

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ЛИЦ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Н.А. Кудрявцева<sup>\*</sup>, С.А. Чорбинская<sup>1</sup>, А.В. Девяткин<sup>1,2</sup>, Г.А. Барышникова<sup>1</sup>, Е.А. Колпаков<sup>1</sup>, М.А. Самушия<sup>1</sup>, С.М. Крыжановский<sup>1</sup>, И.К. Иосава<sup>1</sup>, Е.В. Щепкина<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ» (РАНХиГС), Москва

<sup>4</sup> ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ», Москва

## PECULIAR FEATURES OF THE COVID-19 CLINICAL COURSE IN PEOPLE OF OLDER AGE GROUPS

N.A. Kudryavtseva<sup>\*</sup>, S.A. Chorbinskaya<sup>1</sup>, A.V. Devyatkin<sup>1,2</sup>, G.A. Baryshnikova<sup>1</sup>, E.A. Kolpakov<sup>1</sup>, M.A. Samushiya<sup>1</sup>, S.M. Kryzhanovskiy<sup>1</sup>, I.K. Iosava<sup>1</sup>, E.V. Schepkina<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Central Clinical Hospital of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia

\* E-mail: natalya\_kudryavtseva@inbox.ru

### Аннотация

Несмотря на то что, продлившись 3 года 1 месяц и 24 дня, пандемия COVID-19 по решению ВОЗ была объявлена закончившейся, вирус SARS-CoV-2 не прекратил свое существование, его эволюция продолжается, появляются новые субтипы и генотипы, которые могут определить новый подъем заболеваемости COVID-19 во всем мире. **Цель исследования** – изучение особенностей клинического течения и исходов COVID-19 у больных пожилого и старческого возраста, госпитализированных в стационар. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование. Проанализировано 247 историй болезней пациентов в возрасте от 18 до 98 лет с COVID-19. Изучали качественные и количественные показатели клинического течения COVID-19: анамнез настоящего заболевания, данные клинического осмотра больных при госпитализации, результаты общеклинического и биохимического исследований крови и результаты инструментальных исследований – компьютерной томографии органов грудной клетки, электрокардиографии, пульсоксиметрии и термометрии. **Результаты.** В исследовании приняли участие 247 пациентов (49% мужчин и 51% женщин). Средний возраст больных в исследуемой выборке составил 64 [51; 77] года. В зависимости от возраста были сформированы две группы: основная – пациенты пожилого и старческого возраста (заболевшие в возрасте от 60 до 98 лет) и сравнения – пациенты молодого и среднего возраста (заболевшие в возрасте от 18 до 59 лет). Пациенты основной группы отличались высокой полиморбидностью ( $p < 0.001$ ) и повышенным индексом массы тела ( $p = 0.006$ ) в сравнении с пациентами молодого и среднего возраста. Статистически значимых различий по полу ( $p = 0.780$ ), дню болезни от начала заболевания до госпитализации ( $p = 0.179$ ) и принимаемой этиотропной терапии на амбулаторном этапе ( $p = 0.295$ ) в исследуемых группах выявлено не было. Основными жалобами при госпитализации в группе пациентов пожилого и старческого возраста были одышка, слабость, кашель, субфебрильная температура и психоэмоциональные расстройства. Пациенты основной группы статистически значимо дольше находились в стационаре ( $p = 0.003$ ), в их лечении достоверно чаще использовали высокопоточную кислородотерапию ( $p < 0.001$ ), гемосорбцию ( $p = 0.039$ ), иммунобиологические (левилимаб,  $p = 0.025$ ) и антибактериальные препараты ( $p = 0.008$ ). По результатам статистического анализа лабораторно-инструментальных показателей пациентов основной группы выявлены нарушения сердечного ритма на электрокардиограмме ( $p < 0.001$ ), повышение уровней С-реактивного белка, тропонина, интерлейкина 6 и мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) в плазме крови в день госпитализации, а также гипергликемия и электролитные нарушения. В ходе лечения COVID-19 у 23% больных основной группы развивались различные осложнения: диарея (10%), спонтанные венозные и артериальные кровотечения (5.5%), тромбозы вен и артерий (2.7%) и желудочно-кишечное кровотечение (1.5%). **Заключение.** В группе пациентов пожилого и старческого возраста COVID-19 протекает с более выраженными воспалительными и гипоксическими нарушениями в разных органах и тканях вследствие полиморбидности и естественного иммунобиологического старения организма. Возраст, сопутствующие заболевания, повышенный индекс массы тела и электролитные нарушения крови у больных старших возрастных групп явились основными факторами риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.

**Ключевые слова:** вирус SARS-CoV-2, COVID-19, пожилой и старческий возраст, госпитализация, полиморбидность, индекс массы тела, осложнения, гипергликемия, артериальные и венозные кровотечения, нарушения сердечного ритма, электролитные нарушения.

**Abstract**

COVID-19 pandemics, which lasted for 3 years 1 month and 24 days, has been declared by WHO over. Despite of it, SARS-CoV-2 virus has not ceased its existence, its evolution; new subtypes and genotypes appear, thus provoking the risk of new COVID-19 spread around the world. **Purpose.** To study peculiar features of COVID-19 clinical course and outcomes in hospitalized elderly and old patients. **Materials and methods.** A single-center retrospective cohort study has been conducted. 247 medical records of patients aged 18–98 with COVID-19 were analyzed. Qualitative and quantitative parameters of COVID-19 clinical course were assessed: anamnesis of the present disease, clinical findings on admission, findings of clinical and biochemical blood tests and instrumental examinations – computed tomography of the chest, electrocardiography, pulse oximetry and thermometry. **Results.** 247 patients (49% men and 51% women) were included in the study. Average age was 64 [51; 77] years. Two groups were formed depending on patients' age: studied group included elderly and old patients (aged 60–98 years) and comparison group – young and middle-aged patients (aged 18–59 years). Patients of the studied group had high polymorbidity ( $p < 0.001$ ) and increased BMI ( $p = 0.006$ ) in comparison to young and middle-aged patients. There were no statistically significant difference in both groups in gender ( $p = 0.780$ ), in days from the disease onset till admission to the hospital ( $p = 0.179$ ) and in the etiotropic therapy taken out-patiently ( $p = 0.295$ ). Basic complaints on admission in the group of elderly and old patients were shortness of breath, weakness, cough, low-grade fever and psycho-emotional disorders. Patients of the studied group stayed in the hospital statistically significantly longer ( $p = 0.003$ ). Their treatment included more often high-flow oxygen therapy ( $p < 0.001$ ), hemosorption ( $p = 0.039$ ), immunobiological drugs (Levelimab,  $p = 0.025$ ) and antibacterial drugs ( $p = 0.008$ ). By the results of statistical analysis of laboratory and instrumental findings, patients from the studied group more often had various heart rhythm disturbances at electrocardiograms ( $p < 0.001$ ), increased levels of C-reactive protein, troponin, interleukin 6 and brain natriuretic hormone (NT-proBNP) in blood plasma on admission as well as hyperglycemia and electrolyte disturbances. During COVID-19 therapy, 23% of patients from the studied group developed various complications: diarrhea (10%), spontaneous venous and arterial bleeding (5.5%), thrombosis of veins and arteries (2.7%) and gastrointestinal bleeding (1.5%). **Conclusion.** In the group of elderly and old patients with COVID-19, inflammatory and hypoxic disorders in various organs and tissues were more pronounced due to polymorbidity and natural immunobiological aging of the body. Age, concomitant diseases, increased BMI and blood electrolyte disturbances in patients of older age groups were basic risk factors for severe course and unfavorable outcomes.

**Keywords:** SARS-CoV-2 virus, COVID-19, elderly and old age, hospitalization, multimorbidity, body mass index, complications, hyperglycemia, arterial and venous bleeding, heart rhythm disturbances, electrolyte disturbances.

*Ссылка для цитирования: Кудрявцева Н.А., Чорбинская С.А., Девяткин А.В., Барышникова Г.А., Колтаков Е.А., Самушия М.А., Крыжановский С.М., Иосава И.К., Щепкина Е.В. Особенности клинического течения COVID-19 у лиц старших возрастных групп. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 4: 28–36.*

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) стала главным событием мировой медицины XXI в. В настоящее время COVID-19 больше не представляет собой чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение [1]. Однако вирус SARS-CoV-2 не перестал представлять угрозу для людей, так как его эволюция продолжается и вероятность будущего подъема заболеваемости COVID-19 остается вполне реальной и актуальной проблемой здравоохранения. В этой связи одним из наиболее приоритетных направлений контроля заболеваемости COVID-19 является определение целевых групп населения, у которых наиболее высок риск неблагоприятного течения COVID-19. В результате проведенного ретроспективного клинико-эпидемиологического анализа заболеваемости, госпитализаций и смертности в России в период первых трех волн пандемии COVID-19 была установлена прямая зависимость этих показателей от возраста больных [2].

Пожилой и старческий возраст, согласно эпидемиологическим данным, оказался одним из наиболее важных факторов риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19. Эти данные согласуются с работами других, как отечественных, так и зарубежных исследователей [3–6]. То, что COVID-19 чаще всего протекает тяжело у пациентов старше 60 лет и риск неблагоприятного исхода возрастает в группе больных пожилого и старческого возраста, было продемонстрировано и в нашем предыдущем исследовании, проведенном в период первых четырех волн эпидемиологического подъема заболеваемости COVID-19 с участием 4275 пациентов, госпитализированных в стационар. Если в начале пандемии, в период первой волны

(03.2020 – 07.2020 гг.), лечение в стационаре проходили в основном пациенты в возрасте 40–59 лет, то в период последующих волн среди госпитализированных больных доминировали лица в возрасте 60 лет и старше.

При этом у пациентов старших возрастных групп, по данным некоторых исследователей, может наблюдаться атипичная картина заболевания COVID-19 вследствие сниженной иммунной реактивности, наличия инволютивных изменений в органах и системах организма и сопутствующих хронических заболеваний в анамнезе, поэтому необходимо учитывать, что в этой возрастной группе симптомы COVID-19 могут быть маловыраженными и не соответствовать тяжести заболевания [8]. Например, такой симптом COVID-19, как фебрильная температура, наблюдается только у 20–30% заболевших в возрасте старше 70 лет или отсутствует вообще [9]. Нередко COVID-19 манифестирует с таких атипичных симптомов, как делирий, бред, падения, конъюнктивит, тахипноэ, тахикардия или снижение артериального давления, что подчас вводит в заблуждение медицинский персонал, и пациент ошибочно направляется не в профильное отделение [8].

*Цель исследования* – сравнительный анализ клинических симптомов, подходов к лечению и исходов COVID-19 у больных пожилого и старческого возраста в сравнении с пациентами молодого и среднего возраста.

**Материалы и методы**

Нами было проведено одноцентровое ретроспективное когортное исследование, в ходе которого проанализировано 247 историй болезней пациентов в возрасте от 18 до 98 лет, госпитализированных в инфекционные

Инициальные характеристики пациентов

Оцениваемый параметр	Основная группа, n = 147	Группа сравнения, n = 100	P
Пол:			
■ женский	71 (48.3%)	55 (55.0%)	0.301
■ мужской	76 (51.7%)	45 (45.0%)	
Возраст, лет	74 [67; 84]	47.0 [40; 54]	<0.001*
ИМТ	29.32 [25.56; 33.1]	27.02 [23.91; 29.29]	0.001*
День болезни до госпитализации	5.0 [4.0; 8.0]	6.0 [4.0; 8.0]	0.658

и перепрофилированные отделения ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ в периоды третьей и четвертой волн эпидемиологического подъема заболеваемости COVID-19 в России с диагнозом «U07.1 – Коронавирусная инфекция COVID-19», вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов). Все пациенты при поступлении в стационар подписывали информированное добровольное согласие на обработку персональных данных. Критериями включения были возраст – от 18 лет и старше и подтвержденный лабораторно COVID-19. Критерии исключения – возраст младше 18 лет, беременность, отсутствие лабораторно подтвержденного диагноза COVID-19 у пациента и информированного добровольного согласия на обработку персональных данных. Изучали качественные и количественные показатели клинического течения COVID-19, включающие жалобы, анамнез болезни, сопутствующие заболевания, данные клинического осмотра, результаты общеклинического и биохимического исследования крови при поступлении и в динамике на шестые – восьмые сутки госпитализации, результаты инструментального обследования – компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), электрокардиографии (ЭКГ), пульсоксиметрии и термометрии. Всю информацию (исходную и полученную в динамике) занесли в электронные таблицы Microsoft Office Excel (2016) (Microsoft, США). Статистическую обработку результатов проводили средствами языка Питон (Python 3.9). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро – Уилка. В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ). С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность рассчитывали границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0.05$ .

### Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие 247 пациентов. Средний возраст в исследуемой группе составил 64 [51; 77] года (49% мужчин и 51% женщин). В зависимости от возраста были сформированы две группы: основная – лица пожилого и старческого возраста (заболевшие в возрасте от 60 до 98 лет) и сравнения – лица молодого и среднего возраста (заболевшие в возрасте от 18 до 59 лет).

Средний возраст пациентов основной группы составил 74 [67.0; 84.0] года, в то время как средний возраст пациентов в группе сравнения был 47 [39.75; 54.25] лет, разница между группами статистически значима ( $p < 0.001$ ). Среди всех заболевших преобладали пациенты с избыточной массой тела – суммарно индекс массы тела (ИМТ) составил 27.9 [24.62; 31.86]. Причем в группе пожилых пациентов ИМТ был статистически значимо выше, чем в группе сравнения: 29.32 [25.56; 33.1] в сравнении с 27.02 [23.91; 29.91], ( $p = 0.001$ ). В среднем пациенты поступали в стационар на пятые [4.0; 8.0] сутки от появления первых симптомов заболевания (табл. 1).

Антиковидную вакцинацию до госпитализации прошли 50% всех больных. На амбулаторном этапе 50% всех заболевших получали этиотропное лечение, из них 21% – антибактериальными и 36.5% – противовирусными препаратами, среди которых на долю фавипиравира и риамиловира пришлось 21%. Анализ полученных данных не выявил статистически значимых различий в исследуемых группах по гендерному признаку ( $p = 0.301$ ), дню болезни от начала заболевания до госпитализации ( $p = 0.658$ ), а также различия в проводимой на амбулаторном этапе этиотропной терапии ( $p = 0.078$ ).

Подавляющее большинство заболевших COVID-19 при поступлении в стационар предъявляли жалобы на слабость (85%), кашель (63%) и повышение температуры тела выше 37 °С (60%), вместе с тем в основной группе пациентов у 67.4% заболевших температура тела не превышала 37.5 °С, тогда как в группе сравнения у большей части больных (42%) отмечалась гипертермия выше 38 °С (рис. 1).

При сравнении двух групп было отмечено, что жалобы на различного рода расстройства психоэмоционального фона и субфебрильную температуру чаще встречались в основной группе пациентов ( $p < 0.001$ ), тогда как жалобы на аносмию ( $p < 0.001$ ), дисгевзию ( $p < 0.001$ ) и диарею ( $p = 0.020$ ) чаще преобладали в группе сравнения.

У 93% пациентов основной группы в анамнезе были различные хронические заболевания, что статистически значимо выше, чем в группе сравнения (66%,  $p < 0.001$ ). Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречающимися были артериальная гипертензия (АГ) – 82%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 52%, острые сосудистые осложнения в анамнезе (острый инфаркт миокарда (ОИМ) / острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)) – 30%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 30%, фибрилляция предсердий (ФП) – 28% (из них 21% – пароксизмальная форма) (рис. 2).

При поступлении в стационар всем пациентам проводили КТ ОГК, ЭКГ и пульсоксиметрию. В целом по результатам КТ ОГК поражение легочной ткани было диагностировано у большинства пациентов (59%) и чаще всего соответствовало показателю КТ-1 (поражение легочной ткани до 25% объе-

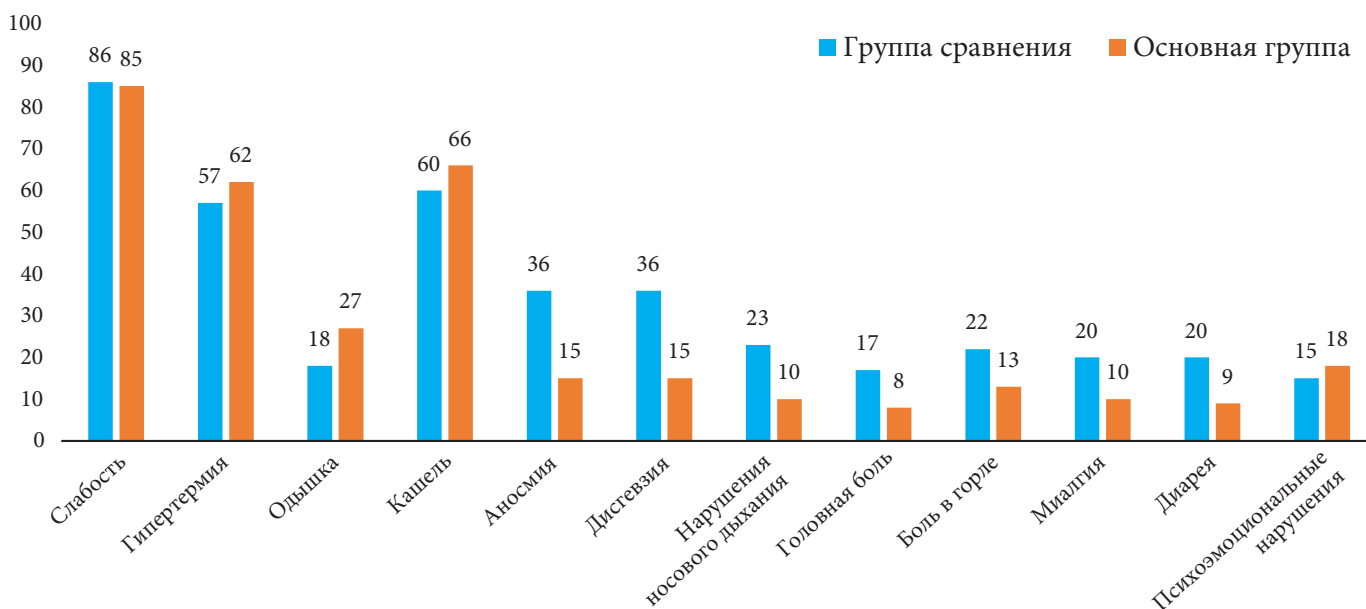


Рис. 1. Основные жалобы у больных COVID-19 при поступлении в стационар, %

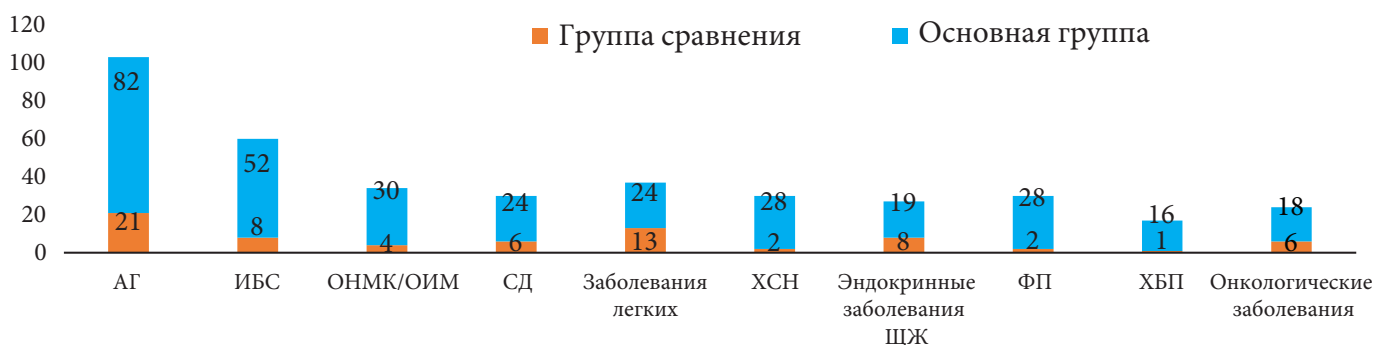


Рис. 2. Частота встречаемости хронических заболеваний в группах сравнения, %

Таблица 2

Инструментальное исследование: КТ ОГК

Результаты исследования	Основная группа, n = 147	Группа сравнения, n = 100	P
<i>КТ ОГК при госпитализации</i>			
КТ-0	26 (17%)	20 (20.0%)	0.117
КТ-1	81 (55.1%)	65 (65.0%)	
КТ-2	17 (11.6%)	10 (10.0%)	
КТ-3	16 (10.9%)	4 (4.0%)	
КТ-4	7 (4.8%)	1 (1.0%)	
<i>КТ ОГК в динамике</i>			
КТ-0	15 (10.2%)	18 (18.0%)	0.001
КТ-1	48 (32.7%)	51 (51.0%)	
КТ-2	30 (20.4%)	16 (16.0%)	
КТ-3	23 (15.6%)	7 (7.0%)	
КТ-4	31 (21.1%)	8 (8.0%)	

ма), показатели сатурации кислорода у 82% пациентов были выше 95%. При анализе полученных исходных данных между сравниваемыми группами не было выявлено статистически значимых различий, однако при динамическом наблюдении (на шестой – восьмой день госпитализации) в основной группе пациентов, несмотря на проводимое лечение, результаты повторной КТ органов грудной клетки были достоверно хуже:

у 31% больных увеличился объем поражения легочной ткани, тогда как в группе сравнения отрицательная динамика наблюдалась только у 18% заболевших (p=0.001) (табл. 2).

На электрокардиограмме у 53% заболевших регистрировались различные нарушения сердечного ритма, причем в группе пациентов пожилого и старческого возраста достоверно чаще встречалась ФП (p = 0.001) (табл. 3).

При сравнении результатов лабораторных показателей крови в исследуемых группах обращают на себя внимание более высокие показатели концентрации С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), ргоBNP и тропонина у пациентов основной группы. Кроме того, у 52% заболевших этой группы отмечаются гипергликемия, гипокальциемия (26%) и гипокалиемия (18%). Существенных различий в количестве лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, тромбоцитов, ферритина, креатинина, АЛТ, АСТ и D-димера в сыворотке крови в группах сравнения не обнаружено (табл. 4).

При анализе этих же показателей в динамике на шестой – восьмой день от момента госпитализации отмечалось статистически значимое увеличение концентрации D-димера и количества нейтрофилов в крови пациентов основной группы, что может свидетельствовать о гиперкоагуляционных нарушениях, присоединении бактериальной инфекции или активации собственной условно-патогенной флоры (рис. 3).



## Инструментальное исследование: ЭКГ при госпитализации

Оцениваемый параметр	Все, n = 246	Группа сравнения, n = 100	Основная группа, n = 146	P
ЭКГ с нарушениями ритма	131 (53.3%)	41 (41.0%)	90 (61.6%)	0.001*
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	53 (21.5%)	22 (22.0%)	31 (21.2%)	0.886
Внутрижелудочковые блокады	27 (11.0%)	9 (9.0%)	18 (12.3%)	0.412
Пароксизм ФП	26 (10.6%)	2 (2.0%)	24 (16.4%)	<0.001*
Атриовентрикулярные блокады	10 (4.1%)	1 (1.0%)	9 (6.2%)	0.052
Экстрасистолия	9 (3.7%)	3 (3.0%)	6 (4.1%)	0.742
Синусовая тахикардия	7 (2.8%)	4 (4.0%)	3 (2.1%)	0.447
Ритм электрокардиостимулятора	3 (1.2%)	0 (0.0%)	3 (2.1%)	0.273

Таблица 4

## Лабораторные показатели крови при госпитализации

Показатель	Основная группа, n = 146	Группа сравнения, n = 100	P
СРБ (< 1)	35.8 [15.95; 88.03]	17.25 [6.36; 46.7]	0.002*
Калий 3.6–5.3 ммоль/л	3.6 [3.6; 3.9]	3.6 [3.6; 3.6]	0.018*
Кальций 1.10–1.35 ммоль/л	1.2 [1.1; 1.2]	1.2 [1.2; 1.2]	0.001*
Тропонин 0–0.034 мкг/л	0.0 [0.0; 0.02]	0.0 [0.0; 0.0]	< 0.001*
Лейкоциты (4.0–8.8) × 10 <sup>9</sup> г/л	6.0 [4.43; 6.17]	6.0 [3.8; 6.0]	0.169
Нейтрофилы (2.04–5.09) × 10 <sup>9</sup> г/л	5.15 [2.85; 5.8]	5.7 [3.43; 5.8]	0.430
Моноциты (0.09–0.60) × 10 <sup>9</sup> г/л	0.5 [0.35; 0.61]	0.5 [0.5; 0.56]	0.131
Лимфоциты (1.2–3.00) × 10 <sup>9</sup> г/л	1.06 [0.76; 1.3]	1.14 [0.78; 1.3]	0.655
Тромбоциты (180–320) × 10 <sup>9</sup> г/л	175.0 [142.0; 186.5]	180.0 [166.25; 180.0]	0.093
Скорость оседания эритроцитов (5–18) мм/ч	18.0 [18.0; 28.0]	18.0 [18.0; 27.0]	0.601
Ферритин (20–250) нг/мл	252.15 [120.0; 503.25]	285.55 [120.0; 541.4]	0.971
D-димер (< 250) нг/мл	250.0 [250.0; 296.0]	250.0 [250.0; 250.0]	0.055
IL-6 (< 10.00) пг/мл	30.68 [14.1; 76.29]	22.12 [10.0; 37.8]	0.003*
Глюкоза (3.9–6.1) ммоль/л	6.27 [5.6; 7.39]	5.6 [5.6; 6.32]	0.006*

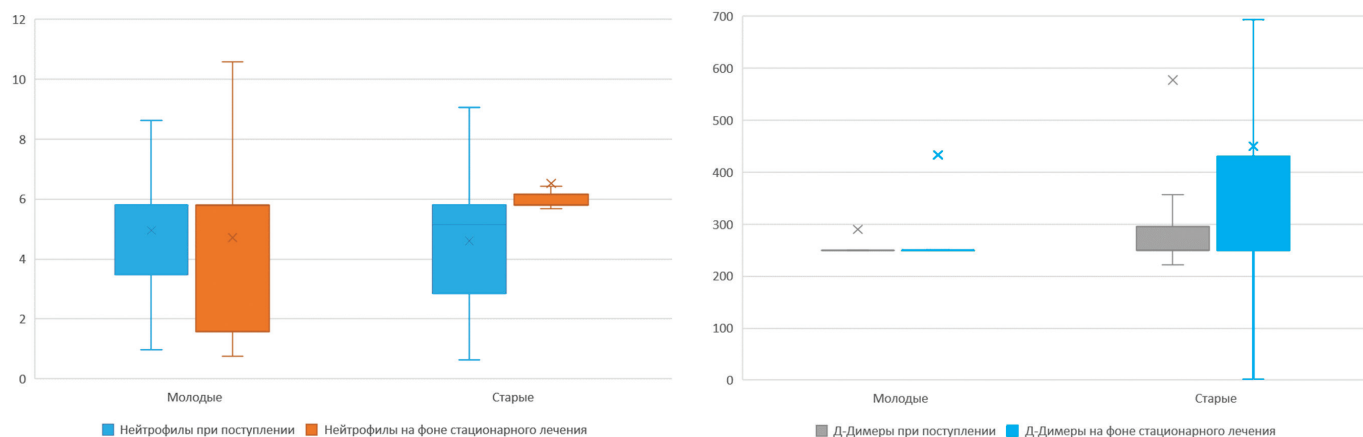


Рис. 3. Лабораторные показатели крови в динамике: при поступлении и на шестой – восьмой день лечения

Количество дней госпитализации в целом по группе составило 11.0 [8.0; 15.0]. Пациенты основной группы статистически значимо дольше проходили лечение в стационаре в сравнении с группой пациентов молодого и среднего возраста (12.0 [8.0; 17.0]) (ОШ 10.0 [7.0; 14.0],  $p = 0.003$ ), и риск перевода в отделение ОРИТ у них был в 3.5 раза выше (ОШ 3.57 [1.85; 6.89],  $p < 0.001$ ), чем в группе сравнения, что свидетельствует о более тяжелом течении COVID-19 в группе пожилых пациентов с более выраженными воспалительными и гипоксическими нарушениями.

Все заболевшие получали лечение в соответствии с действующими на тот период времени клиническими рекомендациями («Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»). В качестве патогенетической терапии всем пациентам назначали глюкокортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон, преднизолон), иммунобиологические препараты (левилимаб, тоцилизумаб и олокизумаб) и антикоагулянты. Многие больные получали различные группы препаратов для лечения сопутствующей патологии. Сравнение лекарственной терапии по группам показало,

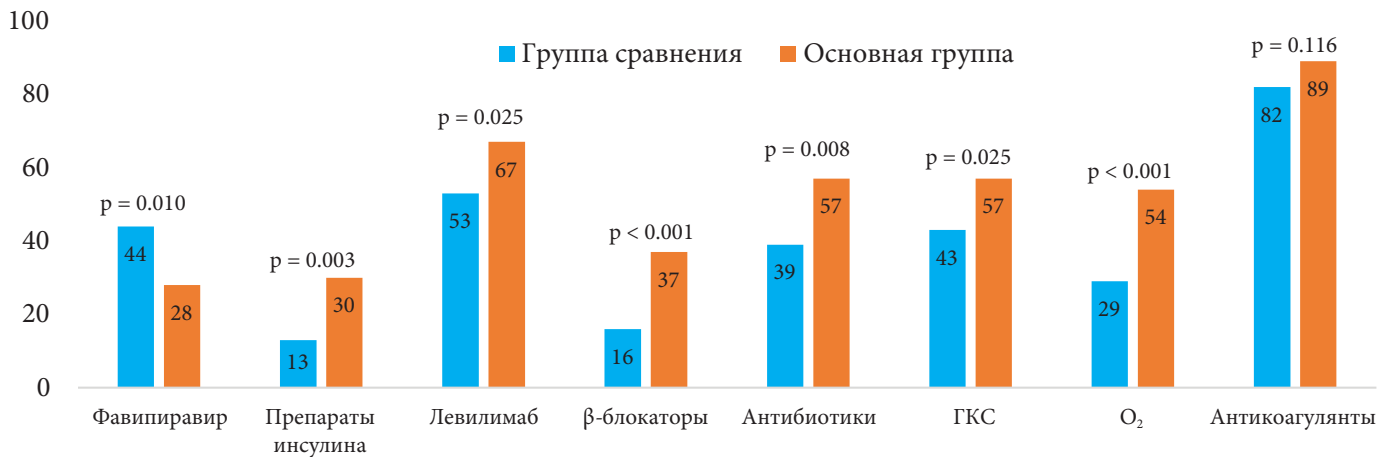


Рис. 4. Применение лекарственных препаратов в период госпитализации по группам сравнения, %

что в основной группе статистически значимо чаще назначали антибиотики ( $p = 0.008$ ), в частности из группы карбапенемов ( $p = 0.039$ ) и цефалоспоринов ( $p < 0.001$ ), иммунобиологические препараты (левелимаб,  $p = 0.025$ ), бета-блокаторы ( $p < 0.001$ ), диуретики ( $p < 0.001$ ) и препараты инсулина ( $p = 0.003$ ). Кроме того, в основной группе в лечении COVID-19 достоверно чаще использовали высокопоточную кислородотерапию (54% в сравнении с 29%,  $p < 0.001$ ) и гемосорбцию (19% в сравнении с 9%,  $p = 0.039$ ), чем в группе сравнения (рис. 4).

У 20% больных во время лечения возникали различные осложнения. Наиболее частыми из них были диспепсические расстройства (абдоминальная боль, тошнота, рвота, диарея) – 17%, из них антибиотико-ассоциированная диарея – 10%, острые нарушения сердечного ритма (пароксизм ФП) – 5%, артериальные и венозные кровотечения – 3%, тромбозы вен и артерий – 3%, вторичные инфекции верхних дыхательных путей – 1.6%, ОИМ – 1.5% и желудочно-кишечные кровотечения – 1.2%. При последующем анализе в группе пожилых пациентов шанс возникновения кровотечений оказался в 12 раз выше, чем в группе сравнения (ОШ 12.34 [0.7; 216.29],  $p = 0.023$ ), при том что статистически значимой разницы в назначении антикоагулянтов в группах сравнения получено не было.

Умерших от COVID-19 в группе пожилых пациентов было достоверно больше (34.5% в сравнении с 12.0%,  $p < 0.001$ ). Основными причинами смерти явились острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – 67%, полиорганная недостаточность – 10% и сердечно-легочная недостаточность – 23%. Частота ОРДС в основной группе была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (22.4% в сравнении с 10.0%,  $p < 0.001$ ).

## Обсуждение

В нашем исследовании средний возраст всех госпитализированных больных с COVID-19 составил 64.0 года [51.0; 77.0], медиана возраста в основной группе была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (74 [67; 84] года в сравнении с 47.0 [39.75; 54.25],  $p < 0.001$ ). Так, по результатам проведенного С. Wei и соавт. ретроспективного исследования с участием 566 стационарных больных COVID-19 медиана возраста заболевших составила 61.5 года, а средний возраст госпитализированных

больных с COVID-19 в возрасте от 48 до 100 лет, по данным А.Л. Верткина, составил 79 лет среди женщин и 73 года среди мужчин [7–9].

В группе пациентов пожилого и старческого возраста было статистически значимо больше больных с избыточной массой тела и ожирением, что сопоставимо с данными, полученными в других исследованиях [14]. Избыточная масса тела и ожирение, по результатам крупных российских исследований АКТИВ и АКТИВ-2, ассоциируются с более тяжелым течением COVID-19, нередко осложняющимся формированием острого повреждения почек и развитием «цитокинового шторма» [15]. Возможно, это связано с тем, что у пациентов с ожирением вследствие гормонального дисбаланса чаще встречаются нарушения регуляции иммунного ответа и, как следствие, увеличение в плазме крови концентрации ряда провоспалительных цитокинов, в том числе и ИЛ-6 [16].

Среди пациентов пожилого и старческого возраста статистически значимо больше лиц с хроническими заболеваниями ( $p < 0.001$ ), что совпадает с данными различных российских и зарубежных исследований [17–19]. Полиморбидность в сочетании с возрастом – основной фактор неблагоприятного прогноза у госпитализированных пациентов с COVID-19. И чем больше сопутствующих заболеваний у больного, тем тяжелее течение заболевания и выше риск неблагоприятного исхода COVID-19. Так, по данным проведенного российского анализа, наличие хотя бы одного хронического заболевания в анамнезе способствовало повышению частоты летальных исходов до 13.9% в сравнении с пациентами без сопутствующих заболеваний – 9.4% [20, 21].

У пациентов пожилого и старческого возраста при поступлении в стационар статистически значимо чаще отмечались жалобы на тревогу, страх смерти или бессонницу ( $p = 0.035$ ). По данным многих исследований, в клинической картине заболевания не только молодых, но и в особенности пожилых пациентов часто доминируют нервно-психические расстройства (бессонница, чувство тревоги, страх и делирий), которые могут сопровождаться дисфункцией симпатической нервной системы, способствующей развитию различных нарушений сердечного ритма [22–24]. Все это усугубляет тяжесть течения COVID-19, в особенности среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Так, по

результатам нашего исследования, у пожилых пациентов статистически значимо чаще регистрировались различные нарушения сердечного ритма на ЭКГ, проводимой при госпитализации ( $p < 0.001$ ). Надо отметить, что помимо нарушений симпатической регуляции способствовать развитию аритмий могут и электролитные расстройства плазмы крови [25]. Так, в группе пациентов пожилого и старческого возраста у 26% больных отмечалась гипокальциемия ( $p = 0.001$ ) и у 18.5% – гипокалиемия. Исходя из этого, мы считаем, что больным COVID-19 показаны определение и тщательный мониторинг концентрации электролитов плазмы крови с последующей коррекцией нарушений, а также измерение интервала QT до назначения медикаментозной терапии, влияющей на длительность интервала QTc [26].

В биохимических анализах крови у пациентов пожилого и старческого возраста обращает на себя внимание повышение уровней проBNP, тропонина, СРБ и ИЛ-6. По данным различных обзоров, повышение уровня этих показателей является прогностически неблагоприятным признаком тяжелого течения COVID-19, а также маркером развития сердечно-сосудистых осложнений [27].

У 108 (43.9%) больных COVID-19 при госпитализации обнаружена гипергликемия, при том что сахарный диабет (СД) в анамнезе был лишь у 44 (18%) заболевших. Доля пациентов с повышенным уровнем глюкозы в крови была статистически значимо больше в группе пациентов пожилого и старческого возраста, чем в группе сравнения (52% в сравнении с 32%,  $p = 0.008$ ). При дальнейшем сопоставлении анамнеза и полученных лабораторных данных оказалось, что в основной группе из 76 больных с гипергликемией у 49% она, скорее всего, обусловлена наличием СД в анамнезе, а у 51% выявлена впервые. В литературе обсуждаются несколько механизмов влияния вируса SARS-CoV-2 на углеводный обмен: это и прямое цитотоксическое воздействие на  $\beta$ -клетку вследствие репликации вируса, и опосредованное повреждение панкреатических  $\beta$ -клеток, связанное со снижением экспрессии ангиотензинпревращающего фермента-2 на их поверхности, развитием генерализованного воспаления с активацией системы врожденного иммунитета. Все это может привести не только к транзиторной гипергликемией на фоне деструкции клеток, но и к развитию СД [28]. По результатам российских исследователей, у 63.3–74.3% больных COVID-19 с гипергликемией в остром периоде после проведенного лечения и регресса изменений в легких наблюдалась нормализация уровня глюкозы, у 15.4–16.7% гипергликемия сохранялась, а у 9–13% из них после проведения дополнительного исследования был впервые диагностирован СД. Именно впервые возникшая гипергликемия в острый период COVID-19 ассоциировалась с более неблагоприятным прогнозом и более высокой частотой нарушений углеводного обмена в постковидном периоде [29].

При динамическом наблюдении пациентов на шестой – восьмой день госпитализации в лабораторных показателях крови пожилых пациентов отмечена отрицательная динамика в виде увеличения количества нейтрофилов и повышения уровня D-димера, что может быть проявлением более выраженного системного воспалительного процесса с гиперкоагуляционными и гипоксическими нарушениями, присоединением вторичной бактериальной инфекции или активацией условно-патогенной флоры

[30]. Согласно ранее проведенным исследованиям, у пожилых пациентов с летальным исходом наблюдалось более высокое содержание нейтрофилов, обусловленное присоединением вторичной бактериальной инфекции на фоне сниженной иммунной реактивности организма, что приводит к более частому назначению антибактериальных препаратов в группе пожилых пациентов [8–10]. По результатам нашего исследования, в основной группе исследования антибактериальные препараты применялись статистически значимо чаще, чем в группе сравнения (56.2% в сравнении с 39.0%,  $p = 0.008$ ).

Кроме того, обращает на себя внимание частота осложнений в виде спонтанных кровотечений и тромбоэмболических осложнений у пациентов пожилого и старческого возраста. Анализ полученных данных не выявил статистически значимых различий в назначении антикоагулянтной терапии между двумя группами сравнения (89% в сравнении с 82%,  $p = 0.142$ ). Вопрос патогенеза спонтанных кровотечений и факторов риска этого осложнения у больных COVID-19 на данный момент мало изучен. По мнению некоторых исследователей, он связан с побочным эффектом проводимой антикоагулянтной терапии [31]. На наш взгляд, этот вопрос заслуживает дальнейшего более детального анализа и обсуждения. В настоящее время введение низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах является эффективным и безопасным методом профилактики тромботических осложнений в группе госпитализированных пациентов [32, 33]. Необходимо помнить, что в соответствии с клиническими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с очень низкой или высокой массой тела, выраженным нарушением функции почек, высоким риском кровотечений подбор дозы гепарина целесообразно осуществлять под контролем анти-Xa-активности в крови [11].

В сравнении с группой пациентов молодого и среднего возраста пациенты пожилого и старческого возраста чаще нуждаются в проведении оксигенотерапии и проходят лечение в отделении интенсивной реанимационной терапии (37% в сравнении с 14%,  $p < 0.001$ ), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания у основной группы пациентов с развитием ОРДС и дыхательной недостаточности, приводящим к гипоксическим и микроциркуляторным нарушениям в различных органах и развитию полиорганной недостаточности [11–13].

Ограничением исследования являлся его одноцентровой и ретроспективный характер.

## Заключение

В ходе исследования у пациентов пожилого и старческого возраста обнаружена высокая частота сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на клиническую картину заболевания COVID-19 и в совокупности с возрастом и повышенным ИМТ являются основными факторами риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода COVID-19.

Вследствие декомпенсации хронических заболеваний и биологического старения организма у больных старших возрастных групп высока вероятность развития осложнений в виде пневмонии, ОРДС, венозных и артериальных тромбозов, различных нарушений сердечного ритма, спонтанных кровотечений и бактериальных осложнений, приводящих к сепсису и полиорганной не-



достаточности. Нормализация массы тела является стратегической задачей современной медицины и может способствовать профилактике респираторных заболеваний, тяжелого течения и осложнений новой коронавирусной инфекции. Ведение пациентов пожилого и старческого возраста с COVID-19 должно включать мероприятия по выявлению и коррекции электролитных расстройств, нарушений системы гемостаза с индивидуальным подбором оптимальной дозы антикоагулянтов под контролем коагулограммы и профилактике бактериальных осложнений.

Увеличение средней продолжительности жизни населения – это одна из ключевых задач, решаемых сегодня на уровне страны в целом, поэтому дальнейшее изучение гериатрических особенностей клинического течения заболевания COVID-19, его осложнений и основных факторов риска неблагоприятного исхода позволит разработать целевой лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов, повысить эффективность лечения и улучшить прогноз пациентов старших возрастных групп с COVID-19.

## Литература

1. <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Карпова Л.С. и др. Сравнение первых трех волн пандемии COVID-19 в России (2020–2021 гг.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 4–16 [Karpova L.S. et al. Comparison of the first three waves of the COVID-19 pandemic in Russia (2020–2021) // *Epidemiology and vaccination*. – 2022. – V. 21. – No. 2. – P. 4–16. In Russian]. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-212-4-16.
3. Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *Lancet*. – 2020. – No. 395. – P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
4. Chu D.K.W. et al. Molecular diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia // *Clin. Chem.* – 2020. – No. 66. – P. 549–555. DOI: 10.1093/clinchem/hvaa029.
5. Guan W. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *New Eng. J. Med.* – 2020. – V. 382. – No. 18. – P. 1708–1720. DOI: 10.1101/2020.02.06.20020974.
6. Акимкин В.Г. и др. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 3. – С. 27–35 [Akimkin V.G. et al. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the COVID-19 epidemic process // *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. – 2022. – V. 99. – No. 3. – P. 269–286. In Russian]. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-27-35.
7. Кудрявцева Н.А. и др. Особенности течения COVID-19 у госпитализированных больных // Кремлевская медицина. – 2023. – № 1. – С. 25–32. [Kudryavtseva N.A. et al. Features of COVID-19 in hospitalized patients // *Kremlin Medicine* – 2023. – No. 1. – P. 25–32. In Russian]. DOI: 10.48612/cgma/bfu5-humt-m6dv DOI: 10.48612/cgma/bfu5-humt-m6dv.
8. Верткин А.Л. и др. Коморбидные заболевания и структура летальности больных с новой коронавирусной инфекцией // Лечащий врач. – 2022. – № 7–8. – С. 10–13. [Vertkin A.L. et al. Comorbid diseases and the structure of mortality of patients with new coronavirus infection // *Attending physician*. – 2022. – No. 7–8. – P. 10–13. In Russian]. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001 DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.001.
9. Wei C. et al. Clinical characteristics and manifestations in older patients with COVID-19 // *BMC Geriatr.* – 2020. – No. 20. – P. 395. DOI: 10.1186/s12877-020-01811-5.
10. [http://25.rospotrebnadzor.ru/news//asset\\_publisher/b2yT/content/здоровье-и-возраст](http://25.rospotrebnadzor.ru/news//asset_publisher/b2yT/content/здоровье-и-возраст).
11. Авдеев С.Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации. Версия. – 2021. – Т. 10. – № 08.02. [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].
12. 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. – No. 3. – P. 52–60. In Russian]. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-3-52-60.
13. 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 // *Clinical pharmacology and therapy*. – 2020. – V. 29 – No. 3. – P. 25–36. In Russian]. DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-25-36.
14. 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.
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 // *Arterial hypertension*. – 2020. – V. 26. – No. 4. – P. 440–446. In Russian]. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446.
16. 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. – 2022. – Т. 68. – № 6. – С. 89–109. [Arutyunov A.G. et al. The impact of BMI on the acute period of COVID-19 and the risks that form within a year after discharge. Findings of the ASSET and ASSET 2 registers subanalysis // *Problems of endocrinology*. – 2022. – V. 68. – No. 6. – P. 89–109. In Russian]. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl13165>.
17. Guan W. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide



- analysis // *Eur. Respir. J.* – 2020. – Т. 55. – No. 5. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
18. Guo T. et al. Clinical characteristics of elderly patients with COVID-19 in Hu-nan province, China: a multicenter, retrospective study // *Gerontology.* – 2020. – V. 66. – No. 5. P. 467–475. DOI: 10.1159/000508734.
  19. Guan W.J. et al. China medical treatment expert group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis // *Eur. Respir. J.* – 2020. – V. 55. – No. 5. – P. 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
  20. Кириленко Н.П. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: сердечно-сосудистая коморбидность, частота выявления COVID-19, степень тяжести и постковидный синдром // *Профилактическая медицина.* – 2022. – Т. 25. – № 5. [Kirilenko N.P. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: cardiovascular comorbidity, incidence of COVID-19, severity and post-COVID syndrome // *Preventive Medicine.* – 2022. – V. 25. – No. 5. – P. 79–85. In Russian]. DOI: 10.17116/profmed20222505179.
  21. Молочков А.В. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области // *Альманах клинической медицины.* – 2020. – Т. 48. – № S1. – С. 1–10. [Molochkov A.V. et al. Comorbid diseases and predicting the outcome of COVID-19: results of observation of 13,585 patients who were hospitalized in hospitals in the Moscow region // *Almanac of Clinical Medicine.* – 2020. – V. 48. – No. S1. – P. 1–10. In Russian]. DOI: 10.18786/2072-0505-2020-48-040.
  22. Kryzhanovskiy S. et al. Emotional state of healthcare workers in hospital red-zone during COVID-19 pandemic // *Eur. J. Psychiatry.* – 2022. – Т. 65. – No. S1. – P. S381–S381. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2022.967.
  23. Незнанов Н.Г. и др. Алгоритмы диагностики и терапии психических расстройств, регистрируемых в период пандемии COVID-19. – 2021. [Neznanov N.G. et al. Algorithms for diagnosis and treatment of mental disorders registered during the COVID-19 pandemic. – 2021. In Russian].
  24. Самушия М.А. и др. Нарушения сна у пациентов с COVID-19 // *Consilium Medicum.* – 2021. – Т. 23. – № 11. – С. 825–828. [Samushiya M.A. et al. Sleep disturbances in patients with COVID-19 // *Consilium Medicum.* – 2021. – Т. 23. – No. 11. – P. 825–828. In Russian]. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201256.
  25. Эбзеева Е.Ю. и др. Дефицит электролитов на фоне новой коронавирусной инфекции и постковидного астенического синдрома // *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* – 2021. – Т. 5. – № 5. – С. 245–251. [Ebzeeva E.Yu. et al. Electrolyte deficiency against the background of a new coronavirus infection and post-Covid asthenic syndrome // *Russian Medical Journal. Medical Review.* – 2021. – Т. 5. – No. 5. – P. 245–251. In Russian]. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-245-251.
  26. Вишневецкий В.И. и др. Влияние дефицита электролитов на нарушения ритма сердца на фоне новой коронавирусной инфекции (обзор литературы) // *Актуальные проблемы медицины.* – 2022. – Т. 45. – № 1. – С. 55–64. [Vishnevsky V.I. et al. The influence of electrolyte deficiency on heart rhythm disturbances against the background of a new coronavirus infection (literature review) // *Current problems of medicine.* – 2022. – Т. 45. – No. 1. – P. 55–64. In Russian]. DOI: 10.52575/2687-0940-2022-45-1-55-64.
  27. Кириленко Н.П. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: сердечно-сосудистая коморбидность, частота выявления COVID-19, степень тяжести и постковидный синдром // *Профилактическая медицина.* – 2022. – Т. 25. – № 5. [Kirilenko N.P. et al. COVID-19 and cardiovascular diseases: cardiovascular comorbidity, frequency of detection of COVID-19, severity and post-COVID syndrome // *Preventive Medicine.* – 2022. – Т. 25. – No. 5. In Russian]. DOI: 10.17116/profmed20222505179.
  28. Бабенко А.Ю. и др. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы // *Артериальная гипертензия.* – 2020. – Т. 26. – № 3. – С. 304–311. [Babenko A.Yu. et al. Diabetes mellitus and COVID-19. How are they connected? Modern control strategies // *Arterial hypertension.* – 2020. – Т. 26. – No. 3. – P. 304–311. In Russian]. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-304-311.
  29. Вечорко В.И. и др. Частота гипергликемии у пациентов с COVID-19 и пневмонией // *Профилактическая медицина.* – 2021. – Т. 24. – № 6. [Vechorko V.I. et al. Frequency of hyperglycemia in patients with COVID-19 and pneumonia // *Profilakticheskaya Meditsina.* – 2021. – Т. 24. – No. 6. In Russian]. DOI: 10.17116/profmed20212406158.
  30. Кошеров В.Н. и др. Клинико-лабораторная характеристика течения COVID-19 у пациентов старше 60 лет // *Медицина и экология.* – 2020. – № 4 (97). – С. 85–89. [Kosherova V.N. et al. Clinical and laboratory characteristics of the course of COVID-19 in patients over 60 years old // *Medicine and ecology.* – 2020. – No. 4 (97). – P. 85–89. In Russian].
  31. Paranjpe I. et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – V. 76. – No. 1. – P. 122–124.
  32. Калинин Р. Е. и др. Анализ факторов риска венозных тромбоемболических осложнений и различных вариантов антикоагулянтной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* – 2023. – Т. 31. – № 2. – С. 243–254. [Kalinin R.E. et al. Analysis of risk factors for venous thromboembolic complications and different options of anticoagulant therapy in patients with new coronavirus infection // *Russian Medical and Biological Bulletin named after Academician I.P. Pavlov.* – 2023. – Т. 31. – No. 2. – P. 243–254. In Russian]. DOI: 10.17816/PAVLOVJ110956.
  33. Guo M. et al. The optimal anticoagulation strategy for COVID-19, prophylactic or therapeutic? A meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of more than 27,000 participants // *Emergency and Critical Care Medicine.* – 2022. – Т. 2. – No. 3. – P. 148.