

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](http://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](mailto: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 несут рекламодатели

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

- Эйдельштейн И.А.  
332 *Mycoplasma pneumoniae* – современные данные о строении, молекулярной биологии и эпидемиологии возбудителя
- Зырянов С.К., Бутранова О.И., Абрамова А.А.  
350 Профиль госпитализированных пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19
- Долгополов И.С., Зайцева А.В., Хамцова Ж.В., Иванова А.В., Цветкова Е.О.  
358 Диссеминированная инфекция *Mycobacterium genavense* у ранее здорового ребенка: описание клинического случая и обзор литературы

### Антимикробные препараты

- Резолюция совета экспертов  
366 Цефподоксима проксетил – новые возможности антибактериальной терапии респираторных инфекций
- Козлов Р.С., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Микотина А.В., Азизов И.С., Трушин И.В., Дехнич А.В.  
372 *In vitro* активность цефподоксима в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- Веселов А.В.  
379 Клиническая фармакология и практические аспекты применения изавуконазола
- Гомон Ю.М., Колбин А.С., Арепьева М.А., Каляпин А.А., Балыкина Ю.Е., Курылев А.А., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.  
395 Потребление антимикробных препаратов в РФ в 2008–2022 гг.: фармакоэпидемиологическое исследование

### Антибиотикорезистентность

- Бочарова Ю.А., Савинова Т.А., Маянский Н.А., Чеботарь И.В.  
401 Новые мутации в генах, связанных с устойчивостью к цефидероколу, у клинического изолята *Pseudomonas aeruginosa*

### Опыт работы

- Коробова А.Г., Мещурова С.Ю., Трушина Е.Е., Самоходская Л.М.  
408 Опыт использования автоматического анализатора для диагностики инфекций мочевыводящих путей
- Каражас Н.В., Пульнова Н.Л., Рыбалкина Т.Н., Бошняк Р.Е., Корниенко М.Н., Аветисян Л.Р., Черешнева Е.В., Иванова М.Ю., Кабикова О.Ф., Габриэлян Н.И.  
415 Значение герпесвирусных инфекций в этиологии бронхолегочных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию сердца
- Лавренчук Л.С., Миногина Т.В., Вахрушева Д.В., Скорняков С.Н.  
421 Лекарственная устойчивость клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных из резектатов костной ткани пациентов с туберкулезными спондилитами
- Сароянц Л.В., Арнаудова К.Ш., Башкина О.А., Наумов В.З.  
428 Роль персонализированной медицины в оценке эффективности лечения лепры

## Профиль госпитализированных пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19

Зырянов С.К.<sup>1,2</sup>, Бутранова О.И.<sup>1</sup>, Абрамова А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактный адрес:

Ольга Игоревна Бутранова  
Эл. почта: butranova-oi@rudn.ru

Ключевые слова: COVID-19, индекс коморбидности Чарлсона, пожилые пациенты, летальный исход, факторы риска.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

**Цель.** Анализ профиля пациентов с тяжелым течением COVID-19 и летальным исходом.

**Материалы и методы.** Ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование (март – апрель 2021 г.), включавшее 172 пациента с лабораторно подтвержденным COVID-19 и летальным исходом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 24 г. Москвы.

**Результаты.** Средний возраст составил  $74,4 \pm 7,4$  года, доля пациентов старше 65 лет – 81% ( $n = 139$ ), старше 75 лет – 44% ( $n = 75$ ). Мужской пол – 66% ( $n = 113$ ). Все пациенты имели присоединившуюся бактериальную инфекцию. Лидирующие осложнения включали дыхательную недостаточность (100%), отек лёгких (96%), полиорганную недостаточность (96%) и острый респираторный дистресс-синдром (92,4%). Все пациенты имели сопутствующие заболевания (сердечно-сосудистые – 94,2%, желудочно-кишечные – 81,2%, эндокринные – 72,0%). Средний индекс коморбидности Чарлсона составил 7,4 балла. Средняя длительность госпитализации –  $12,4 \pm 11,0$  дней (от 1 до 36 дней), максимальное количество летальных исходов отмечалось на 9-й день. Анализ лабораторных показателей выявил значимое увеличение ферритина, лактатдегидрогеназы, С-реактивного белка, лейкоцитов и абсолютного количества лимфоцитов, а также снижение количества эритроцитов и тромбоцитов при последнем измерении перед летальным исходом. Все пациенты получали антибиотикотерапию (карбапенемы – 24%, фторхинолоны и цефалоспорины – по 20%). Назначения противовирусной терапии отмечались у 62% ( $n = 106$ ), в подавляющем большинстве случаев назначался фавипиравир (88%).

**Выводы.** Популяция пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19 характеризовалась пожилым возрастом, высоким индексом коморбидности Чарлсона, доминированием сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных заболеваний, эндокринной патологии и высоким уровнем лабораторных маркеров воспаления.

Original Article

## Characteristics of hospitalized patients with lethal outcome due to COVID-19

Zyryanov S.K.<sup>1,2</sup>, Butranova O.I.<sup>1</sup>, Abramova A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 24, Moscow, Russia

Contacts:

Olga I. Butranova  
E-mail: butranova-oi@rudn.ru

Key words: COVID-19, Charlson comorbidity index, elderly patients, lethal outcome, risk factors.

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

External funding source: no external funding received.

**Objective.** To analyze the characteristics of patients with severe COVID-19 and lethal outcome.

**Materials and methods:** This retrospective pharmacoepidemiological study (March – April 2021) enrolled 172 patients with confirmed COVID-19 and death in the intensive care unit of City Clinical Hospital No. 24.

**Results:** The mean age was  $74.4 \pm 7.4$  years, patients over 65 years old – 81% ( $n = 139$ ), over 75 years old – 44% ( $n = 75$ ). Males – 66% ( $n = 113$ ). All patients had a secondary bacterial infection. The predominant COVID-19 complications were respiratory failure (100%), pulmonary edema (96%), multi-organ failure (96%), and acute respiratory distress syndrome (92.4%). All patients had concomitant diseases (cardiovascular – 94.2%, gastrointestinal tract – 81.2%, endocrine – 72.0%). The mean Charlson Comorbidity Index was 7.4 points. The mean length of hospital stay was  $12.4 \pm 11.0$  days (range: 1–36 days), the maximum number of deaths was observed on the 9th day. Analysis of laboratory parameters revealed a significant increase in ferritin, lactate dehydrogenase, and C-reactive protein levels, WBC, absolute lymphocyte count, as well as a decrease in RBC and platelet count at the last measurement before death. All patients received antibiotic therapy (carbapenems – 24%, fluoroquinolones and cephalosporins – 20% each). Antiviral therapy was performed in 62% ( $n = 106$ ), predominantly with favipiravir (88%).

**Conclusions:** The population of patients with fatal outcome due to COVID-19 was characterized by older age, high Charlson comorbidity index, predominance of cardiovascular, GI tract and endocrine diseases, and high levels of laboratory acute-phase inflammation markers.

Зырянов С.К. и соавт.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с начала пандемии по февраль 2023 г. зарегистрировано около 6,8 млн смертей вследствие COVID-19 [1]. Например, в США в период с марта 2020 г. по октябрь 2020 г. COVID-19 был второй причиной смерти после болезней сердца у людей старше 85 лет, тогда как среди людей в возрасте от 45 до 84 лет COVID-19 был третьей причиной смерти [2]. Самые высокие показатели избыточной смертности от COVID-19 наблюдались в Латинской Америке, Восточной и Центральной Европе [3, 4]. Анализ проведенных клинических исследований свидетельствует о достаточно высокой частоте летальных исходов при COVID-19. Например, коэффициент летальности при COVID-19 в Италии составлял 9,26%. Исследования, проведенные в Испании и Франции, сообщали о коэффициенте летальности, равном 6,16% и 4,21% соответственно. Среди стран Ближнего Востока Иран демонстрировал коэффициент частоты летальности (CFR) на уровне 7,9%, в то время как Турция – 2,0% [5]. Метаанализ, включавший 42 исследования (423117 пациентов, средний возраст – 61,5 лет) из Китая, США, Испании, Мексики и других стран с подтвержденным диагнозом COVID-19, продемонстрировал уровень смертности среди госпитализированных пациентов с COVID-19, равный 17,62% (95% доверительный интервал (ДИ) 4,26 – 21,57%). Факторами риска летального исхода являлись пожилой возраст (объединенное отношение шансов (pOR) и объединенное отношение рисков (pHR): 2,61 (95% ДИ: 1,75 – 3,47) и 1,31 (95% ДИ: 1,11 – 1,51) соответственно), мужской пол (pOR = 1,45; 95% ДИ: 1,41 – 1,51); pHR = 1,24; 95% ДИ: 1,07 – 1,41), курение (pOR = 1,42; 95% ДИ: 1,01 – 1,83) [6]. По мнению экспертов ВОЗ, наиболее значимым фактором риска летального исхода при COVID-19 являлись сопутствующая патология, включая сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ) и острую почечную недостаточность [7].

Роль коморбидности в качестве фактора риска летального исхода при COVID-19 подтверждают результаты ретроспективного исследования, проводившегося в Пакистане (n = 2048), которое к наиболее значимым факторам риска отнесло СД, артериальную гипертензию (АГ), ССЗ, пожилой возраст и хроническую болезнь почек [8].

Данные, полученные в ретроспективном исследовании, проведенном в Китае, также указывают на значимую роль сопутствующей патологии в течении COVID-19, включая хронические ССЗ, СД, хроническую болезнь почек. Прогноз пациентов с COVID-19 ухудшается при развитии таких тяжелых осложнений, как острая почечная недостаточность, дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром [9].

Лабораторные маркеры являются важными предикторами неблагоприятных исходов COVID-19. На тя-

жесть заболевания указывают лимфопения, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), ферритина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Метаанализ 32 исследований с участием 10491 пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19 обнаружил, что лимфопения (pOR = 3,33; 95% ДИ: 2,51 – 4,41; p < 0,00001), тромбоцитопения (pOR = 2,36; 95% ДИ: 1,64 – 3,40; p < 0,00001), повышенный уровень СРБ (pOR = 4,37; 95% ДИ: 3,37 – 5,68; p < 0,00001) и повышенный уровень креатинина (pOR = 2,84; 95% ДИ: 1,80 – 4,46; p < 0,00001) были независимо связаны с более высоким риском неблагоприятных исходов COVID-19 [10]. Во многих других исследованиях высокий уровень ЛДГ продемонстрирован в качестве значимого предиктора неблагоприятных клинических исходов. В исследовании Henry B. и соавт. повышенные значения ЛДГ были связаны с 6-кратным увеличением вероятности тяжелого течения заболевания COVID-19 и с более чем 16-кратным увеличением вероятности смерти у пациентов с тяжелой формой COVID-19 [11].

Выявление объективных предикторов тяжелого течения COVID-19 и возможного летального исхода является необходимым условием оптимизации существующих стратегий ведения различных категорий пациентов. Анализ профиля пациентов с летальным исходом вследствие COVID-19 является актуальной задачей, позволяющей определить наиболее уязвимые категории больных и разработать специальные подходы к их ведению.

**Цель** исследования – анализ профиля пациентов с тяжелым течением COVID-19 и летальным исходом.

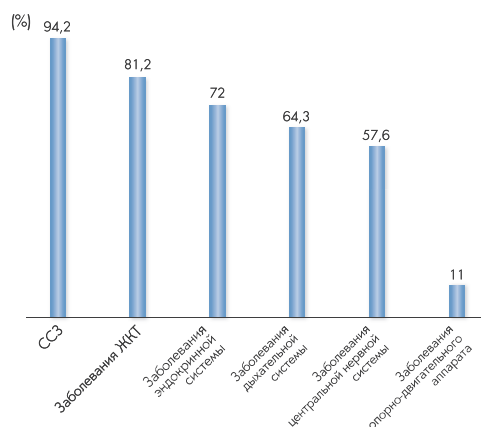
## Материалы и методы

Данное исследование представляло собой ретроспективное фармакоэпидемиологическое когортное исследование, включавшее сплошную выборку историй болезни пациентов, умерших в инфекционном стационаре, перепрофилированном для оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, за период с марта по апрель 2021 г. (n = 172). Критерии включения: летальный исход, диагноз COVID-19, лабораторно подтвержденный методом полимеразной цепной реакции. Статистический анализ проводился с помощью методов описательной статистики.

## Результаты

Средний возраст исследуемой популяции составил  $74,4 \pm 7,4$  лет (min – 45 лет, max – 97 лет), при этом 81% пациентов (n = 139) относились к возрастной группе старше 65 лет, 44% пациентов (n = 75) – старше 75 лет. Доля мужчин составила 66% (n = 113).

Все пациенты получали терапию в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), 100% имели вторичную бактериальную инфекцию, подтвержденную клинико-лабораторными и микробиологическими тестами.



**Рисунок 1.** Структура сопутствующей патологии в популяции госпитализированных пациентов с COVID-19 и летальным исходом

В структуре осложнений COVID-19 лидировала дыхательная недостаточность (ДН), отмечавшаяся у 100% пациентов (1 степень – 13%, 2 степень – 61,4%, 3 степень – 24,4%, 4 степень – 1,2%). Отек лёгких отмечался у 96%, полиорганная недостаточность – у 96%, острый респираторный дистресс-синдром – у 92,4%, отек головного мозга – у 57%, сепсис – у 46,5% пациентов.

Сопутствующая патология имела у всех пациентов. Структура наиболее часто встречающихся заболеваний представлена на Рисунке 1. Наибольшее число пациентов страдало ССЗ – 94,2%. Среди них АГ составила 64%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – 19%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 17%. Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) находились на втором месте по распространенности, составляя 81,2%, из них язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки составила 91%, рак желудка – 9%.

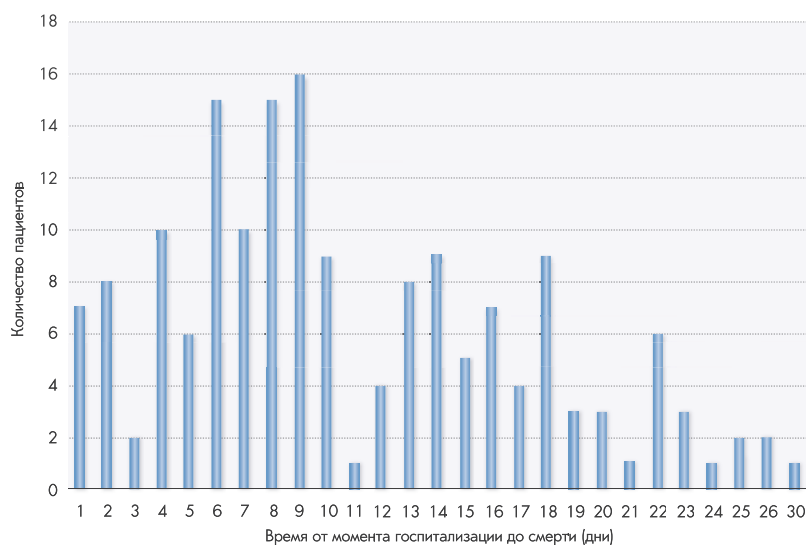
Также отмечалась высокая распространенность заболеваний эндокринной системы – 72% пациентов (СД – 89%, гипотиреоз – 11%). Среди сопутствующих заболеваний дыхательной системы наиболее распространенными были бронхиальная астма (53%) и ХОБЛ (29%). Заболевания центральной нервной системы были представлены преимущественно дисциркуляторной энцефалопатией (95%). Патология опорно-двигательного аппарата включала артриты (43%), остеоартрозы (38%) и остеохондроз (19%).

Средняя длительность госпитализации составила  $12,4 \pm 11,0$  дней (от 1 до 36 дней). Максимальное количество летальных исходов в исследуемой популяции было зарегистрировано на 9-й день госпитализации (9,3%,  $n = 16$ ). Анализ частоты летальных исходов в зависимости от срока госпитализации позволил выявить три пика – с 6 по 9 сутки, на 13–14 сутки и на 18 сутки после поступления в стационар (Рисунок 2). В первые 5 суток количество летальных исходов в анализируемой популяции достигало 19,2%, в первые 10 суток – 57,0%.

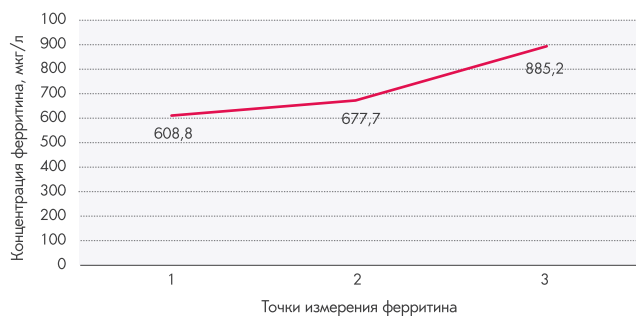
Исследованные лабораторные параметры включали уровень ферритина, ЛДГ, СРБ, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и абсолютное количество лимфоцитов. Для оценки динамики данных показателей было использовано сравнение значений трех последовательных измерений: 1 – при поступлении в стационар, 2 – промежуточное измерение в середине госпитализации, 3 – последнее измерение перед летальным исходом (Рисунки 3–9).

Анализ динамики уровня ферритина выявил выраженный рост в течение срока госпитализации, значение медианы (Me) при последнем измерении было выше на 45,4% в сравнении со значением, полученным при поступлении в стационар (Рисунок 3).

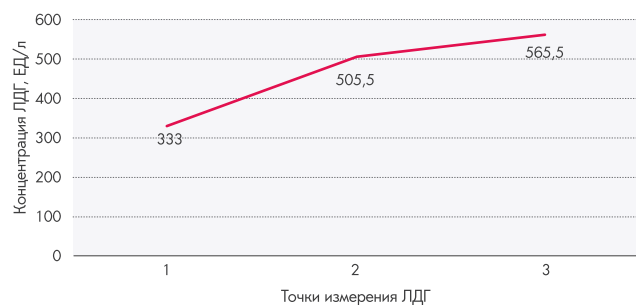
Анализ динамики уровня ЛДГ обнаружил устойчивую тенденцию к росту данного показателя: прирост значе-



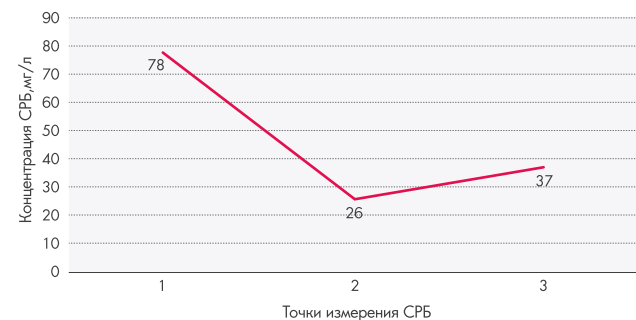
**Рисунок 2.** Анализ частоты летальных исходов в зависимости от срока госпитализации



**Рисунок 3.** Динамика медианных значений ферритина



**Рисунок 4.** Динамика медианных значений ЛДГ

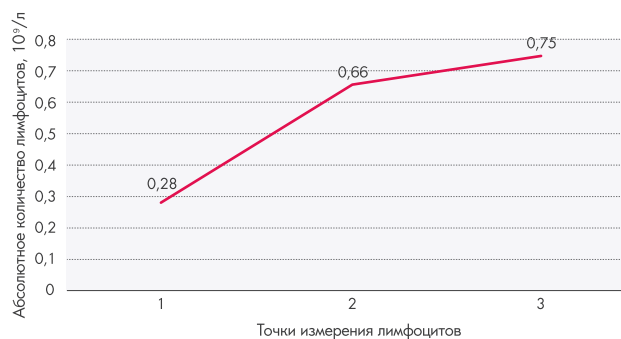


**Рисунок 5.** Динамика медианных значений СРБ

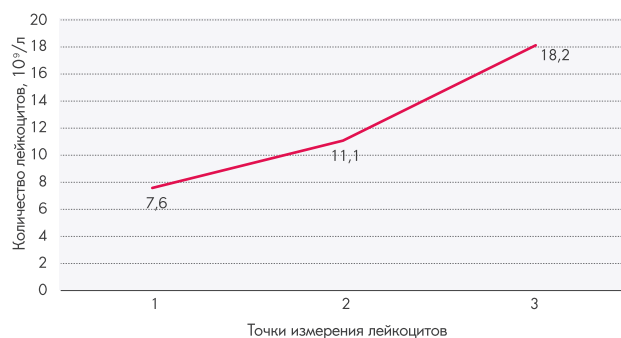
ния последнего измерения в сравнении с первым составил 69,8% (Рисунок 4).

Анализ динамики уровня СРБ обнаружил выраженное снижение медианы на момент промежуточного измерения – на 66,7%, при этом далее уровень СРБ продемонстрировал рост: значение при последнем измерении было выше на 42,3% в сравнении со значением, полученным при промежуточном измерении в середине срока госпитализации (Рисунок 5).

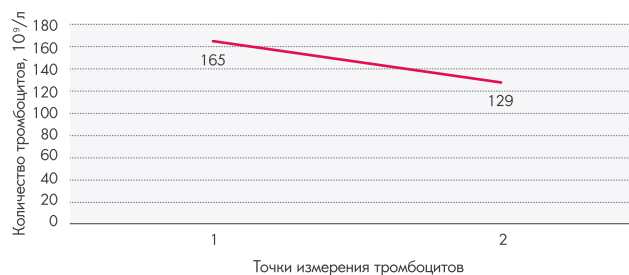
Анализ динамики абсолютного количества лимфоцитов продемонстрировал однозначную тенденцию к выраженному повышению по сравнению с измерением в первый день госпитализации. Показатели не достигли уровня нормальных значений при последнем измерении (Рисунок 6).



**Рисунок 6.** Динамика медианных значений абсолютного количества лимфоцитов крови



**Рисунок 7.** Динамика медианных значений общего количества лейкоцитов крови



**Рисунок 8.** Динамика медианных значений количества тромбоцитов крови

Общее количество лейкоцитов демонстрировало устойчивый рост в течение госпитализации: увеличение при последнем измерении в сравнении со значениями, полученными при поступлении в стационар, составило 139,5% (Рисунок 7).

Количество тромбоцитов снижалось к последнему измерению перед смертью на 21,8% (Рисунок 8).

Анализ динамики количества эритроцитов обнаружил выраженное снижение медианы на момент последнего измерения – на 14,6% (Рисунок 9).

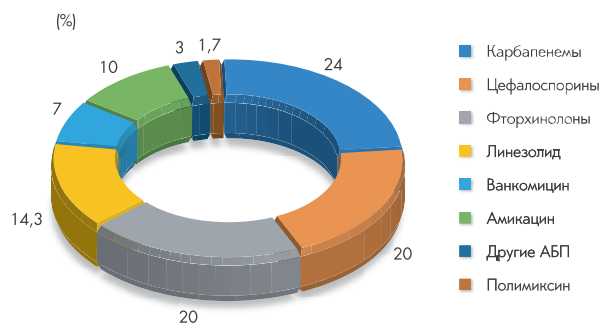
В Таблице 1 продемонстрированы данные медианы анализируемых лабораторных параметров в трех временных точках.

Для объективизации выраженности мультикоморбидного статуса был использован индекс коморбид-





**Рисунок 9.** Динамика медианных значений количества эритроцитов крови



**Рисунок 10.** Структура назначений групп АБП в исследуемой популяции пациентов

**Таблица 1.** Значения лабораторных параметров в исследуемой популяции пациентов

Ферритин, мкг/л	
№ измерения	Медиана
1	608,8
2	677,7
3	885,2
ЛДГ, ЕД/л	
1	333
2	505,5
3	565,5
Абсолютное количество лимфоцитов, $\times 10^9/л$	
1	0,28
2	0,66
3	0,75
СРБ, мг/л	
1	78
2	26
3	37
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	
1	7,6
2	11,1
3	18,2
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	
1	165
2	129
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	
1	4,39
2	3,75

ности Чарлсона, который вычислили с учетом возраста пациента путем суммирования баллов, присваиваемых определенной нозологии, при помощи таблицы калькулятора. Средний индекс Чарлсона среди умерших пациентов составил 7,4 балла.

Анализ фармакотерапии в исследуемой популяции включал анализ назначений антибактериальных препа-

ратов (АБП), противовирусных лекарственных средств и противовоспалительных препаратов. В связи с тем, что у всех пациентов в исследуемой популяции была выявлена вторичная бактериальная инфекция, все пациенты получали АБП (Рисунок 10). В 100% случаев применялась комбинированная антибактериальная терапия.

Наибольшее число назначений АБП приходилось на группу карбапенемов (24%,  $n = 75$ ): эртапенем – 53%, меропенем – 45%, дорипенем – 2%. Цефалоспорины назначались 20% пациентов ( $n = 62$ ), из них цефтриаксон – 36%, цефепим – 29%, цефтазидим – 18% и цефоперазон – 17%. Фторхинолоны получали 20% пациентов ( $n = 62$ ), из них левофлоксацин – 54%, моксифлоксацин – 46%. Назначение линезолида было отмечено в 14,3% случаев ( $n = 45$ ), ванкомицина – в 7% ( $n = 21$ ). В 10% случаев ( $n = 30$ ) пациенты получали другие АБП – метронидазол и фосфомицин, 3% пациентов ( $n = 6$ ) получали амикацин, 1,7% пациентов ( $n = 4$ ) – полимиксин.

Процент пациентов, получавших противовирусную терапию, составил 62% ( $n = 106$ ). Большинство пациентов поступали в стационар с прогрессирующим развитием заболевания (10–15 дней с первых симптомов коронавирусной инфекции), а также с выраженными бактериальными осложнениями. По этой причине противовирусная терапия назначалась не абсолютному количеству госпитализированных. Лидировали назначения фавипиравира (88%), значительно реже применялся римиловир (9,6%) и ремдесивир (7,2%).

Терапия «цитокинового шторма» включала назначения препаратов моноклональных антител (63,6%) и глюкокортикостероидов (36,4%). Комбинацию моноклональных антител с глюкокортикостероидами получали 43% пациентов ( $n = 74$ ).

## Обсуждение

Согласно результатам нашего исследования, профиль пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 и летальным исходом включал в себя средний возраст  $74,4 \pm 7,4$  лет, преобладание лиц мужского пола, высо-

кую распространенность ССЗ, заболеваний ЖКТ и эндокринной патологии. Все пациенты получали лечение в условиях ОРИТ, и у всех пациентов была диагностирована вторичная бактериальная инфекция. Анализируя лабораторные показатели, наше исследование подтвердило роль уровня ферритина, ЛДГ, СРБ и количества лимфоцитов как наиболее достоверных предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19.

Частота летальных исходов при COVID-19 менялась в зависимости от доминирующего штамма вируса SARS-CoV-2. С декабря 2019 г. по февраль 2020 г. уровень смертности пациентов с COVID-19 составлял 5% (95% ДИ: 0,01 – 0,11) [12]. В июле 2020 г. общий уровень смертности составлял уже 12,1% и сильно различался между странами: самый низкий уровень был в Китае (3,1%), а самый высокий – в Великобритании (20,8%) и США (20,99%) [13].

На протяжении всего периода пандемии коморбидность выступала значимым фактором риска. Среди сопутствующих заболеваний в когортах пациентов, умерших от COVID-19, лидировали ССЗ, СД и заболевания лёгких. По данным США, АГ (49,7%) являлась лидирующим сопутствующим заболеванием, также высокая распространенность была характерна для хронических заболеваний лёгких (34,6%) и СД (28,3%) [14]. Исследования, проведенные в Китае, подтверждают высокую частоту ССЗ в когорте пациентов с тяжелым течением COVID-19 (АГ – 30%, ИБС – 8%), а также СД (19%) [15]. Данные, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о чрезвычайно высокой распространенности среди пациентов, умерших вследствие COVID-19, ССЗ (94,2%), заболеваний ЖКТ (81,2%) и эндокринной патологии (СД 2 типа и гипотиреоз – 72,0%).

Анализ данных пациентов, скончавшихся от COVID-19 в крупной университетской больнице ЛА-Пас в Мадриде, определил нарушения со стороны центральной нервной системы, острую почечную недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром в качестве наиболее частых осложнений у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией [16]. Большинство опубликованных отчетов из Китая демонстрируют доминирование вторичных бактериальных инфекций среди пациентов с COVID-19, что подтверждает полученные нами данные. Для объективизации выраженности коморбидного статуса в нашем исследовании был рассчитан индекс коморбидности Чарлсона. Наша когорта умерших пациентов характеризуется довольно высоким средним значением индекса коморбидности –  $7,4 \pm 2,5$  балла. В одноцентровом ретроспективном исследовании (151 пациент с подтвержденным ПЦР-тестированием COVID-19) индекс коморбидности Чарлсона также характеризовался очень высоким значением – 7,6 баллов среди умерших пациентов, по сравнению с 4,5 балла среди выживших [17]. При ретроспективном анализе когорты пациентов с COVID-19 ( $n = 1305$ ) в штате Мичиган (США) худший прогноз отмечался по мере увеличения количества коморбидных состояний. Так, при индексе Чарлсона  $> 3$  баллов смер-

тность увеличивалась в 2,71 раза, а при наличии ИБС и ХОБЛ – в 2,86 и 2,23 раза соответственно [18].

Полученные в нашем исследовании данные о длительности госпитализации коррелируют с данными, полученными в Индии (госпитали Дели), где большинство пациентов находилось в течение 9–11 дней [19].

Исследование, проведенное в Испании с 25 февраля по 19 апреля 2020 г., обнаружило, что 3,4% пациентов проходили лечение в ОРИТ, большинство были мужчинами, средний возраст составил 64 года [16]. По данным ретроспективного исследования, проведенного в Индии, 32% пациентов были госпитализированы в ОРИТ, средний возраст составил 51 год. Важно отметить, что почти половина пациентов (45%), скончавшихся от COVID-19, были госпитализированы в ОРИТ, в то время как больничная летальность вне ОРИТ оставалась на более низком уровне – 26% ( $p = 0,0001$ ) [20]. По данным нашего исследования, все госпитализированные и впоследствии скончавшиеся пациенты находились в ОРИТ.

Значительный вклад в неблагоприятные исходы у пациентов с COVID-19 вносят реакции неконтролируемого воспаления. Определение лабораторных маркеров тяжелого течения новой коронавирусной инфекции важно для выявления заболевших с негативным прогнозом. Лабораторные показатели пациентов, умерших от COVID-19, соответствуют нарушенному иммуновоспалительному профилю, характеризующемуся лимфопенией, повышенным уровнем ферритина и СРБ. Так, по сообщению одной из крупнейших больниц Мадрида, исходные уровни ферритина, ЛДГ и СРБ были выше среди пациентов с летальным исходом. В когорте пациентов, умерших в ОРИТ, количество лимфоцитов и уровень СРБ при поступлении в стационар также были выше по сравнению с выжившими пациентами, что подтверждают лабораторные показатели в нашем исследовании [21].

Рандомизированное контролируемое открытое исследование с участием госпитализированных взрослых пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, проведенное в Китае в 2021 г., подтверждает, что количество лимфоцитов  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  (ОШ = 2,283; 95% ДИ: 1,779 – 3,267) и уровень интерлейкина-6  $> 10$  пг/мл (ОШ = 3,029; 95% ДИ: 1,567 – 7,116) были независимыми факторами высокого риска летального исхода [15]. Другое ретроспективное исследование (Испания) показало, что более низкое количество лимфоцитов и высокий уровень СРБ были связаны с высокой вероятностью летального исхода [16].

Факторы риска развития тяжелой инфекции COVID-19 изменялись в зависимости от года течения заболевания и доминирующего штамма. Так, в 2020 г. пожилой возраст ( $\geq 65$  лет), мужской пол, АГ, ССЗ, СД, ХОБЛ и злокачественные новообразования были связаны с повышенным риском смерти вследствие COVID-19 [22]. Независимые факторы, связанные с госпитальной летальностью в 2021 г., включали пожилой возраст, мужской пол, иммуносупрессию, почечную не-

достаточность, хронические заболевания лёгких, ССЗ, неврологические расстройства, СД [23]. Факторы риска тяжелых случаев «дельта» варианта SARS-CoV-2 включали пожилой возраст, повышенный уровень общего билирубина, СД, ССЗ, более низкое количество лимфоцитов, увеличенное количество лейкоцитов, сниженное количество тромбоцитов, уровень глюкозы в крови, ЛДГ и D-димера, а также факт наличия двусторонней пневмонии [24]. В 2022 г. пожилой возраст, мужской пол, этническая принадлежность и ранее существовавшие сопутствующие заболевания по-прежнему оставались факторами риска тяжелого течения COVID-19 [25]. Лабораторные показатели и осложнения, развивающиеся во время госпитализации, служат прогностическими факторами тяжести течения и летальности COVID-19.

## Литература

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int>. Accessed July 29, 2023.
2. Woolf S.H., Chapman D.A., Lee J.H. COVID-19 as the leading cause of death in the United States. *JAMA*. 2021;12(2):123-124. DOI: 10.1001/jama.2020.24865
3. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet*. 2022;399(10334):1513-1536. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02796-3
4. Sobczak M., Pawliczak R. COVID-19 mortality rate determinants in selected Eastern European countries. *BMC Public Health*. 2022;22(1):2088. DOI: 10.1186/s12889-022-14567-x
5. Alimohamadi Y., Tola H.H., Abbasi-Ghahramanloo A., Janani M., Sepandi M. Case fatality rate of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg*. 2021;62(2):E311-E320. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.2.1627
6. Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):855. DOI: 10.1186/s12879-021-06536-3
7. Sherbak S.G., Kamilova T.A., Golota A.S., Vologzhanin D.A. Risk factors of the severe course and fatal outcome in COVID-19. *Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation*. 2022;4(1):14-36. Russian. (Щербак С.Г., Камиллова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2022;4(1):14-36.) DOI: 10.36425/rehab104997
8. Rehman S., Rehman N., Mumtaz A., Jiang J. Association of mortality-related risk factors in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(11):1468. DOI: 10.3390/healthcare9111468
9. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
10. Malik P., Patel U., Mehta D., Patel N., Kelkar R., Akmah M., et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2021;26(3):107-108. DOI: 10.1136/bmjebm-2020-111536
11. Henry B.M., Aggarwal G., Wong J., Benoit S., Vikse J., Plebani M., et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: a pooled analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;38(9):1722-1726. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.073
12. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., Wang Z.P., Liang Y., Huang T.B., et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-583. DOI: 10.1002/jmv.25757
13. Bonanad C., García-Blas S., Tarazona-Santabalbina F., Sanchis J., Bertomeu-González V., Fácila L., et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(7):915-918. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.05.045
14. Garg S., Kim L., Whitaker M., O'Halloran A., Cummings C., Holstein R., et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed Coronavirus Disease 2019 – COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-464. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3
15. Yang Y., Zhu X.F., Huang J., Chen C., Zheng Y., He W., et al. Nomogram for prediction of fatal outcome in patients with severe COVID-19: a multicenter study. *Mil Med Res*. 2021;8(1):21. DOI: 10.1186/s40779-021-00315-6
16. Borobia A.M., Carcas A.J., Arnalich F., Álvarez-Sala R., Monserrat-Villatoro J., Quintana M., et al. A Cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in



- Europe. *J Clin Med.* 2020;9(6):1733. DOI: 10.3390/jcm9061733
17. Svarovskaya A.V., Shabelsky A.O., Levshin A.V. Charlson comorbidity index in predicting deaths in COVID-19 patients. *Russian journal of cardiology.* 2022;27(3):4711. Russian. (Сваровская А.В., Шабельский А.О., Левшин А.В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(3):4711.) DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4711
18. Imam Z., Odish F., Gill I., O'Connor D., Armstrong J., Vanood A., et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med.* 2020;288(4):469-476. DOI: 10.1111/joim.13119
19. Sherwal B.L., Makkar N., Jain A., Dogra V., Prasad S., Jain R., et al. Epidemiological trend and clinical profile of COVID-19 patients: experience from a designated COVID-19 center in Delhi. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(5):2106-2113. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1981\_21
20. Khurana S., Singh P., Sharad N., Kiro V.V., Rastogi N., Lathwal A., et al. Profile of co-infections & secondary infections in COVID-19 patients at a dedicated COVID-19 facility of a tertiary care Indian hospital: implication on antimicrobial resistance. *Indian J Med Microbiol.* 2021;39(2):147-153. DOI: 10.1016/j.ijmb.2020.10.014
21. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
22. Parohan M., Yaghoubi S., Seraji A., Javanbakht M.H., Sarraf P., Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* 2020;23(5):1416-1424. DOI: 10.1080/13685538.2020.1774748
23. Kim L., Garg S., O'Halloran A., Whitaker M., Pham H., Anderson E.J., et al. Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):e206-e214. DOI: 10.1093/cid/ciaa1012
24. Hu K., Lin L., Liang Y., Shao X., Hu Z., Luo H., Lei M. COVID-19: risk factors for severe cases of the Delta variant. *Aging (Albany NY).* 2021;13(20):23459-23470. DOI: 10.18632/aging.203655
25. Zhang J.J., Dong X., Liu G.H., Gao Y.D. Risk and protective factors for COVID-19 morbidity, severity, and mortality. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(1):90-107. DOI: 10.1007/s12016-022-08921-5