

Сведения об авторах статьи:

Тер-Багдасарян Лариса Викторовна – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: 9193447542@mail.ru.

Ратникова Людмила Ивановна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: inf23@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Челябинской области в 2022 году» подготовлен Управлением Роспотребнадзора по Челябинской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области», 2023 – 239 с. [Электронный ресурс] URL: https://74.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=0d242301-40a8-40a5-8ee1-fcbe587ae1a8&groupId=10156 (дата обращения 01.05.2023)
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 17 от 14.12.2022. [Электронный ресурс]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/BMP_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (дата обращения 01.05.2023)
3. Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19 / M. Effenberger [et al.] // Gut. – 2020. – Vol. 69 (8). – P. 1543-1544. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
4. Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study / C. Bezzio [et al.] // Gut. – 2020. – Vol. 69(7). – P. 1213–1217. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321411.
5. COVID-19-associated diarrhea / K. Megyeri [et al.] // World J Gastroenterol. – 2021. – Vol. 27(23). – P. 3208-3222. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208.
6. Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. / D. Simon [et al.] // Nat Commun. – 2020. – Vol. 11(1). – P. 3774. DOI: 10.1038/s41467-020-17703-6
7. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения / В.Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 7 <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>.
8. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 / F. Xiao [et al.] // Gastroenterology. – 2020 – Vol. 158(6). – P. 1831–1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
9. ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19 / S. Mandal [et al.] // Thorax. – 2021. – Vol. 76 (4). – P. 396-398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
10. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта / Т. В. Шкурко [и др.]. Временные методические рекомендации № 69. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 32 с.

REFERENCES

1. Gosudarstvennyj doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Cheljabinskoj oblasti v 2022 godu» («On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Chelyabinsk region in 2022») podgotovlen Upravleniem Rosspotrebnadzora po Cheljabinskoj oblasti i FBUZ «Centr gigeny i jepidemiologii v Cheljabinskoj oblasti», 2023 – 239 s. [Elektronnyj resurs] URL: https://74.rospotrebnadzor.ru/c/document_library/get_file?uuid=0d242301-40a8-40a5-8ee1-fcbe587ae1a8&groupId=10156 (data obrashhenija 01.05.2023) (in Russ)
2. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)» («Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)») versija 17 ot 14.12.2022. [Elektronnyj resurs]. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/254/original/VMR_COVID-19_V17.pdf?1671088207 (data obrashhenija 01.05.2023)
3. Effenberger M., Grabherr F., Mayr L., [et al.] Faecal calprotectin indicates intestinal inflammation in COVID-19. Gut. 2020; 69 (8): 1543-1544. (in Engl). DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321388.
4. Bezzio C., Saibeni S., Variola A. [et al.] Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). Outcomes of COVID-19 in 79 patients with IBD in Italy: an IG-IBD study. 2020;69(7):1213–1217. (in Engl). DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321411.
5. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaibi Z. I. I., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. World J Gastroenterol. 2021; 27(23): 3208-3222. (in Engl). DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208.
6. Simon D., Tascilar K., Krönke G. [et al.] Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. Nat Commun. 2020;11(1):3774. (in Engl). DOI: 10.1038/s41467-020-17703-6.
7. Ivashkin V.T., Zolnikova O.Yu., Okhlobystin A.V. and others. New coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2020;30(2):7 (In Russ). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
8. Xiao F., Tang M., Zheng X. [et al.] Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. Gastroenterology. 2020;158(6):1831–1833.e3. (in English). DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
9. Mandal S., Barnett J., Brill S. E. [et al.] ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. Thorax. 2021; 76 (4): 396-398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
10. Shkurko T. V., Veselov A. V., Knyazev O. V. [i dr.] Osobennosti novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19 u patsientov s zabolevaniyami zheludочно-kishechnogo trakta (Features of the new COVID-19 coronavirus infection in patients with diseases of the gastrointestinal tract). Vremennye metodicheskie rekomendatsii № 69. Moskva: GBU «NIIOZMM DZM», 2020:32. (In Russ).

УДК 616.24-002-07

© Коллектив авторов, 2023

Е.Ю. Соловейчик, Д.А. Валишин, А.Р. Шакиров,
Г.Л. Матузов, П.И. Миронов, И.И. Лутфарханов
**ТЕМПЕРАТУРНЫЕ ПАТТЕРНЫ У ПАЦИЕНТОВ
С COVID-ПНЕВМОНИЕЙ И КОМОРБИДНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Лихорадка является наиболее очевидным клиническим симптомом COVID-19. Понимание взаимосвязи между температурными паттернами и ответом организма на инфекцию может помочь осуществить стратификацию пациентов по тяжести заболевания.

Цель исследования – определить взаимосвязь клинических и биохимических различий между температурными паттернами и профилем выживаемости пациентов с COVID-пневмонией.

Материал и методы. Проспективное обсервационное исследование было проведено среди взрослых пациентов в Республиканской клинической инфекционной больнице и Клинической больнице скорой медицинской помощи (г. Уфа) с марта 2020 по ноябрь 2021 г. в течение первых 5 суток госпитализации.

Результаты. Пациентов с COVID-19 (125 человек) были разделены на три группы по температурным паттернам: 1-я группа (нормотермия) (n=44), 2-я группа (гипертермия) (n=62) и 3-я группа (гипотермия) (n=19). У пациентов с гипертермией был самый высокий уровень биомаркера воспаления – С-реактивного белка ($p<0,001$). Гипертермия увеличивала потребность в проведении искусственной вентиляции легких, назначении вазопрессоров и риски летального исхода (ОР 1,44; 95% ДИ 1,04–1,98; $p=0,027$) в сравнении с другими температурными паттернами.

Заключение. Гипертермия у пациентов с COVID-пневмонией связана с повышением уровней биомаркеров воспаления, частоты сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности.

Ключевые слова: COVID-19; пневмония; гипертермия; исходы.

E.Yu. Soloveychik, D.A. Valishin, A.R. Shakirov, G.L. Matuzov, P.I. Mironov, I.I. Lutfarakhmanov TEMPERATURE PATTERNS IN PATIENTS WITH COVID-PNEUMONIA AND COMORBID DISEASES

Fever is the most obvious clinical symptom of COVID-19. Understanding the relationship between temperature patterns and the host response to infection can help stratify patients by severity of the disease.

The objective of the study was to determine the relationship between clinical and biochemical differences between temperature patterns and the survival profile of patients with COVID-pneumonia.

Material and methods. Prospective observational study was conducted in adult patients of the Republican Clinical Infectious Hospital and the Clinical Emergency Hospital (Ufa, the Republic of Bashkortostan) from March 2020 to November 2021 during the first 5 days of their hospitalization.

Results. 125 patients with COVID-19 were divided into three groups according to temperature patterns: normothermia group 1 (n=44), hyperthermia group 2 (n=62) and hypothermia group 3 (n=19). Hyperthermia patients had the highest levels of inflammatory biomarker - C-reactive protein ($p<0.001$). Hyperthermia increased the need for mandatory ventilation, vasopressors, and the risk of death (HR 1.44; 95% CI 1.04–1.98; $p=0.027$) in comparison with other temperature patterns.

Conclusions. Hyperthermia in patients with COVID-pneumonia is associated with increased levels of inflammatory biomarkers, the frequency of cardiovascular and respiratory failure.

Key words: COVID-19; pneumonia; hyperthermia; outcomes.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, при развитии COVID-пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) сопровождается в большинстве случаев гипоксемической дыхательной недостаточности, нарушением регуляции иммунных реакций и дисфункцией органов [1]. Несмотря на неоднородность иммунных реакций и потенциальную пользу иммуносупрессивной терапии, отсутствуют легкодоступные клинические инструменты для характеристики иммуно-воспалительного синдрома у пациентов с COVID-пневмонией. Ранняя идентификация пациентов групп риска может способствовать своевременному и целенаправленному лечению проявлений COVID-пневмонии.

Клинически наиболее очевидным симптомом COVID-19 является лихорадка примерно у 72-98% пациентов, продолжительностью менее 7 дней [2-5], которая у большинства пациентов свидетельствует о тенденции к ухудшению, но совершенно незаметна у пациентов с бессимптомным течением заболевания [6]. На сегодняшний день в исследованиях использовались статические измерения лабораторных и жизненно важных показателей для выявления субфенотипов заболевания, однако ответ организма на SARS-CoV-2 и другие инфекции представляет собой динамичный процесс с физиологическими реакци-

ями, которые развиваются в течение нескольких часов [7]. Ранее было показано, что траектории температуры тела могут идентифицировать субфенотипы сепсиса с различными клиническими характеристиками и исходами [8]. Необходимо отметить, что эти субфенотипы коррелируют с динамическими иммунными реакциями на инфекцию в течение стационарного лечения [9]. Температурные аномалии часто встречаются при вирусных инфекциях, таких как COVID-19. Терморегуляторный ответ на инфекцию действует на пересечении иммунной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем организма [10]. Таким образом, терморегуляторный ответ является отражением реакции иммунной и других систем организма, а измерение температуры тела может дать ключевую информацию о реакции пациента на воспаление.

Целью исследования являлась оценка взаимосвязи температурных паттернов с неблагоприятными исходами, такими как шок, дыхательная недостаточность, летальность у пациентов с COVID-пневмонией и коморбидными заболеваниями.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проспективное обсервационное исследование было проведено в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Республиканской клинической инфекционной

больницы и Клинической больницы скорой медицинской помощи (г. Уфа) с марта 2020 г. по ноябрь 2021 г. Ввиду смешанного дизайна исследования письменное информированное согласие пациентов не было получено. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, протокол № 10 от 15 декабря 2021 г.

Критерии включения и исключения

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 90 лет, поступившие в ОРИТ с клиническими и рентгенологическими признаками COVID-пневмонии (очаговое затемнение, выявленное на рентгенограмме или при проведении компьютерной томографии грудной клетки; эпидемиологический анамнез; отсутствие другой инфекции) и/или с положительным тестом полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой полимера в реальном времени (ПЦР-тест) на SARS CoV-2 в мазках из носоглотки и ротоглотки или аспирате из нижних дыхательных путей. Критерием включения была острая дыхательная недостаточность: сатурация крови кислородом (SpO_2) менее 90% при дыхании комнатным воздухом или менее 95% при вдыхании кислорода 2 л/мин через назальные канюли. Из исследования были исключены пациенты с рефрактерным септическим шоком, определяемым как потребность в дозе норэпинефрина более 0,1 мкг/кг/мин или в использовании двух и более вазопрессоров. Пациенты без признаков недостаточности кровообращения на момент госпитализации, состояние которых потребовало применения сосудосуживающих средств после начала респираторной поддержки, были включены при условии, что: уровень лактата в крови ниже 4 ммоль/л и доза адреналина или норадреналина ниже 0,25 мкг/кг/мин.

Сбор данных

Демографические данные пациентов (возраст, пол, индекс массы тела, индекс коморбидности Charlson) и данные о коморбидных заболеваниях, клинико-лабораторные характеристики пациентов и результаты рентгенологических исследований, а также жизненно важные показатели и лечение (кортикостероиды, вазопрессоры) были записаны в медицинскую информационную систему ПроМед на момент госпитализации и далее ежедневно. Стандартизированный шаблон использовался для записи ежедневных жизненно важных показателей и лечения. Контрольные значения для нормальных диапазонов лабораторных

исследований соответствовали значениям, используемым больничной лабораторией.

Пациентам с тяжелой COVID-пневмонией, которым необходима респираторная поддержка на момент госпитализации в ОРИТ и далее в течение первых 5 суток проводили измерение температуры тела в подмышечной впадине и измерение уровней биомаркеров. Пациенты были разделены на три группы, исходя из температурных паттернов: 1-я группа (нормотермия) – пациенты с нормальной температурой тела; 2-я группа (гипертермия) – пациенты с температурой тела $\geq 38^\circ\text{C}$ более 72 часов. Продолжительность лихорадки рассчитывали с даты появления первого симптома заболевания до даты разрешения (определяемой как температура $< 37,5^\circ\text{C}$ в течение не менее 24 часов) во время госпитализации; 3-я группа (гипотермия) – пациенты с пониженной температурой тела.

Для классификации воспаления и органной дисфункции были выбраны следующие лабораторные биомаркеры:

Воспаление – С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), абсолютное количество и фракции лейкоцитов, ферритин, фибриноген, Д-димер; нарушение функции органов – креатинин, общий билирубин, тромбоциты, тропонин, лактат.

Пациенты с положительным результатом ПЦР-теста находились в стационаре до тех пор, пока у них не было 2-х отрицательных тестов с интервалом в 24 часа. Первичной конечной точкой для анализа была летальность, определяемая как смерть, наступившая до выписки из больницы. Вторичной конечной точкой была длительность лечения в ОРИТ.

Статистическую обработку данных выполнили с использованием программного пакета MedCalc (v 11.3.1.0, Бельгия) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и 25-75% межквартильного интервала, категоризованные переменные представлены в виде абсолютных значений и относительной частоты, операционные характеристики представлены в виде относительного риска и 95% доверительного интервала. Сравнение результатов между группами проводили с помощью теста Манна-Уитни для непараметрических переменных и χ^2 -критерия или точного теста Фишера для соответствующих категоризованных переменных. Двусторонние значения p менее 0,05 были приняты статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

В исследование были последовательно включены 135 взрослых пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 и/или с диагнозом U07.1 международной классификации болезней, 9-я версия (МКБ-9), госпитализированных в ОРИТ для проведения респираторной поддержки. Из исследования были исключены пациенты, которые были переведены в другую больницу (n=5) или умерли (n=5) в первые 24 часа госпитализации. Таким образом, оставшиеся 125 пациентов были включены в окончательный анализ. Медиана

возраста пациентов составила 60 (49–72) лет, 51,2% пациентов – мужчины. По крайней мере одно коморбидное заболевание было зарегистрировано у 29 пациентов, чаще всего ожирение (44,8%) и артериальная гипертензия (24,1%) (табл. 1). У остальных пациентов было зарегистрировано от 2 до 7 (всего 217) заболеваний, в среднем 2,26 заболевания приходится на одного пациента. Артериальная гипертензия была наиболее распространенным коморбидным заболеванием (54,4%), за которым следовали заболевания сердца (34,4%), ожирение (35,2%), сахарный диабет (21,6%).

Таблица 1

Сочетания коморбидных заболеваний пациентов с COVID-пневмонией

Сочетания	Артериальная гипертензия	Сахарный диабет	Ожирение	Сердечная аритмия	Заболевания сердца	Заболевания легких	Заболевания почек	Заболевания печени	Злокачественные новообразования
Артериальная гипертензия	7	21	21	16	39	12	7	5	4
Сахарный диабет	21	2	11	8	14	5	5	3	2
Ожирение	21	11	13	9	18	8	6	4	4
Сердечная аритмия	16	8	9	0	17	5	3	0	3
Заболевания сердца	39	14	18	17	0	8	5	1	4
Заболевания легких	12	5	8	5	8	3	2	3	3
Заболевания почек	7	5	6	3	5	2	0	2	1
Заболевания печени	5	3	4	0	1	3	2	2	1
Злокачественные новообразования	4	2	4	3	4	3	1	1	2

Распределение пациентов по группам исследования было следующим: 1-я группа – 35%, 2-я группа – 50%, 3-я группа – 15% (табл. 2).

Между группами пациентов были статистически значимые различия по возрасту: самыми молодыми были пациенты 2-й группы – медиана возраста составила 58 (46-69) лет ($p=0,044$), в то время как самыми возрастными были пациенты 3-й группы – медиана возраста 69 (56-80) лет ($p=0,001$). Частота встречаемости отдельных коморбидных заболеваний и их сочетаний статистически значимо не различалась между группами пациентов.

Медиана длительности лихорадки у выживших пациентов составляла 12,6 (7,8-14,5) дня. Прогрессирование очаговых затемнений статистически значимо чаще наблюдалось у 71% пациентов 2-й группы и 25% пациентов 1-й группы ($p=0,001$). У пациентов 3-й группы статистически значимо чаще развивалась гипоксемия в сравнении с пациентами 1-й группы (123 [96-131] против 139 [105-163]; $p=0,034$).

Временные тренды 14 параметров в стратифицированных группах пациентов представлены в табл. 2. Исходное количество лейкоцитов на момент госпитализации было примерно равным у всех пациентов, но количество лимфоцитов было наименьшим, а количество нейтрофилов было самым большим у пациентов 3-й группы в сравнении с осталь-

ными группами пациентов ($p<0,010$ для всех сравнений). Между исследуемыми группами пациентов были статистически значимые различия в уровнях биомаркеров воспаления. У пациентов 2-й группы был наивысший уровень СРБ 177 (132-242) мг/л, значения СРБ у пациентов 3-й группы были значимо ниже (115 [89-211]; $p=0,001$). У пациентов 2-й группы высокочувствительный прокальцитонин быстро увеличивался с 7–8-го дня заболевания и достигал максимальных значений 2,2 (1,3-3,2), тогда как уровни прокальцитонина уменьшались у пациентов 1- и 2-й групп до 1,6 (1,1-2,5) и 1,7 (0,9-2,5); $p<0,050$ для всех сравнений). Биомаркеры органной дисфункции статистически значимо различались между группами пациентов. У пациентов 2-й группы уровень креатинина был значительно выше, чем у пациентов 1-й группы (97 [67-212] против 75 [51-168]; $p<0,050$). В то время как пациенты 3-й группы имели наибольший уровень лактата в крови в сравнении с пациентами 1- и 2-й групп (1,9 [1,4-3,5] против 1,3 [1,0-2,7] и 1,7 [1,3-3,1]; $p<0,050$ для обоих сравнений). Уровни Д-димера также различались между температурными паттернами ($p<0,001$), причем самые высокие уровни были у пациентов с гипертермией, за которыми следовали нормотермии, а затем гипотермические субфенотипы.

Демографические данные, клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики, лечебные мероприятия и исходы пациентов с COVID-пневмонией и коморбидными заболеваниями

Переменные	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Величина p
Количество пациентов, n	44	62	19	-
Возраст, лет	60,3 (49,2–73,5)	58,2 (46,3–68,9)	69,5 (56,4–80,3)	^{I-II} 0,044 ^{II-III} 0,001
Пол, м/ж	20/24	34/28	10/9	нд
Индекс массы тела, кг/м ²	30,8 (27,2–39,9)	32,3 (28,5–39,1)	29,7 (27,3–31,7)	^{II-III} 0,041
Индекс Charlson, баллы	2,9 (1,1–4,7)	3,3 (1,9–5,1)	3,1 (1,5–4,2)	нд
Рентгенологические и клинико-лабораторные характеристики				
Лихорадка до момента госпитализации, n (%)	19 (43,2)	59 (95,2)	6 (31,6)	^{I-II} 0,001 ^{II-III} 0,001
Прогрессирование очаговых затемнений, n (%)	11 (25,0)	44 (71,0)	7 (36,8)	^{I-II} 0,001 ^{II-III} 0,007
SpO ₂ /FiO ₂ , (%)	139 (105–163)	132 (97–170)	123 (96–131)	^{I-III} 0,034
Лейкоциты, 10 ³ /мкл	9,3 (6,1–10,6)	9,1 (6,8–11,5)	9,4 (6,6–10,9)	нд
Лимфоциты, 10 ³ /мкл	1,4 (0,9–1,9)	1,5 (1,0–1,9)	0,8 (0,6–1,2)	^{I-III} 0,001 ^{II-III} 0,001
Нейтрофилы, 10 ³ /мкл	3,1 (2,4–4,0)	3,7 (2,5–4,7)	6,7 (5,4–9,1)	^{I-III} 0,001 ^{II-III} 0,001
Тромбоциты, 10 ³ /мкл	218 (135–275)	168 (102–213)	214 (127–263)	^{I-II} 0,001 ^{II-III} 0,003
СОЭ, мм/ч	60 (54–65)	59 (54–65)	51 (44–59)	^{I-II} 0,010 ^{II-III} 0,013
С-реактивный белок, мг/л	117 (93–231)	177 (132–242)	115 (89–211)	^{I-II} 0,001 ^{II-III} 0,001
Прокальцитонин, нг/мл	1,6 (1,1–2,5)	2,2 (1,3–3,2)	1,7 (0,9–2,5)	^{I-II} 0,001 ^{II-III} 0,033
Ферритин, мкг/л	5,7 (3,6–7,7)	6,1 (4,0–8,2)	5,9 (3,8–8,0)	нд
Креатинин, мкмоль/л	75 (51–168)	97 (67–212)	88 (59–186)	^{I-II} 0,031
Общий билирубин, мкмоль/л	13,7 (10,7–15,4)	11,9 (7,3–13,7)	13,7 (8,7–17,1)	нд
Фибриноген, г/л	3,0 (1,2–5,3)	3,2 (1,4–6,5)	2,9 (1,0–5,1)	нд
Д-димер, нг/мл	1231 (620–2343)	1858 (1044–3071)	1206 (788–2223)	^{I-II} 0,001 ^{II-III} 0,001
Тропонин I, нг/мл	0,2 (0,1–0,4)	0,2 (0,1–0,3)	0,3 (0,1–0,4)	нд
Лактат, ммоль/л	1,3 (1,0–2,7)	1,7 (1,3–3,1)	1,9 (1,4–3,5)	^{I-II} 0,020 ^{I-III} 0,014
Лечебные мероприятия и исходы, n (%)				
Фавипиравир / ремдесивир	34 (77,2)	53 (85,5)	13 (68,4)	нд
Тоцилизумаб / анакира	10 (22,7)	21 (33,9)	5 (26,3)	нд
Преднизолон / дексаметазон	40 (90,9)	62 (100,0)	15 (78,9)	^{I-III} 0,016 ^{II-III} 0,001
Вазопрессоры	11 (25,0)	23 (37,1)	6 (31,6)	нд
Респираторная поддержка	34 (77,3)	32 (51,6)	16 (84,2)	^{I-II} 0,007 ^{II-III} 0,012
Искусственная вентиляция легких	10 (22,7)	30 (48,4)	3 (15,8)	^{I-II} 0,007 ^{II-III} 0,012
Летальность	17 (38,6)	41 (66,1)	12 (63,2)	^{I-II} 0,005

Примечание. нд – недостоверные отличия; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; SpO₂ – сатурация крови кислородом.

Противовирусные препараты получали 80,8% пациентов, моноклональные антитела против ИЛ-6 и рецепторов ИЛ-6 получали 26,4% пациентов, кортикостероиды получали 93,6% пациентов. У пациентов 2-й группы была самая высокая потребность во введении вазоактивных препаратов на фоне острой дыхательной недостаточности и септического шока (37,1%) в сравнении с другими пациентами (27,0%), но без статистически значимой разницы (p=0,228). Системные кортикостероиды статистически значимо чаще назначались пациентам 2-й группы в сравнении с пациентами 3-й группы (100% против 78,9%; p=0,001). Тридцать два пациента 2-й группы и 50 пациентов 1- и 3-й групп получили неинвазивную респираторную поддержку, включая высокопоточную кислородную терапию через

носовые канюли и неинвазивную вентиляцию легких. Остальным 30 пациентам 2-й группы и 13 пациентам 1- и 3-й групп проводили интубацию трахеи и ИВЛ. У пациентов 2-й группы была самая высокая потребность в ИВЛ в сравнении с пациентами 1- и 3-й групп (48,4% против 22,7% и 15,8% соответственно; p<0,050 для обоих сравнений). Семьдесят пациентов умерли в течение периода наблюдения, из них 3 пациента умерли без ИВЛ. Пациенты 2-й группы умирали статистически значимо чаще в сравнении с пациентами 1-й группы (64,5% против 40,9%; p<0,05).

При однофакторном анализе температурных паттернов на момент госпитализации и в динамике лечения гипертермия была статистически значимо связана с увеличением риска смерти (табл. 3).

При нашем исследовании, используя измерение температуры тела, мы обнаружили, что при гипертермии повышены уровень СРБ, число случаев сердечно-сосудистой недостаточности, требующих применения вазопрессоров, и дыхательную недостаточность, требующую респираторной поддержки высокопоточной кислородной терапией и ИВЛ. Было выявлено, что пациенты с лихорадкой демонстрировали худшие клинические исходы в сравнении с пациентами без лихорадки. Систематические обзоры и мета-анализы показали, что лихорадка была наиболее распространенным симптомом, связанным с COVID-19, наличие лихорадки в течение болезни было отмечено от 78 [11] до 85% пациентов [12]. Однако, в отличие от многих других, исследо-

вание, проведенное в Европе, представило лихорадку как симптом всего у 45% пациентов [13]. В настоящее время нет крупных контролируемых испытаний по оценке влияния лихорадки на болезнь, однако небольшое выборочное исследование 103 критически больных пациентов выявило высокую температуру тела как риск смерти, несмотря на оптимальную терапию COVID-пневмонии [14]. Другое исследование с выборкой 1014 пациентов выявило высокую температуру тела в начале болезни как фактор риска неблагоприятных исходов [15]. В исследовании 142 пациентов сообщалось, что лихорадка, длящаяся более 7 дней, свидетельствует о повышенном риске неблагоприятных исходов и потребности госпитализации в ОРИТ [16].

Таблица 3

Однофакторный анализ выживаемости пациентов

Группа пациентов	Выжившие	Умершие	ОР (95% ДИ)	Величина p
1-я	27	17	0,59 (0,39–0,88)	0,011
2-я	21	41	1,44 (1,04–1,98)	0,027
3-я	7	12	1,15 (0,79–1,70)	нд

Примечание. нд – недостоверные отличия; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Реакция организма на COVID-19 неоднородна, и пациенты могут демонстрировать как про-, так и противовоспалительные реакции. Учитывая эту неоднородность, противовоспалительная терапия может принести пользу определенным группам и в то же время наносить вред другим. Несмотря на то, что нет стандартного определения гипервоспаления, гипертермические паттерны продемонстрировали несколько отклонений, соответствующих гипервоспалительному состоянию. Уровень СРБ и ферритина обычно используется для определения гипервоспаления, ассоциированного с COVID-19. Пациенты с гипертермией имели самый высокий уровень СРБ. Поскольку у наших пациентов, госпитализированных в ОРИТ, были высокие уровни СРБ и прокальцитонина, но не было подтвержденных выделением культуры микроорганизмов внутрибольничных инфекций, что свидетельствует о том, что особенности лихорадки у наблюдаемых больных, вероятно, были связаны с развитием тяжелой COVID-пневмонии. Мы обнаружили значительные различия в уровнях лимфоцитов и нейтрофилов между группой высоко лихорадящих пациентов и пациентов контрольных групп, несмотря на то, что не было существенных различий в количестве лейкоцитов. Результаты нашего исследования могут быть использованы для оптимизации размещения пациентов с COVID-пневмонией. Мониторинг температуры тела у пациентов в инфекционном стационаре,

наряду с другими жизненно важными показателями (нарушение сознания, сатурация крови, одышка), может использоваться для сортировки пациентов с COVID-пневмонией, нуждающихся в госпитализации в ОРИТ. Кроме того, в сравнении с другими параметрами (частота дыхательных движений и сердечных сокращений, уровень артериального давления, лихорадка) легко обнаружить и идентифицировать как фактор риска тяжелого заболевания. Основываясь на этом исследовании, пациенты с лихорадкой должны быть госпитализированы в ОРИТ для более тщательного мониторинга.

Основным ограничением нашего исследования является небольшой размер когорты пациентов. Большая выборка пациентов для исследования может помочь определить, можно ли использовать лихорадку в качестве предикторов неблагоприятных исходов, таких как госпитализация в ОРИТ, ИВЛ или смерть. Еще одним ограничением в нашем исследовании является то, что начало лихорадки зависело от отчетности пациентов. Завышение или занижение срока начала лихорадки до момента госпитализации может повлиять на число пациентов, у которых она была обнаружена только при госпитализации.

Заключение

Используя простой, общедоступный, динамический и хорошо документированный клинический параметр (измерение температуры тела), мы обнаружили, что гипертермия у

пациентов с COVID-пневмонией была связана с повышением уровня биомаркера воспаления С-реактивного белка, а также частоты сердечно-сосудистой недостаточности, требующей

применения вазопрессоров, и дыхательной недостаточности, требующей до ИВЛ респираторной поддержки от высокопоточной кислородной терапии.

Сведения об авторах статьи:

Соловейчик Елена Юрьевна – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lubimaydo4@gmail.com.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, завкафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: damirval@yandex.ru.

Шакиров Альберт Робертович – ассистент кафедры гистологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dr_shakirov@mail.ru.

Матузов Глеб Леонидович – к.тех.н., начальник управления охраны труда, пожарной и экологической безопасности ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Мионов Пётр Иванович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mirovovpi@mail.ru.

Лутфаракманов Ильдар Ильдусович – д.м.н., доцент, завкафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 3 (03.03.2020) (утв. Министерством здравоохранения РФ) [Электронный ресурс]. URL: https://fmbs.gov.ru/upload/medialibrary/69d/Vremennye_MR_COVID_19_03.03.2020_versiya_3_6_6.pdf (дата обращения 18.06.2020).
2. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures / R. Pung [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395, № 10229. – P. 1039-1046.
3. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 11. – P. 1061-1069.
4. Clinical features and dynamics of viral load in imported and non-imported patients with COVID-19 / T. Xu [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 94. – P. 68-71.
5. Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore / B.E. Young [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 15. – P. 1488-1494.
6. Epidemiological and Clinical Features of SARS-CoV-2: A Retrospective Study from East Karachi, Pakistan / S. Tahir [et al.] // Cureus. – 2020. – Vol. 12, № 6. – P. e8679.
7. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis / A.G. Laing [et al.] // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26, № 10. – P. 1623-1635.
8. Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories / S.V. Bhavani [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2019. – Vol. 200, № 3. – P. 327-335.
9. Novel Temperature Trajectory Subphenotypes in COVID-19 / S.V. Bhavani [et al.] // Chest. – 2020. – Vol. 158, № 6. – P. 2436-2439.
10. Coronavirus Disease 2019 Temperature Trajectories Correlate with Hyperinflammatory and Hypercoagulable Subphenotypes / S.V. Bhavani [et al.] // Crit. Care Med. – 2022. – Vol. 50, № 2. – P. 212-223.
11. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries / M.C. Grant [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 6. – P. e0234765.
12. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis / Y. Hu [et al.] // J. Clin. Virol. – 2020. – Vol. 127. – P. 104371.
13. COVID-19 Task Force of YO-IFOS. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019 / J.R. Lechien [et al.] // J. Intern. Med. – 2020. – Vol. 288, № 3. – P. 335-344.
14. Fever in the ICU: A Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients / R.L. Choron [et al.] // J. Intensive Care Med. – 2021. – Vol. 36, № 4. – P. 484-493.
15. Early Fever Is Associated with Clinical Outcomes in Patients with Coronavirus Disease / F.M. Ding [et al.] // Front. Public Health. – 2021. – Vol. 9. – P. 712190.
16. National Centre for Infectious Diseases COVID-19 Outbreak Research Team. Fever Patterns, Cytokine Profiles, and Outcomes in COVID-19 / D.H.L. Ng [et al.] // Open Forum Infect. Dis. – 2020. – Vol. 7, № 9. – P. ofaa375.

REFERENCES

1. Vremennye metodicheskie rekomendatsii “Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19)” (Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)). Versiya 3 (03.03.2020) (utv. Ministerstvom zdorovoohraneniya RF). Available at: https://fmbs.gov.ru/upload/medialibrary/69d/Vremennye_MR_COVID_19_03.03.2020_versiya_3_6_6.pdf (In Russ.).
2. Pung R. [et al.] Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. Lancet. 2020; 395 (10229): 1039-1046. (In Engl.). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30528-6.
3. Wang D. [et al.] Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020; 323 (11): 1061-1069. (In Engl.). doi: 10.1001/jama.2020.1585.
4. Xu T. [et al.] Clinical features and dynamics of viral load in imported and non-imported patients with COVID-19. Int J Infect Dis. 2020; 94: 68-71. (In Engl.). doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.022.
5. Young B.E. [et al.] Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020; 323 (15): 1488-1494. (In Engl.). doi: 10.1001/jama.2020.3204.
6. Tahir S. [et al.] Epidemiological and Clinical Features of SARS-CoV-2: A Retrospective Study from East Karachi, Pakistan. Cureus. 2020; 12 (6): e8679. (In Engl.). doi: 10.7759/cureus.8679.
7. Laing A.G. [et al.] A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. Nat Med. 2020; 26 (10): 1623-1635. (In Engl.). doi: 10.1038/s41591-020-1038-6.
8. Bhavani S.V. [et al.] Identifying Novel Sepsis Subphenotypes Using Temperature Trajectories. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200 (3): 327-335. (In Engl.). doi: 10.1164/rccm.201806-1197OC.
9. Bhavani S.V. [et al.] Novel Temperature Trajectory Subphenotypes in COVID-19. Chest. 2020; 158 (6): 2436-2439. (In Engl.). doi: 10.1016/j.chest.2020.07.027.
10. Bhavani S.V. [et al.] Coronavirus Disease 2019 Temperature Trajectories Correlate with Hyperinflammatory and Hypercoagulable Subphenotypes. Crit Care Med. 2022; 50 (2): 212-223. (In Engl.). doi: 10.1097/CCM.0000000000005397.

11. Grant M.C. [et al.] The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. PLoS One. 2020; 15 (6): e0234765. (In Engl.). doi: 10.1371/journal.pone.0234765.
12. Hu Y. [et al.] Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. J Clin Virol. 2020; 127: 104371. (In Engl.). doi: 10.1016/j.jcv.2020.104371.
13. Lechien J.R. [et al.] COVID-19 Task Force of YO-IFOS. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. J Intern Med. 2020; 288 (3): 335-344. (In Engl.). doi: 10.1111/joim.13089.
14. Choron R.L. [et al.] Fever in the ICU: A Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. J Intensive Care Med. 2021; 36 (4): 484-493. (In Engl.). doi: 10.1177/0885066620979622.
15. Ding F.M. [et al.] Early Fever Is Associated with Clinical Outcomes in Patients with Coronavirus Disease. Front Public Health. 2021; 9: 712190. (In Engl.). doi: 10.3389/fpubh.2021.712190.
16. Ng D.H.L. [et al.] National Centre for Infectious Diseases COVID-19 Outbreak Research Team. Fever Patterns, Cytokine Profiles, and Outcomes in COVID-19. Open Forum Infect Dis. 2020; 7 (9): ofaa375. (In Engl.). doi: 10.1093/ofid/ofaa375.

УДК116.314.163-08

© Коллектив авторов, 2023

К.Е. Фролова, Л.А. Зюлькина,
С.М. Геращенко, Е.А. Корецкая, А.В. Ефремова
**РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
ХРОНИЧЕСКОГО АПИКАЛЬНОГО ПЕРИОДОНТИТА ПРЕПАРАТАМИ
НА ОСНОВЕ ВЫСОКОДИСПЕРСНОЙ ГИДРООКСИ КАЛЬЦИЯ
ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза**

Хронический апикальный периодонтит представляет собой серьезную проблему современной стоматологии. Он занимает особое место в клинической практике и требует комплексной этиопатогенетической терапии.

Цель исследования – проведение рентгенологической оценки эффективности лечения хронического апикального периодонтита препаратами на основе высокодисперсной гидроокиси кальция в ближайшие и отдаленные сроки (через 6 и 12 месяцев) с использованием предложенного алгоритма.

Материал и методы. На базе клиники кафедры стоматологии Медицинского института Пензенского государственного университета проведено стоматологическое обследование и лечение 25 пациентов (n=25) второго периода зрелого возраста с диагнозом хронический апикальный периодонтит (K04.5).

Результаты. Проведена оценка результатов лечения пациентов с хроническим апикальным периодонтитом на основании статистических методов обработки данных.

Выводы. В результате проведенного анализа установлено, что размерные характеристики периодонтальной щели и показатели оптической плотности периапикальной области, определяемые на этапах диагностики, после проводимого лечения в ближайшие и отдаленные сроки (через 6 и 12 месяцев), демонстрировали стойкое динамическое снижение и отражали стабилизацию воспалительного процесса в периапикальной области за счет эффективности этиопатогенетической терапии хронического апикального периодонтита, включающей временное пломбирование препаратами на основе высокодисперсной гидроокиси кальция. Активность репаративных процессов более выражена в области верхушки корня зуба по сравнению с зонами боковой поверхности корня зуба, что обусловлено более близким контактом ирригационных растворов и препаратов на основе высокодисперсной гидроокиси кальция с апикальной областью в ходе проводимой этиопатогенетической терапии хронического апикального периодонтита.

Ключевые слова: хронический апикальный периодонтит, препараты гидроокиси кальция, конусно-лучевая компьютерная томография, ширина периодонтальной щели, оптическая плотность.

K.E. Frolova, L.A. Zyulkina,
S.M. Gerashchenko, E.A. Koretskaya, A.V. Efremova
**X-RAY EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS
OF TREATMENT OF CHRONIC APICAL PERIODONTITIS
WITH PREPARATIONS BASED ON HIGHLY DISPERSED CALCIUM HYDROXIDE**

Chronic apical periodontitis is a serious problem of modern dentistry. It occupies a special place in clinical practice and requires complex etiopathogenetic therapy.

The objective of the study was to conduct an X-ray evaluation of the effectiveness of treatment of chronic apical periodontitis with preparations based on highly dispersed calcium hydroxide in the short and long term (after 6 and 12 months) using the proposed algorithm.

Material and methods. In the clinic of the Department of Dentistry of the Medical Institute of Penza State University, a dental examination and treatment of 25 patients (n=25) of the second period of adulthood with a diagnosis of «chronic apical periodontitis» (K04.5) were carried out.

Results. The results of treatment of patients with chronic apical periodontitis were evaluated on the basis of statistical data processing methods.

Conclusions. As a result of the analysis, it was found that the dimensional characteristics of the periodontal gap and the indicators of the optical density of the periapical region, determined at the stages of diagnosis, after treatment in the short and long term (after 6 and 12 months), demonstrated a persistent dynamic decrease and reflected the stabilization of the inflammatory process in the periapical region due to the effectiveness of etiopathogenetic therapy of chronic apical periodontitis, including temporary filling with preparations based on highly dispersed calcium hydroxide. The activity of reparative processes is more pronounced in the area of the apex of the tooth root compared to the zones of the lateral surface of the tooth root, which is due to the closer contact of irrigation solutions and preparations based on highly dispersed calcium hydroxide with the apical region during the etiopathogenetic therapy of chronic apical periodontitis.