

3. Long QX. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. / Long QX, Tang XJ, Shi QL, [et al.] // Nat Med. – 2020. – Vol. 26(8). – P. 1200-1204.
4. Xu CLH. Duration of respiratory and gastrointestinal viral shedding in children with SARS-CoV-2: a systematic review and synthesis of data. / Xu CLH, Raval M, Schnall JA, [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2020. – Vol. 39. – P. e249-56.
5. Li J. Case Report: Viral Shedding for 60 Days in a Woman with COVID-19. / Li J, Zhang L, Liu B, [et al.] // Am J Trop Med Hyg. – 2020. – Vol. 102(6). – P. 1210-1213.
6. E.A. Dondurey. Characteristics of COVID-19 in children: the first experience in the hospital of St. Petersburg. / E.A. Dondurey L.N. Isankina, O.I. Afanasyeva [et al.] // Journal of Infectology. – 2020. – Vol. 12(3). P. 56-63. [In Russ].
7. Ai J-W. Optimizing diagnostic strategy for novel coronavirus pneumonia, a multi-center study in Eastern China. / Ai J-W, Zhang H-C, Xu T, [et al.] // medRxiv. doi:10.1101/2020.02.13.20022673.
8. Qin Wu, Yuhuan Xing, Lei Shi, Wenjie Li, Yang Gao, Silin Pan, Ying Wang, Wendi Wang, Quansheng Xing. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. / Qin Wu, Yuhuan Xing, Lei Shi, [et al.] // Pediatrics. – 2020. – Vol. 146(1). P. e20200961.
9. Xing Q. Precautions are needed for COVID-19 patients with coinfection of common respiratory pathogens. Xing Q, Li G, Xing Y, [et al.] // medRxiv doi:10.1101/2020.02.29.20027698.
10. Louise Lansbury. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. / Louise Lansbury, Benjamin Lim, Vadsala Baskaran [et al.] // J Infect. – 2020. – Vol. 81(2). – P. 266-275.

УДК 616.24-002-07
© Коллектив авторов, 2020

П.И. Миронов¹, И.И. Лутфаракманов¹, Е.Ю. Сырчин¹,
А.А. Домбровская², В.А. Пушкарев³, А.П. Ширяев⁴
**ПРЕДИКТОРЫ ГИБЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19,
НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №8», г. Уфа

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №3», г. Уфа

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница №4», г. Уфа

В связи с увеличением заболеваемости COVID-19 раннее выявление риска летального исхода у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), может помочь в надлежащем лечении и оптимизации ресурсов здравоохранения.

Целью нашего исследования было выявление предикторов риска развития летального исхода у пациентов с COVID-19 отделения интенсивной терапии (ОИТ), находящихся на ИВЛ.

Материал и методы. Дизайн исследования – ретроспективное, обсервационное, мультицентровое. Критерии включения: клинико-лабораторные и рентгенологические критерии тяжелой вирусной внебольничной пневмонии. Критерий исключения: летальный исход у пациентов, поступивших в первые 12 часов госпитализации. Конечные точки исследования: потребность в ИВЛ и летальный исход. Критериям включения соответствовали 168 пациентов. Пациентов, которым проводилась ИВЛ, было 69 (41,1%), из них умерли 47 (68,1%). Факторы риска определяли путем вычисления отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Дискриминационную способность факторов риска оценивали с помощью ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUC ROC).

Результаты: наиболее значимыми факторами риска проведения ИВЛ у пациентов с COVID-19 являлась большая протяженность изменений паренхимы легких, более высокий балл по шкале SOFA (> 5 баллов) и содержание D-димеров крови >3000 нг/мл. Чаще умирали мужчины с более высокими баллами по шкале SOFA, у которых отношения нейтрофилов к лимфоцитам и содержание интерлейкина 6 (ИЛ-6) в крови составляли >186 нг/мл. Однако дискриминационная способность данных факторов риска была умеренной (AUC ROC от 0,69 до 0,76). У умерших пациентов практически отсутствовала динамика изменений соотношения P/F (индекс оксигенации крови), содержания D-димеров в крови и оценки тяжести состояния крови по шкале SOFA в первые трое суток интенсивной терапии.

Вывод: предикторами развития неблагоприятного исхода заболевания с умеренной дискриминационной способностью у пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся на ИВЛ являются повышенная оценка по шкале SOFA, увеличение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, высокие уровни D-димеров и ИЛ-6 крови.

Ключевые слова: SARS-CoV-2 – пневмония; COVID-19, искусственная вентиляция легких, летальный исход, факторы риска.

P.I. Mironov, I.I. Lutfarakhmanov, E.Yu. Syrchin,
A.A. Dombrovskaya, V.A. Pushkarev, A.P. Shiryayev
**PREDICTORS OF DEATH IN PATIENTS WITH COVID-19
ON ARTIFICIAL LUNG VENTILATION**

Relevance: with the increasing incidence of COVID-19, it is clear that early detection of the risk of death in patients on artificial lung ventilation (ALV) can help to ensure proper treatment planning and optimize health resources.

The aim of our study was to identify predictors of the risk of death in ICU patients with COVID-19 on mechanical ventilation.

Material and methods: research design – retrospective, observational, multicenter. Inclusion criteria: clinical, laboratory, and radiological criteria for severe viral community-acquired pneumonia. Exclusion criteria: death in the first 12 hours of hospitalization. End points: need for mechanical ventilation and death. 168 patients met the inclusion criteria. The number of patients who were given ALV was 69 (41,1%), 47 (68,1%) of them died. Risk factors were determined by calculating the odds ratio with a 95% confidence interval. The discriminative ability of factors was evaluated using ROC analysis with the calculation of the area under the curve (AUC ROC).

Results: the most significant risk factors for ALV in patients with COVID-19 were a large extent of changes in the lung parenchyma, a higher score on the SOFA scale (> 5 points) and blood D – dimers > 3000 ng/ml. The deceased patients were more likely

to be men and initially had statistically significantly higher scores on the SOFA scale, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and blood interleukin 6 (IL-6) content >186 ng/ml. However, the discriminative ability of these risk factors was moderate (AUC ROC from 0.69 to 0.76) in deceased patients, there was almost no dynamics of changes in the P/F ratio, blood D-dimer content, and SOFA severity assessment in the first three days of intensive care.

Conclusion: Predictors of the development of an unfavorable outcome of the disease with moderate discrimination in patients with severe COVID-19 who are on ALV are: an increased score on the SOFA scale, an increase in the neutrophil-lymphocyte ratio, high levels of D-dimers and IL-6 in the blood.

Key words: SARS-CoV-2 pneumonia, COVID-19, artificial lung ventilation, death, risk factors.

В связи с резким увеличением числа подтвержденных случаев заболевания COVID-19 становится очевидным, что раннее выявление пациентов высокого риска развития критического состояния может помочь в надлежащем лечении и оптимизации ресурсов здравоохранения [1-4]. Особенно это важно для пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ), которым требуется проведение респираторной поддержки в виде инвазивной механической вентиляции легких (ИВЛ). По разным данным летальность у данной категории пациентов достигает 85% [5-7]. Таким образом, наиболее значимым неблагоприятным течением COVID-19 у пациентов ОИТ является потребность в проведении ИВЛ, завершающейся в большинстве случаев фатально. Выявление факторов риска летального исхода у пациентов, которым необходима ИВЛ, чрезвычайно затруднительно и пока не осуществлено [7].

Несмотря на то, что COVID-19 является прежде всего инфекцией дыхательных путей, это системное заболевание, оказывающее значительное влияние на кроветворную систему и гемостаз. В этой связи лимфопения может служить одним из самых показательных проявлений этой инфекции и обладать прогностическим потенциалом. По мнению ряда исследователей наиболее значимой прогностической ценностью при тяжелом течении COVID-19 является отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам [8,9]. Отслеживание динамики этого отношения и таких маркеров воспаления, как интерлейкин-6 (ИЛ-6), прокальцитонин (ПКТ) и ферритин, может помочь предсказать критические состояния и способствовать своевременному проведению интенсивной терапии [10,11]. Одним из наиболее распространенных осложнений COVID-19 является гиперкоагуляция. Постепенное повышение в крови уровня D-димеров в ходе заболевания тесно связано с ухудшением состояния пациента и неблагоприятным исходом [12,13]. Подавляющее количество опубликованных исследований посвящено изучению факторов риска развития летального исхода в общей популяции пациентов, но не у пациентов ОИТ. Большинство исследований, присутствующих в доступных сообщениях представлены без оценочных ха-

рактеристик. Несмотря на методологические ограничения, результаты этих исследований позволяют предположить, что пожилой возраст, сопутствующая патология, особенно сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания, низкий уровень лимфоцитов, повышенный уровень D-димеров и возможное кардиальное повреждение являются факторами риска гибели пациентов с COVID-19 [14,15]. Все вышеупомянутое свидетельствует о наличии серьезных пробелов в доказательной базе как клинической характеристики, так и лечении SARS-CoV-2-пневмонии.

Целью нашего исследования было выявление предикторов риска развития потребности пациентов в ИВЛ и риска летального исхода у пациентов ОИТ с COVID-19, находящихся на ИВЛ.

Материал и методы

Проведено ретроспективное, обсервационное, мультицентровое, двухэтапное исследование на базе ОИТ Клиники БГМУ (119 пациентов), ГБУЗ ГKB №3 (23 пациента), ГБУЗ ГKB №4 (31 пациент) и ГБУЗ ГKB №8 (21 пациент) г. Уфы за период с 16 апреля по 2 июля 2020 года. Критерии включения в исследование: тяжелое течение заболевания (частота дыхательных движений более 30/мин, $SpO_2 \leq 93\%$, $PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ мм рт.ст.), прогрессирование пневмонии (объем инфильтративных изменений в легких 50% и более), Критерии исключения: смерть впервые 12 часов госпитализации. Конечные точки исследования: проведение ИВЛ и летальный исход. Критериям включения и исключения соответствовали 168 пациентов. ИВЛ проводилась 69 (41,1%) пациентам (основная группа). 47 (68,1%) больных этой группы умерли. 99 пациентам (группа сравнения) ИВЛ не потребовалась.

Всем больным проводили мониторинг ЭКГ в 5-ти отведениях, частоты сердечных сокращений, частоты дыханий, артериального давления, пульсооксиметрии, кислотно-щелочного состояния крови. Ежедневно проводили клинический анализ крови, определяли парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2), содержание D-димеров в крови, концентрацию тромбоцитов в плазме крови, общего билирубина, креатинина. Согласно положений временных рекомендаций Минздрава России [12] всем пациентам про-

водили трансторакальное эхокардиографическое исследование и компьютерную томографию органов грудной клетки. Исследования на прокальцитонин-тест (ПКТ), уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) выполняли электрохемилюминесцентным методом в первые сутки поступления в ОИТ на приборе «COBAS e 411» (Roche Diagnostics, Швейцария). Искусственную вентиляцию легких проводили при помощи аппаратов Hamilton G5 и C2 (Hamilton Medical, Швейцария), Engstrom CareStation (General Electric, США), Pulmonetic LTV 1200 (CareFusion / Viasys, США), Puritan Bennett 840 и 980 (Medtronic / Covidient, США), ZISLINE MV200 и MV300 (Тритон-Электроникс, Россия).

Интубация трахеи проводилась на фоне снижения сатурации ($SpO_2 < 92\%$), ЧДД более 30 в минуту без эффекта от высокопоточной оксигенотерапии (30 л/мин через носовую канюлю) и прон-позиции. Учитывались также такие клинические симптомы, как снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/ч). Дыхательный объем устанавливали из расчета 6 мл/кг, частоту дыхания – 12-26 в минуту, инспираторную фракцию кислорода и уровень положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) подбирали так, чтобы уровень оксигенации PaO_2 был 55-105 мм рт.ст., SpO_2 была не ниже 88%, а $PaCO_2$ в пределах 30-50 мм рт.ст. После интубации трахеи пациентам проводились миорелаксация (24-48 часов) и седатация для облегчения подбора оптимальных параметров ИВЛ и синхронизации с аппаратом. Во время процедуры подбора ПДКВ давление плато (P_{plat}) не превышало 30 см вод. ст. При невысокой разнице между давлением плато и установленным ПДКВ оптимальным уровнем РЕЕР был не выше 12 см вод. ст. При попытке поднять эти показатели у пациентов отмечалось понижение оксигенации крови, нарастала тахикардия. У пациентов с разницей давления плато и ПДКВ > 15 см вод. ст. оптимальным РЕЕР был на уровне 18 см вод. ст. Такие пациенты находились в положении прон-позиции не менее 14-16 часов в сутки. В случае снижения давления плато или разницы давления между давлением плато и установленным ПДКВ мы снижали инспираторную концентрацию кислорода до уровня при которых целевые показатели сатурации крови, уровень оксигенации артериальной крови, и содержание углекислого газа становилось на уровне минимально приемлемом. При дости-

жении FiO_2 до 0,4 мы смягчали показатели ПДКВ до достижения PaO_2 60-70 мм рт.ст., SpO_2 90-95%, $PaCO_2$ 35-55 мм рт.ст. При невозможности такого маневра мы возвращались на шаг назад. Если снижение ПДКВ проходило без снижения сатурации и оксигенации, то вновь снижалась инспираторная концентрация кислорода. Такое пошаговое смягчение параметров ИВЛ позволяло нам осознанно выходить из жесткого режима вентиляции и переводить пациента на вспомогательный режим вентиляции с последующим его отлучением от аппарата ИВЛ.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS (v. 23, IBM, США). Нормальность распределения непрерывных переменных была проверена с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, категоризованные переменные как число (пропорции) пациентов. Сравнение между группами непрерывных переменных было выполнено с помощью U-критерия Манна–Уитни, категоризованных переменных – с помощью критерия χ^2 . Значение p менее 0,05 считали статистически значимым.

Факторы риска определяли путем вычисления отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Дискриминационную способность факторов риска развития неблагоприятного исхода заболевания оценивали с помощью ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUC ROC) с 95% ДИ и точки отсечения, которой соответствовало наилучшее сочетание чувствительности и специфичности.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 61 год, средний индекс массы тела – 28 кг/м^2 , соотношение мужчин и женщин было примерно равное. Пациенты поступали в стационар на 5-7-е сутки от манифестации заболевания и на фоне резкого ухудшения состояния были госпитализированы в ОИТ на 1-3 суток госпитализации. У 139 (82,7%) пациентов подозрение на SARS-CoV-2 было подтверждено методом полимеразной цепной реакции. Сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, злокачественные новообразования, имел 161 (95,8%) пациент. Для реализации поставленной цели мы сравнили исходные данные у пациентов, которым потребовалась ИВЛ, и у тех, чье состояние позволяло проводить лечение с сохраненным самостоятельным дыханием (табл. 1). Пациенты, которым осуществлялась

ИВЛ, были статистически значимо старше, у них были более высокие значения процента вовлечения паренхимы легких в виде диффузного уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и участков консолидации при компьютерной томографии легких, отношения абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам

(ОНЛ) в баллах по шкале SOFA и по уровню D-димеров в крови. Также были статистически значимые различия в динамике P/F-индекса, в оценке тяжести состояния по шкале SOFA и содержанию D-димеров в крови у сравниваемых пациентов. Больные, которым проводилась ИВЛ, более длительно лечились в ОИТ.

Таблица 1

Клинико-демографические переменные у пациентов в зависимости от потребности в ИВЛ			
Переменные	Без ИВЛ (n=99)	С ИВЛ (n=69)	p
Возраст, лет	52,5±5,7	62,6±3,3	<0,001
Женщины	46 (46,7%)	30 (43,5%)	0,801
Индекс массы тела, кг/м ²	28,6±4,1	29,8±5,0	0,090
Сахарный диабет	45 (45,4%)	33 (47,8%)	0,881
Гипертоническая болезнь	76 (76,8%)	54 (78,3%)	0,967
Злокачественные новообразования	14 (14,1%)	12 (17,4%)	0,715
Объем поражения легких, %	58,6±12,3	82,9±6,1	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ исходно, мм рт. ст.	192±41	152±26	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ на 3-и сутки, мм рт. ст.	360±37	249±30	<0,001
SOFA исходно, баллы	3,8±0,8	5,8±1,1	<0,001
SOFA на 3-и сутки, баллы	2,9±0,7	4,1±1,0	<0,001
D-димеры исходно, нг/мл	815±72	3619±842	<0,001
D-димеры на 3-и сутки, нг/мл	602±32	1641±201	<0,001
ОНЛ исходно	4,4±1,3	18,2±3,1	<0,001
ОНЛ на 3-и сутки	4,3±2,5	20,3±4,2	<0,001
Длительность лечения в ОИТ выживших пациентов, сутки	7,9±1,0	13,8±3,1	<0,001

Примечание. Данные представлены как абсолютные значения (пропорции) или как среднее±стандартное отношение. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОНЛ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови.

Отношения шансов, наиболее значимо отличающихся от клинико-демографических переменных, представлены в табл. 2. Анализ данных показал, что наиболее значимыми факторами

риска проведения ИВЛ у пациентов с COVID-19 являлась исходно большая площадь поражения легких, тяжесть состояния и значительно повышенные значения D-димеров в крови.

Таблица 2

Прогностическое значение факторов риска при проведении ИВЛ			
Переменные	Точка отсечения	AUC ROC (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Возраст, лет	60	0,68 (0,51-0,76)	1,10 (1,02-1,16)
Объем поражения легких, %	76	0,71 (0,52-0,79)	3,19 (2,14-4,38)
SOFA, баллы	5	0,70 (0,57-0,83)	2,43 (1,46-4,05)
ОНЛ	7,3	0,70 (0,61-0,79)	1,61 (1,10-2,02)
D-димеры, нг/мл	3000	0,76 (0,58-0,89)	3,28 (2,16-4,89)

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОНЛ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам; ОШ – отношение шансов; AUC ROC – площадь под ROC-кривой.

Таблица 3

Клинико-демографические переменные у пациентов с потребностью в ИВЛ в зависимости от выживаемости			
Переменные	Выжившие (n=22)	Умершие (n=47)	p
Возраст, лет	62,0±3,1	63,4±2,7	0,0599
Женщины	14 (63,6%)	16 (34,0%)	0,040
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4±3,9	29,7±4,2	0,512
Сахарный диабет	10 (45,4%)	23 (48,9%)	0,9899
Гипертоническая болезнь	21 (95,4%)	33 (70,2%)	0,040
Злокачественные новообразования	3 (13,6%)	9 (19,1%)	0,825
Объем поражения легких, %	84,1±5,7	82,5±7,2	0,363
PaO ₂ /FiO ₂ исходно, мм рт. ст.	154±22	122±19	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ на 3-и сутки, мм рт. ст.	271±33	134±27	<0,001
SOFA исходно, баллы	5,2±1,5	7,1±0,8	<0,001
SOFA на 3-и сутки, баллы	3,4±1,5	6,8±1,0	<0,001
D-димеры исходно, нг/мл	3602±727	3698±901	0,663
D-димеры на 3-и сутки, нг/мл	1476±396	3241±509	<0,001
ОНЛ исходно	11,2±2,9	29,6±2,1	<0,001
ОНЛ на 3-и сутки	10,9±3,3	27,1±2,9	<0,001
ИЛ-6 на 3-и сутки, нг/мл	28,7±3,1	231±73,1	<0,01
Ферритин на 3-и сутки, нг/мл	>500	>500	0,998

Примечание. Данные представлены как абсолютные значения (пропорции) или как среднее±стандартное отношение. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИЛ – интерлейкин; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОНЛ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови.

Мы провели сравнительный анализ ряда клинико-демографических переменных среди выживших и умерших пациентов, которым проводилась ИВЛ (см. табл. 3). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, объему поражения легких и содержанию D-димеров в крови. Данные табл. 3 свидетельствовали о том, что среди умерших чаще были мужчины и исходно имели статистически значимо более высокие баллы по шкале SOFA, значения ОНЛ и содержание ИЛ 6 в крови. При этом у умерших пациентов практически отсутство-

вали динамика изменений P/F-индекса, содержания D-димеров в крови и оценка тяжести состояния по шкале SOFA.

Результаты вычисления ОШ летального исхода по значимо различающимся переменным у пациентов с потребностью в ИВЛ представлены в табл. 4. Выявленные нами факторы риска развития летального исхода имели хорошую прогностическую значимость, особенно содержание ИЛ-6 в крови, но невысокую дискриминационную способность.

Таблица 4

Прогностическое значение факторов риска смерти пациентов, связанных с потребностью в ИВЛ

Переменные	Точка отсечения	AUC ROC (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
SOFA, баллы	5,8	0,70 (0,56-0,85)	2,41 (1,46-4,05)
ОНЛ	19,8	0,71 (0,62-0,81)	2,61 (1,30-5,25)
ИЛ-6, нг/мл	186	0,74 (0,58-0,89)	3,39 (2,14-5,38)

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИЛ – интерлейкин; ОНЛ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам; ОШ – отношение шансов; AUC ROC – площадь под ROC-кривой.

Обсуждение

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что потребность в ИВЛ и летальный исход пациентов с COVID-19 не всегда характеризуются идентичными предикторами. Потребность в ИВЛ была у пациентов с более значимой площадью поражения легких и более выраженными расстройствами гемостаза. Отсутствие значимых и быстрых до 3-х суток результатов от проводимой интенсивной терапии должно настораживать медицинский персонал. Данное положение подтверждается и нашими данными, которые показали, что факторами риска развития летального исхода у пациентов, находящихся на ИВЛ, являются высокий уровень интерлейкина-6 в крови и наличие иммунного дисбаланса (чрезвычайно высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам). Немаловажное значение имеет и развитие полиорганной дисфункции (высокий балл по шкале SOFA), хотя дискриминационная способность данных факторов риска была умеренной (AUC ROC от 0,69 до 0,76).

Представленные данные свидетельствуют, что патогенетическими звеньями тяжелого течения новой коронавирусной инфекции являются гипериммунная реакция в ответ на вирусную инвазию, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляционный синдром, которые приводят к тяжелым нарушениям гомеостаза, распространенному микрососудистому тромбозу, дыхательной недостаточности и тяжелой полиорганной дисфункции. Это положение было ранее высказано значительным числом клиницистов [7,15,16]. Однако данное состояние не является специфичным для SARS-CoV-2-пневмонии. Известно, что

значительный выброс медиаторов воспаления характерен для сепсиса, ОРДС и ряда других патологических процессов [15].

Наши данные согласуются с заключением Т. Wang с соавт., что повышенный уровень D-димеров в крови ($>1,5$ мг/л) при поступлении может указывать как на повышенную возможность необходимости в ИВЛ, так и идентифицировать пациентов с COVID-19 с плохим прогнозом [18].

В то же время в отличие от данных S.C Auld с соавт., полученные нами результаты не позволяют утверждать, что значимым фактором риска развития летального исхода у пациентов ОИТ, находящихся на ИВЛ, является возраст старше 65 лет, хотя мы совершенно согласны с заключением работы, в которой указывается, что необходимы дополнительные исследования для того, чтобы лучше понять взаимосвязь влияния индивидуальных факторов риска у пациента, клинических вмешательств и методов лечения, а также факторов системы здравоохранения при оценке риска гибели данного контингента больных [7]. Один из путей решения этой проблемы представлен в недавней работе W. Viang с соавт., которые использовали методологию искусственных нейронных сетей для комплексной оценки значимости факторов риска неблагоприятного исхода с невысокой дискриминационной способностью, у госпитализированных в ОИТ пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией и они смогли разработать специфическую оценочную систему с хорошей предиктивной способностью (AUC ROC = 0,88) [19].

Кроме того, наш опыт показывает чрезвычайную важность внедрения принципов раннего и агрессивного терапевтического

вмешательства до наступления прогрессирующей недостаточности органов и систем. Более высокие значения оценки по шкале SOFA у умерших пациентов на третьи сутки интенсивной терапии свидетельствуют о быстром прогрессировании полиорганной недостаточности за счет внелегочных сайтов. Более значимый рост D-димеров в крови может свидетельствовать о значительной роли гемокоагуляционных расстройств в этом процессе.

По нашим данным, несмотря на то, что риск развития потребности в ИВЛ был выше у более пожилых пациентов, коморбидность при этом играла невысокую роль в развитии неблагоприятных исходов. Вероятно, какое-то значение имеют сопутствующие заболевания и степень их компенсации. Нами, как и рядом других авторов, были отмечены гендерные различия в выживаемости пациентов с потребностью в ИВЛ [4,5,8,9].

Необходимо указать, что наше исследование имело некоторые ограничения. Выделенные нами факторы риска развития летального исхода у пациентов имели невысокую дискриминационную способность, то есть нами не выделен ведущий фактор риска развития летального исхода или при его отсутствии не определены алгоритмы расчета риска развития летального исхода при одновременной комплексной оценке всех факторов

риска [17]. Подобного мнения придерживаются авторы аналогичного исследования по анализу летальных исходов у 217 пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ в госпиталях Атланты (США) [7]. Таким образом, для разработки действенного алгоритма оценки риска летального исхода у пациентов с COVID-19 требуется дальнейшие исследования на более значимой популяции больных.

Выводы

Предикторами развития летального исхода заболевания с умеренной дискриминационной способностью у пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся на ИВЛ, являются: высокий балл по шкале SOFA, повышенное нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, высокие уровни D-димеров и интерлейкина-6 в крови.

Нами отмечено, что объем поражения легких не является фактором риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся на ИВЛ.

Более приемлемая оценка риска развития летального исхода у реанимационных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вероятней всего, может быть достигнута путем разработки специфической формализованной балльной оценочной системы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Сведения об авторах статьи:

Миронов Петр Иванович – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450073, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mironovpi@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9016-9461.

Лутфаррахманов Ильдар Ильдусович – д.м.н., профессор, завкафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5829-5054.

Сырчин Евгений Юрьевич – заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: kotozayci@rambler.

Домбровская Александра Алексеевна – врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ГКБ № 8. Адрес: 450073, г. Уфа, ул. 40 лет Октября, 1. E-mail: domaleks89@mail.ru ORCID: 0000-0001-8772-325X.

Пушкарев Виктор Анатольевич – заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии ГБУЗ ГКБ № 3. Адрес: г. Уфа, ул. Правды, 19. ORCID: 0000-0003-4192-1212.

Ширяев Андрей Павлович – заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии ГБУЗ ГКБ №4. Адрес: г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. ORCID: 0000-0002-0199-9595.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. Version 1.2, 13 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. [et al.]. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708–20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
3. Huang C., Wang Y., Li X. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Лутфаррахманов, И.И. Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19/ И.И. Лутфаррахманов [и др.] //Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, №3. – С.22-26.
5. Yang X., Yu Y., Xu J. [et al.]. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475–81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
6. Phua J., Weng L., Ling L. [et al.]. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med. 2020;8(5):506–17. doi:10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
7. Auld S.C., Caridi-Scheible M., Blum J.M. [et al.]. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med. 2020;10.1097 [Epub ahead of print]. doi:10.1097/CCM.0000000000004457.
8. Zhou F., Yu T., Du R. [et al.]. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
9. Ruan Q., Yang K., Wang W. [et al.]. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020; 46(5):846–8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.

10. Grasselli G.; Greco M., Zanella A. [et al.]. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;e203539 [Published online July 15, 2020]. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3539.
11. Клыпа, Т.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивно терапии. Предикторы тяжелого течения/ Т.В. Клыпа [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т.11, №2. – С.14-28.
12. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. [et al.]. COVID-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299–300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE.
13. Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H. [et al.]. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol.* 2020;95(7):E156–E158. doi:10.1002/ajh.25822.
14. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 4 от 27.03.2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)», versiya 4 ot 27.03.2020. (In Russ)]. https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf.
15. Maves R.C., Downar J., Dichter J.R. [et al.]. Triage of Scarce Critical Care Resources in COVID-19 An Implementation Guide for Regional Allocation: An Expert Panel Report of the Task Force for Mass Critical Care and the American College of Chest Physicians. *Chest.* 2020;158(1):212–25. doi:10.1016/j.chest.2020.03.063.
16. Gupta Sh., Hayek S.S., Wang W. [et al.]. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;e203596 [Published online July 15, 2020]. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596.
17. Liang W., Liang H., Ou L., Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1–9. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033.
18. Wang T., Tang Ch., Chen R. [et al.]. Clinical Features of Coronavirus Disease 2019 Patients With Mechanical Ventilation: A Nationwide Study in China *Critical Care Medicine* 2020; 48 (9) e809-12 DOI: 10.1097/CCM.0000000000004473
19. Liang W., Liang H., Ou L. [et al.]. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1081-1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033

REFERENCES

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. Version 1.2, 13 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. [et al.]. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
3. Huang C., Wang Y., Li X. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Lutfarahmanov, I.I. Osobennosti techeniya ORDS pri tyazhelej pnevmonii, vyzvannoj novym koronavirusom COVID-19/ I.I. Lutfarahmanov [i dr.] // Med. Vestnik Bashkortostana. – 2020. – Т. 15, №3. – С.22-26. (In Russ.).
5. Yang X., Yu Y., Xu J. [et al.]. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
6. Phua J., Weng L., Ling L. [et al.]. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):506–17. doi:10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
7. Auld S.C., Caridi-Scheible M., Blum J.M. [et al.]. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;10.1097 [Epub ahead of print]. doi:10.1097/CCM.0000000000004457.
8. Zhou F., Yu T., Du R. [et al.]. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
9. Ruan Q., Yang K., Wang W. [et al.]. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5):846–8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
10. Grasselli G.; Greco M., Zanella A. [et al.]. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;e203539 [Published online July 15, 2020]. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3539.
11. Клыпа, Т.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступавших в отделение интенсивно терапии. Предикторы тяжелого течения/ Т.В. Клыпа [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т.11, №2. – С.14-28. (In Russ.).
12. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. [et al.]. COVID-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299–300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE.
13. Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H. [et al.]. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol.* 2020;95(7):E156–E158. doi:10.1002/ajh.25822.
14. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)», versiya 4 ot 27.03.2020. (In Russ.). https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf.
15. Maves R.C., Downar J., Dichter J.R. [et al.]. Triage of Scarce Critical Care Resources in COVID-19 An Implementation Guide for Regional Allocation: An Expert Panel Report of the Task Force for Mass Critical Care and the American College of Chest Physicians. *Chest.* 2020;158(1):212–25. doi:10.1016/j.chest.2020.03.063.
16. Gupta Sh., Hayek S.S., Wang W. [et al.]. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;e203596 [Published online July 15, 2020]. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596.
17. Liang W., Liang H., Ou L., Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1–9. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033.
18. Wang T., Tang Ch., Chen R. [et al.]. Clinical Features of Coronavirus Disease 2019 Patients With Mechanical Ventilation: A Nationwide Study in China *Critical Care Medicine* 2020; 48 (9) e809-12 DOI: 10.1097/CCM.0000000000004473
19. Liang W., Liang H., Ou L. [et al.]. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1081-1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033