

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2023.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Носова А.О., Богословская Е.В., Шипулин Г.А.
Современные подходы и перспективы развития лабораторной диагностики кори
- 13 Каюмов К.А., Лямин А.В., Жестков А.В., Бажутова И.В.
Fusobacterium nucleatum: от классического пародонтопатогена до полноценного участника канцерогенеза

Антимикробные препараты

- 19 Попов Д.А., Зубарева Н.А., Паршаков А.А.
Азтреонам: клиничко-фармакологическая характеристика на современном этапе
- 26 Мишинова С.А., Сыраева Г.И., Колбин А.С., Полушин Ю.С., Вербицкая Е.В.
Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир
- 34 Скрябина А.А., Никифоров В.В., Шахмарданов М.З., Застрожин М.С., Скрябин В.Ю., Сычев Д.А.
Нежелательные реакции, возникающие на фоне терапии макролидами: анализ спонтанных сообщений по данным подсистемы «Фармаконадзор»
- 41 Стецюк О.У., Коваленко Т.Н., Андреева И.В., Белькова Ю.А.
Неизвестное об известном: комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом
- 56 Мустафин Р.Н.
Перспективы применения статинов в противовирусной терапии

Антибиотикорезистентность

- 68 Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Старостенков А.А.
AMRexpert – онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Опыт работы

- 77 Гордина Е.М., Божкова С.А., Лабутин Д.В., Гончарук Д.А., Ткач Е.Н.
Антистафилококковая активность и цитосовместимость лизостафина
- 84 Куркова А.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Портнягина У.С., Палютин Ш.Х., Решетько О.В., Журавлева М.В., Карпова О.Ю., Мягкова О.Г., Кузнецова Е.В., Каменева Т.Р.
Исследование отпуска антимикробных препаратов аптечными организациями Российской Федерации во время пандемии COVID-19
- 93 Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Елистратов Н.Д., Ржевцева Е.Д., Филина П.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Пунин А.А.
Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования
- 100 Жилинский М.Ю., Мухина Н.В., Комарова И.С., Рачина С.А., Черкасова Н.А., Борисов А.Б., Федина Л.В., Насрулова С.М.
Клинический случай инфекционного эндокардита, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, у пациента с острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST
- 106 Овсянников Н.В., Билевич О.А., Бережной В.Г., Романовская Е.В., Зятьков И.Н., Минькович О.П., Ештокин Д.И.
Аспергиллома легкого после перенесенного COVID-19: клинический случай и обзор литературы

Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования

Сафонова К.А.¹, Дехнич Н.Н.², Елистратов Н.Д.², Ржевцева Е.Д.², Филина П.Г.², Кузьменков А.Ю.², Трушин И.В.², Пунин А.А.²

¹ ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Смоленск, Россия

² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Контактный адрес:

Наталья Николаевна Дехнич
Эл. почта: n.dekhnich@mail.ru

Ключевые слова: COVID-19, факторы риска, поражение печени, летальность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Выявить факторы риска летального исхода и COVID-19-ассоциированного поражения печени у госпитализированных взрослых пациентов с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы. В ретроспективном когортном исследовании было изучено 389 историй болезни пациентов с коронавирусной инфекцией, осложненной двусторонней вирусной пневмонией. Были проанализированы и соотнесены с летальностью демографические характеристики, клинические особенности течения заболевания, анамнестические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. На момент госпитализации учитывались: лихорадка, тяжесть состояния пациента в соответствии с классификацией COVID-19 по степени тяжести, индекс массы тела (ИМТ), сатурация кислорода (SpO₂), процент поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ). В динамике оценивались лабораторные показатели биохимического анализа крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), общий билирубин, общий белок, альбумин, С-реактивный белок (СРБ). Анализ данных проводился с использованием языка программирования R (версия 4.1.1.).

Результаты. Вероятность летального исхода увеличивали следующие факторы риска, оцененные на момент госпитализации: тяжелое и крайне тяжелое состояние пациента (ОР = 4,77; 95% ДИ: 3,33–6,83); SpO₂ менее 93% (ОР = 3,76; 95% ДИ: 2,57–5,49); сахарный диабет (ОР = 2,94; 95% ДИ: 2,01–4,30); поражение легочной ткани КТ-3 и КТ-4 (ОР = 2,66; 95% ДИ: 1,79–3,75); сопутствующий хронический пиелонефрит и хроническая болезнь почек (ХБП) (ОР = 2,59; 95% ДИ: 1,79–3,74); возраст 65 лет и старше (ОР = 2,50; 95% ДИ: 1,70–3,67); ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ОР = 2,39; 95% ДИ: 1,42–4,01); повышение уровня СРБ более 15 мг/л (ОР = 2,22; 95% ДИ: 1,16–4,24); ИМТ 35 кг/м² и выше (ОР = 1,89; 95% ДИ: 1,28–2,77); уровень АСТ более 2 верхних границ нормы (ВГН) (ОР = 1,75; 95% ДИ: 1,20–2,55). Факторами риска повышения АСТ более 2 ВГН явились: SpO₂ менее 93% (ОР = 1,53; 95% ДИ: 1,15–2,03), тяжелое и крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции (ОР = 1,83; 95% ДИ: 1,38–2,43), сопутствующие хронические заболевания печени (ОР = 1,45; 95% ДИ: 1,08–1,95).

Выводы. Факторами риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов являются: тяжелое и крайне тяжелое исходное состояние пациента, SpO₂ менее 93%, поражение легочной ткани более 50%, возраст старше 65 лет, наличие сопутствующего сахарного диабета, хронического пиелонефрита и ХБП, ИБС, ожирения, повышение уровня СРБ более 15 мг/л, а также АСТ более 70 Ед/л. Повышение АСТ более 2 ВГН может быть рассмотрено как один из лабораторных маркеров неблагоприятного прогноза COVID-19.

Original Article

COVID-19 risk factors for mortality in hospitalized patients: results of a retrospective study

Safonova K.A.¹, Dekhnich N.N.², Elistratov N.D.², Rzhvtseva E.D.², Filina P.G.², Kuzmenkov A.Yu.², Trushin I.V.², Punin A.A.²

¹ Clinical Hospital No. 1, Smolensk, Russia

² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Contacts:

Natalia N. Dekhnich
E-mail: n.dekhnich@mail.ru

Key words: COVID-19, risk factors, liver damage, mortality.

Objective. To identify risk factors for fatal outcome and COVID-19-associated liver damage in hospitalized adult patients with coronavirus infection.

Materials and methods. In a retrospective cohort study, 389 cases of patients with coronavirus infection complicated by bilateral viral pneumonia were studied. Demographic characteristics, clinical features of the course of the disease, anamnestic data, results of laboratory and instrumental methods of examination were analyzed and correlated with mortality. At the time of admission, the following were taken into

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

account: fever, severity of the patient's condition according to COVID-19 classification of severity, body mass index (BMI), oxygen saturation (SpO_2), percentage of lung tissue damage according to computed tomography (CT). Laboratory indices of biochemical blood analysis were assessed in dynamics: alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin, total protein, albumin, C-reactive protein (CRP). Data analysis was performed using the R programming language (ver. 4.1.1.).

Results. The following risk factors, assessed at the time of hospitalization, increased the likelihood of death: severe and extremely severe condition of the patient (RR = 4.77; 95% CI: 3.33–6.83); SpO_2 less than 93% (RR = 3.76; 95% CI: 2.57–5.49); diabetes mellitus (RR = 2.94; 95% CI: 2.01–4.30); lung tissue damage CT-3 and CT-4 (RR = 2.66; 95% CI: 1.79–3.75); concomitant chronic pyelonephritis and chronic kidney disease (CKD) (RR = 2.59; 95% CI: 1.79–3.74); age 65 years and older (RR = 2.50; 95% CI: 1.70–3.67); ischemic heart disease (IHD) (RR = 2.39; 95% CI: 1.42–4.01); an increase in the level of CRP more than 15 mg/l (RR = 2.22; 95% CI: 1.16–4.24); BMI 35 kg/m² or more (RR = 1.89; 95% CI: 1.28–2.77); AST level more than 2 upper limit of normal (ULN) (RR = 1.75; 95% CI: 1.20–2.55). Risk factors for an increase in AST more than 2 ULN were: SpO_2 less than 93% (RR = 1.53; 95% CI: 1.15–2.03), severe and extremely severe course of coronavirus infection (RR = 1.83; 95% CI: 1.38–2.43), concomitant chronic liver disease (RR = 1.45, 95% CI: 1.08–1.95).

Conclusions. Risk factors for fatal COVID-19 in hospitalized patients are: severe and extremely severe initial condition of the patient, oxygen saturation less than 93%, lung tissue damage more than 50%, age older than 65 years, presence of concomitant diabetes mellitus, chronic pyelonephritis and CHD, CHD, obesity, increased CRP level more than 15 mg/l, and AST more than 70 units/l. Elevation of AST over 2 IU/L can be considered as one of the prognostic laboratory markers of adverse prognosis COVID-19.

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – это вирусное респираторное заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2 [1]. На 13 ноября 2022 г. в мире было зарегистрировано более 630 млн случаев заболевания, приведших к более чем 6,6 млн смертей [2]. Считается, что органами-мишенями SARS-CoV-2 являются легкие и дыхательные пути. Однако у пациентов часто имеются признаки повреждения других органов, что значительно увеличивает летальность [3, 4]. Патофизиологическая основа полиорганного повреждения может быть связана с органоспецифическим иммунным ответом на коронавирус или ответом на гипоксемию, цитокиновый шторм и лекарственные препараты [5]. В ранее проведенных исследованиях было установлено, что вирусы SARS и MERS могут вызывать повреждение печени [6, 7, 8]. Это соотносится с информацией о частом повышении активности аминотрансфераз у госпитализированных пациентов с COVID-19 [3]. Накопленные клинические данные показывают, что повреждение печени связано с тяжестью течения COVID-19 [9]. Предположительный механизм аномального повышения уровня печеночных ферментов у пациентов с коронавирусной инфекцией был предложен группой исследователей из Китая, и вероятно связан с экспрессией рецепторов ACE2 на холангиоцитах и гепатоцитах, в связи с чем SARS-CoV-2 может избирательно поражать эти клетки [10]. Однако до сих пор недостаточно данных для того, чтобы определенно сказать, какой реальный вклад вносят в печеночную дисфункцию прямые цитотоксические эффекты SARS-CoV-2, а какие – гипоксия, цитокиновый шторм, лекарственные средства или, возможно, неизвестные в настоящее время факторы. Так же до конца неизвестно, какова степень влияния COVID-19-ассоциированного поражения печени на уровень смертности больных коронавирусом.

Цель – выявить факторы риска летального исхода и COVID-19-ассоциированного поражения печени у госпитализированных взрослых пациентов с коронавирусной инфекцией.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании было изучено 389 историй болезни пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, осложненной двусторонней вирусной пневмонией, поступивших в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска с 1 июня 2021 г. по 31 августа 2021 г. Демографические и анамнестические данные, клинические особенности течения коронавирусной инфекции, сопутствующая патология, а также предшествующая и проводимая терапия, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования были получены из историй болезни пациентов. На момент госпитализации учитывались: лихорадка, тяжесть состояния пациента в соответствии с классификацией COVID-19 по степени тяжести, индекс массы тела (ИМТ), сатурация кислорода (SpO_2), процент поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ). В динамике оценивались лабораторные показатели биохимического анализа крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), общий билирубин, общий белок, альбумин, С-реактивный белок (СРБ). Тяжесть состояния пациента, SpO_2 , СРБ и лихорадка также учитывались на момент максимального повышения ферментов печени (МПФП) АСТ и/или АЛТ. Данные пациентов были анонимизированы и заменены системой кодирования в порядке нумерации при заполнении индивидуальной регистрационной карты (ИРК). Информация, внесенная в ИРК, была введена в специально разработанную электронную базу

данных, созданную на основе системы OpenClinica версия 3.14. Была проведена оценка взаимосвязи с летальным исходом следующих показателей: возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний, SpO₂, степень поражения легочной ткани, тяжесть состояния при госпитализации, терапия на догоспитальном и госпитальном этапе, повышение уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина, СРБ.

Категориальные переменные были представлены как абсолютная (n) и относительная (%) частота. Непрерывные переменные были описаны как медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR). Для сравнения непрерывных переменных между группами выписанных и умерших пациентов использовались: t-критерий для независимых выборок (в случае согласия распределения с нормальным) или критерий Манна-Уитни (в случае отсутствия согласия распределения с нормальным). Для оценки согласованности распределения с нормальным законом использовался критерий Шапиро-Уилка. Частоты категориальных переменных сравнивались с использованием критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. Анализ факторов риска летального исхода проводился методом расчета относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ). При проверке статистических гипотез использовался уровень критической значимости $\alpha = 0,05$. Анализ данных проводился с использованием языка программирования R (ver. 4.1.1.).

Результаты

В исследование было включено 389 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 97 лет, среди которых женщины составили 51,16% (n = 199), мужчины – 48,84% (n = 190). Средний возраст пациентов, включенных в

исследование, составил $58,51 \pm 15,18$ лет. Медиана возраста – 60 (IQR, 49–69) лет. Средняя длительность госпитализации – 17,33 койко-дней (Me = 15, IQR = 11–20). Было выписано 305 пациентов (78,41%), умерло – 84 (21,59%). Смерть наступала в среднем на 12-й день госпитализации. На момент поступления в стационар у 21,34% (n = 83) больных состояние было расценено как тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19, SpO₂ на воздухе ниже 93% была выявлена у 29,05% пациентов (n = 113). Процент поражения легочной ткани более 50% объема (КТ-3, КТ-4) был зафиксирован у 25,45% пациентов (n = 99) по данным КТ легких (Таблица 1). Среди измененных лабораторных показателей чаще всего при госпитализации отмечалось повышение АСТ > 2 верхних границ нормы (ВГН) (32,13%, n = 125), СРБ (30,33%, n = 118) и АЛТ > 2 ВГН (26,22%, n = 102). Оценить изменения ГГТ и ЩФ не представлялось возможным по причине отсутствия данных показателей в биохимических анализах крови, что не противоречило действующим «Временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Общая характеристика, демографические, клинические и лабораторные данные пациентов, включенных в исследование, представлены в Таблице 1.

При сравнении демографических, клинических и лабораторных данных среди умерших пациентов статистически значимо чаще встречались больные более старшего возраста, с избыточным весом или ожирением, имеющие при поступлении дыхательную недостаточность (SpO₂ ≤ 93%), поражение легких более 50% объема (КТ-3, КТ-4), состояние которых было расценено как тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19, а также имеющие повышение АСТ (при одновременном или

Таблица 1. Общие сведения о пациентах, включенных в исследование

Данные	Все пациенты (n = 389)	Выписанные пациенты (n = 305)	Умершие пациенты (n = 84)	P
Демографические данные				
Возраст, медиана (IQR), лет	60 (49–69)	58 (45–67)	68 (57,75–75,25)	< 0,001
Мужской пол, n (%)	190 (48,84)	151 (49,51)	39 (46,43)	0,309
Клинические данные				
ИМТ, медиана (IQR), кг/м ²	28 (26–33)	28 (26–33)	29 (26–35,25)	0,015
SpO ₂ ≤ 93%, n (%)	113 (29,12)	62 (20,39)	51 (60,71)	< 0,001
Поражение легочной ткани КТ-3, КТ-4, n (%)	99 (25,45)	59 (19,35)	40 (47,62)	< 0,001
Тяжелая и крайне тяжелая степень тяжести, n (%)	83 (21,50)	36 (11,88)	47 (56,63)	< 0,001
Лабораторные данные				
АЛТ, медиана (IQR), Ед/л	43,30 (25,60–74,00)	44,00 (26,00–74,90)	40,10 (24,00–65,55)	0,367
АСТ, медиана (IQR), Ед/л	54,15 (35,07–86,25)	52,00 (34,60–79,00)	67,00 (45,00–98,10)	< 0,001
Билирубин общий, медиана (IQR), мкмоль/л	8,95 (6,20–13,00)	8,40 (5,88–12,50)	11,40 (7,83–16,90)	0,019
СРБ, медиана (IQR), мг/л	50,82 (19,66–118,02)	42,44 (16,57–102,45)	77,03 (37,75–201,54)	< 0,001

IQR – интерквартильный размах; ИМТ – индекс массы тела; КТ – компьютерная томография; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 2. Распространенность сопутствующих заболеваний

Сопутствующие заболевания, n (%)	Все пациенты (n = 389)	Выписанные пациенты (n = 305)	Умершие пациенты (n = 84)	p
Ишемическая болезнь сердца	256 (65,81)	187 (61,31)	69 (82,14)	< 0,001
Хронические заболевания почек	112 (28,79)	69 (22,62)	43 (51,19)	< 0,001
Хроническая сердечная недостаточность	106 (27,25)	72 (23,61)	34 (40,48)	0,001
Хронические заболевания печени	96 (24,68)	76 (24,92)	20 (23,81)	0,417
Холецистит	43 (11,05)	31 (10,16)	12 (14,29)	0,143
Дискинезия желчевыводящих путей	33 (8,48)	25 (8,20)	8 (9,52)	0,350
Сахарный диабет	33 (8,48)	15 (4,92)	18 (21,43)	< 0,001

последующем повышении АЛТ), увеличение уровня СРБ во время госпитализации.

Среди всех проанализированных случаев наиболее частой сопутствующей патологией у госпитализированных пациентов с COVID-19 были: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (65,81%, n = 256), хронический пиелонефрит и хроническая болезнь почек (ХБП) (28,79%, n = 112), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (27,25%, n = 106), хронические заболевания печени (24,68%, n = 96) преимущественно по типу стеатоза (13,62%, n = 53). Сахарный диабет был отмечен лишь у 8,48% пациентов (n = 33), однако его наличие оказывало существенно влияние на летальность.

Среди умерших пациентов статистически значимо чаще встречались ИБС, хронические заболевания почек, ХСН и сахарный диабет в качестве сопутствующей патологии (таблица 2). Вероятность летального исхода увеличивалась более чем в 2 раза при наличии у пациента сахарного диабета (ОР = 2,94; 95% ДИ: 2,01–4,30), хронической патологии почек (ОР = 2,59; 95% ДИ: 1,79–3,74) или ИБС (ОР = 2,39; 95% ДИ: 1,42–4,01).

При анализе динамики измененных лабораторных показателей крови было установлено, что в первый день госпитализации пациенты имели средние значения АСТ_{ср} = 68,61 Ед/л, АЛТ_{ср} = 60,00 Ед/л, СРБ_{ср} = 50,82 мг/л. Максимальное повышение фер-

Таблица 3. Изменение лабораторных показателей крови

Данные		Все пациенты (n = 389)	Выписанные пациенты (n = 305)	Умершие пациенты (n = 84)	p
Изменение биохимических показателей крови					
АЛТ, медиана (IQR), Ед/л	День поступления	43,30 (25,60–74,00)	44,00 (26,00–74,90)	40,10 (24,00–65,55)	0,367
	День МПФП АСТ и/или АЛТ	112,00 (79,00–166,00)	117,00 (83,00–177,00)	88,50 (51,75–125,25)	0,259
АСТ, медиана (IQR), Ед/л	День поступления	54,15 (35,07–86,25)	52,00 (34,60–79,00)	67,00 (45,00–98,10)	< 0,001
	День МПФП АСТ и/или АЛТ	71,00 (46,00–110,00)	64,00 (44,00–101,70)	104,20 (68,75–163,75)	< 0,001
Билирубин общий, медиана (IQR), мкмоль/л	День поступления	8,95 (6,20–13,00)	8,40 (5,88–12,50)	11,40 (7,83–16,90)	0,019
	День МПФП АСТ и/или АЛТ	9,60 (6,88–13,80)	9,20 (6,57–12,83)	12,56 (8,60–18,15)	< 0,001
Общий белок, медиана (IQR), г/л	День поступления	72,85 (67,30–78,00)	73,80 (68,30–78,28)	70,75 (65,85–74,78)	0,043
	День МПФП АСТ и/или АЛТ	64,50 (59,40–70,10)	65,30 (60,55–70,20)	61,80 (56,45–68,60)	0,001
СРБ, медиана (IQR), мг/л	День поступления	50,82 (19,66–118,02)	42,44 (16,57–102,45)	77,03 (37,75–201,54)	< 0,001
	День МПФП АСТ и/или АЛТ	6,10 (1,80–33,80)	4,10 (1,40–18,30)	83,40 (71,50–98,20)	< 0,001

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; СРБ – С-реактивный белок; МПФП – максимальное повышение ферментов печени; IQR – интерквартильный размах.

ментов печени АСТ и/или АЛТ приходилось в среднем на 8-й день госпитализации ($Me = 7$, $IQR = 4-12$). Изменение лабораторных показателей крови отражено в таблице 3. Из всех отклонений показателей крови у умерших пациентов статистически значимым частым было повышение АСТ. При этом $АСТ_{ср}$ вырос до дня максимального повышения ферментов печени у умерших больных на 140,57% от исходного уровня, а у выписанных пациентов – лишь на 35,74%. Была отмечена тенденция в сторону повышения общего билирубина, не выходящая за пределы верхней границы нормы, в день максимального повышения печеночных трансаминаз. Гипопротеинемия в день максимального повышения ферментов печени АСТ и/или АЛТ статистически значимо чаще определялась у умерших пациентов, что свидетельствовало в пользу развития печёночно-клеточной недостаточности у данной категории больных. Было установлено увеличение более чем в 16 раз содержания С-реактивного белка в момент максимального подъема трансаминаз печени у умерших пациентов, что могло указывать на развитие гипервоспалительного синдрома, прогностически неблагоприятного в отношении летального исхода. Распределение дней максимального повышения ферментов печени АСТ и/или АЛТ и исходов госпитализации показано на Рисунке 1.

При изучении влияния всех применяемых препаратов на амбулаторном этапе и после поступления в стационар на летальность и повышение активности трансаминаз не удалось выявить статистически значимых различий в сравниваемых группах пациентов, что связано с использованием стандартных протоколов ведения пациентов с коронавирусной инфекцией в исследуемый период времени [11].

При анализе потенциальных факторов, влияющих на прогноз, было установлено, что вероятность летального исхода увеличивали следующие факторы риска: тяжелое и крайне тяжелое состояние пациента при поступлении ($OR = 4,77$; 95% ДИ: 3,33–6,83); SpO_2 на воздухе на момент госпитализации менее 93% ($OR = 3,76$; 95% ДИ: 2,57–5,49); сахарный диабет ($OR = 2,94$; 95% ДИ: 2,01–4,30); поражение легочной ткани при поступлении в стационар КТ-3 и КТ-4 ($OR = 2,66$; 95% ДИ: 1,79–3,75); сопутствующий хронический пиелонефрит и ХБП ($OR = 2,59$; 95% ДИ: 1,79–3,74); возраст 65 лет и старше ($OR = 2,50$; 95% ДИ: 1,70–3,67); ИБС ($OR = 2,39$; 95% ДИ: 1,42–4,01); повышение уровня СРБ более 15 мг/л ($OR = 2,22$; 95% ДИ: 1,16–4,24); ИМТ 35 кг/м² и выше ($OR = 1,89$; 95% ДИ: 1,28–2,77); уровень АСТ более 2 ВГН при поступлении ($OR = 1,75$; 95% ДИ: 1,20–2,55).

Фактором риска повышения АЛТ более 2 ВГН при госпитализации было наличие сопутствующего хронического заболевания печени ($OR = 1,57$; 95% ДИ: 1,12–2,20). Факторами риска повышения АСТ более 2 ВГН, помимо наличия сопутствующей хронической патологии печени ($OR = 1,45$, 95% ДИ: 1,08–1,95), явились SpO_2 при спонтанном дыхании менее 93% на момент госпи-

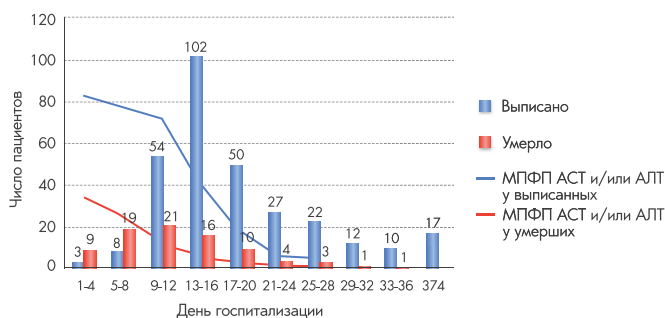


Рисунок 1. Распределение дней максимального повышения ферментов печени и летальности в период госпитализации

тализации ($OR = 1,53$; 95% ДИ: 1,15–2,03), тяжелое и крайне тяжелое течение коронавирусной инфекции ($OR = 1,83$; 95% ДИ: 1,38–2,43).

Обсуждение

Как показало данное исследование, факторами риска летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 являются: тяжелое и крайне тяжелое состояние пациента, SpO_2 менее 93%, поражение легочной ткани более 50%, возраст старше 65 лет, наличие сопутствующего сахарного диабета, хронического пиелонефрита и ХБП, ИБС, ожирения, а также повышение уровня СРБ более 15 мг/л и уровень АСТ более 2 ВГН. Данные факторы оценивались на момент поступления пациента в стационар. Кроме того, было установлено, что факторами риска повышения АСТ более 2 ВГН стали наличие сопутствующей патологии печени в виде стеатоза печени, а также тяжелое и крайне тяжелое состояние пациента и SpO_2 на воздухе менее 93% при госпитализации.

Объяснить высокую вероятность летального исхода при установленных факторах риска можно тем, что вирус приводит к поражению не только легочной ткани, но и поражению микроциркуляторного русла, что является ключевыми событиями в развитии гипоксии и гипоксемии. Исходно поврежденные клетки при сопутствующих заболеваниях (сахарный диабет, хронические заболевания почек, ИБС, ожирение) в пожилом возрасте становятся более чувствительными к влиянию, как самого вируса, так и последствиям поражения органов и тканей. Так, возраст старше 65 лет повышал риск развития летального исхода в 2,5 раза, наличие сахарного диабета, хронической патологии почек или ИБС – более чем в 2 раза, а ожирение – в 1,89 раз. SpO_2 менее 93% при спонтанном дыхании как признак дыхательной недостаточности увеличивала риск смерти почти в 4 раза, а поражение легочной ткани более 50% при поступлении повышало риск летального исхода почти в 3 раза. По данным настоящего исследования, тяжелое и крайне тяжелое исходное состояние пациента повышало риск неблагоприятного прогноза почти в 5 раз.

СРБ является основным лабораторным маркером распространенности воспалительной инфильтрации в легких. Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что повышение СРБ более 15 мг/л на момент госпитализации пациента увеличивает риск летального исхода более чем в 2 раза. Также было установлено, что наибольшее прогностическое значение на летальность оказывало повышение АСТ более 2 ВГН при одновременном или последующем повышении АЛТ и отсутствии инфаркта миокарда. В ходе анализа динамики биохимических показателей было выявлено, что максимальное повышение АСТ достигал на 8-е сутки. Этот период соответствует теории сроков развития цитокинового шторма (8–14 день). В результате иммуноопосредованного воспаления вирус SARS-CoV-2 вызывает мультиоргannую и многосистемную дисфункцию, а связанное с COVID-19 повреждение печени с высокой вероятностью является проявлением синдрома системного воспалительного ответа и развития гипертоспалительного синдрома [5, 11, 12]. Воспалительный цитокиновый шторм может быть основной причиной. Как показали ранее проведенные исследования, пациенты с COVID-19-ассоциированным повреждением печени имеют более высокий уровень воспалительных цитокинов, а повышенные IL-6 и уменьшенные CD4 + Т-клетки были определены как независимые факторы риска тяжелого повреждения печени [13, 14]. Массовое высвобождение воспалительных цитокинов вызывает цитокиновый шторм и может привести к синдрому системного воспалительного ответа, острому респираторному дистресс-синдрому, полиоргannой недостаточности и может быть причиной летального исхода [15]. В ходе настоящего исследования было выявлено, что большее количество летальных исходов приходилось на дни, когда уровень печеночных трансаминаз был наиболее высоким. Полученные данные подтверждают результаты другого исследования, установившего, что пациенты с повышенной активностью аминотрансфераз при поступлении в стационар имели низкую вероятность выживаемости через 25 дней после госпитализации, чем пациенты с нормальными трансаминазами печени [16].

Среди всех проанализированных историй болезни повышение уровней АСТ и/или АЛТ при поступлении пациентов в стационар наблюдалось в 80% случаев. При этом у 39% пациентов наблюдалось повышение печеночных трансаминаз выше 2 ВГН, а у 41% – менее 2 ВГН. Не имели изменения уровня печеночных ферментов лишь 20% больных. Однако с длительностью госпитализации количество больных с нормальными или нормализовавшимися в процессе лечения аминотрансферазами свелось к минимуму, и почти у 92% боль-

ных к середине госпитализации (8-е сутки) уже имелись признаки поражения печени. В целом, доля пациентов с COVID-19 с аномальной функцией печени на момент госпитализации по данным различных исследований колеблется от 37,2% до 76,3% [17, 18]. Подобные изменения объясняют прямым повреждающим действием вируса SARS-CoV-2 на гепатоциты, лекарственным поражением печени, цитокиновым штормом, а также гипоксией и гипоксемией [19–21]. Настоящее исследование выявило, что у больных с дыхательной недостаточностью в 1,5 раза чаще отмечалось повышение АСТ выше 2 ВГН. Применение жаропонижающих средств, препаратов этиотропной и патогенетической терапии COVID-19 может прямо или косвенно привести к лекарственному поражению печени. Взаимодействие между несколькими типами лекарств, принимаемых одновременно, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями печени могут усугубить риск повреждения печени. Однако, установить связь между конкретным лекарственным средством и развитием повреждения печени в рамках настоящего исследования не представилось возможным. Важным фактором риска, способствующим повышению АСТ более 2 ВГН, явилось наличие у пациентов хронического заболевания печени в виде стеатоза. Существующие исследования показали, что 2–11% пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 имеют хронические заболевания печени [9]. Наличие неалкогольной жировой болезни печени и цирроза печени увеличивает уровень инфицирования и смертности от SARS-CoV-2 [22].

В целом, повышение АСТ более 70 ЕД/л, было расценено как гепатоцеллюлярный тип повреждения печени, повышающий риск летального исхода почти в 2 раза. В связи с этим, уровень АСТ в биохимическом анализе крови может быть рассмотрен как один из прогностических лабораторных маркеров неблагоприятного прогноза COVID-19.

Выводы

Факторами риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов являются: тяжелое и крайне тяжелое исходное состояние пациента, SpO₂ менее 93%, поражение легочной ткани более 50%, возраст старше 65 лет, наличие сопутствующего сахарного диабета, хронического пиелонефрита и ХБП, ИБС, ожирения, повышение уровня СРБ более 15 мг/л, а также АСТ более 70 Ед/л. Повышение АСТ более 2 верхних границ нормы в биохимическом анализе крови может быть рассмотрено как один из лабораторных маркеров неблагоприятного прогноза COVID-19.

Литература

1. Lei F., Liu Y.M., Zhou F., Qin J.J., Zhang P., Zhu L., et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*. 2020;72(2):389-398. DOI: 10.1002/hep.31301
2. Coronavirus: statistics. Available at: <https://yandex.ru/covid19/stat>. Russian. (Коронавирус: статистика. Доступно по адресу: <https://yandex.ru/covid19/stat>.)
3. Guan W., Ni Z., Hu Y., et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Emerg Med*. 2020;58(4):711-712. DOI: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004.
4. Zhang P., Zhu L., Cai J., Lei F., Qin J.J., Xie J., et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-1681. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
5. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
6. Wu J., Song S., Cao H.C., Li L.J. Liver diseases in COVID-19: etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2020;26(19):2286-2293. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2286
7. Guan G.W., Gao L., Wang J.W., Wen X.J., Mao T.H., Peng S.W., et al. Exploring the mechanism of liver enzyme abnormalities in patients with novel coronavirus-infected pneumonia. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020;28(2):100-106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.002
8. Chau T.N., Lee K.C., Yao H., Tsang T.Y., Chow T.C., Yeung Y.C., et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology*. 2004;39(2):302-10. DOI: 10.1002/hep.20111
9. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428-430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1
10. Chai X., Hu L., Zhang Y., Han W., Lu Z., Ke A., et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020.02.03.931766. DOI: 10.1101/2020.02.03.931766
11. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 16 (18.08.2022). Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf. Accessed April 2023. (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 16 (18.08.2022). Доступно по адресу: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/060/193/original/BMP_COVID-19_V16.pdf. Ссылка активна на апрель 2023 г.)
12. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
13. Zhan K., Liao S., Li J., Bai Y., Lv L., Yu K., et al. Risk factors in patients with COVID-19 developing severe liver injury during hospitalisation. *Gut*. 2021;70(3):628-629. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321913
14. Liao S., Zhan K., Gan L., Bai Y., Li J., Yuan G., et al. Inflammatory cytokines, T lymphocyte subsets, and ritonavir involved in liver injury of COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):255. DOI: 10.1038/s41392-020-00363-9
15. Lax S.F., Skok K., Zechner P., Kessler H.H., Kaufmann N., Koelblinger C., et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350-361. DOI: 10.7326/M20-2566
16. Meszaros M., Meunier L., Morquin D., Klouche K., Fesler P., Malezieux E., et al. Abnormal liver tests in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: should we worry? *Liver Int*. 2020;40(8):1860-1864. DOI: 10.1111/liv.14557
17. Fan Z., Chen L., Li J., Cheng X., Yang J., Tian C., et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1561-1566. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002
18. Cai Q., Huang D., Yu H., Zhu Z., Xia Z., Su Y., et al. COVID-19: abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020;73(3):566-574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
19. Han M.W., Wang M., Xu M.Y., Qi W.P., Wang P., Xi D. Clinical features and potential mechanism of coronavirus disease 2019-associated liver injury. *World J Clin Cases*. 2021;9(3):528-539. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i3.528
20. Henrion J., Minette P., Colin L., Schapira M., Delannoy A., Heller F.R. Hypoxic hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: a case-controlled, hemodynamic study of 17 consecutive cases. *Hepatology*. 1999;29(2):427-433. DOI: 10.1002/hep.510290202
21. Storozhakov G.I., Oksanova R.S., Ilchenko L.Yu., Kosyura S.D., Fedorov I.G. Hypoxic hepatitis. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2014;(6):42-47. Russian. (Сторожаков Г.И., Осканова Р.С., Ильченко Л.Ю., Косюра С.Д., Фёдоров И.Г. Гипоксический гепатит. Архив внутренней медицины. 2014;(6):42-47.) DOI: 10.20514/2226-6704-2014-0-6-42-47
22. Singh S., Khan A. Clinical characteristics and outcomes of coronavirus disease 2019 among patients with preexisting liver disease in the United States: a multicenter research network study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):768-771. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.064