DOI: 10.48612/cgma/bfu5-humt-m6dv

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Н.А. Кудрявцева[1*], С.А. Чорбинская[1], А.В. Девяткин[1, 2], М.А. Самушия[1], Г.А. Барышникова[1], С.А. Евдокимова[1, 2], Е.А. Колпаков[1], Е.В. Щепкина[3, 4]

[1] ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

[2] ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

[3] ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ», Москва

[4] ООО «Техдепартамент», Москва

FEATURES OF THE COURSE OF COVID-19 INFECTION IN A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

N.A. Kudryavtseva[1*], S.A. Chorbinskaya[1], A.V. Devyatkin[1, 2], M.A. Samushiya[1], G.A. Baryshnikova[1], S.A. Evdokimova[1, 2], E.A. Kolpakov[1], E.V. Schepkina[3, 4]

[1] Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[2] Hospital with Outpatient Health Center of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

[3] Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

[4] LLC "Techdepartment", Moscow, Russia

***E-mail:** natalya_kudryavtseva@inbox.ru

Аннотация

Цель – сравнительный анализ встречаемости основных факторов, влияющих на течение COVID-19, в группах пациентов с благоприятным и летальным исходами. **Материалы и методы.** Проанализировано 356 историй болезни пациентов с подтвержденным COVID-19 в период с марта 2020 г. по февраль 2022 г. Проведен сравнительный анализ демографических данных, сопутствующей патологии, вакцинации в анамнезе, а также этиотропной и патогенетической терапии в группе выздоровевших и в группе умерших пациентов. У всех больных оценивали данные клинико-инструментальных и лабораторных исследований: общеклинического анализа и биохимических показателей крови, включая С-реактивный белок, интерлейкин 6, ферритин, Д-димер, результаты инструментальных исследований (компьютерная томография легких, электрокардиограмма, пульсоксиметрия, термометрия) и развившиеся во время госпитализации осложнения. Статистическую обработку результатов проводили средствами языка Питон (Python 3.9). **Результаты.** Возраст старше 65 лет, наличие в анамнезе артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, сахарного диабета и онкологических заболеваний кишечника достоверно чаще регистрировали в группе умерших ($p < 0.001$). В группе выздоровевших чаще присутствовали предшествующая вакцинация ($p < 0.001$) и прием фавипиравира ($p = 0.006$). Достоверных различий по полу ($p = 0.078$), индексу массы тела ($p = 0.179$), группе крови ($p = 0.295$) в исследуемых группах получено не было. Из осложнений у больных с COVID-19 чаще всего развивались артериальные и венозные тромбозы, клостридиальный колит и желудочно-кишечное кровотечение.

Ключевые слова: COVID-19, госпитализация, сопутствующие заболевания, осложнения, индекс массы тела, группа крови, вакцинация, фавипиравир.

Abstract

Purpose – to perform a comparative analysis so as to reveal main factors affecting COVID-19 course outcomes in groups of recovered and died patients. **Materials and methods.** 356 case histories of patients with confirmed COVID-19 diagnosis who were hospitalized in March 2020 – February 2022 were analyzed. A comparative analysis of demographic data, comorbidities, vaccination history, as well as etiotropic and pathogenetic therapy in recovered and in died patients was made. The researchers assessed clinical, instrumental and laboratory findings in all patients: general clinical analysis and biochemical blood analysis, including C-reactive protein, interleukin 6, ferritin, D-dimer; instrumental examination (computed tomography of lungs, electrocardiogram, pulse oximetry, thermometry) as well as complications during hospitalization. Statistical processing was done with Python language (Python 3.9). **Results.** Died patients were older than 65; they had arterial hypertension, heart failure, atrial fibrillation, diabetes mellitus and bowel cancer ($p < 0.001$). Recovered patients, more often, were previously vaccinated ($p < 0.001$) and were treated with Favipiravir ($p = 006$). There were no significant differences in gender ($p = 0.78$), body mass index ($p = 0.179$) or blood type ($p = 0.295$) in both studied groups. Patients with COVID-19 most often developed such complications as arterial and venous thrombosis, clostridial colitis and gastrointestinal bleeding.

Key words: COVID-19, hospitalization, comorbidities, complications, body mass index, blood type, vaccination, Favipiravir.

Ссылка для цитирования: Кудрявцева Н.А., Чорбинская С.А., Девяткин А.В., Самушия М.А., Барышникова Г.А., Евдокимова С.А., Колпаков Е.А., Щепкина Е.В. Особенности течения COVID-19 у госпитализированных больных. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 1: 25–32.

С момента вспышки коронавирусной инфекции (COVID-19) в конце 2019 г. в Китае коронавирус SARS-CoV-2 распространился по всему миру, заразив более 639 млн человек, из которых более 6.6 млн погибли (1%). Это новое инфекционное заболевание создало беспрецедентную нагрузку на медицинских работников и систему здравоохранения многих стран. По сравнению с эпидемическими вспышками инфекций SARS-CoV (2002–2003) и MERS-CoV (с 2012 г.) пандемия COVID-19 оказалась гораздо более серьезной из-за высокой вирулентности возбудителя – SARS-CoV-2. COVID-19 поражает людей всех возрастных групп. Однако уже первые данные из Китая указывали на существенные различия в показателях смертности среди заболевших в зависимости от возраста, пола и наличия сопутствующих хронических заболеваний, причем возраст оказался одним из важных факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19. Так, при анализе 8866 случаев было установлено, что COVID-19 в основном поражал людей в возрасте от 30 до 65 лет и 47.7% из них были лица старше 50 лет. Пациенты, нуждавшиеся в проведении интенсивной терапии, были статистически значимо старше (средний возраст – 66 лет) и чаще страдали различными хроническими заболеваниями по сравнению с больными легкими формами COVID-19 (средний возраст – 51 год) [1].

Самым тяжелым осложнением новой коронавирусной инфекции являлось двустороннее диффузное альвеолярное повреждение легких вследствие развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Позже после многочисленных наблюдений и изучения особенностей коронавируса стало понятно, что он обладает способностью поражать не только дыхательную систему, но и практически все органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы), вызывая помимо прямого цитопатического действия различные иммунологические, гиперкоагуляционные и микроциркуляторные расстройства и приводя к воспалительным и ишемическим повреждениям тканей [2].

Наиболее частыми симптомами COVID-19 являются: лихорадка, сухой кашель, одышка, мышечные боли, головокружение, головная боль, боль в горле и в груди, диарея, тошнота и рвота [1, 2].

С начала пандемии для лечения этого нового для мировой медицины заболевания использовали различные группы лекарственных препаратов в качестве этиотропной и патогенетической терапии. Основным подходом к терапии COVID-19 стало упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, ОРДС, сепсиса.

Постоянно обновляются ранее изданные российские клинические рекомендации по профилактике и лечению коронавирусной инфекции с учетом новых результатов различных научных исследований и клинических наблюдений, включая особенности течения и лечения пациентов разных возрастных групп, страдающих различной коморбидной патологией.

Большие надежды ученые возлагали на вакцинацию. И действительно, в феврале 2022 г. в мире наблюдалось устойчивое снижение заболеваемости у вакцинированных против SARS-CoV-2, однако уже в марте 2022 г. число ежедневных случаев заражения снова начало расти, что, вероятно, связано с уникальной способностью нового коронавируса быстро видоизменяться. Таким образом, хотя вакцины представляют собой мощное оружие для борьбы с пандемией и предотвращения ее распространения, многие факторы, в том числе и эволюция вируса, могут повлиять на снижение эффективности вакцин против COVID-19 [3].

Поскольку борьба с COVID-19 продолжается, остается актуальным дальнейшее изучение влияния вируса на организм в различных возрастных группах, выявление факторов, способствующих более тяжелому течению с высоким риском летального исхода у заболевших, поиск путей оптимизации ведения пациентов с COVID-19 для повышения эффективности борьбы с этим смертельным заболеванием.

Цель исследования – сравнительный анализ встречаемости основных факторов, влияющих на течение COVID-19, в группах пациентов с благоприятным и летальным исходами.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, в разработку включены 356 историй болезни пациентов, госпитализированных в инфекционные и перепрофилированные отделения ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» с марта 2020 г. по февраль 2022 г. с диагнозом «U07.1 – коронавирусная инфекция COVID-19», вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов). Оценивали качественные и количественные показатели: анамнестические данные, данные общеклинического и биохимического исследований крови при поступлении и в динамике на 6–8-е сутки госпитализации, результаты инструментального обследования – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), электрокардиограмма (ЭКГ), пульсоксиметрия и термометрия. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистическую обработку результатов проводили средствами языка Питон (Python 3.9). Для расчетов были использованы модули Statsmodels и Scipy. Количественные показатели оценивали на нормальность распределения (критерий Шапиро – Уилка). Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производили методами непараметрической статистики: медиана и квартили (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух несвязанных выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (если число ожидаемых наблюдений в одной из ячеек таблицы было менее 10). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0.05$.

Результаты

В период с марта 2020 г. по февраль 2022 г. в условиях стационара ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» всего было пролечено 4275 больных с COVID-19, из них умерли 243 человека, летальность составила 5.6%.

Отобранную для анализа группу составили 356 пациентов, средний возраст – 62.0 [49; 73] года. Мужчин и женщин было равное количество. Выздоровели от COVID-19 287 человек, умерли – 67. Самую многочисленную группу среди заболевших COVID-19 составили лица в возрасте от 60 до 79 лет – 141 (39,8%) человек. Вакцинированными от

COVID-19 в исследуемой группе были 107 (30%) человек, причем 58 (54%) из них были вакцинированы вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), 32% – ЭпиВакКорона, 14% – вакциной КовиВак.

Подавляющее большинство заболевших COVID-19 при поступлении в стационар предъявляли жалобы на слабость (85.1%), повышение температуры тела выше 38 °C (66.1%) и кашель (61.9%). На одышку при поступлении жаловались лишь 22.3% больных, на диспепсические нарушения (тошнота, рвота, боли в эпигастрии, диарея) – 22.3%. Аносмию отмечали 21.8% заболевших, першение и боль в горле – 18.6%, головную боль – 11.6%, дискомфорт в груди – 8.5%. Жалобы на тревогу, страх и лабильность настроения были отмечены у 8.7% госпитализированных.

В ходе исследования были сформированы две группы сравнения пациентов: группа 1 – выздоровевшие пациенты (n = 287) и группа 2 – умершие пациенты (n = 67). Средний возраст выздоровевших и выписанных из стационара пациентов составил 59 [46; 68] лет, умерших от COVID-19 – 76 [65; 84] лет. Анализ полученных данных не выявил статистически значимых различий по гендерному фактору (p = 0.78) в исследуемых группах, а также преобладания в группе умерших пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ) и/или II группой крови, что не совпадает с данными других авторов [1, 4–6]. Доля вакцинированных пациентов среди выздоровевших была статистически значимо больше (соответственно 34.8 против 10% в группе умерших, p < 0.001) (табл. 1).

В среднем пациенты поступали в стационар на пятые сутки от появления первых симптомов заболевания. Статистически значимой разницы по сроку до госпитализации в выделенных группах не отмечалось (p = 0.381).

На амбулаторном этапе до поступления в стационар 23.2% больных получали различные антибиотики, 32% –

Таблица 1

Характеристика пациентов

Оцениваемый параметр	Все пациенты (n = 354)	Группа 1 (n = 287)	Группа 2 (n = 67)	p
Пол				
Женский	177 (50.0%)	150 (52.3%)	27 (40.0%)	0.078
Мужской	177 (50.0%)	137 (47.7%)	40 (60.0%)	
Возраст по группам, лет				
20–39	44 (12.4%)	43 (15.0%)	1 (1.0%)	< 0.001*
40–59	115 (32.5%)	107 (37.3%)	8 (12.0%)	
60–79	141 (39.8%)	112 (39.0%)	29 (43.0%)	
80–100	54 (15.3%)	25 (8.7%)	29 (43.0%)	
Группа крови				
I (0)	66 (28.9%)	44 (26.0%)	22 (37.0%)	0.295
II (A)	88 (38.6%)	66 (39.1%)	22 (37.0%)	
III (B)	53 (23.2%)	41 (24.3%)	12 (20.0%)	
IV (AB)	21 (9.2%)	18 (10.7%)	3 (5.0%)	
ИМТ	28.37 [25.81; 32.2] (n = 207)	28.09 [25.82; 31.77] (n = 176)	30.19 [26.01; 35.47] (n = 31)	0.179
День болезни до госпитализации	5.0 [4.0; 8.0] (n = 340)	6.0 [4.0; 8.0] (n = 275)	5.0 [4.0; 7.0] (n = 65)	0.381
Возраст, лет	62.0 [49.0; 73.0] (n = 354)	59.0 [46.0; 68.0] (n = 287)	76.0 [65.0; 84.0] (n = 67)	< 0.001**
Вакцинация (да)	107 (30.2%)	100 (34.8%)	7 (10.0%)	< 0.001**
Вакцинация (нет)	247 (69.8%)	187 (65.2%)	60 (90.0%)	
Тип вакцины				
Спутник V	58 (16.4%)	55 (19.1%)	3 (4.0%)	0.003*
ЭпиВак	34 (9.6%)	32 (11.1%)	2 (3.0%)	
КовиВак	15 (4.2%)	13 (4.5%)	2 (3.0%)	
Этиотропное и патогенетическое лечение до госпитализации				
Фавипиравир	39 (11.0%)	38 (13.2%)	1 (1.0%)	0.006*
Арбидол	18 (5.1%)	14 (4.9%)	4 (6.0%)	0.714
Ингавирин	44 (12.4%)	40 (13.9%)	4 (6.0%)	0.075
Антибактериальные препараты	82 (23.2%)	52 (21.1%)	30 (28.0%)	0.153
Симптоматическая терапия	205 (57.9%)	156 (63.2%)	49 (45.8%)	0.002*
Проводимое этиотропное и патогенетическое лечение во время госпитализации				
Антитела к рецептору интерлейкина 6	202 (57.0%)	151 (52%)	51 (76%)	0.022
Системные глюкокортикостероиды	152 (42.9%)	89 (31.0%)	63 (94.0%)	< 0.001**
Низкомолекулярные гепарины	281 (79.4%)	225 (78.4%)	56 (84.0%)	0.345
Антибактериальные препараты	172 (48.6%)	122 (42.5%)	50 (75.0%)	< 0.001*
Количество койко-дней	13.0 [9.0; 16.0]	12.0 [9.0; 15.0]	15.0 [9.0; 19.5]	0.022
Нахождение в ОРИТ	73 (20.6%)	11 (3.8%)	62 (93.0%)	< 0.001*

*$p \leq 0.05$; **$p \leq 0.001$.

Таблица 2

Наличие сопутствующей соматической патологии

Патология	Все (n = 354)	Группа 1 (n = 287)	Группа 2 (n = 67)	p
Наличие хронических заболеваний в анамнезе	253 (71.5%)	189 (65.9%)	64 (96.0%)	< 0.001**
Артериальная гипертензия	182 (51.4%)	126 (43.9%)	56 (84.0%)	< 0.001**
Ишемическая болезнь сердца	102 (28.8%)	60 (20.9%)	42 (63.0%)	< 0.001**
ОИМ/ОНМК в анамнезе	44 (12.4%)	21 (7.3%)	23 (34.0%)	< 0.001**
Хроническая сердечная недостаточность	34 (9.6%)	15 (5.2%)	19 (28.0%)	< 0.001**
Фибрилляция предсердий	42 (11.9%)	22 (7.7%)	20 (30.0%)	< 0.001**
Заболевания кишечника	14 (4.0%)	8 (2.8%)	6 (9.0%)	0.02*
Системные заболевания суставов	13 (3.7%)	6 (2.1%)	7 (10.0%)	0.001**
Заболевания почек	44 (12.4%)	25 (8.7%)	19 (28.0%)	< 0.001**
Онкологические заболевания кишечника	5 (1.4%)	0 (0%)	5 (7.0%)	< 0.001**
Сахарный диабет	54 (15.3%)	34 (11.8%)	20 (30.0%)	<0.001**
Заболевания легких	57 (16.1%)	43 (15.0%)	14 (21.0%)	0.236

*$p \leq 0.05$; **$p \leq 0.001$.

противовирусную терапию: имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (Ингавирин) – 12.4%, умифеновир (Арбидол) – 5.1%, фавипиравир – 11%, риамиловир – 4.2%. Разницы по догоспитальной терапии в двух группах получено не было, за исключением назначения фавипиравира, который достоверно чаще применяли в группе выздоровевших, чем в группе умерших пациентов (13.2 против 1%, p = 0.006).

Средняя длительность пребывания в стационаре составила 13 дней, причем количество дней пребывания в стационаре в группе умерших было статистически значимо больше – 15.0 [9.0; 19.5] в сравнении с 12.0 [9.0; 15.0] (p = 0.022).

Сопутствующие хронические заболевания в анамнезе статистически значимо чаще встречались в группе умерших больных в сравнении с выздоровевшими (65.9% в сравнении с 96%, p < 0.001). Такие заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), перенесенные в прошлом острый инфаркт миокарда/острое нарушение мозгового кровообращения (ОИМ/ОНМК), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), заболевания почек, онкологические заболевания, заболевания кишечника, достоверно чаще встречались во 2-ой группе (p < 0.001). Заболевания легких в анамнезе одинаково часто встречались в обеих группах (табл. 2).

При поступлении в стационар всем пациентам проводили термометрию, ЭКГ, КТ ОГК, определяли сатурацию с последующим ежесуточным мониторированием, исследовали общеклинические и биохимические показатели крови. Большая часть пациентов (63%) поступили в стационар с минимальным объемом поражения легочной ткани – КТ1, без поражения легочной ткани поступили 18.4% больных, причем доля умерших из этого числа составила 10%. На ЭКГ регистрировали различные нарушения ритма и проводимости, которые статистически значимо чаще встречались во 2-й группе (p < 0.001) (табл. 3).

В общем и биохимическом анализах крови среди умерших уже в первые дни госпитализации отмечались статистически значимо более выраженная лимфопения, более высокий уровень С-реактивного белка, ферритина, Д-димеров и интерлейкина 6 (ИЛ-6) в сравнении с группой выздоровевших (p < 0.001).

Стратегия лечения больных COVID-19 в 2020 г. и в последующие годы значительно отличалась. В 2020 г. в основном проводили патогенетическую и иммуносупрессивную терапию. Одновременно с этим пробовали различные методы лечения, которые использовали или были предложены ранее для лечения SARS-CoV и MERS-CoV, а также других вирусных заболеваний. Предпочтение отдавали гидроксихлорохину в качестве противовирусного препарата, глюкокортикостероидам и антибактериальным препаратам. С 2021 г. приоритетное место в лечении больных заняли генно-инженерные антицитокиновые препараты на основе моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, левелимаб), их получали до 37% больных (табл. 4). Большинство больных COVID-19 получали до восьми различных препаратов одновременно: муколитики, бронхолитики, препарат сурфактанта, антибактериальные препараты и др. Произошло статистически значимое (p < 0.001) снижение назначения препаратов гидроксихлорохин и азитромицин. Статистически значимо чаще стали назначать левелимаб (p < 0.001) и олокизумаб (p = 0.026) в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями Минздрава РФ по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции. В качестве патогенетической терапии в 2021 г. достоверно чаще стали назначать препараты сурфактанта (p < 0.001) и пероральные антикоагулянты (p < 0.001).

В нашем исследовании у 11.3% больных возникали различные осложнения в ходе лечения, наиболее часто встречающимися из которых были артериальные и венозные тромбозы (3.4%), клостридиальный колит (1.7%), а также желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) (0.8%), причем в группе умерших пациентов тромбозы (15% в сравнении с 0.7%, p < 0.001) и клостридиальный колит (3.5% в сравнении с 1.2%, p = 0.041) встречались достоверно чаще, чем в группе выздоровевших пациентов.

Пациенты с летальным исходом статистически значимо чаще проходили лечение в отделении ОРИТ по сравнению с выздоровевшими (93% в сравнении с 3,8%, p ≤ 0.001), что свидетельствует о более тяжелом течении COVID-19 с более выраженными органными воспалительными и гипоксическими нарушениями. При этом

Таблица 3

Результаты инструментального обследования

Оцениваемый параметр	Все (n = 354)	Группа 1 (n = 287)	Группа 2 (n = 67)	p
Данные КТ				< 0.001**
Нет поражения	65 (18.4%)	58 (20.2%)	7 (10.0%)	
КТ1 (поражение до 25%)	223 (63.0%)	199 (69.3%)	24 (36.0%)	
КТ2 (поражение от 26 до 50%)	37 (10.5%)	25 (8.7%)	12 (18.0%)	
КТ3 (поражение от 51 до 75%)	20 (5.6%)	5 (1.7%)	15 (22.0%)	
КТ4 (поражение более 76%)	9 (2.5%)	0 (0%)	9 (13.0%)	
Данные ЭКГ				
Без патологии	199 (56.2%)	179 (62.4%)	20 (30.0%)	< 0.001**
Фибрилляция предсердий	19 (5.4%)	10 (3.5%)	9 (13.0%)	
АВ-блокады	13 (3.7%)	10 (3.5%)	3 (4.0%)	
Внутрижелудочковые блокады	26 (7.3%)	13 (4.5%)	13 (19.0%)	
Экстрасистолии	5 (1.4%)	2 (0.7%)	3 (4.0%)	
Синусовая тахикардия	5 (1.4%)	3 (1.0%)	2 (3.0%)	
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	82 (23.2%)	70 (24.4%)	12 (18.0%)	
ССУ	2 (0.6%)	0 (0%)	2 (3.0%)	
Ритм ЭКС	3 (0.8%)	0 (0%)	3 (4.0%)	
Сатурация без кислорода				
Выше 95	298 (84.2%)	251 (87.5%)	47 (70.0%)	0.001**
От 90 до 94	38 (10.7%)	27 (9.4%)	11 (16.0%)	
Менее 90	18 (5.1%)	9 (3.2%)	9 (13.0%)	

**p≤0.05; **p ≤ 0.001.*

Таблица 4

Лечение COVID-19 в 2020 и 2021 гг.

Препарат	2020 г.	2021 г.	p
Гидроксихлорохин	79 (48.5%)	1 (0.5%)	< 0.001**
Азитромицин	69 (42.3%)	2 (1.0%)	< 0.001**
Фавипиравир, ремдесивир	52 (31.9%)	64 (33.5%)	0.748
Тоцилизумаб (антагонист рецептора ИЛ-6)	28 (17.2%)	43 (22.5%)	0.211
Левелимаб (Илсира) (антагонист рецептора ИЛ-6)	23 (14.1%)	108 (56.5%)	< 0.001**
Олокизумаб (Артлегия) (блокатор ИЛ-6)	8 (4.9%)	22 (11.5%)	0.026*
Глюкокортикостероиды	64 (39.3%)	88 (46.1%)	0.197
Антибиотики	92 (56.4%)	80 (41.9%)	0.006
Низкомолекулярные антикоагулянты	118 (72.4%)	163 (85.3%)	0.003
Пероральные антикоагулянты	1 (0.6%)	17 (8.9%)	< 0.001**
Муколитики	36 (22.1%)	54 (28.3%)	0.183
Препараты сурфактанта	11 (6.7%)	41 (21.5%)	< 0.001**

**p ≤ 0.05; **p ≤ 0.001.*

количество дней в ОРИТ в обеих группах статистически значимо не различалось (6.0 [3.0; 12.0] в сравнении с 7.0 [4.75; 12.25], p = 0.545).

Основной причиной смерти пациентов с COVID-19 в 69% случаев был ОРДС, в 22% – сепсис и полиорганная недостаточность, в 7% – нарушения ритма сердца и в 1% случаев – острый инфаркт миокарда.

Обсуждение

Средний возраст умерших составил 76 [65; 84] лет, что сопоставимо с данными других исследований [1, 11–13]. Так, по данным российского ретроспективного анализа, проведенного на базе ФДКЦ анестезиологии и реаниматологии, медиана возраста умерших пациентов составила 65 [56; 74] лет [12], а по данным челябинского ретроспек-

тивного анализа средний возраст пациентов с летальным исходом был 70 лет [11]. ОРДС и полиорганная недостаточность – основные причины смерти пациентов с COVID-19, что также сопоставимо с данными других авторов [2, 11, 12].

В нашем исследовании при сравнительном анализе двух групп (выздоровевших и умерших пациентов) было установлено, что пациенты с АГ, ХСН, ИБС, нарушением ритма сердца, СД и онкологическими заболеваниями в анамнезе находились в основной группе риска летального исхода, что подтверждается данными других исследований [7–11], однако такие показатели, как пол и ИМТ, не влияли на тяжесть и исход заболевания, что противоречит данным ряда других исследований [1, 4–6, 12, 14, 15]. Следует отметить, что, исходя из анализа данных опубликованных исследований, увеличение риска неблагоприятного исхода в зависимости от ИМТ было отмечено у больных с ИМТ ≥ 30–35 кг/м^2, то есть с ожирением второй и третьей степеней, в то время как у пациентов с избыточной массой тела и ожирением первой степени клинические исходы не отличались от таковых у пациентов с нормальной массой тела [12]. В нашем исследовании медиана по ИМТ в исследуемой группе составила 28.37 [25.81; 32.2], что, возможно, и повлияло на полученный результат. Также мы считаем, что недостаточно изучен вопрос влияния ИМТ на исход и тяжесть заболевания в группах пациентов пожилого и старческого возраста и отсутствуют данные о частоте и степени повышения ИМТ у больных COVID-19, проходивших лечение амбулаторно.

В первых китайских и некоторых отечественных исследованиях в начале пандемии была обнаружена связь между группой крови, частотой заражения и летальными исходами в результате COVID-19. Так, по данным отечественных исследователей [11, 16], среди заболевших COVID-19 преобладающее большинство были лица с I (0) и II (AB) группами крови и летальность среди пациентов с этими группами крови была выше [11], однако при последующем анализе роль группы крови как неблагоприятного прогностического фактора не подтвердилась [17, 18]. В нашем исследовании зависимости между группой крови пациентов и заболеваемостью обнаружено не было.

Хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма в анамнезе больных также одинаково часто встречались в исследуемых нами группах, что совпадает с результатами ряда исследований [12, 19, 20]. В нескольких исследованиях высказывалось предположение, что особенности иммунного ответа у пациентов с бронхиальной астмой или терапия ингаляционными глюкокортикостероидами могут снижать риск развития тяжелого поражения легких при COVID-19 [21, 22].

Проведенный анализ терапии догоспитального этапа показал, что фавипиравир достоверно чаще назначали в группе выздоровевших пациентов ($p = 0.006$). В ранее опубликованных исследованиях сообщается, что терапия фавипиравиром способствует улучшению состояния легких по данным КТ, ускорению улучшения лабораторных показателей крови и нормализации уровня сатурации у больных COVID-19 [23], однако в литературе нет убедительных данных, подтверждающих снижение смертности у больных COVID-19, получавших фавипиравир, что требует дальнейшего изучения [24].

Нами были получены убедительные данные о положительном влиянии вакцинации на выживаемость – летальность в группе вакцинированных пациентов была значительно ниже и составила 6.5% против 24.3% в группе невакцинированных ($p < 0.001$). Следует отметить, что 56% больных в нашем исследовании были вакцинированы отечественной вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V). Полученные нами данные по снижению летальности у вакцинированных против COVID-19 совпадают с результатами как российского [25], так и аргентинского исследований [26]. Осложнения в ходе лечения на госпитальном этапе возникали у 11.3% больных COVID-19.

ЖКК встречались у 0.8%, что не противоречит данным других исследований [3]. Однако этот вопрос, по нашему мнению, требует более детального изучения, так как на сегодняшний день нет однозначного мнения о причине развития ЖКК, обсуждается вопрос прямого цитопатического действия вируса SARS-CoV-2 на слизистую оболочку ЖКТ, а также вторичное повреждение вследствие иммунного ответа хозяина, включая потенциальный цитокиновый шторм, и лекарственно-индуцированные побочные эффекты на вводимые лекарственные препараты, такие как кортикостероиды или антикоагулянты [27, 28]. В нашем исследовании не было статистически значимого различия в частоте применения антикоагулянтов между группой выздоровевших и группой умерших (78.4% в сравнении с 84%, $p = 0.345$). Есть мнение, что ЖКК чаще возникают у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями и чаще у лиц мужского пола, что заслуживает в дальнейшем более детального изучения и обсуждения этого вопроса в группе больных пожилого и старческого возраста [29].

Больные с инфекцией COVID-19 входят в группу риска клостридиального колита (Clostridioides difficile infection (CDI)) в связи с проводимой антибактериальной терапией. По нашим данным, в группе умерших пациентов антибактериальную терапию назначали статистически значимо чаще, чем в группе выживших (75% в сравнении с 42.5%, $p < 0.001$). Инфекция CDI в настоящее время считается одной из наиболее серьезных госпитальных инфекций во всем мире. По результатам большого метаанализа N. Kovačević и соавт., включившего 304 больных с CDI при пневмониях и 387 больных при COVID-19, пациенты с COVID-19 оказались значительно старше, имели больше сопутствующих заболеваний, более высокие маркеры воспаления и более высокий процент летальных исходов, чем пациенты с пневмониями [30]. В нашем исследовании клостридиальный колит развивался у 1.7% заболевших и в группе умерших пациентов он также встречался достоверно чаще ($p = 0.041$). Тщательный анализ клинических показателей пациентов с COVID-19 и CDI, хронических заболеваний в анамнезе и лекарственной терапии, предшествующей манифестации заболевания поможет в будущем определить наиболее значимые факторы риска развития этого осложнения у пациентов с COVID-19.

Еще одним из наиболее частых осложнений в нашем исследовании, несмотря на проводимую у всех пациентов антикоагулянтную терапию, были артериальные и венозные тромбозы, их частота составила 3.4%, что сопоставимо с данными других исследований, где это значение варьирует от 0.6 до 25% [32–34]. По данным D. Douillet и соавт., из 2292 пациентов, включенных в исследование, тромбозы наблюдались у 2.3% пациентов с COVID-19 средней тяжести и 0.6% у пациентов с легкой формой COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении. A. Porfidia и соавт. в своем систематическом обзоре, включающем 30 исследований 3487 пациентов, отмечают, что частота тромбозов

составила 26%, причем у 12% пациентов это была тромбоэмболия легочной артерии в сочетании с тромбозом глубоких вен или без него. Возраст старше 65 лет и госпитализация были независимыми факторами риска тромбоэмболии [35]. В литературе обсуждается роль различных факторов, повышающих риск тромботических осложнений, включая летальные исходы у больных с COVID-19, – это и системное воспаление, и антифосфолипидный синдром, и синдром активации макрофагов, а также нарушение регуляции ренин-ангиотензиновой системы, гипофибринолиз, тромботическая микроангиопатия и генетическая предрасположенность к тромбозам [35]. Дальнейшее изучение частоты распространенности тромбозов среди выживших пациентов и детальный анализ причины их образования, возможно, помогут повысить эффективность профилактических мер по предупреждению тромботических осложнений среди больных COVID-19.

Заключение

Основными предикторами тяжелого течения и неблагоприятного исхода у госпитализированных больных с COVID-19 были возраст старше 65 лет и наличие сопутствующих хронических заболеваний в анамнезе, таких как АГ, ИБС, СД, ХСН, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек и онкологические заболевания кишечника. Заболевшие старше 60 лет составляют основную группу пациентов, проходивших лечение в стационарных условиях, в нашем исследовании доля пациентов старших возрастных групп составила 55.1%, поэтому большой интерес представляет наличие и влияние сопутствующей патологии на прогноз COVID-19 именно у лиц пожилого и старческого возраста. Зависимость летальности и тяжелого течения COVID-19 от ИМТ неоднозначна и требует дальнейшего изучения, в том числе у лиц старшей возрастной группы. В своем исследовании мы еще раз подтвердили, что группа крови и резус-фактор не влияют на тяжесть и исход течения COVID-19. Основными осложнениями в ходе лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 явились артериальные и венозные тромбозы, желудочно-кишечные кровотечения и клостридиальный колит. Достоверно чаще эти осложнения встречались в группе умерших. Не до конца изучены зависимость этих осложнений от возраста, их патогенез и возможные пути профилактики. Вакцинация достоверно улучшает прогноз выживаемости.

Литература

1. Yi Y. et al. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease // Int J Biol Sci. – 2020. – V. 16. – № 10. – P. 1753. doi: 10.7150/ijbs.45134.
2. Авдеев С.Н. и др. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». – М.: МЗ РФ. – 2021. [Avdeev S.N. et al. Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)”. – Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation. – 2021. In Russian].
3. Deng C.X. The continued global battle against SARS-CoV-2 and COVID-19 // Int J Biol Sci. – 2021. – V. 17. – № 6. – P. 1440. doi: 10.7150/ijbs.60639
4. Guan X. et al. Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: results from a retrospective cohort study // Ann Med. – 2021. – V. 53. – № 1. – P. 257–266. doi: 10.1080/07853890.2020.1868564.
5. Полякова А.С. и др. Диагностическая ценность определения уровня прокальцитонина в практике инфекциониста // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 334–341. [Polyakova A.S. et al. Diagnostic value of determining the level of procalcitonin in the practice of an infectious disease specialist // Voprosy sovremennoy pediatrii (Current Pediatrics). – 2017. – V. 16. – № 4. – P. 334–341. In Russian]. doi: 10.15690/vsp.v16i4.1781.
6. Арутюнов А.Г. и др. Влияние ИМТ на острый период COVID-19 и риски, формирующиеся в течение года после выписки. Находки субанализа регистров АКТИВ и АКТИВ 2 // Проблемы эндокринологии. – 2023. – Т. 68. – № 6. – С. 89–109. [Arutyunov A.G. et al. The impact of BMI on the course of the acute SARS-CoV-2 infection and the risks that emerge during the first year after the hospital discharge. Subanalysis evidence of the AKTIV and AKTIV 2 registries // Problemy endokrinologii (Problems of Endocrinology). – 2022. – V. 68. – № 6. – P. 89–109. In Russian]. doi: 10.14341/probl13165.
7. Chen X. et al. Predicting severe or critical symptoms in hospitalized patients with COVID-19 from Yichang, China // Aging (Albany NY). – 2021. – V. 13. – № 2. – P. 1608. doi: 10.18632/aging.202261.
8. Fang X. et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Aging (Albany NY). – 2020. – V. 12. – № 13. – P. 12493. doi: 10.18632/aging.103579.
9. Gong J. et al. A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China // Clin Infect Dis. – 2020. – V. 71. – № 15. – P. 833–840. doi: 10.1093/cid/ciaa443.
10. Shi H. et al. CT-based radiomic nomogram for predicting the severity of patients with COVID-19 // Eur J Med Res. – 2022. – V. 27. – № 1. – P. 13. doi: 10.1186/s40001-022-00634-x.
11. Тер-Багдасарян Л.В. и др. Описание клинической картины COVID-19 у пациентов с летальным исходом // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 52–60. [Ter-Bagdasaryan L.V. et al. Description of the clinical picture of COVID-19 in patients with a fatal outcome // Infektsionnye bolezni (Infectious Diseases). – 2022. – V. 11. – № 3. – P. 52–60. In Russian]. doi: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-52-60.
12. Глыбочко П. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии // Клиническая фармакология и терапия. – 2020. – Т. 29. – № 3. – С. 25–36. [Glybochko P. et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya (Clinical pharmacology and therapy). – 2020. – V. 29 – № 3. – P. 25–36. In Russian]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.

13. Pranshu K. et al. Predictors of mortality among hospitalized patients with COVID-19: A single-centre retrospective analysis // Canadian Journal of Respiratory Therapy: CJRT = Revue Canadienne de la Thérapie Respiratoire: RCTR. – 2022. – V. 58. – P. 98. doi: 10.29390/cjrt-2022-019.
14. Anderson M.R. et al. Body mass index and risk for intubation or death in SARS-CoV-2 infection // Ann Intern Med. – 2021. – V. 174. – № 6. – P. 886. doi: 10.7326/M20-3214.
15. Кравчук Е.Н. и др. Ожирение и COVID-19 // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. – № 4. – С.440–446. [Kravchuk E.N. et al. Obesity and COVID-19 // Arterialnaya gipertenziya (Arterial hypertension). – 2020. – V. 26. – № 4. – P. 440–446. In Russian]. doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446.
16. Петрова О.В. и др. Связь группы крови и резус-фактора с новой коронавирусной инфекцией // Астраханский медицинский журнал. – 2021. – Т. 16. – № 3. – С. 41–46. [Petrova O.V. et al. Relationship of blood type and Rh factor with a new coronavirus infection // Astrakhansky meditsinsky zhurnal (Astrakhan medical journal). – 2021. – V. 16. – № 3. – P. 41–46. In Russian]. doi: 10.17021/2021.16.3.41.46.
17. Latz C.A. et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19 // Ann Hematol. – 2020. – V. 99. – P. 2113–2118. doi: 10.1007/s00277-020-04169-1.
18. Pourali F. et al. Relationship between blood group and risk of infection and death in COVID-19: a live meta-analysis // New Microb New Infect. – 2020. – V. 37. – P. 100743. doi: 10.1101/2020.06.07.20124610.
19. Li X. et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan // J Allergy Clin Immunol. – 2020. – V. 146. – № 1. – P. 110–118. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
20. Lovinsky-Desir S. et al. Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes // J Allergy Clin Immunol. – 2020. – V. 146. – № 5. – P. 1027–1034. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.026.
21. Wang B. et al. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis // Aging (Albany NY). – 2020. – V. 12. – № 7. – P. 6049. doi: 10.18632/aging.103000.
22. Halpin D.M.G. et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? // Lancet Respir Med. – 2020. – V. 8. – № 5. – P. 436–438. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30167-3.
23. Балыкова Л.А. и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир // Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9. – № 3 (34). – С. 16–29. [Balykova L.A. et al. New possibilities of targeted antiviral therapy COVID-19: results of a multicenter clinical study of the efficacy and safety of the drug Areplivir // Infektsionnye bolezni. Novosti. Mneniya. Obucheniye (Infectious diseases: news, opinions, training). – 2020. – V. 9. – № 3. – P. 16–29. In Russian]. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-3-16.
24. Hassanipour S. et al. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials // Sci Rep. – V. 26. – № 11 (1). – P. 11022. doi: 10.1038/s41598-021-90551-6.
25. Надточеева В.Б. и др. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов // Клиническая фармакология и терапия. – 2022. – Т. 31. – № 2. – С. 20. [Nadtocheeva V.B. et al. Efficacy of the Gam-COVID-Vac vaccine (Sputnik V) in the prevention of severe COVID-19 and death in hospitalized adult patients // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya (Clinical Pharmacology and Therapy). – 2022. – V. 31. – № 2. – P. 20. In Russian]. doi: 10.32756/0869-5490-2022-2-20-26.
26. González S. et al. Effectiveness of the first component of Gam-COVID-Vac (Sputnik V) on reduction of SARS-CoV-2 confirmed infections, hospitalisations and mortality in patients aged 60-79: a retrospective cohort study in Argentina // EClinicalMedicine. – 2021. – V. 40. – P. 101126. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101126.
27. Cappell M.S. et al. Gastrointestinal bleeding in COVID-19-infected patients // Gastroenterol Clin. – 2023. – V. 52. – № 1. – P. 77–102. doi: 10.1016/j.gtc.2022.10.004.
28. Zhang J. et al. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19 // Genes Dis. – 2021. – V. 8. – № 4. – P. 385–400. doi: 10.1016/j.gendis.2020.08.013.
29. Ye Q. et al. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2020. – V. 319. – № 2. – P. G245–G252. doi: 10.1152/ajpgi.00148.2020.
30. Ion D. et al. Gastro-intestinal bleeding in COVID-19 patients – is there any causal relation? // Chirurgia. – 2021. – V. 116. – № 6 Suppl. – P. S69–S76. doi: 10.21614/chirurgia.116.6 Suppl.S69.
31. Kovačević N. et al. Clostridioides difficile infection before and during coronavirus disease 2019 pandemic – similarities and differences // Microorganisms. – 2022. – V. 10. – № 11. – P. 2284. doi: 10.3390/microorganisms10112284.
32. Douillet D. et al. Risk of symptomatic venous thromboembolism in mild and moderate COVID-19: a comparison of two prospective European cohorts // Thromb Research. – 2021. – V. 208. – P. 4–10. doi: 10.1016/j.thromres.2021.10.001.
33. Roberts L.N. et al. Venous thromboembolism in patients hospitalised with COVID-19 in England // Thromb Res. – 2022. – V. 213. – P. 138–144. doi: 10.1016/j.thromres.2022.03.017.
34. Malas M.B. et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: a systematic review and meta-analysis // EClinicalMedicine. – 2020. – V. 29. – P. 100639. doi: 10.1111/jth.14830.
35. Porfidia A. et al. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis // Thromb Res. – 2020. – V. 196. – P. 67–74. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.020.