

Орлова Я. А.¹, Мареев Ю. В.^{1,2}, Мареев В. Ю.¹, Плисюк А. Г.¹, Беграмбекова Ю. Л.¹, Акопьян Ж. А.¹, Сакаева Д. М.¹, Логинова Д. Д.¹, Шурыгина А. С.¹, Камалов А. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Время Остаточных Симптомов, Отягощающих жизнь больных, перенесших новую Коронавирусную инфекцию (исследование «БРОСОК»)

Цель	Оценка распространенности остаточных симптомов у пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, через 8 мес после выписки, а также выраженности таких симптомов в зависимости от демографических показателей, наличия сопутствующих заболеваний и особенностей течения острого периода COVID-19.
Материал и методы	В исследование включали пациентов, проходивших лечение от новой коронавирусной инфекции в COVID-госпитале и давших согласие на участие в исследовании (98 пациентов). Через 8 мес после выписки из стационара проведен структурированный телефонный опрос.
Результаты	Только 40% пациентов, проходивших лечение от COVID-19, не предъявляли жалоб через 8 мес после выписки из стационара. Наиболее частыми жалобами в отдаленном периоде были утомляемость (30,5%), слабость (28,4%), одышка (23,2%), артралгия (22,1%), миалгия (17,9%), аносмия (15,8%). Наличие исходно хронических заболеваний и ожирения, процент поражения легких по данным компьютерной томографии и потребность в кислородной поддержке в острый период не были связаны в нашей выборке с наличием симптомов в отдаленный период. Наличие и выраженность симптомов в отдаленном периоде не определялись клиническим состоянием, объемом поражения легких и потребностью в кислородной поддержке, а были связаны с полом и выраженностью воспаления при поступлении в стационар.
Заключение	Независимыми предикторами сохранения симптомов в отдаленный период в выборке пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции были боли в грудной клетке и суставах в период пребывания в стационаре, женский пол и более высокие уровни С-реактивного белка при поступлении в стационар.
Ключевые слова	COVID-19; постковидный синдром; С-реактивный белок
Для цитирования	Orlova Ya.A., Mareev Yu.V., Mareev V.Yu., Plisyuk A.G., Begrambekova Yu.L., Akopyan Z.A. et al. The Burden of Residual SymptOms That Complicate the Life of Patients Who Have Suffered a new Coronavirus Infection (THROW study). Kardiologiya. 2022;62(10):26–34. [Russian: Орлова Я.А., Мареев Ю.В., Мареев В.Ю., Плисюк А.Г., Беграмбекова Ю.Л., Акопьян Ж.А. и др. ВРемЯ Остаточных Симптомов, Отягощающих жизнь больных, перенесших новую Коронавирусную инфекцию (исследование «БРОСОК»). Кардиология. 2022;62(10):26–34].
Автор для переписки	Орлова Яна Артуровна. E-mail: 5163002@bk.ru

Введение

С момента своего появления в Ухане (Китай) COVID-19 распространился и оказал огромное влияние на жизнь и здоровье людей по всему миру. Последние данные показали, что ряд симптомов может сохраняться еще долгое время после острой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. И это состояние – признаки и симптомы, возникающие во время или после COVID-19 и продолжающиеся более 4 нед, получило название long covid (лонг ковид), или постковидный синдром [1]. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) 6 октября 2021 г. [2] опубликовала заявление, в котором сформулированы и обозначены окончательные критерии постковидного синдрома: «постковидное состояние возни-

кает у лиц с подозрением на коронавирус или подтвержденным заражением в анамнезе, обычно через 3 мес после начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 мес и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом». Проявления постковидного синдрома могут включать усталость, одышку, проблемы с сердечно-сосудистой системой, когнитивные нарушения, нарушения сна, симптомы посттравматического стрессового расстройства, мышечную боль, проблемы с концентрацией внимания и головную боль.

Несмотря на большое количество публикаций [3–5], посвященных постковидному синдрому, очень мало работ, в которых рассматривалась бы выраженность отдаленных симптомов в зависимости не только от демогра-

фических характеристик, но и от базовой полиморбидности, особенностей течения острого периода новой коронавирусной инфекции. В настоящее время не существует эффективных фармакологических или немедикаментозных вмешательств для пациентов с постковидным синдромом. Для определения потенциальных терапевтических мишеней необходимо всестороннее описание этой популяции с акцентом на выяснение основных механизмов развития длительных последствий. Понимание предикторов развития постковидного синдрома и долгосрочной траектории восстановления могло бы позволить прицельно планировать медицинскую помощь пациентам, переболевшим COVID-19, которых в РФ в настоящее время уже более 17 млн. (<https://xn--80aesfpebagmblc0a.xn--plai/information/>).

Цель

Изучить распространенность остаточных симптомов у пациентов, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, через 8 мес после выписки, а также выраженность таких симптомов в зависимости от демографических показателей, наличия сопутствующих заболеваний и особенностей течения острого периода COVID-19.

Материал и методы

Исследование носило ретроспективный характер. Его протокол одобрен локальным этическим комитетом МНОЦ МГУ до начала проведения исследования. Все пациенты дали информированное согласие на включение в исследование.

В него включали пациентов, проходивших лечение по поводу новой коронавирусной инфекции во временном COVID-госпитале, организованном на базе МНОЦ МГУ в период с апреля по июнь 2020 г. Из 184 последовательно выписанных из госпиталя пациентов на участие в исследовании согласились 98, отказался от участия в опросе 61 пациент, с 23-мя не удалось связаться, 2 пациента скончались в течение 8 мес после выписки из стационара.

Критериями включения пациентов в исследование были следующие: госпитализация во временный COVID-госпиталь, организованный на базе МНОЦ МГУ, для лечения от COVID-19; выздоровление от COVID-19 на основании критериев ВОЗ: отсутствие лихорадки в течение 3 дней подряд, улучшение общего состояния пациента и отрицательные результаты двух тестов полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 с интервалом в 24 ч; получение от пациента информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Анкетирование участников исследования с целью выявления у них симптомов, предположительно связанных

с постковидным синдромом, производили с помощью телефонного опроса в период с декабря 2020 г. по февраль 2021 г., т.е. через 8–9 мес после выписки пациентов из стационара. Использовали структурированный опросник, созданный на основе опубликованных опросников, применявшихся в других клинических исследованиях, изучавших постковидный синдром [3]. Созданный прототип в дальнейшем был дополнен вопросами, уточняющими клинические проявления постковидного синдрома. Полная версия опросника представлена в Приложении (онлайн-приложении 1 на сайте журнала).

Для оценки тяжести состояния пациентов во время госпитализации по поводу острого периода коронавирусной инфекции использовали шкалы NEWS-2 и ШОКС-КОВИД [6], учитывали процент поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ). Кроме того, были проанализированы показатели клинического и биохимического анализов крови пациентов при госпитализации в стационар.

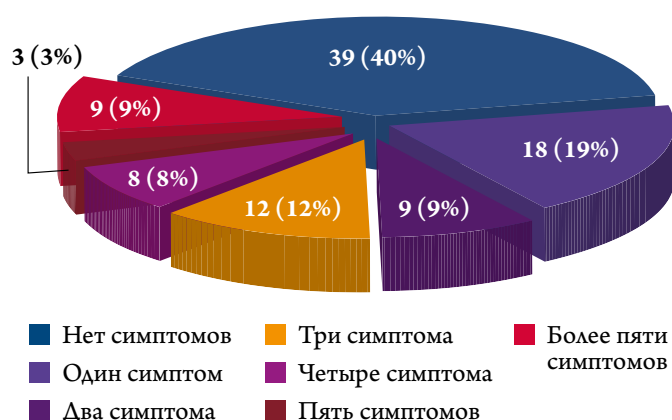
Статистическая обработка полученных данных проведена в программе R-Studio с использованием языка программирования R. Оценку распределения переменных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Параметрические количественные показатели описаны как среднее и его стандартное отклонение, непараметрические – как медиана и интерквартильный размах [25-й процентиль; 75-й процентиль].

Количественные признаки сравнивали между собой при помощи критерия t Стьюдента при нормальном распределении показателей, в случае распределения, отличного от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Качественные признаки сравнивали при помощи критерия хи-квадрат и двустороннего точного критерия Фишера. Для оценки корреляции между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки факторов, ассоциированных с вероятностью наличия остаточных симптомов после COVID-19, применяли логистическую регрессию. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В финальном анализе приняли участие 98 пациентов. Для демонстрации отсутствия предвзятости в отборе участников телефонного опроса в анализ исходных данных были включены последовательно выписанные пациенты, как принявшие участие в опросе (n=98), так и отказавшиеся от него (n=61). Сравнительная характеристика пациентов группы анкетирования (n=159) представлена в таблице 2а (онлайн-приложение 2 на сайте журнала «Кардиология»). Статистически значимых различий ни по одному параметру в этих подгруппах не выявлено.

Рисунок 1. Доля пациентов, сообщивших о симптомах через 8 мес



При анализе результатов опроса установлено, что через 8 мес после выписки из стационара у 39 респондентов отсутствовали жалобы, у 18 (19%) сохранялся всего 1 симптом, 9 (9%) человек предъявляли жалобы на 2 симптома, 12 (12%) – на 3 симптома, у 8 (8%) сохранялось 4 симптома, у 3 (3%) – 5 симптомов, у 2 – 6 симптомов, у 3 – 7 симптомов, еще у 3 – 8 симптомов и всего 1 пациент предъявлял жалобы на 10 симптомов через 8 мес (6 отсроченных жалоб и более имели 9%; рис. 1).

На рис. 2 представлена частота выявления различных симптомов при госпитализации и через 8 мес после выписки из стационара. Наиболее частыми жалобами в отдаленном периоде были утомляемость (30,5%), слабость

(28,4%), одышка (23,2%), артралгия (22,1%), миалгия (17,9%), аносмия (15,8%).

Далее пациенты были разделены на 2 группы – без симптомов и с симптомами через 8 мес после выписки. Пациентов относили к группе «Есть симптомы через 8 мес», если у них сохранялось ≥ 1 симптома. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика пациентов.

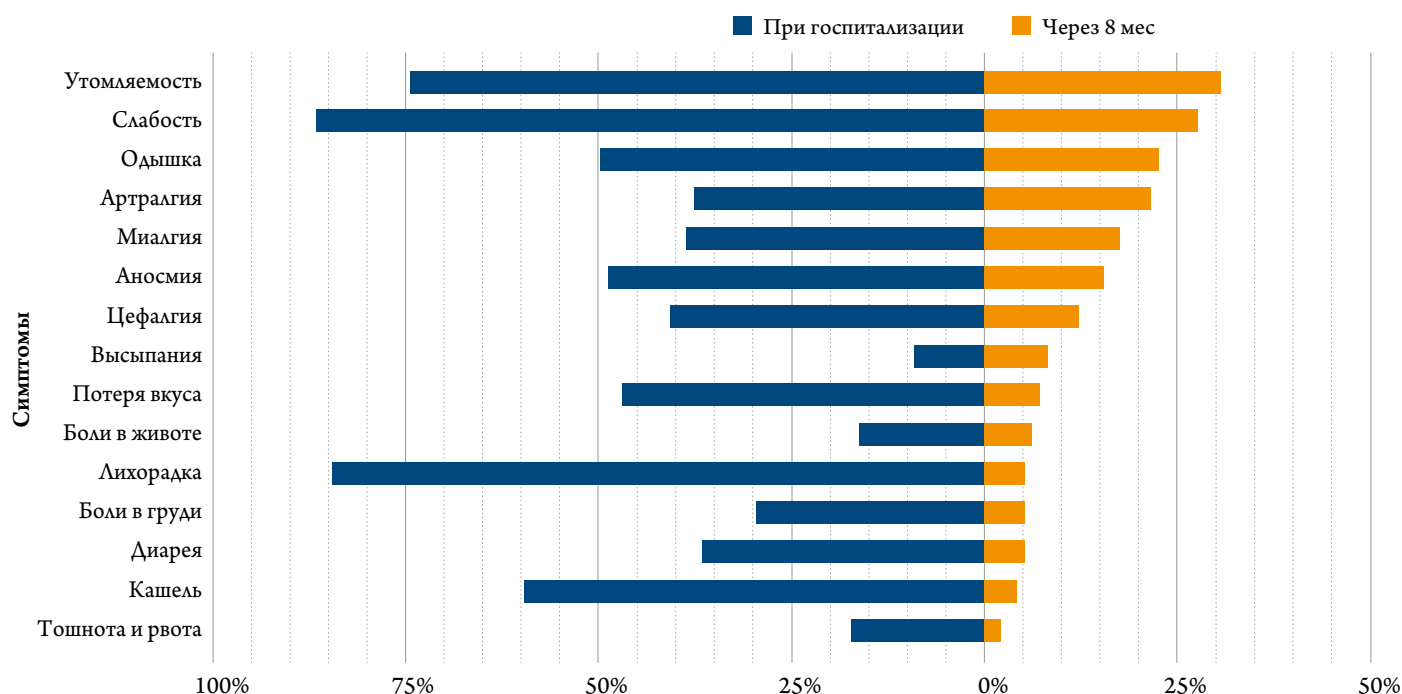
Женщины чаще сообщали о наличии симптомов через 8 мес после COVID-19 ($p=0,010$). При этом наблюдалась тенденция к увеличению количества симптомов у пациентов более старшего возраста и с более высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) при поступлении. Группы не различались по клиническому состоянию (шкалы ШОКС-КОВИД и NEWS-2), объему поражения легких и потребности в кислородной поддержке.

В дальнейшем проводилась оценка числа и характера жалоб во время пребывания в стационаре у пациентов с наличием симптомов и без таковых через 8 мес после выписки из стационара (табл. 2).

Полученные результаты показали, что пациенты без отдаленных симптомов через 8 мес после выписки из стационара вспоминали о меньшем количестве жалоб при госпитализации ($5,38 \pm 2,61$ против $7,69 \pm 2,74$ соответственно).

В дальнейшем проводился анализ остаточных симптомов в зависимости от пола. Мужчины и женщины в нашей выборке отличались статистически значимо только по возрасту. Женщины были старше мужчин ($60,7 \pm 12,6$ и $51,6 \pm 14,1$ года соответственно; $p=0,001$). Отличий по тяжести острого периода заболевания не выявлено.

Рисунок 2. Частота выявления симптомов при госпитализации и через 8 мес после выписки из стационара



СОХРАНИТЬ САМУ ЖИЗНЬ

форсига
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ, ПОКАЗАВШИЙ СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ БЕЗ ТИТРАЦИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ХСНнФV#1-3

↓ 26%

Снижает риск СС смерти и госпитализаций по поводу СН^{*,3}
ОР 0,74, ДИ 95% (0,65–0,85), $p = 0,000001$, NNT = 21

↓ 18%

Снижает риск СС смерти^{3*}**
ОР 0,82, ДИ 95% (0,69–0,98)

↓ 30%

Снижает риск госпитализаций^{3*}**
ОР 0,70, ДИ 95% (0,59–0,85)



* Имеется в виду сочетание характеристик: снижения относительного риска сердечно-сосудистой смерти как компонента первичной конечной точки в исследовании DAPA-HF и отсутствия необходимости титровать дозу дапаглифлозина для пациентов с ХСНнФV вне зависимости от СД 2 типа.



**1 таблетка
10 мг¹**



**1 раз
в сутки¹**



**без
титрации¹**



**включен в ЖНВЛП⁴ и ОНЛС⁵,
в рекомендации по ХСН²**

ФОРСИГА, 10 мг (дапаглифлозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига (FORSIGA). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинационной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистами рецепторов глюкокортикоидного полиморфизма-1 (ППГ-1) экстендери пролонгированного действия в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинационной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность HFrEF функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСЖ, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания: Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину или/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Нарушение функции почек при расчетной СКФ (СКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии) (в связи с ограниченными данными применения в клинических исследованиях). *Беременная и кормящая грудью женщины. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции). С осторожностью: печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящих путей, повышение показателей гематокрита. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностированной беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, и разжевывая. СД2. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), агонистами рецепторов ППГ-1 – экстендери пролонгированного действия, в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с метформин) одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинационная терапия с метформин; рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля доза метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Подобное

действие. Профиль безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период пострегистрационного наблюдения. Профиль безопасности дапаглифлозина по изучаемым в исследованиях показателям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии дапаглифлозином нежелательные реакции распространены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/100$), часто ($\geq 1/1000$), $< 1/1000$, нечасто ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неочевидной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции**, инфекция мочевыводящих путей** нечасто** – вульвовагинальный зуд, грибовидные инфекционные заболевания; очень редко – некротирующий фасциит промежности (ангина Фурье). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином), нечасто** – снижение ОЦР*, жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2). Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головкружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто* – запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – дизурия, полиурия; нечасто** – нектрия. Лабораторные и инструментальные данные: часто* – дислипидемия, повышение значений гематокрита, снижение почечного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто** – увеличение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии. *Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. **См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции: включают, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: вульвовагинальный трихомоназ, вагинальную инфекцию, баланит, грибовидную инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, генитальный кандидоз, инфекцию половых органов, инфекцию половых органов у мужчин, инфекцию половых органов, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. *Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочеполового тракта, пиелонефрит, трипанит, уретрит, инфекция почек и простаты. *Снижение ОЦР включает, например, следующие заранее определенные предпочтительные термины: обезвоживание, гипотензия, артериальная гипотензия. Таблицы включают предпочтительные термины: полиурия, полиурия и увеличение диуреза. Средние изменения значений гематокрита от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с -0,33% в группе плацебо. Значения гематокрита $> 55\%$ отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. *Среднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группы плацебо, соответственно, составило: общий холестерин 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин ЛПВП 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин ЛПНП 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды -2,7% по сравнению с 0,7%. Отмечено в исследовании DECLARE. Частота основана на годовом показателе. НР отмечена при пострегистрационном наблюдении. Сыпь включает следующие предпочтительные термины, перечисленные в порядке частоты развития в клинических исследованиях: сыпь, нечетко локализованная сыпь, зудящая сыпь, макулопапулезная сыпь, макулоэритемная сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь, 8 плацебо-контролируемых и с активным контролем клинических исследований (группа, получавшая дапаглифлозин: n=5936; контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты «часто». *Отмечены у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и на $\geq 1\%$ чаще, чем в группе плацебо. **Отмечены у $\geq 0,2\%$ пациентов и на $\geq 0,1\%$ чаще у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г.

ХСНнФV – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса. СС – сердечно-сосудистый. СН – сердечная недостаточность.

¹ События первичной конечной точки: сердечно-сосудистая смерть, госпитализация и неотложное обращение по поводу СН. ** Включая неотложные обращения по причине СН. ** Компонент конечной точки эффективности в исследовании DAPA-HF. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 г. ³ Клиническая рекомендация Хроническая сердечная недостаточность 2020. https://cardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_..._HSN.pdf (дата обращения 14.10.2020). ⁴ 3. McMurray JJV et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21; 381 (21):1995-2008. ⁵ Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. 5. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, со специальной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс» 123112 г. Москва,
1-й Красноармейский проезд, д.21, стр.1, Басня «ОЮ», 30 этаж.
Тел: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru, az@astrazeneca.ru
FOR_RU-13070. Дата одобрения: 28.03.2022. Дата истечения: 27.03.2024.

AstraZeneca

ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ#
ПРЕПАРАТ, ДОКАЗАВШИЙ
ЗАМЕДЛЕНИЕ ПРОГРЕССИ-**
РОВАНИЯ ХБП НА 39%¹⁻⁴

↓39%

**Стойкое снижение
рСКФ $\geq 50\%$, ТПН,
почечная или
сердечно-сосудистая
смерть**

ОР 0,61 (95% ДИ 0,51-0,72;
p= 0,000000028)

Форсига
(Даплаглифлозин)

10 МГ

30 таблеток,
покрытых плёночной
оболочкой

АстраЗенка

**1 таблетка
10 мг¹**

**1 раз
в сутки¹**

**без
титрации¹**

**включен в ЖНВЛП³
и ОНЛС⁴**

[illegible][illegible]

AstraZeneca 

Таблица 1. Характеристика основных параметров при госпитализации в зависимости от наличия или отсутствия симптомов через 8 мес

Показатель	Всего участников (n=98)	Нет симптомов через 8 мес (n=39)	Есть симптомы через 8 мес (n=59)	P
Возраст, годы	55,5±14,2	52,4±13,8	57,5±14,1	0,077
Мужчины	56 (57,1)	29 (74,4)	27 (45,8)	0,010
ИМТ, кг/м ²	29,0 [25,5; 32,3]	28,5 [25,5; 32,6]	29,8 [25,5; 32,0]	0,610
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)	42 (43,8)	14 (36,8)	28 (48,3)	0,371
Артериальная гипертензия	44 (45,4)	16 (41,0)	28 (48,3)	0,620
ИБС	11 (11,3)	4 (10,3)	7 (12,1)	1,000
Сахарный диабет	13 (13,4)	3 (7,69)	10 (17,2)	0,271
Онкологические заболевания	2 (2,08)	0	2 (3,51)	0,495
Любые сопутствующие хронические заболевания	46 (47,9)	17 (43,6)	29 (50,9)	0,621
ЧДД, в 1 мин	19,0 [18,0; 20,0]	20,0 [18,0; 21,5]	19,0 [18,0; 20,0]	0,265
ЧСС, уд/мин	87,8±15,0	89,1±16,7	87,0±13,9	0,512
САД, мм рт. ст.	120 [115; 132]	120 [115; 130]	123 [117; 133]	0,377
SO ₂ , %	95,0 [94,0; 98,0]	95,5 [93,2; 97,8]	95,0 [94,0; 98,0]	0,926
Любая кислородная поддержка	24 (24,5)	9 (23,1)	15 (25,4)	0,980
СРБ, мг/дл	51,2 [13,2; 99,0]	25,8 [8,87; 90,8]	67,5 [17,0; 99,7]	0,103
D-димер, мкг/мл	0,50 [0,30; 0,96]	0,41 [0,28; 0,86]	0,53 [0,37; 0,98]	0,133
СКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	74,0 [61,0; 87,0]	78,0 [64,5; 87,0]	72,5 [61,0; 86,8]	0,680
Глюкоза, ммоль/л	5,88 [5,30; 6,54]	5,72 [5,30; 6,47]	6,04 [5,28; 6,67]	0,425
Фибриноген, г/л	5,51±1,59	5,34±1,47	5,61±1,66	0,402
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	210 [172; 257]	207 [172; 278]	211 [173; 250]	0,922
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,17 [0,84; 1,56]	1,17 [0,90; 1,65]	1,19 [0,83; 1,47]	0,571
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	4,07 [2,59; 5,07]	4,14 [2,58; 5,23]	3,85 [2,59; 4,92]	0,584
Нейтрофилы/Лимфоциты	3,01 [1,91; 4,68]	2,90 [1,98; 5,21]	3,13 [1,90; 4,67]	0,922
Лимфоциты/СРБ	23,7 [8,35; 130]	43,5 [10,8; 149]	17,6 [8,24; 67,0]	0,130
Стадия по КТ				
1	64 (70,3)	29 (76,3)	35 (66,0)	0,196
2	20 (22,0)	5 (13,2)	15 (28,3)	
3	7 (7,69)	4 (10,5)	3 (5,66)	
ШОКС-КОВИД, баллы	5,00 [3,25; 7,00]	5,00 [3,00; 8,00]	5,00 [4,00; 7,00]	0,701
Шкала NEWS-2, баллы	3,00 [1,00; 5,00]	4,00 [2,00; 5,00]	3,00 [1,00; 4,00]	0,195

Параметрические количественные показатели приведены как среднее и его стандартное отклонение – $M \pm SD$, непараметрические как медианы и межквартильный размах – Me [25-й перцентиль; 75-й перцентиль], качественные показатели как абсолютные числа и доли – n (%). ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЧДД – число дыхательных движений; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; SO_2 – насыщение (сатурация) крови кислородом; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; КТ – компьютерная томография; ШОКС-КОВИД – шкала оценки клинического состояния больных COVID-19; NEWS-2 – шкала оценки тяжести COVID-19.

Сравнительная характеристика пациентов двух подгрупп (56 – мужчины и 42 – женщины), госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, по остаточным симптомам и частоте их выявления в стационаре и через 8 мес, представлена в табл. 3а (онлайн-приложение 3 на сайте журнала). В период пребывания в стационаре женщины предъявляли в среднем на одну жалобу больше, чем мужчины: у женщин в среднем наблюдалось по 3 симптома, в то время как у мужчин – 2 ($p=0,005$), статистически значимая разница сохранилась и в отдаленном периоде. Через 8 мес имелись жалобы у 76,2% женщин и 48,2% мужчин ($p=0,01$).

Для анализа симптомов через 8 мес в зависимости от возраста пациенты, включенные в исследование

($n=98$), были разделены на 2 подгруппы: возраст больше медианы ($n=47$); возраст равен или меньше медианы ($n=51$). Медиана возраста составила 57 лет. Пациенты в подгруппах статистически значимо не различались между собой по количеству и характеру симптомов в период пребывания в стационаре, а через 8 мес различались только по одному симптому. Пациенты старше 57 лет жаловались на сохраняющуюся после выписки слабость в 2 раза чаще, чем более молодые пациенты (38,3% против 17,6% соответственно; $p=0,039$). Для оценки ассоциации изучаемых параметров с сохранением симптомов через 8 мес после выписки из стационара проводили многофакторный логистический регрессионный анализ. Финальные модели представлены в табл. 3.

Таблица 2. Частота выявления симптомов при госпитализации в группах с наличием и при отсутствии отдаленной симптоматики

Показатель	Нет симптомов через 8 мес (n=39)	Есть симптомы через 8 мес (n=59)	p
Кашель	19 (48,7)	39 (66,1)	0,133
Лихорадка	35 (89,7)	48 (81,4)	0,400
Одышка	13 (33,3)	36 (61,0)	0,013
Боль в груди	5 (12,8)	24 (40,7)	0,006
Потеря вкуса	16 (41,0)	30 (50,8)	0,455
Аносмия	18 (46,2)	30 (50,8)	0,804
Слабость	31 (79,5)	54 (91,5)	0,157
Тошнота и рвота	3 (7,69)	14 (23,7)	0,075
Миалгия	10 (25,6)	28 (47,5)	0,050
Артралгия	7 (17,9)	30 (50,8)	0,002
Цефалгия	12 (30,8)	28 (47,5)	0,151
Кожные высыпания	1 (2,56)	8 (13,6)	0,090
Диарея	9 (23,1)	27 (45,8)	0,039
Боль в животе	6 (15,4)	10 (16,9)	1,000
Утомляемость	25 (64,1)	48 (81,4)	0,093
Общее количество жалоб	5,38±2,61	7,69±2,74	<0,001

Параметрические количественные показатели приведены как среднее и его стандартное отклонение – $M \pm SD$, непараметрические как медианы и межквартильный размах – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль], качественные показатели как абсолютные числа и доли – n (%).

Боли в грудной клетке и суставах в остром периоде COVID-19, независимо от пола и уровня СРБ при поступлении, были предикторами сохранения симптомов в отдаленном периоде в выборке пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции.

Независимыми предикторами сохранения симптомов в отдаленный период в выборке пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции были боли в грудной клетке и суставах в период пребывания в стационаре, женский пол и более высокие уровни СРБ при поступлении в стационар.

Обсуждение

С 2020 г. опубликованы десятки исследований, показавшие, что многие пациенты имеют стойкие симптомы после COVID-19 в течение года [3, 7–9]. Появились данные, что не только ухудшение качества жизни, но и признаки субклинического полиорганного поражения, связанного с нарушением функций легких, сердца и почек, обнаруживаются даже у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию легкой или средней степени тяжести [10]. В своей работе мы попытались оценить распространенность остаточных симптомов через 8 мес у пациентов, госпитализированных по поводу новой ко-

Таблица 3. Предикторы наличия симптомов через 8 мес после выписки из стационара. Данные многофакторного бинарного логистического регрессионного анализа

Параметр	ОШ	95% ДИ	p
Артралгия при госпитализации	4,81	1,63–15,93	0,006
Боли в груди при госпитализации	4,26	1,25–17,01	0,027
Одышка при госпитализации	2,36	0,80–7,20	0,132
Диарея при госпитализации	1,69	0,57–5,17	0,344
Женский пол	3,14	1,11–9,54	0,034
СРБ при поступлении в стационар (<51/>51 мг/дл)	3,62	1,31–10,81	0,016

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; СРБ – С-реактивный белок. Точность модели составила 0,765, чувствительность – 0,847, специфичность – 0,641.

ронавирусной инфекции, а также провести анализ ранних предикторов постковидного синдрома.

Из числа наших пациентов 60% предъявляли хотя бы 1 жалобу через 8 мес после выписки. Утомляемость (30,5%), слабость (28,4%), одышка (23,2%) были наиболее распространенными симптомами. В итальянском исследовании, в наибольшей степени сопоставимом с нашим по дизайну и включенной популяции, о наличии усталости через 2 мес после выписки из стационара сообщали 53,1% пациентов, об одышке – 43,4%, о болях в суставах и в грудной клетке – 27,3 и 21,7% соответственно [3]. В перекрестном исследовании бельгийских и нидерландских ученых было показано, что у 92,9 и 93,5% госпитализированных и амбулаторных пациентов с COVID-19 соответственно усталость сохраняется через 79 дней после начала заболевания [11].

В нашем исследовании не найдено связи между тяжестью клинического течения острого периода COVID-19 и наличием жалоб в отдаленном периоде. Безусловно, включение в исследование только госпитализированных пациентов в заведомо тяжелом состоянии ограничивает возможность оценки влияния тяжести течения заболевания на появление остаточных симптомов. В ряде публикаций сообщалось о выявлении отдаленных симптомов даже при амбулаторном течении заболевания, но, как правило, доля пациентов, предъявляющих жалобы, меньше. В исследовании с участием 410 швейцарских амбулаторных пациентов с легкой формой заболевания 39% из них сообщили о сохранении стойких симптомов через 7–9 мес после первоначального заражения. При этом спектр симптомов был сопоставим с полученным в нашей работе: наиболее частыми симптомами были утомляемость (21%), потеря вкуса или запаха (17%), одышка (12%) и головная боль (10%) [12]. В другом исследовании у 19% амбулаторных пациентов с симптоматической инфекцией имелись от одного до двух стойких симптомов через 6 мес, у 14% было ≥ 3 стойких симптомов, а 29% сообщили о снижении качества жизни [7].

В 2022 г. были опубликованы данные проспективного продольного когортного исследования PHOSP-COVID, в котором участвовали пациенты с COVID-19, выписанные из стационара [13]. Восстановление оценивалось через 5 мес и через 1 год после выписки. Через 5 мес 501 (25,5%) из 1965 пациентов чувствовал себя полностью выздоровевшим, 385 (19,6%) чувствовали себя неуверенно, а 1079 (54,9%) не выздоровели. Через 1 год 232 (28,9%) из 804 пациентов чувствовали себя полностью выздоровевшими, а 392 (48,8%) не выздоровели. Доля пациентов, сообщивших о полном выздоровлении, не изменилась между 5 мес (25,5%) и 1 годом (28,9%). Факторами, связанными с меньшей вероятностью полного выздоровления через 1 год, были женский пол (отношение шансов – ОШ 0,68; 95% доверительный интервал – ДИ 0,46–0,99), ожирение (ОШ 0,50; 95% ДИ 0,34–0,74) и инвазивная искусственная вентиляция легких – ИВЛ (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,23–0,76).

В нашей работе женский пол также был связан с большей вероятностью наличия симптомов в отдаленном периоде. При этом ожирение, выраженность поражения легких по данным КТ и потребность в кислородной поддержке не были ассоциированы с развитием постковидного синдрома. Отдельно влияние ИВЛ мы не оценивали из-за малого числа в выборке пациентов, подвергшихся этой процедуре.

Механизмы, лежащие в основе длительного сохранения симптомов, в настоящее время доподлинно неизвестны. Основная гипотеза состоит в том, что гипервоспаление не разрешается в остром периоде COVID-19 и приводит к стойкому воспалительному состоянию, связанному с нарушением регуляции иммунитета и полиорганной дисфункцией. В упоминавшемся исследовании PHOSP-COVID обнаружено увеличение концентрации СРБ и интерлейкина-6, которые были выше через 5 мес и 1 год у пациентов с большей выраженностью постковидных проявлений, чем при минимальных нарушениях здоровья. В нашей работе СРБ оценивался только при поступлении в стационар. Было показано, что пациенты, имеющие более высокие уровни СРБ, с большей вероятностью не будут чувствовать себя полностью выздоровевшими через 8 мес после выписки. Эти данные также могут служить для поддержки предположения о воспалительной природе постковидного синдрома. Более высокий уровень СРБ при поступлении в стационар может свидетельствовать не только о вкладе воспаления в развитие постковидного синдрома, но и о необходимости активной упреждающей противовоспалительной терапии в острый период инфекционного процесса у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Мы не обнаружили публикаций, которые бы анализировали связь наличия симптомов в отдаленном периоде с симптомами во время госпитализации. В нашей работе показано, что боли в суставах и в грудной клетке в период пребывания больных в стационаре являются независимыми предикторами наличия отдаленных жалоб, независимо от уровня СРБ, пола и возраста пациентов. Возможно, появление этих симптомов в остром периоде послужат основанием для отнесения пациента к группе более высокого риска развития постковидного синдрома. Разумеется, это предположение требует дополнительной проверки, но на полезность скринингового опросника по симптомам для планирования реабилитации указывают и другие исследователи [9].

Ограничения исследования

Прежде всего это небольшой размер выборки, один центр проведения исследования, потенциальная систематическая ошибка из-за того, что о симптомах сообщают сами пациенты. Кроме того, формат исследования не позволял отделить новые жалобы, появившиеся после COVID-19, от жалоб, которые могли быть до COVID-19. Однако наше и другие исследования показывают, что последствия COVID-19 для здоровья выходят далеко за рамки острой инфекции, даже среди тех, кто перенес заболевание в легкой форме. Безусловно, что для оценки системного влияния этого вирусного патогена потребуются долгосрочные и масштабные исследования.

Заключение

Только 40% пациентов, включенных в наше исследование, не предъявляли жалоб через 8 мес после выписки из стационара. У госпитализированных больных наличие и выраженность симптомов в отдаленном периоде не определялись клиническим состоянием (ШОКС-КОВИД и NEWS-2), объемом поражения легких и потребностью в кислородной поддержке. Независимыми предикторами сохранения симптомов через 8 мес в выборке пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции были боли в грудной клетке и суставах в период пребывания в стационаре, женский пол и более высокие уровни С-реактивного белка при поступлении в стационар.

Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 07.06.2022

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
2. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y и др. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(1):89–95. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.023
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
4. Bowles KH, McDonald M, Barrón Y, Kennedy E, O'Connor M, Mikkelsen M. Surviving COVID-19 After Hospital Discharge: Symptom, Functional, and Adverse Outcomes of Home Health Recipients. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(3):316–25. DOI: 10.7326/M20-5206
5. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L и др. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(2):1013–22. DOI: 10.1002/jmv.26368
6. Mareev V.Yu., Begrambekova Yu.L., Mareev Yu.V. How evaluate results of treatment in patients with COVID-19? Symptomatic Hospital and Outpatient Clinical Scale for COVID-19 (SHOCS-COVID). *Kardiologiya*. 2020;60(11):35–41. [Russian: Мареев В.Ю., Беграмбекова Ю.Л., Мареев Ю.В. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала Оценки Клинического Состояния (ШОКС-КОВИД). *Кардиология*. 2020;60(11):35–41]. DOI: 10.18087/cardio.2020.11.n1439
7. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR и др. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Network Open*. 2021;4(2):e210830. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0830
8. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S и др. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*. 2021;325(19):2015–6. DOI: 10.1001/jama.2021.5612
9. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS и др. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–8. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
10. Petersen EL, Goßling A, Adam G, Aepfelbacher M, Behrendt C-A, Cavus E и др. Multi-organ assessment in mainly non-hospitalized individuals after SARS-CoV-2 infection: The Hamburg City Health Study COVID programme. *European Heart Journal*. 2022;43(11):1124–37. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab914
11. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC и др. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research*. 2020;6(4):00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020
12. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F и др. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. *Annals of Internal Medicine*. 2021;174(5):723–5. DOI: 10.7326/M20-5926
13. Evans RA, Leavy OC, Richardson M, Elneima O, McAuley HJC, Shikotra A и др. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022;10(8):761–75. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00127-8