

Влияние психических расстройств на исход COVID-19

Петрова Н.Н.¹, Пашковский В.Э.^{1,2}, Сивашова М.С.^{1,3}, Гвоздецкий А.Н.⁴, Прокопович Г.А.⁴

¹Кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн», Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
¹Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7-9; ²Россия, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; ³Россия, 192148, Санкт-Петербург, пр. Елизарова, 32; ⁴Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Цель исследования — провести анализ клинико-динамических показателей больных COVID-19 с психическими расстройствами и выявить на его основе предикторы неблагоприятного исхода, связанные с психическим состоянием.

Пациенты и методы. Исследование было выполнено на базе многопрофильного стационара и носило проспективный характер. Тяжесть коронавирусной инфекции определялась согласно временным методическим рекомендациям. Сбор данных осуществлялся при помощи карты пациента, состоящей из 109 переменных. Предикторы неблагоприятного исхода определялись с помощью прогностических моделей (логит-регрессия, модель Кокса). В исследование было включено 97 пациентов: 41 мужчина (42,3%) мужчин и 56 (57,7%) женщин, средний возраст составил 62,3±15,3 года. Умерли 26 больных, 71 больной выздоровел.

Результаты и обсуждение. Установлено, что смерть наступала в среднем на 11,5-й день, психическое состояние этих больных было тяжелым, с преобладанием случаев делирия. С возрастом вероятность нелетального исхода снижается [коэффициент опасности (КО) 1,03; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00–1,06; $p=0,037$]. С увеличением возраста на каждый год жизни риск летального исхода увеличивался в 1,03 раза ($p=0,037$). Улучшение психического состояния пациентов в процессе психотропной терапии ассоциировано со снижением риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции в 11,11 раза (КО 0,09; 95% ДИ 0,01–0,76; $p=0,027$). Делирий является предиктором низкой выживаемости пациентов, особенно при затяжных госпитализациях (КО 4,55; 95% ДИ 1,66–12,48; $p=0,003$). Наибольший вклад в неблагоприятный исход вносит тяжесть коронавирусной инфекции: риск смерти увеличивается в 33,17 раза (КО 33,17; 95% ДИ 4,01–274,65; $p<0,001$). Тяжесть актуального психического расстройства оказывала большее влияние, по сравнению с возрастом, на риск смерти, повышая его в 4,55 раза ($p=0,003$).

Заключение. Выявлены статистически значимые различия между группами умерших и выживших пациентов с COVID-19 в отношении переменных, относящихся к определенным психическим расстройствам, их выраженности и динамике, тяжести коронавирусной инфекции. Значимое влияние на прогноз COVID-19 оказывал возраст пациентов. Полученные результаты отражают особую прогностическую значимость делирия в структуре психических расстройств, развивающихся на фоне коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; психические расстройства; делирий; многопрофильный стационар.

Контакты: Владимир Эдуардович Пашковский; pashvladimir@yandex.ru

Для ссылки: Петрова НН, Пашковский ВЭ, Сивашова МС и др. Влияние психических расстройств на исход COVID-19. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(5):40–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-40-47

Impact of mental disorders on COVID-19 outcomes

Petrova N.N.¹, Pashkovskiy V.E.^{1,2}, Sivashova M.S.^{1,3}, Gvozdetsky A.N.⁴, Prokopovich G.A.⁴

¹Department of Psychiatry and Narcology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg; ²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ³St. Petersburg Veterans' Hospital, Saint Petersburg;

⁴I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹7/9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia; ²3, Bekhterev St., Saint Petersburg 192019, Russia;

³32, Elizarova Pr., Saint Petersburg 192148, Russia; ⁴41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

Objective: to analyze clinical and follow-up indicators in patients with mental disorders and COVID-19 and to identify on their basis predictors of poor outcomes associated with mental state.

Patients and methods. We conducted a prospective study in a multidisciplinary hospital. The severity of coronavirus infection was determined according to the temporary guidelines. Data collection was carried out using a patient chart consisting of 109 variables. Predictors of poor outcomes were determined using predictive models (logit regression, Cox model). The study included 97 patients: 41 men (42.3%) and 56 (57.7%) women, mean age — 62.3±15.3 years. 26 patients died; 71 patients recovered.

Results and discussion. The death occurred on 11.5 day. The mental state of these patients was severe, with a predominance of delirium cases. With increasing age, the probability of non-lethal outcome decreases [hazard ratio (HR) 1.03; 95% confidence interval (CI) 1.00–1.06; $p=0.037$]. The risk of death increased by 1.03 ($p=0.037$) for each year of life. An improvement in the mental state of patients during psy-

chotropic therapy is associated with an 11.11-fold decrease in the risk of poor outcome of coronavirus infection (HR 0.09; 95% CI 0.01–0.76; $p=0.027$). Delirium is a predictor of low patient survival, especially in prolonged hospitalizations (HR 4.55; 95% CI 1.66–12.48; $p=0.003$). The severity of coronavirus infection makes the greatest contribution to the poor outcome: the risk of death increases by 33.17 times (CR 33.17; 95% CI 4.01–274.65; $p<0.001$). The severity of the mental disorder had a greater impact on the risk of death compared with age, increasing it by 4.55 times ($p=0.003$).

Conclusion. *We found significant differences between the groups of deceased and surviving patients with COVID-19 concerning the variables related to certain mental disorders, their severity and dynamics, and the severity of coronavirus infection. In addition, the age of the patients had a significant impact on the prognosis of COVID-19. The results reflect the special prognostic significance of delirium in the structure of mental disorders developing in patients with coronavirus infection.*

Keywords: *novel coronavirus infection; mental disorders; delirium; multidisciplinary hospital.*

Contact: *Vladimir Eduardovich Pashkovskiy; pashvladimir@yandex.ru*

For reference: *Petrova NN, Pashkovskiy VE, Sivashova MS, et al. Impact of mental disorders on COVID-19 outcome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):40–47. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-5-40-47*

Пандемия COVID-19 представляет собой серьезный вызов для системы здравоохранения, требует ее адаптации к новым условиям и проблемам [1]. Коронавирусная инфекция ассоциирована со значительным психологическим дистрессом [2]. При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 высока вероятность не только развития психических расстройств, но и ухудшения психического состояния пациентов с исходно имеющимися психическими заболеваниями, что отмечается в 20,9% случаев [3].

Исследование, проведенное на 153 пациентах с COVID-19 в возрасте от 23 до 94 лет, продемонстрировало, что у 31% обследованных имелись психические расстройства, причем 49% пациентов с психическими расстройствами были моложе 60 лет и 51% – старше 60 лет. В структуре психических расстройств 43% составили впервые возникшие психозы, 26% – нейрокогнитивный (дементоподобный) синдром, 17% – аффективное расстройство [4]. На каждом этапе болезненного процесса удельный вес отдельных психических расстройств различен. Если в остром периоде доминировали спутанность сознания, депрессия, тревога, ухудшение памяти, бессонница, стероидно-индуцированная мания [5], то в период реконвалесценции была выявлена высокая распространенность посттравматического стрессового расстройства, депрессии, тревоги, бессонницы и обсессивно-компульсивной симптоматики [6]. Известно, что основной причиной смерти при новой коронавирусной инфекции является тяжелый острый респираторный синдром как следствие обострившейся воспалительной реакции, сопровождающейся неконтролируемым окислительным стрессом, а также воспалительной реакцией на уровне легких [7]. Оказалось, что и сопутствующие заболевания вносят свой вклад в неблагоприятный исход. Так, по крайней мере одна сопутствующая патология присутствовала у 73,8% больных, а 26,7% имели по крайней мере три сопутствующих заболевания. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия (51,2%), хронические заболевания сердца (23,3%), сахарный диабет (21,8%), хронические заболевания легких, исключая астму (17,9%), и ожирение (13,8%). Только 0,7% пациентов были инфицированы ВИЧ [8].

Как инфекция, вызванная SARS-CoV-2, так и иммунный ответ организма, а также длительная искусственная вентиляция легких или нарушение эффективности дыхания после заражения COVID-19 – это факторы, которые могут

способствовать возникновению делирия во время пребывания в отделении интенсивной терапии. Предполагают, что существует взаимосвязь между персистирующим вялотекущим воспалительным процессом и психопатологическими симптомами у лиц, перенесших COVID-19, с учетом того, что дисбаланс цитокинов (особенно интерлейкинов 1β , 6, 10, интерферона γ , фактора некроза опухоли α) относится к числу факторов, ассоциируемых с развитием психических расстройств [9].

Вопросы влияния психических расстройств на смертность при COVID-19 изучены не полностью. В одних работах психические расстройства не рассматриваются как предикторы госпитальной смертности у пожилых пациентов с COVID-19 [10]. В других исследованиях подчеркивается, что доказательств связи между психическим заболеванием и клиническими исходами COVID-19 недостаточно [11].

Цель исследования – анализ клинико-динамических характеристик больных COVID-19 с психическими расстройствами для определения предикторов неблагоприятного исхода заболевания, связанных с психическим состоянием пациентов.

Пациенты и методы. Исследование выполнено на базе Санкт-Петербургского госпиталя для ветеранов войн. В конце мая 2020 г. госпиталь был перепрофилирован в инфекционный стационар для оказания помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Критериями включения в исследование были: 1) возраст 18 лет и старше; 2) клинические признаки COVID-19, 3) психическое расстройство, соответствующее диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). **Критерий исключения** – отсутствие лабораторного подтверждения COVID-19 методом полимеразной цепной реакции.

В исследование было включено 97 пациентов, в том числе 41 мужчина (42,3%) и 56 (57,7%) женщин, средний возраст которых составил $62,3 \pm 15,3$ года.

На момент обследования пациенты имели психические расстройства, относящиеся к следующим категориям МКБ-10: F05.8 «Делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами» – 30,9%, F02.8 «Деменция» – 14,4%, F2 «Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства» – 27,8%, F3 «Расстройства настроения» – 2,1%, F4 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» – 24,8%.

В выборке присутствовали как пациенты, психические расстройства у которых были диагностированы ранее (психиатрические пациенты с диагнозами из рубрик F2 и F3), так и пациенты, психические расстройства которых развились на фоне коронавирусной инфекции (делирий, нейрокогнитивные расстройства, невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства). Эти данные учитывались в процессе статистической обработки.

Тяжесть новой коронавирусной инфекции определялась согласно временным методическим рекомендациям [12].

Исследование носило проспективный характер. За период наблюдения скончались 26 (26,8%) пациентов (1-я группа), выбыл из стационара в связи с выздоровлением 71 пациент (73,2%; 2-я группа).

Сбор данных осуществлялся при помощи карты пациента, состоящей из 109 переменных. Категориальные переменные описывались абсолютными значениями и долями от целого – n (%). Количественные переменные описывались средним и стандартным отклонением ($M \pm \sigma$), минимальным и максимальным значениями (min; max). Дискретные переменные и упорядоченные данные описывались медианой (Me) и квартилями [25-й; 75-й перцентили]. Межгрупповое сравнение количественных данных осуществлялось при помощи двустороннего двухвыборочного критерия Манна–Уитни (U-статистика). Различия между бинарными переменными изучались с помощью критерия χ^2 . Зависимость исхода от исследуемых переменных моделировалась бинарной логистической регрессией [13] и регрессией пропорциональных рисков Кокса [14, 15]. Результат логистической регрессии представлен в виде отношения шансов (ОШ), результат регрессии Кокса — коэффициентом опасности (КО). Для коэффициентов рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ). Процесс моделирования состоял из двух этапов.

На первом этапе все интересующие предикторы включались в модель. Далее производилась минимизация информационного критерия Акаике (AIC) пошаговым методом [16]. Для всех моделей рассчитывался коэффициент детерминации R^2 для характеристики качества модели [17]. Графическое представление данных основывалось на библиотеке ggeffects [18]. Коррекция уровня значимости при множественном тестировании гипотез осуществлялась при помощи поправки Беньямини–Хохберга. Результаты считались статистически значимыми при вероятности ошибки первого рода (p) $< 0,05$.

Результаты. Не выявлено гендерных различий между пациентами 1-й и 2-й групп. Во же время возраст больных был значимо выше в 1-й группе ($68,3 \pm 17,1$ года против $60,0 \pm 14,0$ года; $p=0,014$). Он варьировал в 1-й группе от 36 до 92 лет, а во 2-й — от 20 до 85 лет. Средняя длительность госпитализации у пациентов с благоприятным исходом (2-я группа) составила 21,0 [12,0; 28,0] дня, тогда как при неблагоприятном исходе — 11,5 [6,0; 16,5] дня, разница была статистически значимой ($p=0,002$). Социально-демографические переменные различались только по уровню занятости: в 1-й группе пенсионеров было значимо больше (65,4% против 32,9%; $p=0,005$). Достоверных межгрупповых различий в отношении уровня образования, семейного положения, инвалидности не выявлено.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, в группе умерших (1-я группа) значимо превалировала доля случаев делирия (F05.8), в то время как в группе выживших (2-я группа) достоверно большим было количество больных с реакциями на тяжелый стресс и нарушения адаптации (F4). Случаев тяжелого и крайне тяжелого течения коронавирусной инфекции было больше в 1-й, а среднетяжелого — во 2-й группе сравнения. По шкале общего клинического

Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики исследуемых групп, n (%)

Table 1. General characteristics of study participants, n (%)

Показатель	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=71)	P
Пол:			0,536
мужской	13 (50,0)	28 (39,4)	
женский	13 (50,0)	43 (60,6)	
Психические расстройства (шифр по МКБ-10):			
F05.8 «Делирий, не вызванный алкоголем или другими ПАВ»	16 (61,6)	14 (19,7)	<0,001*
F02.8 «Деменция при других уточненных заболеваниях»	3 (11,5)	11 (15,5)	0,869
F2 «Шизофрения»	5 (19,2)	22 (31,0)	0,374
F4 «Невротические, связанные со стрессом расстройства»	2 (7,7)	22 (31,0)	0,037*
F3 «Аффективные расстройства»	—	2 (2,8)	0,954
Тяжесть психического расстройства при первичном осмотре, динамика психического состояния:			
значительно выраженные психические нарушения	15 (57,7)	57 (80,3)	0,046*
тяжелое психическое состояние	10 (38,5)	11 (15,5)	0,031*
крайне тяжелое психическое состояние	1 (3,8)	—	0,599
умеренно выраженные психические нарушения	—	3 (4,2)	0,687
Тяжесть психического расстройства при первичном осмотре:			
существенное улучшение	—	15 (21,1)	0,026*
незначительное улучшение	3 (11,5)	9 (12,7)	0,843
без перемен	22 (84,6)	10 (14,1)	<0,001*
существенное ухудшение	1 (3,9)	—	0,599
значительное улучшение	—	37 (52,1)	<0,001*
Тяжесть коронавирусной инфекции:			
бессимптомное течение	1 (3,8)	—	0,599
тяжелое течение	8 (30,8)	8 (11,3)	0,047*
крайне тяжелое течение	17 (65,4)	—	<0,001*
легкое течение	—	8 (11,3)	0,171
среднетяжелое течение	—	55 (77,4)	<0,001*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — различие статистически значимо. ПАВ — психоактивные вещества.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. *Сопутствующая соматическая патология у больных коронавирусной инфекцией, n (%)*

Table 2. *Comorbid diseases in patients with COVID-19, n (%)*

Заболевания	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=71)	p
Заболевания глаза и его придатков	–	1 (1,4)	0,599
Заболевания кожи и подкожной клетчатки	–	1 (1,4)	0,599
Заболевания мочеполовой системы	17 (65,4)	37 (52,1)	0,350
Заболевания нервной системы	20 (76,9)	34 (47,9)	0,020*
Заболевания пищеварительной системы	21 (80,8)	39 (54,9)	0,037*
Заболевания сердечно-сосудистой системы	25 (96,2)	51 (71,8)	0,021*
Заболевания уха и сосцевидного отростка	1 (3,8)	2 (2,8)	0,687
Злоупотребление ПАВ	–	2 (2,8)	0,954
Опухоли	6 (23,1)	3 (4,2)	0,015*
Экзогении (травмы, ожоги)	1 (3,8)	6 (8,5)	0,738
Эндокринные, метаболические заболевания, расстройства питания	12 (46,2)	22 (31,0)	0,252

впечатления при первичном осмотре тяжелое психическое состояние чаще наблюдалось в 1-й группе, а значительно выраженные психические нарушения – во 2-й группе. Динамические характеристики заболевания значительно различались в обследованных группах: течение коронавирусной инфекции без перемен статистически значимо превалировало в 1-й, в то время как значительное улучшение – во 2-й группе.

Следует отметить, что в табл. 2 были включены только те соматические заболевания, которые не были непосредственно связаны с COVID-19. В 1-й группе выявлено достоверное преобладание заболеваний нервной, пищеварительной, сердечно-сосудистой систем, а также онкологических заболеваний.

Наряду со сравнением групп строились модели прогнозов исхода заболевания. На первом этапе была построена логистическая модель, ко-

Таблица 3. *Логистическая модель прогноза исходов*

Table 3. *Outcome prediction logistic model*

Параметр	Базовая модель 1.1			Редуцированная модель 1.2		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Intercept	0,06	0,00–160 000,00	0,688	0,02	0,00–0,27	0,025
Женский пол	1,17	0,05–33,77	0,920			
Возраст	0,94	0,83–1,03	0,232			
Опухоли	7,69	0,16–1232,76	0,353			
Эндокринные, метаболические заболевания, расстройства питания	5,71	0,27–530,21	0,314			
Заболевания нервной системы	1,88	0,04–110,48	0,728			
Заболевания сердечно-сосудистой системы	7,22	0,02–19 115,10	0,571			
Заболевания дыхательной системы	0,77	0,00–3408,61	0,961			
Заболевания мочеполовой системы	0,49	0,01–20,08	0,703			
Прочие заболевания	0,37	0,00–22 843,62	0,843			
Экзогении	0,19	0,00–1387,00	0,788			
Тяжесть психического расстройства при первичном исследовании	2,18	0,06–123,67	0,661			
Незначительное улучшение психического состояния	5,58	0,06–1317,57	0,464	3,77	0,10–159,86	0,449
Существенное улучшение психического состояния	0,01	0,00–1,73	0,141	0,04	0,00–0,95	0,075
Тяжелое течение коронавирусной инфекции	583,12	30,26–160 000,00	0,001	328,02	32,70–12 100,18	<0,001
AIC		50,46			33,17	
R ² Tjur		0,87			0,86	

Примечание. Intercept – константа модели; AIC – информационный критерий Акаике; R²Tjur – псевдокоэффициент детерминации.

торая включала в себя следующие факторы: пол, возраст, сопутствующие заболевания, тяжесть психического состояния при первичном исследовании, динамика психических расстройств, тяжесть коронавирусной инфекции (табл. 3).

В ходе процедуры оптимизации наименьший AIC модели был достигнут при сочетании следующих переменных: тяжесть коронавирусной инфекции ($p < 0,001$), динамика психического состояния – не менее существенного улучшения ($p = 0,075$).

Следующая модель (табл. 4) оценивала риск летального исхода с учетом длительности наблюдения за пациентом. В логистической модели динамика психического состояния не была исключена, несмотря на формальное несоответствие традиционному уровню значимости, поэтому данный параметр был оставлен в модели. Поскольку динамика психического состояния потенциально связана с исходным психическим расстройством и анамнестическими данными, то оценка исходного психического состояния и экзогенные влияния (употребление ПАВ и черепно-мозговая травма) были включены в модель. Пол и возраст, несмотря на их исключение из логистической модели, также были включены в качестве ковариат. Результаты прогностического анализа наглядно представлены на рисунке.

На графиках продемонстрировано, что с возрастом вероятность нелетального исхода снижается (КО 1,03; 95% ДИ 1,00–1,06; $p = 0,037$). Кроме того, в период после 40 дней госпитализации у лиц старше 80 лет прогноз резко ухудшается. Показано, что только при существенном улучшении психического состояния на фоне проводимой психотропной терапии прогноз благоприятен (КО 0,09; 95% ДИ 0,01–0,76; $p = 0,027$). Результаты исследования отражают, что тяжелое психическое состояние – делирий – является предиктором низкой выживаемости пациентов, особенно при затяжных госпитализациях (КО 4,55; 95% ДИ 1,66–12,48; $p = 0,003$). Установлено, что наибольшим вкладом в неблагоприятный исход обладает такой пара-

метр, как тяжесть коронавирусной инфекции (КО 33,17; 95% ДИ 4,01–274,65; $p < 0,001$). В этом случае вероятность смерти пациента повышается на всем протяжении госпитализации.

Тяжесть актуального психического расстройства оказывала большее влияние, по сравнению с возрастом, на риск смерти, повышая его в 4,55 раза ($p = 0,003$). Улучшение психического состояния пациентов в процессе психотропной терапии было ассоциировано со снижением риска неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции в 11,11 раза ($p = 0,027$). Наиболее значимым предиктором летального исхода явилась тяжесть течения инфекционного заболевания: риск смерти увеличивался в 33,17 раза ($p < 0,001$).

Обсуждение. В нашем исследовании средняя длительность госпитализации в группе умерших пациентов с коронавирусной инфекцией была меньше, чем в группе выживших, и примерно соответствовала данным Y. Chen и соавт. [19], согласно которым продолжительность периода от первых симптомов заболевания до смерти составила в среднем 13 дней.

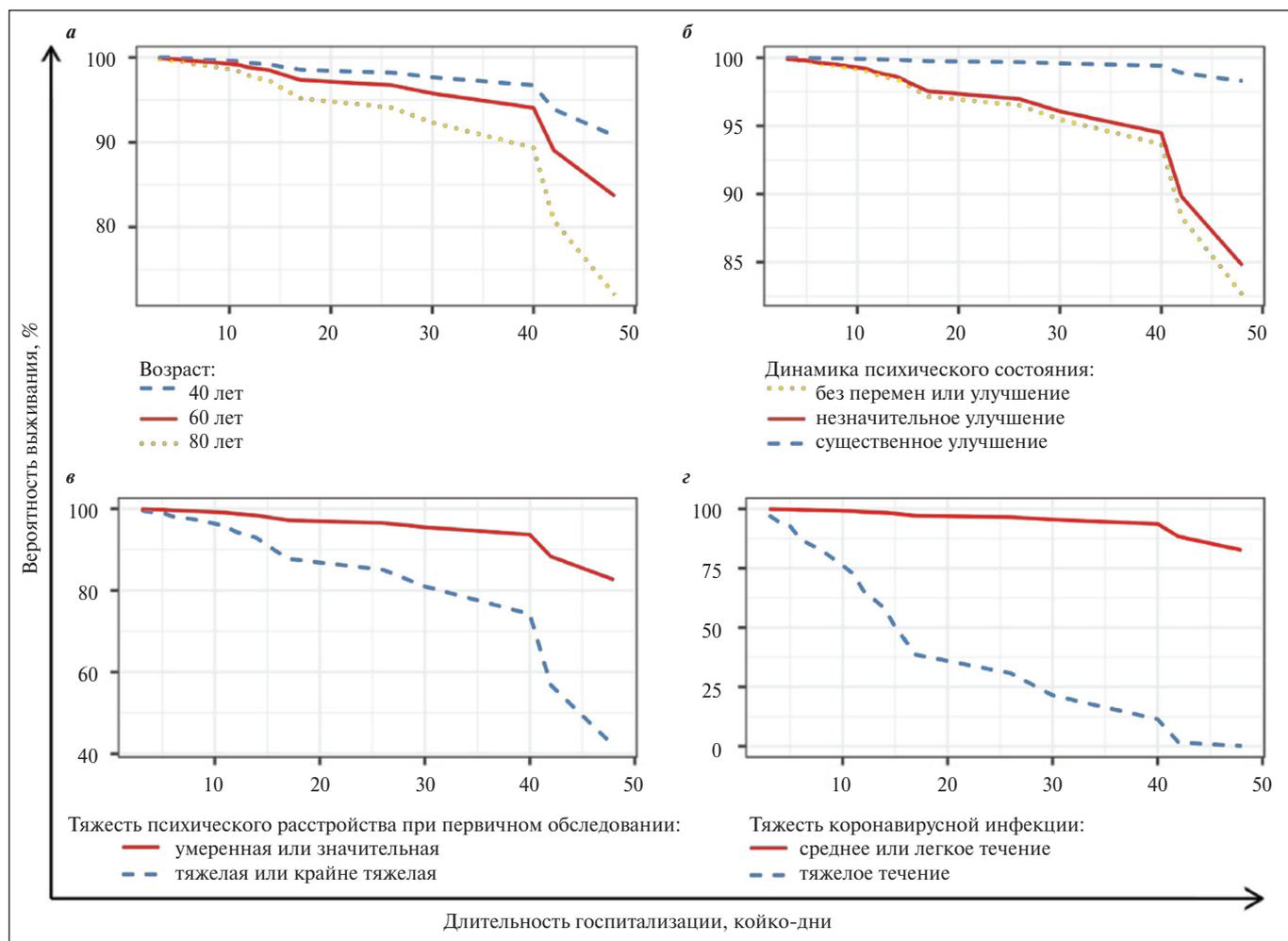
По данным разных авторов, психические расстройства часто наблюдаются у больных коронавирусной инфекцией. Исследование, проведенное на 125 пациентах в возрасте от 23 до 94 лет с COVID-19, продемонстрировало, что у 31% из них имелись психические расстройства. В структуре психических расстройств 43% составили впервые возникшие психозы, 26% – нейрокогнитивный синдром, 17% – аффективное расстройство [4]. По нашим данным, у госпитализированных пациентов с COVID-19 психические расстройства наблюдались с несколько меньшей частотой: психоз развился примерно в 31%, нейрокогнитивные нарушения – в 14%, аффективные расстройства – в 25% случаев.

В целом структура выявленных на фоне COVID-19 психических расстройств соответствует описанной в лите-

Таблица 4. Модель пропорциональных рисков Кокса прогноза исходов
Table 4. Cox proportional hazards model for predicting outcomes

Параметр	Базовая модель 1.1			Редуцированная модель 1.2		
	КО	95% ДИ	p	КО	95% ДИ	p
Женский пол	0,84	0,31–2,26	0,731			
Возраст	1,03	1,00–1,06	0,073	1,03	1,00–1,06	0,037
Экзогении	0,63	0,07–5,74	0,679			
Тяжелое или крайне тяжелое психическое состояние при первичном осмотре	4,34	1,44–13,03	0,009	4,55	1,66–12,48	0,003
Незначительное улучшение психического состояния	0,99	0,18–5,54	0,993	0,87	0,17–4,37	0,861
Существенное улучшение психического состояния	0,10	0,01–0,97	0,047	0,09	0,01–0,76	0,027
Тяжелое течение коронавирусной инфекции	32,87	4,00–270,18	0,001	33,17	4,01–274,65	0,001
Concordance (std. er.)		0,93 (0,02)			0,93 (0,02)	
AIC		137,05			133,35	
R ² Nagelkerke		0,64			0,64	

Примечание. Concordance (std. Er) – коэффициент конкордации (стандартная ошибка); R²Nagelkerke – псевдокоэффициент детерминации.



*Кривые выживаемости пациентов в соответствии с редуцированной моделью пропорциональных рисков Кокса 2.2
Patient survival curves according to the reduced Cox proportional hazards model 2.2*

ратуре: различные психозы, нейропсихиатрические и аффективные расстройства. Органические изменения (системное воспаление, а также нейровоспалительные изменения, связанные с массивным увеличением провоспалительных молекул мозга, реактивностью нейроглии, изменением нейрхимии и патологическим ремоделированием нейронных сетей) в сочетании со стрессом окружающей среды, вызванным госпитализацией, в том числе в палату интенсивной терапии, способствуют развитию психических расстройств [20].

Имеются результаты исследований делирия во время прошлых эпидемий коронавируса. Возникновение делирия считается независимым предиктором более высокой смертности, более высоких затрат на лечение, более длительного лечения в отделении интенсивной терапии и госпитализации больных коронавирусом [21, 22]. Появление симптомов делирия у пациентов, получавших лечение от COVID-19, может быть результатом изоляции пациента, а также прямого повреждения мозга патогеном и генерализованной воспалительной реакции [23, 24].

Считают, что делирию, возникающему у больных в отделении интенсивной терапии в условиях пандемии COVID-19, следует уделять особое внимание. Делирий, об-

наружение которого занимает менее 2 мин, часто недооценивается во время ежедневной рутинной помощи в отделении интенсивной терапии, но он может быть продромальным симптомом инфекции или гипоксии, связанной с тяжелой дыхательной недостаточностью. Ранняя идентификация пациентов с делирием имеет решающее значение для больных COVID-19, поскольку возникновение делирия может быть ранним симптомом ухудшения дыхательной недостаточности или инфекционного распространения в ЦНС, опосредованного потенциальными нейроинвазивными механизмами коронавируса [25].

С делирием связывают развитие у пациентов любого возраста так называемого синдрома последствий интенсивной терапии (post-intensive care syndrome, PICS). Последний включает когнитивные нарушения, психические расстройства (депрессия, тревога, посттравматический стрессовый синдром, соматогенная астения). Считают, что специалисты отделения интенсивной терапии (например, врачи, медсестры, физиотерапевты, фармакологи) должны использовать ресурсы для предупреждения делирия у пациентов путем снижения модифицируемых факторов риска (социально-эпидемиологических, психологических, ятрогенных) [26].

Имеются указания, что наличие делирия связано с повышенным риском смертности у госпитализированных пожилых пациентов с COVID-19. При этом на связь между делирием и смертностью не оказывают значительного влияния возраст, пол, гипертензия, диабет и деменция [27, 28]. В настоящее время в руководствах по диагностике обычно не упоминается делирий, наличие которого может затруднять выявление COVID-19, что особенно актуально для населения домов престарелых, где высок риск быстрого распространения инфекции. Отмечено, что для пожилых больных COVID-19 предпочтительны немедикаментозные подходы к лечению делирия [29].

Метаанализ, посвященный взаимосвязи SARS-CoV-2 и делирия, выявил 229 исследований, описывающих распространенность, патофизиологию и/или лечение делирия у взрослых с COVID-19. Отмечено, что делирием страдают свыше 50% всех пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии. Предполагается, что этиология делирия при COVID-19 многофакторна, с некоторыми доказательствами прямого воздействия на головной мозг. Профилактика остается краеугольным камнем ведения этих пациентов, однако на сегодняшний день нет доказательств, позволяющих предложить конкретные фармакологические стратегии [30].

Полученные нами результаты подтверждают прогностическое значение делирия, развившегося на фоне коронавирусной инфекции, при этом на связь делирия и смертности опосредующее влияние оказывает длительность госпитализации.

В зарубежной литературе обсуждаются потенциальные факторы риска плохого исхода коронавирусной инфекции, обусловленные старшим возрастом [31]. Наши данные частично совпадают с выводами G. Grasselli и соавт. [32],

которые связывают вероятность летального исхода не только с возрастом, но и с принадлежностью пациентов к мужскому полу. Возраст, по нашим данным, является независимым фактором риска летального исхода при COVID-19: согласно прогностическим моделям, с увеличением возраста на каждый год жизни риск летального исхода увеличивался в 1,03 раза.

Имеется мнение, что прогноз при COVID-19 хуже у больных с коморбидными, в том числе психическими, заболеваниями [33]. Результаты нашего исследования не подтвердили усугубление прогноза коронавирусной инфекции при наличии хронического психического заболевания шизофренического или аффективного спектра, их связи с повышением риска смерти больных не выявлено.

При инфицировании вирусом SARS-CoV-2 высока вероятность не только развития психических расстройств, но и ухудшения психического состояния пациентов с исходно имеющимися психическими заболеваниями, что отмечено в 20,9% случаев [3]. В нашем исследовании не наблюдалось обострения хронических психических заболеваний на фоне коронавирусной инфекции, потребовавшей госпитализации, при сохранении поддерживающей психотропной терапии.

Заключение. Проведенный сравнительный анализ данных умерших и выживших пациентов с COVID-19 выявил статистически значимые различия между переменными, относящимися к определенным психическим расстройствам, их выраженности и динамики, тяжести коронавирусной инфекции. Значимое влияние на прогноз COVID-19 оказывал возраст пациентов. Полученные результаты отражают особую прогностическую значимость делирия в структуре психических расстройств, развивающихся на фоне коронавирусной инфекции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Улумбекова ГЭ, Худова ИЮ. Технологии организации медицинской помощи во время и после эпидемии COVID-19. *Вестник ВШОУЗ*. 2020;6(4):4-22. doi: 10.24411/2411-8621-2020-14001 [Ulubekova GE, Khudova IYu. The technologies of Health Care Management During COVID-19. *Byulletin' VShOUZ*. 2020;6(4):4-22. doi: 10.24411/2411-8621-2020-14001 (In Russ.)].
2. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:55-64. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.001. Epub 2020 Aug 8.
3. Zhou J, Liu L, Xue P, et al. Mental Health Response to the COVID-19 Outbreak in China. *Am J Psychiatry*. 2020;177(7):574-5. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20030304
4. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):875-82. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X. Epub 2020 Jun 25. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2020 Oct;7(10):e64. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30320-5. Epub 2020 Jul 14.
5. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020 Jul;7(7):611-27. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0. Epub 2020 May 18.
6. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020 Oct;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037. Epub 2020 Jul 30.
7. Martin Gimenez VM, Inserra F, Tajer CD, et al. Lungs as target of COVID-19 infection: Protective common molecular mechanisms of vitamin D and melatonin as a new potential synergistic treatment. *Life Sci*. 2020 Aug 1;254:117808. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117808. Epub 2020 May 15.
8. Berenguer J, Ryan P, Rodriguez-Bano J, et al. Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov;26(11):1525-36. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.024. Epub 2020 Aug 4.
9. Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, et al. Higher Baseline Proinflammatory Cytokines Mark Poor Antidepressant Response in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):986-93. doi: 10.4088/JCP.16m11310
10. Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Older Patients With COVID-19: The COVIDAge Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Nov;21(11):1546-1554.e3. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.014. Epub 2020 Sep 15.
11. Lee SW, Yang JM, Moon SY, et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2020 Dec;7(12):1025-31. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30421-1. Epub 2020 Sep 17.

12. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10 (08.02.2021). Доступно по ссылке: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_376205/ [*Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)»*]. *Versiya 10 (08.02.2021)* [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 10 (02/08/2021)]. Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_376205/ (In Russ.).
13. Fischetti T, Mayor E, Forte RM. R: predictive analysis: master the art of predictive modeling: Birmingham, UK: Packt Publishing; 2017. Available from: <http://proquest.safaribooksonline.com/?fpi=9781788290371>
14. Moore DF. Applied Survival Analysis Using R. Springer International Publishing Switzerland; 2016. doi: 10.1007/978-3-319-31245-3
15. Therneau TM. A Package for Survival Analysis in R. R package version 3.2-10, 2021. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=survival>
16. Portet S. A primer on model selection using the Akaike Information Criterion. *Infect Dis Model*. 2020 Jan 7;5:111-28. doi: 10.1016/j.idm.2019.12.010. eCollection 2020.
17. Nakagawa S, Johnson PCD, Schielzeth H. The coefficient of determination R² and intra-class correlation coefficient from generalized linear mixed-effects models revisited and expanded. *J R Soc Interface*. 2017 Sep;14(134):20170213. doi: 10.1098/rsif.2017.0213. Epub 2017 Sep 13.
18. Lüdtke D. ggeffects: Tidy Data Frames of Marginal Effects from Regression Models. *J Open Source Softw*. 2018;3(26):772. doi: 10.21105/joss.00772
19. Chen Y, Li T, Ye Y, et al. Impact of Fundamental Diseases on Patients With COVID-19. *Disaster Med Public Health Prep*. 2020;14(6):776-81. doi: 10.1017/dmp.2020.139
20. Steardo L, Verkhratsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry*. 2020 Jul 30;10(1):261. doi: 10.1038/s41398-020-00949-5
21. Ely EW, Shintani A, Truman B, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1753-62. doi: 10.1001/jama.291.14.1753
22. Vasilevskis EE, Chandrasekhar R, Holtze CH, et al. The cost of ICU delirium and coma in the intensive care unit patient. *Med Care*. 2018 Oct;56(10):890-7. doi: 10.1097/MLR.0000000000000975
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5.
24. Jacomy H, Talbot PJ. Vacuolating encephalitis in mice infected by human coronavirus OC43. *Virology*. 2003 Oct 10;315(1):20-33. doi: 10.1016/s0042-6822(03)00323-4
25. Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE. COVID-19: What do we need to know about ICU delirium during the SARS-CoV-2 pandemic? *Anesthesiol Intensive Ther*. 2020;52(2):132-8. doi: 10.5114/ait.2020.95164
26. Kotfis K, Roberson SW, Wilson JE, et al. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic. *Crit Care*. 2020 Apr 28;24(1):176. doi: 10.1186/s13054-020-02882-x
27. Pranata R, Huang I, Lim MA, et al. Delirium and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021 Mar 5;95:104388. doi: 10.1016/j.archger.2021.104388. Epub ahead of print.
28. Garcez FB, Aliberti MJR, Poco PCE, et al. Delirium and Adverse Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020 Nov;68(11):2440-6. doi: 10.1111/jgs.16803. Epub 2020 Sep 5.
29. O'Hanlon S, Inouye SK. Delirium: a missing piece in the COVID-19 pandemic puzzle. *Age Ageing*. 2020 Jul 1;49(4):497-8. doi: 10.1093/ageing/afaa094
30. Hawkins M, Sockalingam S, Bonato S. A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *J Psychosomat Res*. 2021 Feb;141:110350. doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110350. Epub 2020 Dec 25.
31. 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 Mar 28;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038.
32. 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 Oct 1;180(10):1345-55. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539
33. Yahya AS, Khawaja S, Chukwuma J. The use of «novel pharmacology» in the treatment of COVID-19 and potential psychiatric risks. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020 May 21;22(3):20com02638. doi: 10.4088/PCC.20com02638

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.04.2021/23.05.2021/30.07.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Петрова Н.Н. <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>

Пашковский В.Э. <https://orcid.org/0000-0002-9596-3453>

Сивашова М.С. <https://orcid.org/0000-0003-0822-2524>

Воздецкий А.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8045-1220>

Прокопович Г.А. <https://orcid.org/0000-0001-7909-6727>