ответа. Отсутствие независимого протективного эффекта ремдесивира у пациентов с летальным исходом объясняется поздним началом терапии и доминированием гипервоспалительной фазы заболевания, при которой вклад вирусной репликации существенно снижается.

Анализ антикоагулянтной терапии показал, что прогностически значимым являлось не исходное значение D-димера, а его динамическое нарастание в процессе заболевания, что обосновывало необходимость эскалации антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжёлым и крайне тяжёлым течением

COVID-19. Полученные результаты послужили основанием для последующего фармакоэкономического анализа различных терапевтических стратегий, представленного в следующей главе диссертационного исследования.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ТЕРАПИИ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Фармакоэкономическая оценка, выполненная в рамках настоящего исследования, была направлена на комплексную оценку экономической целесообразности различных схем медикаментозного лечения у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и коморбидной патологией, госпитализированных в инфекционный стационар.

Фармакоэкономический анализ выполнен ретроспективно, без влияния на клинические решения и без изменения стандартов оказания медицинской помощи. Анализ проводился с позиции государственной системы здравоохранения Республики Казахстан и включал сопоставление клинических исходов с прямыми медицинскими затратами, связанными с лечением, диагностическими мероприятиями и динамическим мониторингом пациентов в условиях стационара.

Целью фармакоэкономического этапа исследования являлась оценка экономической обоснованности включения ремдесивира в состав этиопатогенетической терапии тяжёлого COVID-19 у коморбидных пациентов в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. провести анализ структуры прямых медицинских затрат при лечении тяжёлого COVID-19 у коморбидных пациентов;
2. рассчитать показатели «затраты–эффективность» (CEA, CER) для стратегий лечения с применением ремдесивира и без него;
3. выполнить анализ «затраты–полезность» (CUA) с модельной оценкой полезности в терминах QALY;
4. определить инкрементальные затраты при добавлении ремдесивира к базисной терапии;
5. провести дополнительную клинико-аналитическую интерпретацию клинических исходов с использованием показателя относительного риска (RR) летального исхода с учётом методологических ограничений наблюдательного исследования.

Следует отметить, что фармакоэкономическая оценка выполнена на основании данных наблюдательного исследования в условиях реальной клинической практики. В связи с этим полученные результаты не предназначены для прямой экстраполяции на популяции рандомизированных клинических исследований и должны интерпретироваться с учётом исходной клинической неоднородности пациентов и эффекта назначения терапии по показаниям.

6.1 Сравнимые стратегии лечения и схема применения ремдесивира

Фармакоэкономическое сравнение было выполнено между двумя терапевтическими стратегиями лечения тяжёлого COVID-19 у коморбидных пациентов:

1. Стратегия А (контрольная) — базисная терапия тяжёлого COVID-19, включающая системные глюкокортикостероиды, антикоагулянтную терапию и другие патогенетические средства, без применения ремдесивира;
2. Стратегия В — базисная терапия с добавлением ремдесивира.

Ремдесивир применялся по стандартной клинической схеме: 200 мг внутривенно в первый день, с последующим введением по 100 мг/сут внутривенно в течение 4 последующих суток (курс лечения — 5 дней).

С учётом вариабельности закупочной стоимости препарата в исследуемый период для целей фармакоэкономических расчётов использовалась средняя стоимость полного курса ремдесивира, составившая 97 490 ₺.

6.2 Методология анализа затрат и структура прямых медицинских расходов

В фармакоэкономический анализ включались исключительно прямые медицинские затраты, релевантные для государственного финансирования и планирования бюджета системы здравоохранения.

Оценке подлежали следующие статьи расходов:

– медикаментозная терапия (базисная терапия и ремдесивир - при его применении);

- лабораторный и инструментальный мониторинг в динамике, включая компьютерную томографию органов грудной клетки и ключевые лабораторные маркёры воспаления и повреждения тканей;
- госпитальные затраты, рассчитанные по клинико-затратным группам (КЗГ) при средней продолжительности госпитализации 14 суток.

Косвенные затраты (накладные, коммунальные и иные), а также диагностические и лечебные мероприятия, проводимые в одинаковом объёме во всех сравниваемых группах и не оказывающие влияния на межгрупповые различия, в анализ не включались.

6.3 Структура прямых медицинских затрат при стратегиях лечения (Cost analysis)

В рамках анализа прямых медицинских затрат проведено сравнение структуры расходов при двух стратегиях лечения тяжёлого COVID-19 у коморбидных пациентов. В таблице 13 представлены обобщённые данные по структуре прямых медицинских затрат в зависимости от включения ремдесивира в схему этиопатогенетической терапии.

При выполнении расчётов использовалась средняя стоимость курса ремдесивира, рассчитанная на основании фактических закупочных и отпускных цен в исследуемый период и составившая 97 490 ₹ за курс лечения. Остальные статьи прямых медицинских затрат (антикоагулянтная терапия, глюкокортикостероиды, лабораторный и инструментальный мониторинг, а также госпитальные расходы) принимались сопоставимыми между сравниваемыми стратегиями, поскольку соответствовали единым клиническим протоколам и стандартам ведения пациентов с тяжёлым течением COVID-19 в условиях стационара.

Применённый подход позволил изолированно оценить вклад ремдесивира в общую структуру прямых медицинских расходов и корректно рассчитать инкрементальные затраты, связанные с включением противовирусного препарата в схему лечения, при минимизации влияния сопутствующих факторов, не зависящих от выбранной терапевтической стратегии.

Таблица 13 — Сравнение прямых медицинских затрат при терапии COVID-19 (без ремдесивира vs с ремдесивиром), ₹

Статья затрат	Без ремдесивира	С ремдесивиром
Антикоагулянты (эноксапарин)	10 822	10 822
Гепарин (в/в курс)	1 500	1 500
Преднизолон	200	200
Дексаметазон	1 500	1 500
Ремдесивир (курс)	0	97 490
КТ органов грудной клетки (в динамике)	24 468	24 468
Лабораторный мониторинг (в динамике)	≈58 725	≈58 725
Госпитальные затраты (14 суток, КЗГ)	578 186	578 186
ИТОГО: прямые медицинские затраты	675 401	772 891

Представленные данные свидетельствуют о том, что структура прямых медицинских затрат при тяжёлом течении COVID-19 у коморбидных пациентов в значительной степени формируется за счёт госпитальных расходов и стоимости лабораторного и инструментального мониторинга. Включение ремдесивира в схему лечения сопровождается увеличением общего объёма прямых затрат, что обусловлено преимущественно ростом лекарственного компонента, без существенного изменения других статей расходов.

6.4 Анализ «затраты–эффективность» (CEA/CER)

Анализ «затраты–эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) был проведён с использованием показателя CER (Cost-Effectiveness Ratio), отражающего величину прямых медицинских затрат, приходящихся на достижение одного клинически значимого эффекта.

В качестве показателя эффективности (E) в рамках настоящего исследования использовался достижимый клинический исход, определяемый как выписка пациента из стационара с клиническим улучшением. Выбор данного показателя обусловлен его высокой клинической значимостью, а также возможностью объективной и воспроизводимой регистрации в условиях ретроспективного наблюдательного исследования.

Использование бинарного клинического исхода в качестве показателя эффективности позволило сопоставить экономические затраты с реальными результатами лечения и провести корректную оценку относительной экономической эффективности сравниваемых терапевтических стратегий в условиях реальной клинической практики.

Показатель CER рассчитывался по формуле:

$$CER = \frac{C}{E}$$

где:

C — средние прямые медицинские затраты на одного пациента (Т);
E — доля пациентов с клиническим улучшением в соответствующей группе лечения.

Фактические значения показателя эффективности по данным наблюдения составили:

- в группе терапии с применением ремдесивира — 147 случаев клинического улучшения из 192 пациентов ($E = 147/192 = 0,7656$);
- в группе базисной терапии без ремдесивира — 41 случай клинического улучшения из 44 пациентов ($E = 41/44 = 0,9318$).

Результаты расчёта показателя CER для сравниваемых терапевтических стратегий представлены в таблице 14.

Таблица 14 — Анализ «затраты–эффективность» (CER): стоимость одного клинического улучшения при терапии COVID-19

Стратегия	Средняя стоимость на 1 пациента (С), ₹	Доля улучшений (Е)	CER = С/Е, ₹/улучшение
Без ремдесивира	675 401	0,9318	≈724 821
С ремдесивиром	772 891	0,7656	≈1 009 852

Полученные значения CER свидетельствуют о более высокой стоимости одного клинического улучшения в группе пациентов, получавших ремдесивир, по сравнению со стратегией базисной терапии без его применения.

Вместе с тем интерпретация результатов анализа «затраты–эффективность» требует принципиально осторожного подхода. В условиях реальной клинической практики ремдесивир назначался преимущественно пациентам с более тяжёлым течением заболевания, выраженной дыхательной недостаточностью и высоким исходным риском неблагоприятного исхода.

Соответственно, более низкая доля клинических улучшений в данной группе отражает не снижение эффективности терапии, а неоднородность сравниваемых групп по исходной тяжести и клиническому профилю пациентов, обусловленную эффектом назначения по показаниям (selection bias).

В связи с этим рассчитанные показатели CER в рамках настоящего исследования не предназначены для прямого нормативного сравнения терапевтических стратегий и рассматриваются как описательные, характеризующие фактическое соотношение затрат и клинических исходов при применявшихся схемах лечения в условиях стационара. Полученные данные подчёркивают необходимость интерпретации фармакоэкономических показателей с учётом клинического контекста, стадии заболевания и исходного риска пациентов, что имеет принципиальное значение для последующего анализа «затраты–полезность» и инкрементальной оценки затрат.

Учитывая наблюдательный дизайн исследования и отсутствие рандомизации, полученные фармакоэкономические показатели отражают фактическое соотношение затрат и клинических исходов в условиях стационарного лечения и не могут рассматриваться как эквивалент результатов, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях.

6.5 Анализ «затраты - полезность» (CUA) с модельной оценкой QALY

Для оценки экономической целесообразности включения ремдесивира в схему этиопатогенетической терапии с учётом не только клинических исходов, но и качества жизни пациентов, был проведён анализ «затраты–полезность» (Cost–Utility Analysis, CUA). Данный метод позволяет сопоставлять затраты на лечение с полезностью получаемого эффекта, выраженной в интегральном показателе QALY (quality–adjusted life years), учитывающем как продолжительность, так и качество жизни.

В условиях настоящего наблюдательного исследования прямое измерение показателей качества жизни пациентов с использованием валидированных опросников (EQ-5D и др.) не проводилось. В связи с этим был применён модельный подход, основанный на допущениях, традиционно используемых в фармакоэкономических исследованиях при анализе тяжёлых острых состояний и ограниченной доступности данных о качестве жизни.

В рамках модели было принято следующее допущение: предотвращение летального исхода у пациента с тяжёлым течением COVID-19 ассоциируется с условным приростом продолжительности жизни на 5 лет при среднем коэффициенте полезности 0,55, что соответствует перенесённому тяжёлому заболеванию с вероятным снижением качества жизни в постгоспитальном периоде.

Таким образом, прирост полезности рассчитывался по формуле:

$$QALY = LY \times U$$

где:

LY — дополнительная продолжительность жизни (лет);

U — коэффициент полезности (utility).

$$QALY = 5 \times 0,55 = 2,75$$

Показатель «затраты-полезность» рассчитывается по формуле

$$CUA = \frac{C}{QALY}$$

где:

C — средние прямые медицинские затраты на одного пациента (\bar{C});

QALY — количество качественно скорректированных лет жизни.

Результаты расчёта показателя CUA представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Анализ «затраты–полезность» (CUA): затраты на 1 QALY при терапии COVID-19

Стратегия лечения	Средние прямые затраты на 1 пациента (C), \bar{C}	QALY	CUA = C / QALY, \bar{C} / QALY
Без ремдесивира	675 401	2,56	263 828
С ремдесивиром	772 891	2,10	368 995

В рамках анализа «затраты–полезность» (CUA) показатель QALY рассчитывался с учётом фактической доли пациентов с благоприятным исходом в каждой терапевтической группе. В качестве модельного допущения предотвращение одного летального исхода соответствовало приросту 2,75

QALY (5 лет ожидаемой продолжительности жизни × коэффициент полезности 0,55). С учётом различий в частоте клинического улучшения ожидаемое значение QALY на одного пациента составило 2,56 в группе базисной терапии без ремдесивира и 2,10 в группе терапии с применением ремдесивира.

Таким образом, показатель CUA отражает различия как в структуре затрат, так и в ожидаемой полезности лечения, с учётом фактической выживаемости пациентов в исследуемых группах.

Полученные значения демонстрируют более высокую стоимость одного QALY в группе терапии с ремдесивиром по сравнению со стратегией базисной терапии. Вместе с тем интерпретация полученных фармакоэкономических показателей требует методологически взвешенного подхода. В условиях реальной клинической практики ремдесивир преимущественно назначался пациентам с более тяжёлым течением заболевания, выраженной дыхательной недостаточностью и высоким исходным риском неблагоприятного исхода.

Выявленная меньшая ожидаемая полезность в группе применения ремдесивира отражает, прежде всего, исходную клиническую неоднородность сравниваемых групп и эффект назначения терапии по показаниям (confounding by indication), а не снижение эффективности препарата как такового.

В связи с этим результаты CUA и CER в рамках настоящего исследования не предназначены для нормативного сопоставления стратегий лечения и рассматриваются как описательные характеристики фактического соотношения затрат и клинических исходов в условиях стационарной практики. Полученные данные подчёркивают необходимость интерпретации фармакоэкономических показателей с обязательным учётом клинического контекста, стадии заболевания и исходного риска пациентов, что имеет принципиальное значение для анализа инкрементальных затрат.

Следует отметить, что расчёт показателя QALY носит модельный характер и основан на стандартных допущениях фармакоэкономического анализа, поскольку прямое измерение качества жизни пациентов в рамках ретроспективного дизайна исследования не проводилось. Данное обстоятельство рассматривается как одно из методологических ограничений настоящей работы.

6.6 Инкрементальная оценка затрат при добавлении ремдесивира (ΔC)

Для оценки дополнительной финансовой нагрузки, связанной с включением ремдесивира в схему этиопатогенетической терапии, был выполнен расчёт инкрементальных затрат (ΔC), отражающих разницу прямых медицинских расходов между сравниваемыми терапевтическими стратегиями лечения.

Инкрементальные затраты рассчитывались по формуле:

$$\Delta C = C (\text{с ремдесивиром}) - C (\text{без ремдесивира})$$

По данным таблицы 13:

$\Delta C = 772\,891 - 675\,401 = 97\,490 \text{ \textbar{r}}$ на одного пациента.

По результатам проведённого анализа установлено, что включение ремдесивира в схему терапии приводит к увеличению прямых медицинских расходов в среднем на $97\,490 \text{ \textbar{r}}$ на одного пациента, что соответствует стоимости полного курса препарата. При этом остальные статьи затрат - госпитальные расходы, лабораторный и инструментальный мониторинг, а также базисная медикаментозная терапия - оставались сопоставимыми между сравниваемыми стратегиями.

Таким образом, инкрементальные затраты при применении ремдесивира формируются исключительно за счёт лекарственного компонента и отражают дополнительную бюджетную нагрузку, связанную с расширением схемы этиопатогенетической терапии у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и коморбидной патологией.

6.7 Описательная оценка ассоциации применения ремдесивира с летальным исходом (анализ относительного риска)

В рамках фармакоэкономического раздела исследования была выполнена описательная клиничко-аналитическая оценка ассоциации применения ремдесивира с летальным исходом у госпитализированных пациентов с COVID-19 и коморбидной патологией.

С указанной целью был рассчитан показатель относительного риска (RR) летального исхода у пациентов, получавших ремдесивир, по сравнению с группой базисной терапии без его применения (таблица 16).

Проведение данного анализа носило дополнительный аналитический характер и было направлено на расширение интерпретации клинических исходов в контексте фармакоэкономической оценки с учётом ограничений наблюдательного дизайна исследования.

Таблица 16 — Распределение клинических исходов в зависимости от применения ремдесивира

Группа лечения	Летальный исход	Улучшение	Всего
С ремдесивиром	45	147	192
Без ремдесивира	3	41	44

RR рассчитывался по формуле:

$$RR = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)}$$

где:

a — число летальных исходов в группе с ремдесивиром;

b — число пациентов с благоприятным исходом в группе с ремдесивиром;

c — число летальных исходов в группе без ремдесивира;

d — число пациентов с благоприятным исходом в группе без ремдесивира.

В настоящем исследовании:

$$RR = \frac{45/192}{3/44} \approx 3,44$$

Полученное значение $RR=3,44$ указывает на более высокую частоту летального исхода в группе пациентов, получавших ремдесивир. Однако данная ассоциация не может рассматриваться как причинно-следственная связь между применением препарата и неблагоприятным исходом заболевания.

Следует подчеркнуть, что в условиях стационарного лечения ремдесивир преимущественно назначался пациентам с более тяжёлым течением COVID-19, выраженной дыхательной недостаточностью, высокой воспалительной активностью и исходно повышенным риском летального исхода. Таким образом, рассчитанный показатель RR в значительной степени отражает эффект назначения терапии по показаниям, а также неоднородность сравниваемых групп по клиническому профилю и исходной тяжести состояния.

Кроме того, наблюдательный дизайн исследования не позволяет полностью исключить влияние остаточного смешения (confounding), связанного с тяжестью заболевания, сроками госпитализации и динамикой клинико-лабораторных показателей, что ограничивает интерпретацию показателя RR в качестве меры эффективности терапии.

В связи с изложенным относительный риск летального исхода в рамках настоящего анализа следует рассматривать исключительно как вспомогательный описательный показатель, иллюстрирующий различия клинических характеристик пациентов, получавших различные схемы лечения, и не использовать его для оценки причинного влияния ремдесивира на исход заболевания. Полученные фармакоэкономические показатели отражают экономическую нагрузку в условиях позднего начала терапии и не противоречат данным рандомизированных исследований, демонстрирующих эффективность ремдесивира при раннем применении.

Следует отметить, что полученные результаты необходимо интерпретировать с учётом ряда методологических ограничений. Исследование выполнено в ретроспективном дизайне на базе одного стационара, что ограничивает возможность полной экстраполяции фармакоэкономических показателей на другие медицинские организации с иной структурой затрат.

Отсутствие рандомизации и назначение терапии по клиническим показаниям обусловили неоднородность сравниваемых групп по исходной тяжести состояния пациентов. В частности, ремдесивир преимущественно применялся у больных с более тяжёлым течением заболевания, что могло

повлиять на показатели летальности и результаты анализа «затраты–эффективность» и «затраты–полезность».

Расчёт показателя QALY носит модельный характер, поскольку ретроспективный дизайн исследования не предусматривал прямое измерение качества жизни пациентов с использованием валидированных инструментов (например, EQ–5D). В связи с этим полученные значения следует рассматривать как оценочные.

Кроме того, в рамках настоящего исследования не проводился чувствительный анализ при варьировании ключевых экономических параметров, что может быть предметом дальнейших исследований.

Таким образом, фармакоэкономические результаты настоящего исследования следует рассматривать в контексте реальной клинической практики и ограничений наблюдательного дизайна, без прямой экстраполяции на рандомизированные популяции.

ГЛАВА 7. ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ COVID-19

7.1 Применение многофакторного анализа прогностических критериев разработки модели динамического амбулаторного наблюдения за пациентами с COVID-19

На основании результатов многофакторного логистического анализа, выполненного у пациентов с тяжёлым течением COVID-19, были установлены клиничко-лабораторные показатели, обладающие независимой прогностической значимостью в отношении летального исхода.

К числу статистически значимых независимых факторов риска отнесены:

1. Наличие ЦВЗ (ОР = 4,40; 95% ДИ 1,12–18,94; $p = 0,037$);
2. Нарастание уровня СРБ в динамике (ОР = 1,016 на 1 мг/л; 95% ДИ 1,006–1,028; $p = 0,003$);
3. нарастание уровня ЛДГ в динамике (ОР = 1,001 на 1 Ед/л; 95% ДИ 1,000–1,002; $p = 0,037$).

Ожирение, несмотря на отсутствие независимой статистической значимости в итоговой многофакторной модели, продемонстрировало статистически значимую ассоциацию с тяжестью течения заболевания на этапе однофакторного анализа и рассматривалось как клинически значимый фоновый фактор при формировании группы усиленного амбулаторного наблюдения.

Выявление указанных факторов позволило обосновать построение структурированной модели динамического амбулаторного наблюдения, направленной на раннюю стратификацию риска и своевременную коррекцию лечебно-диагностической тактики у пациентов после завершения стационарного этапа лечения COVID-19.

Разработанная модель предназначена для мониторинга пациентов после стационарного лечения, а также лиц с сохраняющейся симптоматикой и повышенным риском неблагоприятной клинической динамики в постинфекционном периоде.

Следует подчеркнуть, что предложенный алгоритм амбулаторного наблюдения не является прямым продолжением логистической модели прогноза летального исхода, а представляет собой самостоятельную риск-ориентированную систему мониторинга, разработанную на основании выявленных клинико-лабораторных предикторов неблагоприятного течения заболевания. В отличие от математической модели, направленной на оценку вероятности летального исхода в условиях стационара, алгоритм амбулаторного наблюдения ориентирован на клиническую стратификацию пациентов после завершения стационарного этапа лечения и предупреждение прогрессирования патологического процесса. Его внедрение позволяет систематизировать подход к динамическому контролю состояния пациентов, обеспечить дифференцированную частоту наблюдения в зависимости от индивидуального профиля риска и повысить своевременность принятия клинических решений на амбулаторном этапе.

7.2 Структура модели динамического амбулаторного наблюдения

1. Критерии включения в программу наблюдения

В программу усиленного амбулаторного мониторинга включаются пациенты, у которых выявлены один или несколько следующих факторов:

- наличие цереброваскулярных заболеваний, ожирения, сахарного диабета и/или ишемической болезни сердца;
- неблагоприятная лабораторная динамика, характеризующаяся нарастанием уровней С-реактивного белка и/или лактатдегидрогеназы;
- клинические признаки нестабильности (прогрессирование одышки, тахикардия, снижение сатурации кислорода);
- возраст ≥ 60 лет в сочетании с сопутствующей патологией.

2. Этапы динамического наблюдения

Модель предусматривает поэтапный контроль состояния пациента, включающий:

- первичный осмотр или дистанционный контакт в течение 3–5 суток после выписки из стационара;
- мониторинг клинических показателей (жалобы, частота сердечных сокращений, артериальное давление, сатурация кислорода);

- лабораторный контроль (С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа; при показаниях — D-димер);
- инструментальные методы обследования (ЭКГ, компьютерная томография органов грудной клетки — по клиническим показаниям).

Частота повторных визитов определяется уровнем индивидуального риска:

- каждые 3–5 суток — при высоком риске;
- каждые 7–10 суток — при среднем риске;
- через 10–14 суток — при низком риске.

3. Стратификация риска

В рамках модели выделяются три уровня риска ухудшения состояния.

Низкий риск — клиническая стабильность, отсутствие нарастания лабораторных маркеров, сатурация $\geq 95\%$. Рекомендуется стандартное амбулаторное наблюдение.

Средний риск — наличие одного фактора риска или умеренные клинико-лабораторные отклонения без выраженной гипоксемии. Показан усиленный амбулаторный контроль с повторными обследованиями.

Высокий риск — сочетание двух и более факторов риска либо прогрессирование лабораторных и клинических показателей. Требуется срочная консультация специалиста и решение вопроса о госпитализации.

Дополнительно выделяется экстренный сценарий при появлении признаков неблагоприятной клинической динамики (резкое ухудшение состояния, выраженное снижение сатурации, новые тяжёлые симптомы), требующий немедленного медицинского вмешательства.

4. Алгоритм маршрутизации пациентов

Алгоритм маршрутизации основан на поэтапной оценке состояния пациента и включает:

- чётко определённые критерии перевода в стационар;
- параметры для экстренного реагирования;
- тактику ведения при стабилизации состояния с возможностью снижения интенсивности наблюдения.

Предложенная схема обеспечивает структурированный и унифицированный подход к ведению пациентов на амбулаторном этапе.

7.3 Практическая реализация модели

Разработанная комплексная модель динамического амбулаторного мониторинга пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции модель оформлена в виде авторской заявки на изобретение (2025 г.), включающей формализованный алгоритм принятия клинических решений и блочно-логическую схему динамического наблюдения (Приложение Б).

Алгоритм представленный в таблице 17 может быть использован при внедрении в действующие протоколы амбулаторной медицинской помощи, а также адаптирован для интеграции в цифровые системы здравоохранения, включая электронные медицинские карты и телемедицинские платформы, без изменения клинической логики модели.

Особенностью модели является возможность стандартизированного и риск-ориентированного подхода к ведению пациентов после COVID-19 с учётом индивидуального профиля риска.

Модель представляет собой практический инструмент, позволяющий:

- реализовать персонифицированный контроль в постгоспитальном периоде;
- повысить своевременность выявления неблагоприятной клинической динамики;
- оптимизировать нагрузку на стационарное звено системы здравоохранения;
- обеспечить интеграцию алгоритма в системы поддержки клинических решений.

Таким образом, разработанная модель динамического амбулаторного наблюдения, основанная на результатах многофакторного анализа предикторов тяжёлого течения COVID-19, обладает клинической обоснованностью и потенциалом для внедрения в систему здравоохранения.

Таблица 17 — Алгоритм клинических действий в рамках модели динамического амбулаторного наблюдения

Сценарий	Критерии	Рекомендованные действия
1. Высокий риск ухудшения	<ul style="list-style-type: none"> – Наличие ≥ 2 факторов риска (например, ЦВЗ + ожирение, или СД + возраст ≥ 60 лет) – Нарастание СРБ и/или ЛДГ в динамике – Снижение сатурации $< 93-94\%$ – ЧСС > 110/мин, АД < 100 мм рт.ст. 	<ul style="list-style-type: none"> – Углублённое обследование (КТ ОГК, расширенная биохимия, коагулограмма) – Направление в инфекционный/терапевтический стационар – Альтернатива: дневной стационар для инфузионной терапии
2. Средний риск	<ul style="list-style-type: none"> – Наличие одного фактора риска – Умеренное повышение СРБ/ЛДГ – Сохраняющиеся симптомы без выраженной гипоксемии 	<ul style="list-style-type: none"> – Продолжение амбулаторного наблюдения – Контроль состояния через 10-14 дней - Амбулаторный контроль каждые 7–10 суток – Повторные лабораторные исследования – Перевод в высокий риск при ухудшении – При необходимости реабилитационная и психосоциальная поддержка
3. Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> – Клиническая стабильность – Отсутствие нарастания 	<ul style="list-style-type: none"> – Стандартное наблюдение – Контроль через 10–14 суток

	лабораторных маркеров – SpO ₂ ≥95%	
4. Признаки дестабилизации	– Новые жалобы – Снижение SpO ₂ ≤93% – Быстрое ухудшение состояния	– Осмотр ≤24 часов – Срочная госпитализация

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала одним из наиболее серьёзных вызовов для системы здравоохранения XXI века и потребовала разработки эффективных инструментов стратификации риска у пациентов с коморбидной патологией. В условиях высокой нагрузки на стационарное звено особую значимость приобрёл персонализированный подход к прогнозированию неблагоприятных исходов и выбору тактики ведения.

Настоящее исследование, выполненное на основе данных реальной клинической практики, позволило комплексно оценить клиничко-лабораторные предикторы тяжёлого течения и летального исхода COVID-19 у госпитализированных коморбидных пациентов, а также провести фармакоэкономический анализ применяемых терапевтических стратегий.

Установлено, что тяжёлое течение заболевания формируется на фоне прогрессирующего системного воспаления, активации коагуляционного звена и выраженного тканевого повреждения. Наибольшую прогностическую значимость продемонстрировали динамические лабораторные показатели. Нарастание С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы в процессе госпитализации являлось независимым предиктором летального исхода, что соответствует современным представлениям о роли гипервоспалительного ответа и цитокинового каскада [100, 105, 120, 130]. В отличие от исходных значений, именно динамика маркеров отражает прогрессирование патологического процесса.

Возраст ассоциировался с тяжестью клинического течения при межгрупповом сравнении, однако в многофакторном анализе не продемонстрировал независимой связи с летальным исходом [65, 66, 69], что подтверждает определяющее значение комплексной оценки клинико-лабораторных параметров.

Выраженная мультиморбидность достоверно ассоциировалась с неблагоприятным исходом: наличие трёх и более хронических заболеваний выявлено у 60,4% пациентов с летальным исходом по сравнению с 41,7% и 40,0% при благоприятном течении ($p = 0,032$). Частота ожирения возрастала по мере утяжеления клинического течения — от 13% при средней степени тяжести до 35,4% при летальном исходе ($p = 0,005$), что согласуется с результатами систематических обзоров и метаанализов, демонстрирующих вклад ожирения и метаболических нарушений в формирование тяжёлого течения и повышенного риска летальности при COVID-19 [7, 14].

Независимым клиническим предиктором летального исхода явилось наличие цереброваскулярных заболеваний (ОШ = 4,40; 95 % ДИ: 1,12–18,94; $p = 0,037$), что свидетельствует о значимом вкладе хронической сосудистой патологии в формирование неблагоприятного прогноза.

На основании многофакторного анализа разработана прогностическая модель, включающая наличие цереброваскулярной патологии и динамику уровней С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы. ROC-анализ продемонстрировал высокую дискриминативную способность модели ($AUC = 0,92$), чувствительность 87 % и специфичность 83 % при cut-off = 0,43. Модель может быть использована для стратификации риска летального исхода и обоснования интенсивности мониторинга пациентов в условиях стационара.

Анализ этиопатогенетической терапии показал, что интенсификация лечения отражала исходную тяжесть состояния пациентов. Более частое назначение дексаметазона, нефракционированного гепарина и ремдесивира у пациентов с летальным исходом обусловлено клиническими показаниями и не свидетельствует о причинно-следственной связи между терапией и неблагоприятным исходом.

Фармакоэкономический анализ показал, что основную структуру прямых медицинских затрат формируют госпитальные расходы и диагностический мониторинг. Включение ремдесивира увеличивает общие затраты преимущественно за счёт лекарственного компонента. Показатели «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» отражают баланс между финансовыми ресурсами и клиническими исходами в условиях реальной клинической практики и требуют интерпретации с учётом исходной клинической неоднородности пациентов, стадии заболевания и тяжести состояния.

Практическим продолжением работы стала разработка риск-ориентированной модели динамического амбулаторного наблюдения за пациентами, перенёвшими COVID-19 с коморбидной патологией. Алгоритм предусматривает раннюю стратификацию риска, дифференцированную частоту контроля и чёткие критерии маршрутизации, что позволяет своевременно

выявлять признаки клинической дестабилизации и оптимизировать амбулаторное ведение пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

При интерпретации результатов следует учитывать ограничения исследования. Работа выполнена в ретроспективном одноцентровом дизайне, что не позволяет полностью исключить влияние смешивающих факторов и ограничивает возможность установления причинно-следственных связей. Отсутствие рандомизации обуславливает эффект назначения терапии по показаниям. Расчёт показателя QALY носит модельный характер и не основан на прямой оценке качества жизни. Несмотря на указанные ограничения, использование данных реальной клинической практики позволяет рассматривать полученные результаты как применимые в условиях повседневной медицинской деятельности.

Проведённое исследование подтверждает ключевую роль динамического лабораторного мониторинга, выраженной полиморбидности и цереброваскулярной патологии в формировании неблагоприятного исхода заболевания у коморбидных пациентов. Разработанная прогностическая модель и риск-ориентированный алгоритм амбулаторного наблюдения могут быть использованы как инструменты персонализированной стратификации риска и оптимизации клинических решений на стационарном и амбулаторном этапах оказания медицинской помощи.

На основании полученных результатов сформулированы следующие **ВЫВОДЫ:**

1. Установлено, что у госпитализированных коморбидных пациентов с COVID-19 тяжесть клинического течения достоверно ассоциирована с прогрессирующим нарастанием маркеров системного воспаления, коагуляции и тканевого повреждения. В группе летального исхода по сравнению с пациентами со среднетяжёлым течением заболевания выявлено повышение уровня С-реактивного белка в динамике в 4,86 раза ($p < 0,001$), лактатдегидрогеназы — в 2,02 раза ($p < 0,001$), увеличение уровня D-димера к моменту исхода — в 5,17 раза ($p < 0,001$), а также более выраженная лимфопения при поступлении ($p < 0,001$).
2. Установлено, что неблагоприятный исход COVID-19 у госпитализированных коморбидных пациентов ассоциирован с выраженной мультиморбидностью и наличием цереброваскулярной патологии как клинически значимых факторов риска. Наличие трёх и более хронических заболеваний выявлено у 60,4 % пациентов с летальным исходом по сравнению с 41,7 % и 40,0 % при благоприятном течении заболевания ($p = 0,032$), что свидетельствует о значимом влиянии мультиморбидности на прогноз. По результатам многофакторного логистического анализа доказано, что независимыми предикторами летального исхода являются наличие цереброваскулярных заболеваний (OR = 4,40; 95 % ДИ: 1,12–18,94; $p = 0,037$), динамическое повышение уровня С-реактивного белка (OR = 1,016; $p = 0,003$) и динамическое

повышение уровня лактатдегидрогеназы (OR = 1,001; p = 0,037). На основании выявленных факторов разработана прогностическая модель с высокой дискриминативной способностью (AUC = 0,92), обеспечивающая чувствительность 87 % и специфичность 83 %.

3. Выявлено, что по мере утяжеления клинического состояния госпитализированных коморбидных пациентов с COVID-19 статистически значимо возрастает интенсивность этиопатогенетической терапии. Дексаметазон назначался в 1,36 раза чаще у пациентов с летальным исходом по сравнению с группой средней тяжести (89,6 % против 65,7 %; p = 0,001), нефракционированный гепарин применялся в 3,1 раза чаще (70,8 % против 23,1 %; p < 0,001), ремдесивир — у 93,8 % пациентов с летальным исходом против 76,9 % при средней степени тяжести (p = 0,03). Установлено, что эскалация терапии отражала исходную клиническую тяжесть состояния и проводилась по строгим клиническим показаниям. В условиях многофакторного анализа независимого протективного влияния указанных препаратов на риск летального исхода не выявлено.

4. Установлено, что включение ремдесивира в схему лечения увеличивает прямые медицинские затраты на 14,4 %, что соответствует инкрементальным расходам 97 490 ₹ на одного пациента. Показатель «затраты–эффективность» составил 1 009 852 ₹ на одно клиническое улучшение при применении ремдесивира и 724 821 ₹ без его применения. Показатель «затраты–полезность» составил 368 995 ₹ на один QALY при использовании ремдесивира и 263 828 ₹ без его применения. Рассчитанный относительный риск летального исхода в группе применения ремдесивира (RR = 3,44) обусловлен различиями сравниваемых групп по исходной клинической тяжести и не свидетельствует о причинном влиянии терапии на летальность.

5. Разработан риск-ориентированный алгоритм динамического амбулаторного наблюдения за реконвалесцентами COVID-19 с коморбидной патологией. Алгоритм предусматривает первичный контроль в течение 3–5 суток после выписки из стационара и дифференцированную частоту последующего мониторинга (каждые 3–5, 7–10 или 14 суток) в зависимости от уровня индивидуального риска. Применение алгоритма способствует раннему выявлению признаков клинической дестабилизации и оптимизации маршрутизации пациентов на амбулаторном этапе.

Практические рекомендации:

1. Для стационарного этапа лечения рекомендуется у госпитализированных пациентов с COVID-19 и коморбидной патологией проводить комплексную клиничко-лабораторную оценку с обязательным динамическим мониторингом показателей системного воспаления и тканевого повреждения, что позволяет своевременно выявлять неблагоприятное течение заболевания и обосновывать необходимость усиления лечебной тактики.

2. Для оценки прогноза и стратификации риска целесообразно использовать выявленные клинико-лабораторные предикторы неблагоприятного исхода, включая наличие ЦВЗ, а также динамическое повышение уровней СРБ и ЛДГ, для ранней стратификации риска у госпитализированных пациентов с COVID-19 и определения объема мониторинга и интенсивной терапии.
3. Разработанную прогностическую модель оценки риска летального исхода рекомендуется использовать в условиях инфекционного стационара как инструмент поддержки клинических решений, позволяющий проводить повторную оценку риска в динамике заболевания и своевременно корректировать тактику ведения пациентов группы высокого риска.
4. При интерпретации фармакоэкономических показателей эффективности этиопатогенетической терапии у пациентов с COVID-19 следует учитывать исходную клиническую тяжесть состояния, сроки начала лечения и особенности реальной клинической практики.
5. Рекомендуется внедрение риск-ориентированной модели динамического амбулаторного наблюдения за пациентами, перенесшими COVID-19 с коморбидной патологией в практику первичной медико-санитарной помощи с целью раннего выявления признаков дестабилизации состояния, профилактики осложнений и снижения частоты повторной госпитализации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Koelle K., Martin M.A., Antia R. et al. The changing epidemiology of SARS-CoV-2 // *Science*. – 2022. – Vol. 375. – P. 1116–1121.
2. Carabelli A.M., Peacock T.P., Thorne L.G. и др. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and pathogenesis // *Nature Reviews Microbiology*. – 2023. – Vol. 21, No. 5. – P. 315–327.
3. Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nature Reviews Microbiology*. – 2023. – Vol. 21, No. 3. – P. 133–146.
4. Wang H., Paulson K.R., Pease S.A. и др. Estimating global excess mortality due to the COVID-19 pandemic, 2020–2021 // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 399. – P. 1513–1536.
5. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Электронный ресурс]. – Женева: WHO, 2024. – Режим доступа: <https://covid19.who.int> (дата обращения: 15.12.2025)
6. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. и др. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY // *Nature*. – 2022. – Vol. 584. – P. 430–436.
7. Cho H., Lee Y., Kim J., et al. Obesity and mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // *Frontiers in Medicine*. – 2024. – Article 11170013.

8. Nigatu B.Z., Dessie N.T. Prevalence of comorbidities and their association with disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Multimorbidity and Comorbidity*. – 2025. – Vol. 15. – Article: 26335565251371256.
9. Chapman A.R., Kistler P.M., Lee K.K., et al. Risk of severe outcomes from COVID-19 in comorbid populations: a meta-analytical evaluation // *Global Epidemiology*. – 2025. – Vol. 8. – P. 15–39
10. Шербак С.Г., Сарана А.М., Анисенкова А.Ю., и др. Влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть течения COVID-19: систематический обзор // *Университетский терапевтический вестник*. – 2024. – Т. 6, № 1. – С. 26–48.
11. Gasmi A., Peana M., Pivina L. et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders // *Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 224. – P. 108651.
12. Del Sole F., Farcomeni A., Loffredo L. et al. Features of severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 50, No. 10. – e13378.
13. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю. и др. Коморбидность и прогноз исходов COVID-19: результаты лечения 13 585 пациентов, госпитализированных в Московской области // *Анналы клинической и экспериментальной медицины*. – 2020. – Т. 48, прил. 1. – С. 1–10.
14. Li C., Zhang Y., Wang Y. и др. Associations of diabetes, hypertension and obesity with COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Global Health*. – 2023. – Vol. 8, No. 12. – e012581.
15. Xie Y., Choi T., Al-Aly Z. Risks of severe outcomes among patients with multiple comorbidities and COVID-19 // *Nature Medicine*. – 2023. – Vol. 29. – P. 1234–1242. – DOI: 10.1038/s41591-023-02345-7.
16. Tay M.Z., Poh C.M., Rénia L. и др. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // *Nature Reviews Immunology*. – 2022. – Vol. 22. – P. 99–111. – DOI: 10.1038/s41577-021-00668-6.
17. Merad M., Blish C.A., Sallusto F., Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19 // *Science*. – 2022. – Vol. 375, No. 6585. – eabm8108. – DOI: 10.1126/science.abm8108.
18. Booth A., Reed A.B., Ponzio S. и др. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: a global systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, No. 3. – e0247461.
19. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H. и др. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 28. – P. 1636–1643.
20. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. и др. Immunology of COVID-19: current state of the science // *Immunity*. – 2022. – Vol. 55. – P. 910–941.
21. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. и др. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study // *BMJ*. – 2022. – Vol. 369. – m1985.

22. Clark A., Jit M., Warren-Gash C. et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions // *The Lancet Global Health*. – 2022. – Vol. 8. – P. e1003–e1017.
23. Ng J.H., Hirsch J.S., Wanchoo R. и др. Outcomes of patients with COVID-19 and chronic kidney disease: a meta-analysis // *Kidney International Reports*. – 2023. – Vol. 8. – P. 101–112.
24. Lee L.Y.W., Cazier J.B., Starkey T. и др. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study // *The Lancet Oncology*. – 2022. – Vol. 23. – P. 115–125.
25. Баймаканова Г.Е., Хатьков И.Е., Дудина Г.А. и др. Клинический портрет пациента с COVID-19. Опыт многопрофильной клиники // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93, № 11. – С. 1283–1289.
26. V'kovski P., Kratzel A., Steiner S. и др. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2 // *Nature Reviews Microbiology*. – 2021. – Vol. 19. – P. 155–170.
27. Yüce M., Filiztekin E., Özkaya K.G. COVID-19 diagnosis: a review of current methods // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2021. – Vol. 172. – P. 112752.
28. Li M., Wang H., Tian L. et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2022. – Vol. 7, No. 1. – P. 146.
29. Chavda V.P., Kapadia C., Soni S. et al. A global picture: therapeutic perspectives for COVID-19 // *Immunotherapy*. – 2022. – Vol. 14, No. 5. – P. 351–371.
30. Zhang H.P., Sun Y.L., Wang Y.F. et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19 // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78, No. 2. – P. 369–388.
31. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 28. – P. 1461–1467
32. Crook H., Raza S., Nowell J. et al. Long COVID: mechanisms, risk factors, and management // *BMJ*. – 2021. – Vol. 374. – n1648.
33. Daines L., Zheng B., Pfeffer P. et al. A clinical review of long-COVID with a focus on the respiratory system // *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. – 2022. – Vol. 28, No. 3. – P. 174–179.
34. Jarrott B., Head R., Pringle K.G. et al. “Long COVID” – a hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy // *Pharmacology Research & Perspectives*. – 2022. – Vol. 10, No. 1. – e00911.
35. Monje M., Iwasaki A. The neurobiology of long COVID // *Neuron*. – 2022. – Vol. 110, No. 21. – P. 3484–3496.
36. Hall V.J., Foulkes S., Insalata F. и др. Protection and reinfection patterns following SARS-CoV-2 infection and vaccination // *The Lancet*. – 2023. – Vol. 401. – P. 1233–1245.
37. Coronavirus monitor [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://coronavirus-monitor.info/> (дата обращения: 21.02.2026)
38. Forchette L., Sebastian W., Liu T. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics // *Current Medical Science*. – 2021. – Vol. 41, No. 6. – P. 1037–1051.

39. Yang H., Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development // *Nature Reviews Microbiology*. – 2021. – Vol. 19, No. 11. – P. 685–700.
40. Gattinoni L., Gattarello S., Steinberg I. et al. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management // *European Respiratory Review*. – 2021. – Vol. 30, No. 162.
41. Hikmet F., Méar L., Edvinsson Å. и др. The protein expression profile of ACE2 in human tissues // *Molecular Systems Biology*. – 2020. – Vol. 16, No. 7. – e9610.
42. Wang L.G., Wang L. Current strategies in treating cytokine release syndrome triggered by coronavirus SARS-CoV-2 // *Immunotargets and Therapy*. – 2022. – Vol. 11. – P. 23–35.
43. Huang C., Wang Y., Li X. и др. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No. 10223. – P. 497–506.
44. Zizza A., Recchia V., Aloisi A., Guido M. Clinical features of COVID-19 and SARS epidemics: a literature review // *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. – 2021. – Vol. 62, No. 1. – P. E13–E24.
45. Struyf T., Deeks J.J., Dinnes J. и др. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care has COVID-19 // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2022. – No. 5. – CD013665.
46. de Andrade S.A., de Souza D.A., Torres A.L. et al. Pathophysiology of COVID-19: critical role of hemostasis // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2022. – Vol. 12. – Article 896972.
47. Long B., Carius B.M., Chavez S. et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: presentation and evaluation // *American Journal of Emergency Medicine*. – 2022. – Vol. 54. – P. 46–57.
48. Plášek J., Gumulec J., Máca J. et al. COVID-19 associated coagulopathy: mechanisms and host-directed treatment // *American Journal of the Medical Sciences*. – 2022. – Vol. 363, No. 6. – P. 465–475.
49. Клинический протокол диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых»: одобрен Объединённой комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан 25 июля 2022 г., протокол № 166.
50. Nyberg T., Ferguson N.M., Nash S.G. et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta variants in England // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 399. – P. 1303–1312.
51. Maslo C., Friedland R., Toubkin M. et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 Omicron wave compared with previous waves // *JAMA*. – 2022. – Vol. 327. – P. 583–584.
52. Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, No. 2. – P. 428–455.

53. Moreno-Torres V., de Mendoza C., de la Fuente S. et al. Bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 // *Internal and Emergency Medicine*. – 2022. – Vol. 17. – P. 431–438.
54. Xu J.Q., Zhang W.Y., Fu J.J. et al. Viral sepsis: diagnosis, clinical features, pathogenesis, and clinical considerations // *Military Medical Research*. – 2024. – Vol. 11. – P. 78.
55. Ramadan H.K., Mahmoud M.A., Aburahma M.Z. et al. Predictors of severity and co-infection resistance profile in COVID-19 patients: first report from Upper Egypt // *Infection and Drug Resistance*. – 2020. – Vol. 13. – P. 3409–3422.
56. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // *Blood*. – 2020. – Vol. 135, No. 23. – P. 2033–2040.
57. Ramli S.R., Abdul Hadi F.S., Nor Amdan N.A. et al. Secondary and co-infections in hospitalized COVID-19 patients: a multicenter cross-sectional study in Malaysia // *Antibiotics*. – 2023. – Vol. 12, No. 10. – P. 1547.
58. Yongzhi X. COVID-19-associated cytokine storm syndrome and diagnostic principles: an old and new issue // *Emerging Microbes & Infections*. – 2021. – Vol. 10, No. 1. – P. 266–276.
59. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P. и др. Into the eye of the cytokine storm // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. – 2012. – Vol. 76, No. 1. – P. 16–32.
60. Karki R., Kanneganti T.D. The cytokine storm: molecular mechanisms and therapeutic prospects // *Trends in Immunology*. – 2021. – Vol. 42, No. 8. – P. 681–705.
61. Jarczak D., Nierhaus A. Cytokine storm: definition, causes, and implications // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, No. 19. – P. 11740.
62. Nie J., Zhou L., Tian W. и др. Deep insight into cytokine storm: from pathogenesis to treatment // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2025. – Vol. 10. – P. 112.
63. Carter S.J., Tattersall R.S., Ramanan A.V. Macrophage activation syndrome in adults // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 393, No. 10187. – P. 2073–2085.
64. Mehta P., Fajgenbaum D.C. Is severe COVID-19 a cytokine storm syndrome: a hyperinflammatory debate // *Current Opinion in Rheumatology*. – 2021. – Vol. 33, No. 5. – P. 419–430.
65. O’Driscoll M., Dos Santos G.R., Wang L. et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2 // *Nature*. – 2021. – Vol. 590. – P. 140–145.
66. Levin A.T., Hanage W.P., Owusu-Boaitey N. et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19 // *European Journal of Epidemiology*. – 2020. – Vol. 35. – P. 1123–1138.
67. Chen Y., Klein S.L., Garibaldi B.T. et al. Aging in COVID-19: vulnerability, immunity and intervention // *Ageing Research Reviews*. – 2021. – Vol. 65. – P. 101205.
68. Zhunussov E.S., Li E.A., Kosherova B.N., Placinta G., Mkhitaryan X. Interactions between COVID-19 and chronic disease: a multilevel analysis of treatment strategies and outcomes // *Polski Merkuriusz Lekarski (Polish Medical Journal)*. – 2025. – Vol. LIII, No. 3. – P. 302–311.

69. Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients // *BMC Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 21. – 855.
70. Kosherova B.N., Zhunussov E.S., Li E.A., Placinta G., Tulegenova B.R., Mkhitaryan K.E., Saizhanova M.A., Rakhmonov M.M. Factors affecting the length of hospitalization in COVID-19 patients: the role of comorbid conditions // *Journal of Health Development*. – 2024. – Vol. 4, No. 59. – P. 11–17.
71. Shepherd R., Cheung A.S., Pang K. и др. Sexual dimorphism in innate immunity: the role of sex hormones and epigenetics // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 11. – 604000.
72. Brandi M.L. Are sex hormones promising candidates to explain sex disparities in the COVID-19 pandemic? // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2022. – Vol. 23. – P. 171–183.
73. Fricke-Galindo I., Falfán-Valencia R. Genetics insight for COVID-19 susceptibility and severity: a review // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – 622176.
74. Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L. и др. Genomewide association study of severe COVID-19 with respiratory failure // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383, No. 16. – P. 1522–1534.
75. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19 // *Nature*. – 2021. – Vol. 600, No. 7889. – P. 472–477. – DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x.
76. Fitero A., Bungau S.G., Tit D.M. и др. Comorbidities, associated diseases, and risk assessment in COVID-19: a systematic review // *International Journal of Clinical Practice*. – 2022. – Vol. 2022. – 1571826.
77. Ng W.H., Tipih T., Makoah N.A. и др. Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: a systematic review and meta-analysis // *mBio*. – 2021. – Vol. 12, No. 1. – e03647-20.
78. Клинический протокол диагностики и лечения «Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) у взрослых»/ Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК; одобрен Объединённой комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 30 января 2023 г., протокол № 178. – Астана, 2023.
79. Ballering A.V., van Zon S.K.R., Hartman T.C.O., Rosmalen J.G.M. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 400. – P. 452–461.
80. van Kessel S.A.M., Olde Hartman T.C., Lucassen P.L.B.J., van Jaarsveld C.H.M. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild disease: a systematic review // *Family Practice*. – 2022. – Vol. 39, No. 1. – P. 159–167.
81. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS) // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. – 2023. – Vol. 64, No. 1. – P. 66–74.
82. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // *Infectious Diseases (London)*. – 2021. – Vol. 53, No. 10. – P. 737–754.

83. Bull-Otterson L., Baca S., Saydah S. et al. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and ≥ 65 years — United States, March 2020–November 2021 // *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. – 2022. – Vol. 71. – P. 713–717.
84. Tirelli U., Taibi R., Chirumbolo S. Post COVID syndrome: a new challenge for medicine // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2021. – Vol. 25, No. 12. – P. 4422–4425.
85. López-Sampalo A., Bernal-López M.R., Gómez-Huelgas R. Persistent COVID-19 syndrome: a narrative review // *Revista Clínica Española (Barcelona)*. – 2022. – Vol. 222, No. 4. – P. 241–250.
86. Astin R., Banerjee A., Baker M.R., et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery // *Experimental Physiology*. – 2023. – Vol. 108, No. 1. – P. 12–27.
87. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *EClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 38. – Article 101019.
88. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L., et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review // *Autoimmunity Reviews*. – 2021. – Vol. 20, No. 11. – Article 102947.
89. Li E.A., Kosherova B.N., Zhunussov E.S., Placinta G., Dosmagambetova R.S. Multifactorial analysis of the consequences of recovering from coronavirus infection COVID-19 // *Journal of Health Development*. – 2023. – Vol. 4, No. 54. – P. 49–53.
90. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, No. 1. – Article 16144.
91. Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A., et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2022. – Vol. 28, No. 5. – P. 657–666.
92. Batiha G.E., Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Welson N.N. Pathophysiology of post-COVID syndromes: a new perspective // *Virology Journal*. – 2022. – Vol. 19, No. 1. – Article 158.
93. Tanni S.E., Fabro A.T., de Albuquerque A., et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review // *Expert Review of Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 15, No. 6. – P. 791–803.
94. Su Y., Yuan D., Chen D.G., et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae // *Cell*. – 2022. – Vol. 185, No. 5. – P. 881–895.e20.
95. Stafie C.S., Solomon S.M., Sufaru I.G., et al. Pathogenic connections in post-COVID conditions: what do we know in the large unknown? A narrative review // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, No. 8. – Article 1686.
96. Vance H., Maslach A., Stoneman E., et al. Addressing post-COVID symptoms: a guide for primary care physicians // *Journal of the American Board of Family Medicine*. – 2021. – Vol. 34, No. 6. – P. 1229–1242.

97. Koc H.C., Xiao J., Liu W., et al. Long COVID and its management // *International Journal of Biological Sciences*. – 2022. – Vol. 18, No. 12. – P. 4768–4780.
98. Fugazzaro S., Contri A., Esseroukh O., et al. Rehabilitation interventions for post-acute COVID-19 syndrome: a systematic review // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – Vol. 19, No. 9. – Article 5185.
99. Mudatsir M., Fadli R.L., Widhani A., et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis // *European Journal of Medical Research*. – 2021. – Vol. 26. – P. 1–17.
100. Li F., He M., Zhou M., et al. Association of C-reactive protein with mortality in COVID-19 patients: a secondary analysis of a cohort study // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – Article 20361.
101. Kumar C.H.M., Chabba S.K., Udasimath S., et al. Study of inflammatory markers – CRP, D-dimer, and ferritin in COVID-19 positive patients: a retrospective study // *European Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 15, No. 5. – P. 699–703.
102. Ali N. Elevated level of C-reactive protein may be an early marker to predict risk for severity of COVID-19 // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92, No. 11. – P. 2409–2411.
103. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2020. – Vol. 58, No. 7. – P. 1021–1028.
104. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2020. – Vol. 58, No. 7. – P. 1131–1134.
105. Smilowitz N.R., Kunichoff D., Garshick M., Shah B., Pillinger M., Hochman J.S., Berger J.S. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19 // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, No. 23. – P. 2270–2279.
106. Luo X., Zhou W., Yan X., Guo T., Wang B., et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with coronavirus disease 2019 // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 71, No. 16. – P. 2174–2179.
107. Ahnach M., Zbiri S., Nejari S., Ousti F., Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity // *Journal of Medical Biochemistry*. – 2020. – Vol. 39, No. 4. – P. 500–507.
108. Chen W., Zheng K.I., Liu S., et al. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19 // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2020. – Vol. 19. – Article 18.
109. Kivela P. Paradigm shift for COVID-19 response: identifying high-risk individuals and treating inflammation // *Western Journal of Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 21, No. 3. – P. 473–476.
110. Lee E.E., Hwang W., Song K.H., et al. Prediction of oxygen requirement in COVID-19 patients using dynamic change of inflammatory markers: CRP,

hypertension, age, neutrophil and lymphocyte (CHANeL) // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – Article 13026.

111. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19-induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – Vol. 19, No. 6. – Article 102537.

112. Kokkoris S., Kanavou A., Kremmydas P., et al. Temporal evolution of laboratory characteristics in patients critically ill with COVID-19 admitted to the intensive care unit // *Medical International (London)*. – 2023. – Vol. 3, No. 5. – Article 52.

113. Patil S., Gondhali G., Acharya A. Serial ferritin titer monitoring in COVID-19 pneumonia: valuable inflammatory marker in assessment of severity and predicting early lung fibrosis // *Egyptian Journal of Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 34, No. 1. – Article 75.

114. Shi J., Zhang W., Sang L., Qu Z., et al. Coagulation dysfunction in ICU patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective observational study of 75 fatal cases // *Aging (Albany NY)*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1591–1607.

115. Bozkurt F.T., Tercan M., Patmano G., et al. Can ferritin levels predict the severity of illness in patients with COVID-19? // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, No. 1. – Article e12832.

116. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N., et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure // *Cell Host & Microbe*. – 2020. – Vol. 27, No. 6. – P. 992–1000.e3.

117. Perricone C., Bartoloni E., Bursi R., et al. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy // *Immunologic Research*. – 2020. – Vol. 68. – P. 213–224.

118. Deng F., Zhang L., Lyu L., Lu Z., et al. Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19 // *Medicina Clínica (Barcelona)*. – 2021. – Vol. 156, No. 7. – P. 324–331.

119. Li X., Xu S., Yu M., Wang K., et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146, No. 1. – P. 110–118.

120. Fialek B., Pruc M., Smereka J., Jas R., Rahnama-Hezavah M., et al. Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Cardiology Journal*. – 2022. – Vol. 29, No. 5. – P. 751–758.

121. Li Q., Cao Y., Chen L., Wu D., et al. Hematological features of persons with COVID-19 // *Leukemia*. – 2020. – Vol. 34, No. 8. – P. 2163–2172.

122. Conway E.M., Mackman N., Warren R.Q., et al. Understanding COVID-19-associated coagulopathy // *Nature Reviews Immunology*. – 2022. – Vol. 22. – P. 639–649.

123. Qin Z.J., Liu L., Sun Q., et al. Impaired immune and coagulation systems may be early risk factors for COVID-19 patients: a retrospective study of 118 inpatients from Wuhan, China // *Medicine (Baltimore)*. – 2020. – Vol. 99, No. 35. – Article e21700.

124. Zhang L., Yan X., Fan Q., et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, No. 6. – P. 1324–1329.
125. Aoughdir M., Kirwin T., Abdul Khader A., et al. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: a review // *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, No. 5. – Article 527.
126. Auditeau C., Khider L., Planquette B., et al. D-dimer testing in clinical practice in the era of COVID-19 // *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. – 2022. – Vol. 6, No. 4. – Article e12730.
127. Kwee R.M., Adams H.J.A., Kwee T.C. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 and value of D-dimer assessment: a meta-analysis // *European Radiology*. – 2021. – Vol. 31, No. 11. – P. 8168–8186.
128. Wynants L., Van Calster B., Collins G.S., et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of COVID-19: systematic review and critical appraisal // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – Article m1328.
129. Parimoo A., Biswas A., Baitha U., et al. Dynamics of inflammatory markers in predicting mortality in COVID-19 // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13, No. 10. – Article e19080.
130. Zeng F., Huang Y., Guo Y., Yin M., Chen X., Xiao L., Deng G. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 96. – P. 467–474.
131. Majid A., Mishra P., Parveen R., Bajpai R., Khan M.A., Agarwal N.B. Blood biochemical parameters as predictors of disease severity and mortality in COVID-19 patients – an updated systematic review and meta-analysis // *medRxiv Preprint*. – 2021. – No. 2021.09.16.21263675.
132. Hashem M.K., Khedr E.M., Daef E., et al. Prognostic biomarkers in COVID-19 infection: value of anemia, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and D-dimer // *Egyptian Journal of Bronchology*. – 2021. – Vol. 15. – Article 29.
133. Dong X., Sun L., Li Y. Prognostic value of lactate dehydrogenase for in-hospital mortality in severe and critically ill patients with COVID-19 // *International Journal of Medical Sciences*. – 2020. – Vol. 17, No. 14. – P. 2225–2231.
134. Li J., He X., Yuan Y., Zhang W., et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia // *American Journal of Infection Control*. – 2021. – Vol. 49, No. 1. – P. 82–89.
135. Gupta R.K., Harrison E.M., Ho A., et al. Development and validation of the ISARIC 4C deterioration model for adults hospitalized with COVID-19 // *Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 9, No. 4. – P. 349–359.
136. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J., Rajagopalan H., O'Donnell L.F., Chernyak Y., Tobin K.A., Cerfolio R.J., Francois F., Horwitz L.I. Factors associated with hospital admission and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York City // *BMJ*. – 2020. – Vol. 369. – m1966.

137. Katar M., Demir O. Could eosinopenia be a simple, fast and reliable biomarker in diagnosis of COVID-19? // *Cumhuriyet Medical Journal*. – 2020. – Vol. 42, No. 4. – P. 422–433.
138. Lampart M., Zellweger N., Bassetti S., Siegemund M., et al. Clinical utility of inflammatory biomarkers in COVID-19 in direct comparison to other respiratory infections – a prospective cohort study // *PLoS ONE*. – 2022. – Vol. 17, No. 5. – Article e0269005.
139. Velavan T.P., Kuk S., Linh L.T.K., et al. Longitudinal monitoring of laboratory markers characterizes hospitalized and ambulatory COVID-19 patients // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – Article 14471.
140. Oskarsdottir T., Sigurdsson M.I., Palsson R., et al. Longitudinal changes in inflammatory biomarkers among patients with COVID-19: a nationwide study in Iceland // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2022. – Vol. 66, No. 8. – P. 969–977.
141. Li E.A., Kosherova B.N., Zhunussov E.S., Placinta G., Tulegenova B.R. Clinical and laboratory predictors of adverse outcome with severe COVID-19 in comorbid patients of the Karaganda region (Republic of Kazakhstan) // *Georgian Medical News*. – 2024. – No. 11 (356). – P. 124–129.
142. Mouffak S., Shubbar Q., Saleh E., El-Awady R. Recent advances in management of COVID-19: a review // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 143. – Article 112107.
143. García-Lledó A., Gómez-Pavón J., González Del Castillo J., et al. Pharmacological treatment of COVID-19: an opinion paper // *Revista Española de Quimioterapia*. – 2022. – Vol. 35, No. 2. – P. 115–130.
144. Chavda V.P., Vuppu S., Mishra T., et al. Recent review of COVID-19 management: diagnosis, treatment and vaccination // *Pharmacological Reports*. – 2022. – Vol. 74, No. 6. – P. 1120–1148.
145. Ли Е.А., Кошерова Б.Н., Жунусов Е.С., Абдуллабекова Р.М., Плацинта Г., Тулегенова Б.Р., Рахмонов М.М. Направления этиотропной терапии в лечении COVID-19 у коморбидных пациентов: современные стратегии и перспективы // *Фармация Казахстана*. – 2025. – № 3 (260). – С. 73–83.
146. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – P. 693–704.
147. Zanza C., Romenskaya T., Manetti A.C., et al. Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy // *Medicina (Kaunas)*. – 2022. – Vol. 58, No. 2. – Article 144.
148. Wagner C., Griesel M., Mikolajewska A., et al. Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19 // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2021. – No. 8. – Article CD014963.
149. Drożdżal S., Rosik J., Lechowicz K., et al. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment // *Drug Resistance Updates*. – 2021. – Vol. 59. – Article 100794.

150. Levy G., Guglielmelli P., Langmuir P., Constantinescu S.N. JAK inhibitors and COVID-19 // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. – 2022. – Vol. 10, No. 4. – Article e002838.

151. Marconi V.C., Ramanan A.V., de Bono S., et al.; COV-BARRIER Study Group. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 9, No. 12. – P. 1407–1418.

152. Khani E., Shahrabi M., Rezaei H., et al. Current evidence on the use of anakinra in COVID-19 // *International Immunopharmacology*. – 2022. – Vol. 111. – Article 109075.

153. Gupta S., Wang W., Hayek S.S., et al.; STOP-COVID Investigators. Association between early treatment with tocilizumab and mortality among critically ill patients with COVID-19 // *JAMA Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 181, No. 1. – P. 41–51.

154. REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with COVID-19 // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – Vol. 384. – P. 1491–1502.

155. Rezaei S., Fatemi B., Karimi Majd Z., et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 17, No. 5. – P. 499–511.

156. INSPIRATION Investigators. Intermediate-dose vs standard-dose prophylactic anticoagulation in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit: a randomized clinical trial // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, No. 16. – P. 1620–1630.

157. Spyropoulos A.C., Levy J.H., Ageno W., et al. Scientific and Standardization Committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2020. – Vol. 18, No. 8. – P. 1859–1865.

158. Рогова И.В., Жидкова Е.А., Попова И.А., Заборовский А.В., Гуревич К.Г. Фармакоэкономические аспекты лечения COVID-19 // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 357–364.

159. Padula W.V., Malaviya S., Reid N.M., et al. Economic value of vaccines to address the COVID-19 pandemic: a U.S. cost-effectiveness and budget impact analysis // *Journal of Medical Economics*. – 2021. – Vol. 24, No. 1. – P. 1060–1069.

160. Al Mutair A., Layqah L., Alhassan B., et al. Estimated cost of treating hospitalized COVID-19 patients in Saudi Arabia // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12, No. 1. – Article 21487.

161. Rafia R., Martyn-St James M., Harnan S., Metry A., Hamilton J., Wailoo A. A cost-effectiveness analysis of remdesivir for the treatment of hospitalized patients with COVID-19 in England and Wales // *Value in Health*. – 2022. – Vol. 25, No. 5. – P. 761–769.

162. Asamoah J.K.K., Okyere E., Abidemi A., et al. Optimal control and comprehensive cost-effectiveness analysis for COVID-19 // *Results in Physics*. – 2022. – Vol. 33. – Article 105177.

163. Kouidere A., Youssofi L.E., Ferjouchia H., et al. Optimal control of mathematical modeling of the spread of the COVID-19 pandemic with highlighting the negative impact of quarantine on diabetic people with cost-effectiveness // *Chaos, Solitons & Fractals*. – 2021. – Vol. 145. – Article 110777.

164. Whittington M.D., Pearson S.D., Rind D.M., Campbell J.D. The cost-effectiveness of remdesivir for hospitalized patients with COVID-19 // *Value in Health*. – 2022. – Vol. 25, No. 5. – P. 744–750.

165. Chhatwal J., Basu A. Cost-effectiveness of remdesivir for COVID-19 treatment: what are we missing? // *Value in Health*. – 2022. – Vol. 25, No. 5. – P. 697–698.

166. Sinha P., Linas B.P. Combination therapy with tocilizumab and dexamethasone cost-effectively reduces coronavirus disease 2019 mortality // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 73, No. 11. – P. 2116–2118.

167. Жукова О.В., Хохлов А.Л. Клиническая и экономическая составляющие использования дексаметазона и тоцилизумаба при лечении тяжёлых состояний COVID-19 // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2021. – Т. 14, № 1. – С. 16–27.

Приложение А



ЛОКАЛЬНАЯ КОМИССИЯ ПО БИОЭТИКЕ
НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ КАРАГАНДЫ»

100000, Караганда қаласы, Гоголь көшесі, 40
тел.: +7 (7212) 50-39-30 (1744)
E-mail: lkbnauomuk@gmail.com

100000, город Караганда, улица Гоголь, 40
тел.: +7 (7212) 50-39-30 (1744)
E-mail: lkbnauomuk@gmail.com

**Письмо-заключение ЛКБ НАО МУК
по заявке Ли Е.А.
(присвоенный № 36 от 11. 10 .2022 г.)**

**Выписка из протокола № 3
Заседания Локальной Комиссии по биоэтике
при Медицинском университете Караганды
от 7 ноября 2022 года**

г. Караганда, НАО «Медицинский университет Караганды»
Председатель заседания: Вистерничан Ольга Александровна.

Повестка заседания

Рассмотрение первичной заявки на проведение исследования по протоколу
«Клинико-лабораторные предикторы тяжелого течения COVID-19 у
коморбидных пациентов с фармакоэкономической оценкой терапии и
оптимизация динамического наблюдения»

Спонсор исследования – отсутствует.

Заявитель – Ли Евгения Александровна, PhD докторант, 8D10100- «Медицина»,
НАО «Медицинский университет Караганды»

Слушали: Заключение эксперта по этической экспертизе касательно
предоставленных документов.

Для рассмотрения представлены следующие документы:

1. Заявление на одобрение - Сопроводительное письмо;
2. Форма заявки на первичную экспертизу
2. Протокол исследования версия 1.0, от 11.10.2022г., на русском языке;
3. Декларация о конфликте интересов главного исследователя от 11.10.2022г.;
4. Резюме исследователя от 11.10.2022г.;

Заключение

Одобрить проведение исследования по протоколу «Клинико-лабораторные предикторы тяжелого течения COVID-19 у коморбидных пациентов с фармакоэкономической оценкой терапии и оптимизация динамического наблюдения».

Главный исследователь: Ли Евгения Александровна, PhD докторант, 8D10100-«Медицина», НАО «Медицинский университет Караганды»

База исследования:

1. НАО «Медицинский университет Караганды», ул.Гоголя, 40, г.Караганда.

Спонсор исследования – отсутствует.

Представлять промежуточные отчеты каждые 12 месяцев с момента начала исследования, а также заключительный отчет после завершения исследования.

Заявитель – Ли Евгения Александровна.

Председатель

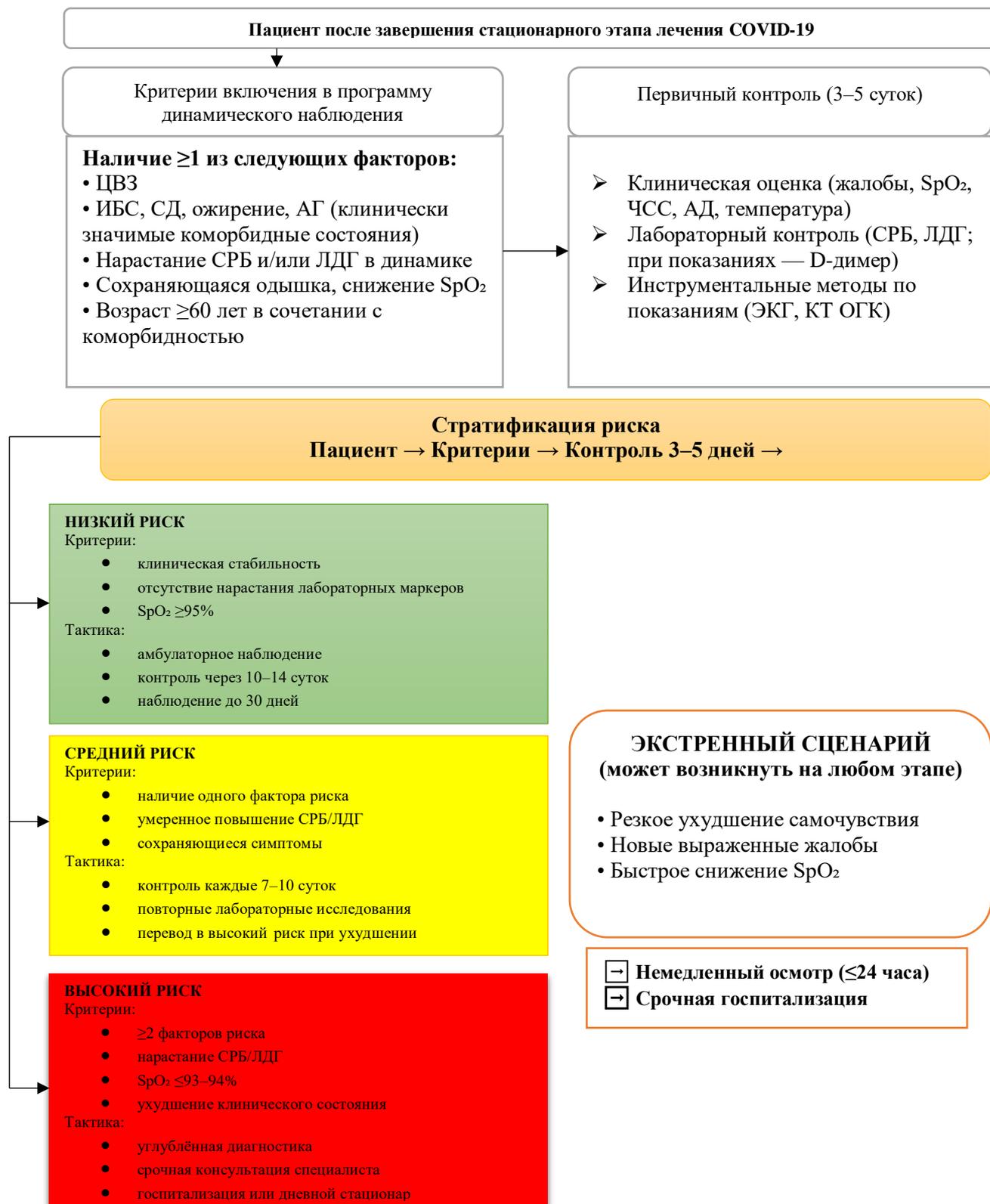


О.А. Вистерничан

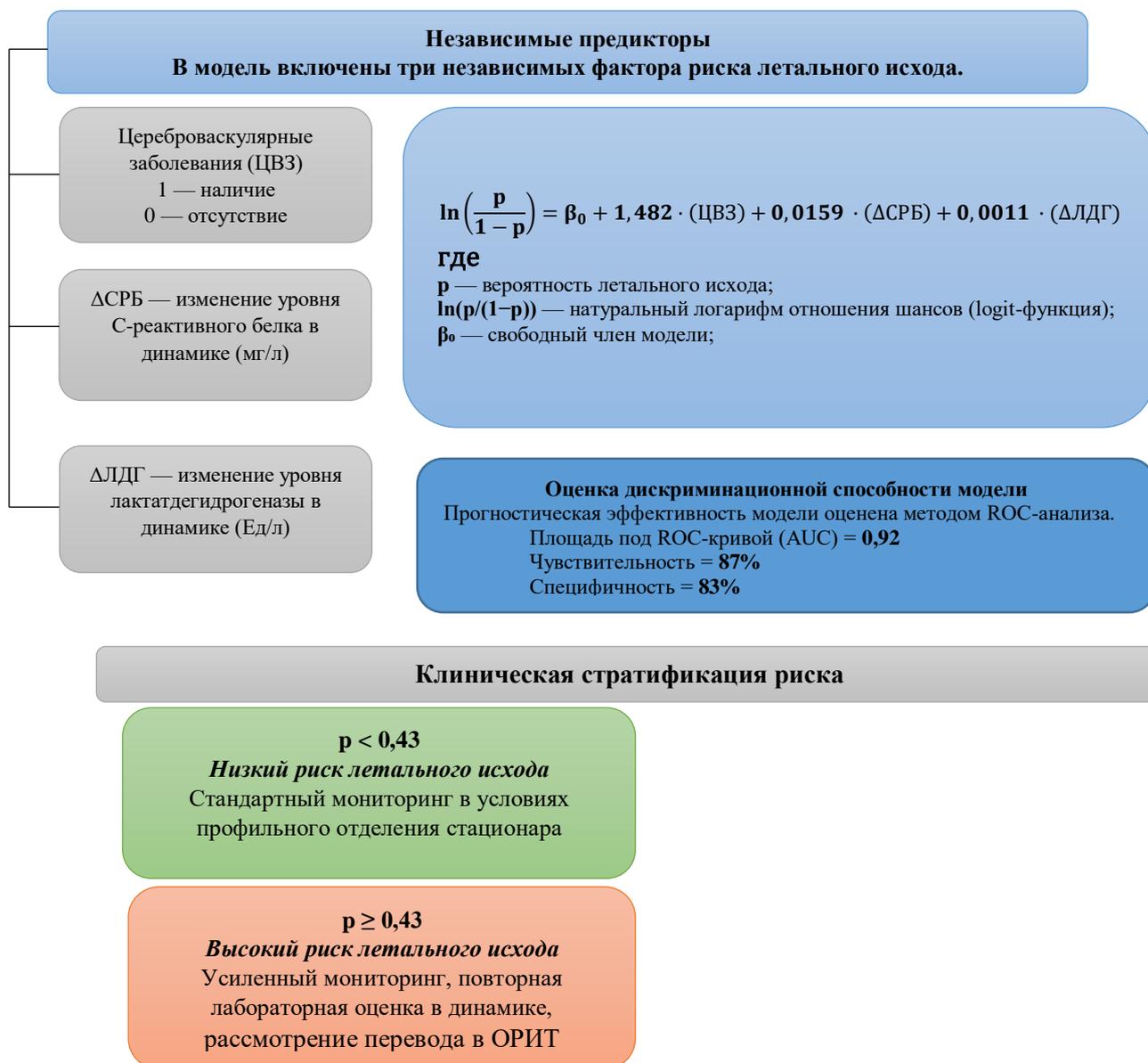
Дата: 7.11.2022 г.

Приложение Б

Комплексная модель динамического амбулаторного мониторинга пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции



Прогностическая модель риска летального исхода у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией







УТВЕРЖДАЮ
 Директор
 должность руководителя организации
 КГП «Поликлиника №5 города Караганды»
 наименование организации (куда внедряются
 результаты)
 подпись руководителя организации
 « 21 » мая 20 25 г.

**Акт внедрения
 результатов научно-исследовательских, научно-технических работ (или)
 результатов научной и (или) научно-технической деятельности**

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:

Комплексная модель динамического амбулаторного мониторинга пациентов после перенесённой коронавирусной инфекции с коморбидными состояниями.

2. Краткая аннотация:

Разработана клинико-логическая модель амбулаторного наблюдения за пациентами после COVID-19 с учётом коморбидного фона. Алгоритм стратифицирует пациентов по уровням риска (низкий, средний, высокий) на основании валидированных индикаторов (ЦВЗ, ожирение, СРБ, ЛДГ и др.) и формирует индивидуальные маршруты контроля, включая лабораторные и инструментальные исследования. Модель обеспечивает повышение качества и безопасности наблюдения, снижает риск повторной госпитализации.

3. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический), подчеркнуть область эффекта:

Социальный эффект:

3. Повышение качества медицинской помощи пациентам после перенесенной COVID-19
4. Снижение повторной госпитализации

Экономический эффект:

3. Оптимизация затрат на лабораторный и инструментальный контроль
4. Эффективное распределение ресурсов первичного звена

4. Место и дата внедрения:

КГП «Поликлиника №5 города Караганды» УЗКО, дата 21.05.2025г.

5. Форма внедрения:

- Внедрение в виде алгоритма динамического амбулаторного мониторинга
- Использование врачами амбулаторного звена после выписки пациентов с COVID-19

Представители заявителя,
внедрившие результаты научно-исследовательских,
научно-технических работ

Должность докторант НАО «КМУ»
Ли Е.А. Ф.И.О.
(подпись)

Должность профессор кафедры детских
инфекционных болезней НАО «МУА»
Кошерава Б.Н. Ф.И.О.
(подпись)

Должность ассоциированный профессор кафедры
инфекционных болезней и фтизиатрии НАО «КМУ»
Жунусов Е.С. Ф.И.О.
(подпись)

Представитель/представители организации в которую
внедряются результаты научно-исследовательских,
научно-технических работ

Должность Директор Ф.И.О.
(подпись)

Должность Менеджер Ф.И.О.
(подпись)

УТВЕРЖДАЮ
 Директор
 должность руководителя организации
КГП «Областная клиническая больница»
 наименование организации (или) разработчика
 результатов
 подпись руководителя организации
 « 16 » мая 2020 г.



**Акт внедрения
 результатов научно-исследовательских, научно-технических работ (или)
 результатов научной и (или) научно-технической деятельности**

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:

Прогностическая модель риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19.

2. Краткая аннотация:

Разработана математическая модель, основанная на логистической регрессии, позволяющая прогнозировать риск летального исхода у пациентов с COVID-19. Включает три независимых прогностических признака: наличие ЦВЗ, динамика СРБ и ЛДГ. Модель демонстрирует высокую точность (AUC = 0,92), позволяет стратифицировать пациентов по уровню риска и принимать обоснованные решения о тактике лечения.

3. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический), подчеркнуть область эффекта:

Социальный эффект:

- Повышение точности прогнозирования летального исхода и снижение смертности
- Обоснованная стратификация пациентов и своевременное принятие клинических решений
- Улучшение качества медицинской помощи за счет персонализированного подхода

Экономический эффект:

- Оптимизация использования ресурсов интенсивной терапии и лабораторной диагностики
- Сокращение времени пребывания в стационаре за счет более точной маршрутизации пациентов
- Снижение затрат на неэффективное лечение у пациентов с высоким риском

4. Место и дата внедрения:

КГП «Областная клиническая больница» УЗКО, дата 16.05.2020г.

5. Форма внедрения:

- Внедрение в виде алгоритма клинического прогноза и стратификации риска летального исхода
- Использование врачами стационарного звена при поступлении пациентов с COVID-19

Представители заявителя, внедрившие результаты научно-исследовательских, научно-технических работ

Должность докторант НАО «КМУ»
Л. Е. А. Ф.И.О.
 (подпись)

Должность ассоциированный профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии НАО «КМУ»
Жунусов Е.С. Ф.И.О.
 (подпись)

Должность профессор кафедры детских инфекций НАО «МУА»
Кошерова Б.Н. Ф.И.О.
 (подпись)

Представитель/представители организации в которую внедряются результаты научно-исследовательских, научно-технических работ

Должность ассоциированный профессор
Абдураманов Р.Т. Ф.И.О.
 (подпись)

Должность з.в. ассистент
Асанмуратов Б.Б. Ф.И.О.
 (подпись)

УТВЕРЖДАЮ
Директор
 должность руководителя организации
КГП «Областная клиническая больница»
 наименование организации (если является
 результатом)
 подпись руководителя организации
 « 16 » Июль 2025 г.

**Акт внедрения
 результатов научно-исследовательских, научно-технических работ (или
 результатов научной и (или) научно-технической деятельности)**

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:

Комплексная модель динамического амбулаторного мониторинга пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции с коморбидными состояниями.

2. Краткая аннотация:

Разработана клинико-логическая модель амбулаторного наблюдения за пациентами после COVID-19 с учётом коморбидного фона. Алгоритм стратифицирует пациентов по уровням риска (низкий, средний, высокий) на основании валидированных индикаторов (ЦВЗ, ожирение, СРБ, ЛДГ и др.) и формирует индивидуальные маршруты контроля, включая лабораторные и инструментальные исследования. Модель обеспечивает повышение качества и безопасности наблюдения, снижает риск повторной госпитализации.

3. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический), подчеркнуть область эффекта:

Социальный эффект:

- Повышение качества медицинской помощи пациентам после перенесенной COVID-19
- Снижение повторной госпитализации

Экономический эффект:

- Оптимизация затрат на лабораторный и инструментальный контроль
- Эффективное распределение ресурсов первичного звена

4. Место и дата внедрения:

КГП «Областная клиническая больница» УЗКО, дата 16.05.2025.

5. Форма внедрения:

- Внедрение в виде алгоритма динамического амбулаторного мониторинга
- Использование врачами амбулаторного звена после выписки пациентов с COVID-19

Представители заявителя,
внедрившие результаты научно-исследовательских,
научно-технических работ

Должность докторант НАО «КМУ»
Ли Е.А. Ф.И.О.
(подпись)

Должность ассоциированный профессор кафедры
инфекционных болезней и фтизиатрии НАО «КМУ»
Жунусов Е.С. Ф.И.О.
(подпись)

Должность профессор кафедры детских инфекций
НАО «МУА»
Кошорова Б.Н. Ф.И.О.
(подпись)

Представитель/представители организации в которую
внедряются результаты научно-исследовательских,
научно-технических работ

Должность ассоциированный профессор
Авгарьян А.С. Ф.И.О.
(подпись)

Должность заместитель главы УЗКО
Зубочин В.С. Ф.И.О.
(подпись)

УТВЕРЖДАЮ
 Директор
 Обязность руководителя организации
 КГП «Поликлиника №2 города Караганды»
 наименование организации (куда внедряются
 результаты)
 подпись руководителя организации
 « 22 » мая 20 25 г.

**Акт внедрения
 результатов научно-исследовательских, научно-технических работ (или)
 результатов научной и (или) научно-технической деятельности**

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических работ и (или) результатов научной и (или) научно-технической деятельности:

Комплексная модель динамического амбулаторного мониторинга пациентов после перенесённой коронавирусной инфекции с коморбидными состояниями.

2. Краткая аннотация:

Разработана клиничко-логическая модель амбулаторного наблюдения за пациентами после COVID-19 с учётом коморбидного фона. Алгоритм стратифицирует пациентов по уровням риска (низкий, средний, высокий) на основании валидированных индикаторов (ЦВЗ, ожирение, СРБ, ЛДГ и др.) и формирует индивидуальные маршруты контроля, включая лабораторные и инструментальные исследования. Модель обеспечивает повышение качества и безопасности наблюдения, снижает риск повторной госпитализации.

3. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический), подчеркнуть область эффекта:

Социальный эффект:

- Повышение качества медицинской помощи пациентам после перенесенной COVID-19
- Снижение повторной госпитализации

Экономический эффект:

- Оптимизация затрат на лабораторный и инструментальный контроль
- Эффективное распределение ресурсов первичного звена

4. Место и дата внедрения:

КГП «Поликлиника №2 города Караганды» УЗКО, дата 22.05.2025г.

5. Форма внедрения:

- Внедрение в виде алгоритма динамического амбулаторного мониторинга
- Использование врачами амбулаторного звена после выписки пациентов с COVID-19

Представители заявителя,
внедрившие результаты научно-исследовательских,
научно-технических работ

Должность докторант НАО «КМУ»
Ли Е.А. Ф.И.О.
(подпись)

Должность ассоциированный профессор кафедры
инфекционных болезней и фтизиатрии НАО «КМУ»
Жунусов Е.С. Ф.И.О.
(подпись)

Должность профессор кафедры детских инфекций
НАО «МУА»
Кошерава Б.Н. Ф.И.О.
(подпись)

Представитель/представители организации в которую
внедряются результаты научно-исследовательских,
научно-технических работ

Должность з.м.с.с. Дюмбеева ?
(подпись) Ф.И.О.

Должность _____ Ф.И.О.
(подпись)