

Федеральное бюджетное учреждение науки  
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека

*На правах рукописи*

Лизинфельд Ирина Александровна

**Клинико-эпидемиологическая характеристика больных коронавирусной  
инфекцией (COVID-19) с коморбидной патологией,  
предикторы неблагоприятного течения и исхода**

3.1.22 Инфекционные болезни

**Диссертация**  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Пшеничная Н.Ю.

Москва-2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |     |
|---|-----|
| ВВЕДЕНИЕ .....  | 3   |
| ГЛАВА I.....  | 11  |
| ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 11  |
| 1.1. Особенности заболеваемости COVID-19 в разных странах в 2020 году, ее связь с климато-географическими и демографическими характеристиками государств..... | 11  |
| 1.2. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных COVID - 19.....  | 18  |
| 1.3. Факторы, влияющие на риск неблагоприятного течения и прогноза COVID-19. Прогностические модели COVID-19.....   | 26  |
| РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....   | 37  |
| ГЛАВА II. ....  | 37  |
| МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....   | 37  |
| ГЛАВА III .....   | 47  |
| КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ.....   | 47  |
| ГЛАВА IV.....   | 60  |
| ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ И ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ .....  | 60  |
| ГЛАВА V .....   | 77  |
| КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ЭТАПЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ .....               | 77  |
| ГЛАВА VI.....   | 88  |
| ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ.....                                     | 88  |
| ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....  | 101 |
| ВЫВОДЫ.....   | 117 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....  | 120 |
| ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....   | 121 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....  | 122 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 125 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Изменения климата и окружающей среды в целом, увеличение плотности населения и его активная миграция, глобализация, а также другие факторы способствуют возникновению и широкому распространению инфекционных заболеваний по всему миру. Изучение особенностей течения острых респираторных инфекций верхних и нижних дыхательных путей в начале развития пандемии COVID-19 на территории Российской Федерации (РФ) необходимо для лучшего понимания закономерностей распространения пандемий, вызванных респираторными вирусами [10].

Пандемия COVID-19 привела к глобальному кризису в области здравоохранения, создав его колоссальную перегрузку в подавляющем большинстве стран мира [55, 169]. Несмотря на общемировые закономерности пандемии, в РФ клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с COVID-19 имеет особенности, связанные с уровнем развития экономики, структурой здравоохранения, национальными особенностями быта (укладом жизни), объемом и сроками проводимых противоэпидемических мероприятий, межрегиональной миграцией и целым рядом других факторов. Понимание клинико-эпидемиологических особенностей COVID-19 на популяционном уровне необходимо при планировании противоэпидемических мероприятий и оказании медицинской помощи в случае появления новых внешних угроз [10, 55].

COVID-19 характеризуется высокой смертностью у пациентов с коморбидной патологией, особенно у людей старше 65 лет. Перед врачами стоит задача в короткие сроки оценить комплекс анамнестических данных и клинических симптомов, чтобы принять решение о необходимости госпитализации пациента с COVID-19. При этом предикторы, указывающие на неблагоприятное течение COVID-19, изучены недостаточно. Также

недостаточно изучены факторы, способствующие ухудшению состояния пациента и приводящие к неблагоприятному исходу [164, 239].

### **Степень разработанности темы исследования**

Одной из проблем на сегодняшний день по-прежнему остается определение предикторов неблагоприятного течения и исхода COVID-19, основанное на клинических характеристиках, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. Их использование необходимо для персонализированного ведения пациентов с COVID-19, а также принятия решения о выборе тактики лечения, что было особенно проблематично в условиях ограниченных ресурсов в начальный период пандемии [166].

Прогностические модели для определения вероятности неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у пациентов разрабатываются во всем мире с января 2020 г. [101, 108, 229, 231, 235]. Однако точность и прогностическая ценность этих моделей пока еще недостаточно высока [224]. Разработка моделей, определяющих неблагоприятное течение болезни, а также прогнозирующих риск неблагоприятного исхода, может помочь медицинским работникам при сортировке пациентов, а также определении оптимальной тактики ведения больных на амбулаторном или стационарном этапах оказания медицинской помощи.

### **Цель исследования**

Оптимизация прогнозирования риска неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у больных с коморбидной патологией на основе анализа клинико-эпидемиологических, лабораторных и инструментальных особенностей болезни.

### **Задачи исследования**

1. Установить клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у больных на популяционном уровне и влияние коморбидной патологии на течение инфекции.
2. Определить предикторы неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов, имеющих коморбидную патологию, на популяционном уровне и разработать прогностическую модель.
3. Установить клинические, лабораторные и инструментальные особенности течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с коморбидной патологией с благоприятным и неблагоприятным исходом.
4. Определить предикторы неблагоприятного исхода COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией на основе клинических, лабораторных и инструментальных данных и разработать прогностическую модель.

### **Научная новизна исследования**

- 1) Впервые на популяционном уровне в период первого эпидемического подъема COVID-19 установлены неизвестные ранее клинико-эпидемиологические особенности COVID-19 у пациентов разных возрастов. Показана взаимосвязь возраста пациентов, формы тяжести болезни и коморбидной патологии.
- 2) Впервые на уровне популяции дана характеристика коморбидной патологии при COVID-19: показано превалирование болезней органов дыхания при легкой форме, заболеваний сердечно-сосудистой системы – при среднетяжелой и тяжелой форме, а также более высокий удельный вес эндокринных заболеваний и злокачественных новообразований при тяжелой форме инфекции.
- 3) Впервые на популяционном уровне определена значимость отдельных клинических симптомов и коморбидных заболеваний в прогнозе неблагоприятного течения больных COVID-19.

4) Комплексный подход к оценке основных клинических, лабораторных и инструментальных данных позволил выявить значимые коморбидные заболевания, увеличивающие вероятность неблагоприятного исхода у больных COVID-19.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Разработанная в ходе исследования научно обоснованная и апробированная в реальной клинической практике прогностическая модель вероятности неблагоприятного течения (госпитализации) больных COVID-19 с коморбидной патологией, включающая антропометрические параметры, анамнестические и клинические данные, позволяет на основе установленных предикторов с использованием предложенного онлайн калькулятора рассчитать риск неблагоприятного течения.

В результате комплексного анализа клинических, лабораторных и инструментальных данных разработана и апробирована в реальной клинической практике модель прогноза неблагоприятного исхода у больных COVID-19, имеющих коморбидную патологию. Предложен онлайн калькулятор для определения вероятности неблагоприятного исхода.

Разработана новая концепция системного подхода к оценке значимости различной коморбидной патологии в прогнозировании вероятности неблагоприятного течения и исхода у больных COVID-19.

### **Методология и методы исследования**

Методология исследования основывалась на поставленной цели исследования. Для решения задач использовались: база мониторинга Роспотребнадзора по форме №970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию» (форма №970), медицинские карты больных с COVID-19 находящихся на стационарном лечении (жалобы, данные анамнеза и объективного обследования, результаты лабораторных и инструментальных обследований).

Данные были обработаны с использованием методов статистического анализа, включающего, в том числе, разработку прогностических моделей, и изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы и даны практические рекомендации, определены перспективы дальнейшей разработки темы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Коморбидные заболевания негативно влияют на тяжесть течения COVID-19. Характер коморбидности у пациентов зависит от их возраста. В целом в популяции преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы. В возрасте 18-44 лет чаще регистрировались заболевания органов дыхания.

2. Вероятность госпитализации увеличивается у больных COVID-19 с коморбидной патологией (эндокринными заболеваниями, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, злокачественными новообразованиями). Значимыми предикторами, также повышающими риск неблагоприятного течения, являются мужской пол, лихорадка, тахипноэ, увеличивающийся возраст пациента, начиная с 45 лет, обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни. Разработанная на основе логистической регрессии математическая модель неблагоприятного течения COVID-19 позволяет определить вероятность неблагоприятного течения COVID-19 на основе данных анамнеза, клиники и коморбидного фона конкретного пациента.

3. Определяющая роль в повышении риска неблагоприятного исхода отводится наличию коморбидной патологии (хронической болезни почек, хронических болезней нижних отделов дыхательных путей, ожирения II степени и выше, злокачественных новообразований, артериальной гипертензии, ОНМК в анамнезе, гипотиреоза, сахарного диабета I и II типа).

4. Предикторами, позволяющими оценить вероятность неблагоприятного исхода у пациентов с коморбидной патологией на момент госпитализации, являются возраст пациента, ЧСС, ЧДД, SpO<sub>2</sub>, абсолютное

число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, относительное количество лимфоцитов (%), показатели ферритина, СРБ, Д-димера, степень поражения легких по данным КТ и день болезни на момент госпитализации. Разработанная на основе дискриминантного анализа модель прогноза позволяет персонафицировано определить вероятность неблагоприятного исхода на основе объективных данных, лабораторных и инструментальных показателей.

### **Личное участие автора**

Автором по теме диссертационной работы самостоятельно выполнен поиск и анализ имеющихся литературных источников за последние 3 года. Составлен дизайн исследования. Выборка исследуемых параметров рассчитана согласно применяемым методам статистической обработки и поставленной цели исследования. Выполнен набор материала, отобраны данные, соответствующие критериям включения и исключения, разработаны и заполнены базы данных. Произведен статистический анализ результатов исследования, выполнена его интерпретация, изложены выводы, и даны практические рекомендации.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертационной работы внедрены:

- в лечебную работу отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая инфекционная больница»;
- в лечебную работу инфекционных отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Инфекционная больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края;
- в лечебную работу инфекционных отделений государственного бюджетного учреждения Ростовской области "Специализированная клиническая инфекционная больница "Донской инфекционный центр";



- в учебный процесс образовательного центра ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Оформлена заявка на патент «Способ прогнозирования риска госпитализации у пациентов с COVID-19» (регистрационный номер № 2022117132 от 24.06.2022).

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Репрезентативный объем исследуемой выборки позволил получить достоверные результаты исследования. Использованы адекватные и информативные методы обработки данных, а также статистические методы обработки полученных результатов. Программа IBM SPSS Statistics 26 применялась при статистической обработке исследуемого материала.

Материалы диссертации представлены на: ESCMID Conference on Coronavirus Disease ECCVID 23-25 September 2020; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность – 2020» (Москва, 6–8 октября 2020 года); Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (Санкт-Петербург, 09–10 декабря 2020 года); ERS International Congress 2021, Онлайн-конгрессе с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика» (Москва, 28–29 апреля 2021 года); XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 24–26 мая 2021 года); the 31st European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID) (online 9 – 12 July 2021); the 13th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance Virtual Congress (September 9–10, 2021 [ISAAR 2021]); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности,

перспективы» (Москва, 07–08 октября 2021 года); the Eighth International Meeting on Emerging Diseases and Surveillance (Virtual Meeting, IMED 2021: November 4-6, 2021).

Диссертационная работа апробирована на заседании апробационной комиссии ФБУН «Центральный научно - исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (протокол №50 от 20 октября 2022 года).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 3.1.22 – «Инфекционные болезни» как области клинической медицины, изучающей этиологию, особенности клинических проявлений, подходы к диагностике и лечению, прогнозированию исходов инфекционных болезней у человека, в частности, коронавирусной инфекции (COVID-19).

### **Публикации**

Опубликовано по материалам диссертации 22 научные работы, из них – 6 в журналах, рекомендованных ВАК для публикаций научных результатов диссертаций, 11 – в зарубежных научных изданиях, оформлена заявка на изобретение (№ 2022117132 от 24.06.2022).

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 5-и глав собственных исследований, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 239 источников, из них 43 - отечественных и 196 - зарубежных. Работа иллюстрирована 6-ю клиническими случаями, 21-м рисунком и 16-ю таблицами.

## ГЛАВА I

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1. Особенности заболеваемости COVID-19 в разных странах в 2020 году, ее связь с климато-географическими и демографическими характеристиками государств**

SARS-COV-2, идентифицированный в Китайской Народной Республике (КНР) в конце декабря 2019 г. в г. Ухань, быстро распространился по стране, а затем проник и в другие государства, приведя к пандемии COVID-19, которая была объявлена ВОЗ через 2,5 месяца - 11 марта 2020 года. [219].

Эпидемический процесс COVID-19 на протяжении всей пандемии имел свои особенности и характеристики в разных странах. Например, в Российской Федерации (РФ) в первую волну проникновение коронавирусной инфекции произошло из крупных мегаполисов, когда люди, инфицированные SARS-CoV2, возвращались из отпусков или рабочих поездок из стран, где уже началась местная трансмиссия вируса. В то время, как в России эпидемия только начиналась, в Западной Европе она достигла высокой интенсивности [4, 20]. Среди наиболее пострадавших стран в первую волну пандемии оказались Италия, Испания и Франция [37, 72].

В большинстве европейских стран, включая Швейцарию, где расположена штаб-квартира ВОЗ, а также в США, статистические данные о случаях заболевания COVID-19 в начале пандемии недооценивались в общем бремени острых респираторных инфекций (ОРИ), поскольку диагностировалась и регистрировалась лишь небольшая их часть [40]. В первую волну это было связано с большим количеством бессимптомных случаев COVID-19 или легким течением болезни, низким охватом тестированием и низкой обращаемостью населения в медицинские учреждения. Пациенты, у которых заболевание протекало без дыхательной недостаточности, не считали необходимым обращаться за медицинской помощью. В начале пандемии обследованию на SARS-CoV2 подлежали только те пациенты, которые обращались в стационар при наличии явных

клинических симптомов заболевания либо контактировали с больными, у которых COVID-19 был подтвержден или подозревался. Первые тест-системы имели недостатки, нередко отмечался их дефицит. Часто встречались ложноотрицательные результаты исследования методом ПЦР мазков со слизистой из носо- и ротоглотки в связи с обращением пациентов за медицинской помощью на 2-й неделе болезни, так как обычно именно в этот период во время первого эпидемического подъема инфекции развивалось ухудшение состояния [36, 188, 207]. Так, например, в США в связи с поздней обращаемостью за медицинской помощью, несовершенством тест-систем и низким охватом тестированием количество зарегистрированных случаев COVID-19 было приблизительно в 10 раз меньше их истинного числа [188, 207].

Учитывая значительные медицинские и экономические последствия пандемии, крайне важно понять основные факторы, влияющие на заболеваемость новой инфекции, особенно на раннем этапе развития, когда случаев локальной трансмиссии мало. Это необходимо для совершенствования мер противодействия распространению любых респираторных вирусов с пандемическим потенциалом. Часто мегаполисы и крупные города становятся эпицентрами распространения инфекционных заболеваний. И такие факторы, как плотность, численность населения, географическое расположение населенного пункта, среднегодовая температура воздуха могут влиять на заболеваемость различными инфекциями, включая COVID-19 [81, 185]. В частности, Saez M. с соавт. (2020), высказали мнение, что есть существенные различия в показателях заболеваемости между географическими регионами, включая демографические и социально-экономические факторы [191].

Поскольку SARS-COV-2 передается воздушно-капельным путем, распространено мнение о том, что COVID-19 быстро распространяется в густонаселенных городах, тогда как в городах с низкой плотностью населения вероятность заражения низкая. Однако специалисты из Школы общественного

здравоохранения Блумберга имени Джона Хопкинса в своем исследовании утверждают, что уровень заболеваемости COVID-19 не связан с плотностью населения. Это противоречило первоначальным ожиданиям исследователей. Одна из возможных причин незначительной взаимосвязи этих показателей состоит в том, что плотность населения увеличивает контакт между людьми и способствует передаче заболеваний. Но во время локдауна были введены такие ограничительные мероприятия, которые резко снизили контакты, тем самым не допустив распространение инфекции. Причем эти ограничительные мероприятия более жестко соблюдались как раз в мегаполисах и крупных городах, а не в малых и средних городах и сельской местности [114].

Авторы исследования, проведенного в Лондонской школе экономики и Институте экономики труда в США (2020), пришли к выводу, что время начала подъема заболеваемости респираторной инфекции в конкретном населенном пункте зависит от плотности населения. При этом в регионах с более высокой плотностью населения вспышка должна начинаться раньше. Но, как оказалось на практике, заболеваемость COVID-19 не связана с плотностью городского населения - при поправке на время начала подъема заболеваемости [65].

Результаты анализа David W. S. Wong и Yun L (2020) разнятся с вышеуказанными исследованиями и имеют важное значение для изучения вопроса о влиянии плотности населения на распространение SARS-CoV2. Исследователи выявили сильную положительную связь между плотностью населения и количеством случаев заболевания COVID-19 [218]. Martins-Filho P. R. (2021) также обнаружил положительную корреляцию между плотностью населения и заболеваемостью ( $r_s = 0,326$ , 95% ДИ 0,106–0,514,  $p = 0,005$ ) [156]. Результаты Pardi A., Chieffi S., Iavarone A., Pardi C. (2020) показали значительную положительную линейную корреляцию между плотностью населения и заболеваемостью ( $r_s = 0,67$ ,  $p = 0,001$ ) [119].

Следовательно, вполне вероятно, что плотность населения может быть фактором, влияющим на заболевание ОРИ, в том числе COVID-19. Борьба с

будущими эпидемиями, вызванными воздушно-капельными инфекционными заболеваниями, подобными COVID-19, должна быть сосредоточена на районах с высокой плотностью населения. Однако недостаточно просто учитывать уровень плотности населения и численность населения городов [65]. Данные о влиянии плотности населения на распространение COVID-19 в РФ во время первого подъема заболеваемости отсутствуют. Между тем такая информация могла бы оптимизировать противодействие респираторным инфекциям с пандемическим потенциалом в будущем.

Предполагается, что в городах с высокой плотностью населения будет большое количество случаев заболевания, и случаи заболевания из них могут распространяться на соседние населенные пункты. Но распространение болезней не ограничено мегаполисами и крупными городами. Некоторые населенные пункты имеют небольшую площадь, но высокую плотность населения. С другой стороны, в городах с низкой плотностью населения, может наблюдаться высокий уровень заболеваемости. Это связано с тем, что эти города посещают приезжие и туристы, которые могут быть больными или бессимптомными носителями вируса, а значит, распространять его среди местного населения [65, 119, 156, 218,].

На уровень заболеваемости и тяжесть течения COVID-19 в регионе или населенном пункте, помимо плотности населения, могут влиять другие естественные или искусственные факторы, которые, в свою очередь, также взаимосвязаны с плотностью населения определенного города. В частности, на заболеваемость COVID-19 влияет географическое расположение города или населенного пункта, наличие производств, национальный уклад жизни, уровень экономического развития и другие факторы. Это может исказить влияние плотности населения на распространение болезни [65, 191, 218].

Также в каждом городе нюансы стратегии тестирования на SARS-CoV2, возможность оперативно и в полном объеме проводить его, период времени с момента установления диагноза до ввода информации в базу данных и качество ввода данных могут быть различными [36, 188, 207].

По мнению ряда авторов, метеорологические факторы - такие, как температура воздуха и влажность - могут влиять на передачу инфекции и рост новых случаев COVID-19. [81, 185]

Wang J. и соавторы (2020), пришли к заключению, что распространение коронавируса чаще происходит в регионах с низкими среднегодовыми температурами - примерно от 3–17°C. Общее число случаев заболевания в странах со средней температурой выше 18 ° C составляет <6% [216]. Araujo M. B., Naimi B. (2020) показали, что 95% случаев заражения COVID-19 во всем мире происходили при температуре от 2–10 ° C и в сухом климате [52]. Tosepu R. и соавторы (2020) обнаружили отрицательную связь между температурой и передачей COVID-19 [211]. Данные 23-дневного исследования, проведенного в провинции Хубэй, также продемонстрировали отрицательную связь между температурой атмосферного воздуха и случаями заболевания COVID-19. Было выявлено увеличение числа случаев COVID-19 на 36–57% при повышении средней температуры на 1 °C. При средней температуре в диапазоне 5,04–8,2 °C число случаев COVID-19 снизилось на 11–22 % [183]. Но есть и противоречивые результаты исследования, проведенного в 122 городах Китая, которое показало положительную связь между температурой атмосферного воздуха и числом случаев заболевания COVID-19 [225]. Заметное различие между результатами этих исследований может быть связано со временем их проведения. Исследование, проведенное в провинции Хубей, было в холодное время года в начале эпидемии, когда отсутствовала достаточная информация о SARS-CoV-2 и общее количество заболевших не достигало 3000. Другое исследование, проведенное в Бразилии, показывает, что при температуре ниже 25,8 ° C каждый 1 ° C может уменьшить количество случаев заболевания на 4,89% [181].

В таблице 1.1.1 представлены исследования, демонстрирующие связь среднегодовой температуры с количеством случаев заболевания COVID-19 в различных странах мира. Наличие смешанных и противоречивых данных

среди представленных ниже исследований требует дальнейшего изучения [56]  
(таб. 1.1.1)

Таблица 1.1.1 - Связь COVID-19 с погодными условиями

| Исследование  | Страна                        | Выводы   |
|---|-------------------------------|--|
| Azuma K. et al. (2020) [54]                             | Япония                        | Рост заболеваемости COVID-19 в значительной степени связан с повышением дневной температуры и/или количеством солнечных часов.                                   |
| To T. et al. (2021) [213]                               | Канада                        | Корреляции между температурой воздуха и заболеваемостью COVID-19 нет.  |
| Ahmadi M. et al. (2020) [45]                            | Иран                          | Корреляции между температурой воздуха и заболеваемостью COVID-19 нет.  |
| Briz-Redón Á., Serrano-Aroca Á. (2020) [61]             | Испания                       | Корреляции между температурой воздуха и заболеваемостью COVID-19 нет.  |
| Byass P. (2020) [63]                                    | Китай                         | Скорректированные коэффициенты заболеваемости показали, что более яркие, теплые и сухие погодные условия связаны с более низким уровнем заболеваемости COVID-19. |
| Iqbal N. et al. (2020) [122]                            | Китай                         | Повышение температуры существенно не сдерживает и не замедляет новые случаи заражения COVID-19.  |
| Prata D. N., Rodrigues W., Bermejo P. H. (2020) [181]   | Бразилия                      | Повышение температуры на 1 °C было связано с уменьшением на -4,895% ( $t = -2,29$ , $p = 0,0226$ ) количества ежедневных подтвержденных случаев COVID-19.        |
| Demongeot J., Flet-Berliac Y., Seligmann H. (2020) [90] | Обзор 21 французского региона | Высокие температуры снижают начальные показатели заражения, но влияние сезонных температур на более поздних стадиях эпидемии не доказано.                        |
| Sobral M. F. F. et al. (2020) [201]                     | Глобальный                    | Повышение суточной температуры на 1° снижало число заболевших на 6,4 случая в сутки.   |
| Tosepu R. et al. (2020) [211]                           | Индонезия                     | Температура значительно коррелирует с заболеваемостью COVID-19.  |
| Bashir M. F. et al. (2020) [57]                         | Нью-Йорк                      | Минусовая температура в значительной степени связана с заболеваемостью COVID-19.   |
| Wu Y. et al. (2020) [222]                               | Обзор по 166 странам          | Повышение температуры на 1 °C привело к снижению ежедневного количества новых случаев на 3,08% (95% ДИ: 1,53%, 4,63%)  |



После анализа взаимосвязи между среднегодовой температурой и заболеваемостью инфекцией COVID-19 исследователи выдвигают свои теории. Некоторые ученые предполагают, что интенсивность эпидемического процесса может постепенно снизиться и пандемия закончится в результате повышения температуры в летние месяцы. В то время, как другие предполагают, что это заболевание может стать сезонным в осенне-зимние месяцы [56, 116, 152, 194], крайне важно и далее усиливать профилактические меры против потенциальной передачи инфекции. Поэтому строгое соблюдение режима самоизоляции, мытье рук и личная гигиена необходимы для регистрации более низкой заболеваемости COVID-19 [194].

Среднегодовая температура в различных климатических зонах по-разному влияет на поведение людей, проживающих в них. Например, в странах с умеренным климатом повышенная температура может привести к увеличению пеших прогулок из-за теплой погоды. Это приводит к увеличению контактов между людьми, а также увеличению концентрации вируса в атмосфере. А вот в довольно жарких тропических зонах повышение температуры воздуха ведет к обратному результату: люди укрываются от солнца и прячутся от жары в помещениях. В итоге снижаются контакты между большим количеством потенциально инфицированных. Аналогичная ситуация складывается в дождливые дни [194].

Исходя из вышеприведенных исследований, проведенных в различных городах земного шара, вероятно следует, что тяжесть течения COVID-19 может зависеть от географического расположения той или иной страны, плотности населения, национального уклада жизни, социально-экономического состояния государства и, соответственно, структуры и уровня медицины. Имеется необходимость оценки течения и клинических проявлений COVID-19, в том числе и с коморбидной патологией, на уровне популяции в целом. При этом следует отметить то, что полностью экстраполировать полученные результаты на данные из других стран невозможно в связи с целым рядом вышеуказанных характеристик различных

государств. Это также обуславливает необходимость адаптации любых международных планов подготовки к новым пандемиям респираторных инфекций к национальным особенностям той или иной страны. Такой подход даст возможность в будущем оптимизировать противодействие распространению эмерджентных вирусов с пандемическим потенциалом.

## **1.2. Клинико-эпидемиологическая характеристика больных COVID - 19**

В настоящее время информация о клинико-эпидемиологической характеристике пациентов с COVID-19 с каждым днем обновляется, что нередко связано с появлением новых штаммов SARS-CoV2. Исследования в этом направлении продолжаются.

Систематический обзор 61 исследования показал, что бессимптомное течение COVID-19 встречается не менее чем у 30% пациентов с отличной от этой инфекции патологией. При этом более 70% людей без сопутствующих заболеваний в ходе скрининговых исследований дали положительный результат теста ПЦР без каких-либо клинических проявлений инфекции ни на момент исследования, ни на протяжении 14-ти последующих дней [172].

Chow Y. P. и соавторы (2021) также показали в Малайзии высокую частоту бессимптомных случаев COVID-19–62,6% [78]. Более того, столь же высокая доля бессимптомных случаев инфекций COVID-19 - более 50% - наблюдалась в Бахрейне - 50% [46], Южной Кореи - 62% [125], Великобритании - 86,1% [179], Южной Индии - 91% [133], РФ – свыше 84,5% [31, 32]. Высокая доля бессимптомных носителей оставалась серьезной проблемой для сдерживания распространения COVID-19, а также приводила к ошибочным диагнозам и скрытому распространению [141,161]. Основная проблема сдерживания распространения COVID-19 заключалась в том, что бессимптомные носители с тем же результатом могли передавать инфекцию, как и пациенты с клинически манифестированными формами заболевания. Поэтому во время вспышки, эпидемии или пандемии инфекционного

заболевания необходимо раннее выявление больных, а также отслеживание контактировавших с ними людей [2, 99].

В борьбе с пандемией новой коронавирусной инфекцией необходимо уделять внимание выявлению контактных лиц, сбору информации о предполагаемых контактах, наблюдению за ними и отслеживанию. Необходимо наблюдение за людьми из группы риска по тяжелому течению инфекции. Необходима организация лабораторных исследований, а также предоставление информации в центры по мониторингу за этим заболеванием. [2, 99, 141, 161].

С начала выявления первых больных COVID-19 в РФ была введена регистрация новых случаев, мониторинг больных и контактных с ними лиц, который проводился повсеместно и кумулировался на национальном уровне [33, 34].

Опыт многих стран указывает на взаимодействие между строгими ограничительными мероприятиями, которые снижают число контактных лиц и вторичных случаев инфекции при правильном выполнении профилактических мероприятий и соблюдении режима самоизоляции [36, 59]. В период пандемии как никогда важно тесное взаимодействие правительства, различных министерств и ведомств, общества, средств массовой информации и волонтерского движения для борьбы с распространением коронавирусной инфекции COVID-19.

В Китае резкому изменению хода эпидемии способствовали строгие ограничительные меры, введенные государством, экстренная всеобъемлющая диверсификация всех медицинских ресурсов и наращивание дополнительного медицинского потенциала, введение строго инфекционного контроля не только в лечебных учреждениях, но и на транспорте, во всех общественных местах, а также беспрецедентная социальная мобилизация населения [36]. Ученые КНР установили, что отслеживание контактных лиц и их изоляция сокращают время, в течение которого инфицированные COVID-19

представляют опасность для окружающих, тем самым снижая репродуктивное число вируса. Однако общий вклад отслеживания и изоляции контактных лиц в противодействие распространению вируса является неопределенным и сильно зависит от числа бессимптомных случаев. Притом, дети в подавляющем большинстве случаев переносят инфекцию в легкой или бессимптомной форме, следовательно их нужно принимать во внимание при анализе трансмиссии и контроля инфекции [59].

На примере КНР показано, что социальное дистанцирование, карантин, и изоляция больных сдерживают эпидемию. Эти меры удалось повторить в Гонконге и Сингапуре. Благодаря мерам социального дистанцирования и быстрым действиям руководства этих стран передача инфекции COVID-19 с самого начала пандемии хорошо сдерживалась [47,136]. В Италии и США меры по борьбе с новой коронавирусной инфекцией были введены с большим опозданием, что способствовало быстрому росту числа больных и, соответственно, контактных лиц, распространению инфекции в учреждениях закрытого типа [19, 192].

В России в период первого эпидемического подъема новой коронавирусной инфекции реализована стратегия «опережающего реагирования», по реализации противоэпидемических мер нераспространения инфекции. Для остановки проникновения новой коронавирусной инфекции в Россию, отслеживание эпидемиологической ситуации было начато 31 декабря 2019 г. С началом ухудшения эпидемиологической обстановки в мире точечно вводились ограничения на въезд - вплоть до его прекращения [34]. Эти меры снизили число больных, прибывших из-за рубежа. Меры по борьбе с передачей инфекции внутри страны вводились поэтапно, а также реализовывались по опережающему типу реагирования в зависимости от особенностей эпидемического процесса в регионах [9, 19, 20, 29, 30].

По степени тяжести COVID-19 варьирует от легкой формы до крайне тяжелого течения. Чаше встречается легкая форма новой коронавирусной инфекции [74, 118, 215, 223, 227]. В отчете CDC КНР за первые месяцы

пандемии сообщалось о приблизительно 44 500 подтвержденных случаях новой коронавирусной инфекции со следующим детальным описанием: легкое течение заболевания было зарегистрировано у 81% пациентов, тяжелое (с одышкой, гипоксией или поражением легких более 50% при визуализации в течение 24-48 часов) в 14% случаев, крайне тяжелое (с дыхательной недостаточностью, шоком или полиорганной дисфункцией) - в 5% случаев [223]. COVID-19 болеют люди в любом возрасте, но чаще всего - взрослые среднего и старшего возраста, а пожилые люди склонны к тяжелому течению заболевания. В нескольких исследованиях у госпитализированных пациентов с подтвержденным COVID-19 средний возраст колебался от 49 до 56 лет [74, 118, 215]. В отчете центра по контролю и профилактике заболеваний КНР, который включает около 44 500 подтвержденных случаев, 87% пациентов были в возрасте от 30 до 79 лет [223]. В РФ описаний тяжести заболевания на уровне популяции не проводилось. Кутыревым В.В. и соавторами (2020) было проведено популяционное исследование 545458 инфицированных COVID-19 по изучению пола и возраста больных [19].

Среди 1 761 503 случаев, зарегистрированных в CDC США в период с 22 января по 30 мая, медиана возраста составила 48 лет, а 67% случаев были диагностированы у лиц старше 45 лет [84]. Заболеваемость лиц в возрасте 20 лет и старше была выше, чем более молодых людей. Более низкая встречаемость инфекции у лиц в возрасте младше 19 лет может быть связана с бессимптомными или легкими формами заболевания в этой возрастной группе, которая не была официально зарегистрирована. Число случаев заболевания у лиц в возрасте 80 лет и старше было почти в два раза выше, чем у лиц в возрасте 70–79 лет. Самой низкой была заболеваемость среди детей в возрасте 9 лет и младше.

В Российской Федерации (г. Москва) медиана возраста пациентов с коронавирусной инфекцией составила  $46,41 \pm 20,58$  года. При этом, как и в вышеуказанных исследованиях, в первую очередь страдали пожилые пациенты [3]. Ряд исследований, проведенных в разных регионах России,

показал аналогичные данные [22, 25, 42]. Заболеваемость была одинаковой среди женщин и мужчин [3, 206]. Но большое количество тяжелых случаев и смертей в нескольких исследованиях по всему миру наблюдалось именно среди мужчин [75, 132, 171, 178, 180, 189].

Инкубационный период COVID-19 обычно длится на протяжении 14 дней после заражения, но в большинстве случаев клинические проявления развиваются через четыре-пять дней после инфицирования [73, 112, 144]. В исследовании у 1099 пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 средний инкубационный период составил четыре дня [112]. С использованием информации о 181 подтвержденном случае COVID-19 данное исследование показало развитие клинической картины у 2,5% инфицированных людей в течение 2,2 дней и у 97,5% - в течение 11,5 дней. Медиана инкубационного периода в этом исследовании составила 5,1 дня [137].

Определение инкубационного периода может быть неточным и нередко варьирует в зависимости от метода оценки воздействия и конкретных расчетов, используемых для оценки. Другое исследование, проведенное в начале эпидемии, оценивало инкубационный период с использованием данных 1084 пациентов, которые путешествовали или проживали в Ухане: у них была лабораторно подтверждена новая коронавирусная инфекция после отъезда из Уханя [184]. Это исследование показало более длительный средний инкубационный период, составляющий 7-8 дней, при этом у 5–10 % людей симптомы проявляются через 14 дней и более после контакта.

Среди пациентов с симптомами COVID-19 наиболее часто встречающимися симптомами являются лихорадка, кашель, миалгии и головная боль. Другие проявления, такие как диарея, боль в горле, потеря обоняния или вкуса, также встречаются у больных с COVID-19. Пневмония является наиболее частым серьезным проявлением инфекции, характеризующимся, прежде всего, высокой температурой тела, кашлем, одышкой и двусторонними инфильтратами при КТ или рентгене органов грудной клетки [17, 18, 24, 74, 112, 118, 215]. Хотя некоторые клинические

признаки (в частности, нарушения обоняния или вкуса) чаще встречаются при COVID-19, чем при других вирусных респираторных инфекциях [232], нет специфических клинических симптомов или признаков, по которым можно надежно диагностировать COVID-19 [208]. У некоторых пациентов с изначально легким течением заболевание может прогрессировать в течение недели в более тяжелую форму [82]. В одном исследовании у 138 госпитализированных пациентов по поводу пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, одышка развилась в среднем через пять дней с момента появления симптомов, а госпитализация произошла в среднем через семь дней после клинической манифестации инфекции [215]. В другом исследовании среднее время до появления одышки составило восемь дней [118].

У более чем 370 000 подтвержденных случаев COVID-19, клинические проявления заболевания которых развились с января по май 2020 года, наиболее распространенными симптомами были: кашель (50 %), лихорадка (43%), миалгии (36%) и головная боль (34 %) [206]. Исследования, проведенные в Китае [118, 175, 197, 215], России [16, 17, 21, 24, 41], Казахстане [18], США [105], Исландии [100] показали идентичный набор клинических данных у пациентов с COVID-19. Лихорадка встречается не у каждого пациента с COVID-19 даже при обращении в стационар. Данные по лихорадке также противоречивые в разных исследованиях. Ученые из Китая сообщили о лихорадке почти у всех пациентов, но примерно у 20% была субфебрильная температура тела (меньше 38°C) [118]. В исследовании Guan W. J. (2020) с участием 1099 пациентов лихорадка была выше 37,5°C у 44% пациентов при обращении в стационар, но была отмечена у 89% из тех, кто получал стационарное лечение [112]. В исследовании более 5000 пациентов с COVID-19 находившихся в больницах Нью-Йорка, 31% поступивших жаловался на температуру тела выше 38°C [189]. У пациентов в возрасте от 18 до 44 лет, находившихся на лечении в ГКБ № 40 г. Москва (Коммунарка), лихорадка встречалась в 83–98% [24].

Многие исследователи часто сообщали о нарушениях обоняния и вкуса (аносмия и дисгевзия) [17, 24, 80, 100, 105, 140, 211,]. В метаанализе 10 исследований сообщалось о распространенности аномалий обоняния или вкуса в 52 и 44 % соответственно (хотя данные у разных исследователей варьировали от 5 до 98%) [211]. Spinato G. с соавторами (2020) при опросе 202 амбулаторных пациентов с легкой формой COVID-19 установили, что 64% пациентов отмечали изменения обоняния или вкуса, а у 24% - их полную потерю. В свою очередь, нарушения запаха или вкуса были зарегистрированы как единственный симптом у 3% [203]. Частота изменения обоняния или вкуса может быть ниже, чем данные, которые сообщают о себе пациенты. В другом исследовании у 38% из 86% пациентов, которые сообщили о полном отсутствии обоняния, оценка функции обоняния врачом показала отсутствие отклонений от нормы [139]. Расстройства обоняния и вкуса, связанные с COVID-19, не являются постоянными. Boscolo-Rizzo P. с соавторами (2020) при опросе 202 пациентов с COVID-19 у 89% пациентов отметили изменения запаха или вкуса, которые через месяц частично или полностью исчезли [60].

Симптомы поражения ЖКТ у большинства пациентов не отмечаются, но тошнота и диарея могут быть основной жалобой у 3-7% больных [5, 16, 35, 118, 124, 215]. В метаанализе 4243 пациентов с COVID-19 из 6 стран общая распространенность всех желудочно-кишечных симптомов составила 17,6%. Потеря аппетита была наиболее частым симптомом со стороны ЖКТ и составила 26,8%, далее следовали диарея - 12,5%, тошнота/рвота - 10,2% и боль/дискомфорт в животе - 9,2%. В систематическом обзоре Cheung K. S. и соавторов (2020) с метаанализом вирусная РНК была обнаружена в стуле у 15,3% пациентов при поступлении, включая пациентов без каких-либо желудочно-кишечных симптомов. Более того, у 48,1% пациентов во время болезни определялась вирусная РНК в кале [77]. В исследовании Янушевича О. и др. частыми симптомами со стороны ЖКТ были диарея (15,0 %), тошнота (11,7%), боль в животе (6,8%) и рвота (1,9%) [43].



Серии случаев со всего мира выявили ряд потенциальных дерматологических проявлений COVID-19 [14, 28, 38, 88, 89, 102, 103, 157, 186, 209]. Распространённость кожных проявлений, связанных с COVID-19, по всему миру различна: от 0,2% в Китае [112] до 7,25% в Индии [176] и 20,4% в Италии [187].

Из других проявлений COVID-19 может возникнуть конъюнктивит [154]. Другие клинические проявления, такие как потеря сознания, ухудшение общего состояния здоровья и сопорозное состояние, были зарегистрированы у пожилых людей, особенно у лиц старше 80 лет и у лиц с сопутствующими нейрокогнитивными нарушениями [48].

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является основным осложнением у пациентов с тяжелым течением заболевания и может проявиться вскоре после появления одышки. В исследовании Wang, D с соавторами (2020) у 138 пациентов, ОРДС развился в 20% случаев в среднем через восемь дней после появления симптомов. Искусственная вентиляция легких применялась у 12,3% [215]. В крупных исследованиях Richardson S. и соавторы (2020) и Petrilli C. M. и соавторы (2020) в искусственной вентиляции легких нуждались от 12 до 24 % госпитализированных пациентов [180, 189].

Другие осложнения включали аритмии, повреждение миокарда, сердечную недостаточность и шок [50, 64, 75, 215].

У тяжелобольных пациентов с COVID-19, особенно среди пациентов в отделении интенсивной терапии, в 10 - 40% случаев встречается венозная тромбоэмболия, включая обширный тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ЛЭ) [58, 117, 130, 162]. Также встречаются артериальные тромбозы, включая острый инсульт (даже у пациентов моложе 50 лет без факторов риска) и ишемию конечностей [138, 155, 160, 173, 234].

По данным международного регистра “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2”, зарегистрированными осложнениями были цитокиновый шторм (23,2%), бактериальная пневмония (9,7%), острое почечное повреждение (9,0%),

острый респираторный дистресс-синдром (5,9%), тромбоэмболия легочной артерии (0,61%), инсульт (0,47%), ТГВ (0,44%), миокардит (0,25%) [7].

Тяжелое течение болезни COVID-19 может развиваться даже у здоровых людей любого возраста, но преимущественно оно возникает у пожилых пациентов или при наличии определенных сопутствующих заболеваний. Демографические особенности и отклонения в лабораторных показателях, также связаны с тяжелым течением заболевания.

Анализ особенностей распространения респираторных инфекций и характеристики контактных лиц в различных эпидемических очагах, симптомов заболевания с учетом демографических и региональных особенностей, выполненный на уровне популяции, позволит более оптимально планировать противоэпидемические мероприятия и оказание медицинской помощи в будущем при угрозе распространения эмерджентных респираторных вирусов. Между тем, в России на уровне популяции такие данные еще не были опубликованы, есть только отдельные публикации, посвященные такому анализу на уровне стационара или, максимум, субъекта РФ [3, 4, 16, 17, 18, 21, 22, 24, 25, 32, 41, 42].

Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с любой новой респираторной инфекцией во время первых эпидемических подъемов пандемии (до начала массовой вакцинации) принципиально важна для планирования первоочередных противоэпидемических мероприятий.

Еще один ключевой аспект любой эпидемии и пандемии – это изучение факторов, влияющих на тяжелое течение или неблагоприятный прогноз. Этому вопросу посвящен следующий раздел главы литературного обзора.

### **1.3. Факторы, влияющие на риск неблагоприятного течения и прогноза COVID-19. Прогностические модели COVID-19**

COVID-19 привел к большому притоку пациентов в стационары и вызвал колоссальную нагрузку в системах здравоохранения всего мира.

Несмотря на предпринятые меры, направленные на сдерживание распространения болезни, ряд стран в течение первого года пандемии столкнулся с кризисом в области оказания интенсивной терапии больным с COVID-19 из-за дефицита аппаратов ИВЛ и другого медицинского оборудования, точек оксигенотерапии, квалифицированных кадров, стационарных коек, средств индивидуальной защиты для медицинских работников [49, 111, 226].

Прогнозирование риска госпитализации и неблагоприятного исхода, а также изучение факторов, влияющих на эти риски, помогут оптимизировать сортировку пациентов и тактику их персонализированного ведения.

Факторы, повышающие риск госпитализации COVID-19, изучены недостаточно. Тем не менее, известно, что COVID-19 связан с высоким уровнем госпитализаций в отделения интенсивной терапии и необходимостью респираторной поддержки у контингента пациентов с определенной сопутствующей патологией, а также рядом демографических характеристик больных [50, 110].

Многие исследователи предлагали инструменты прогнозирования для выявления пациентов с более высокой вероятностью тяжелого заболевания на основе эпидемиологических, клинических и лабораторных признаков. Следует отметить, что большинство этих инструментов оценки ограничены риском систематической ошибки, а их чувствительность и специфичность не были должным образом доказаны [147, 224].

Тем не менее, врачам необходимо за короткий промежуток времени произвести оценку пациента (возраст, пол, сопутствующие заболевания, клиническое состояние, результаты лабораторных исследований и визуализации и т. д.), и принять решение о его госпитализации в стационар или амбулаторном лечении. Доказательная база о факторах, повышающих риск госпитализации в условиях стационара, еще продолжает кумулироваться и изучаться [139, 165].

Некоторые демографические особенности также связаны с более тяжелым течением заболевания.

Чернокожие, латиноамериканцы и жители Южной Азии составляют большое количество инфицированных и умерших из-за COVID-19, что, вероятно, связано с основными различиями в социальных детерминантах здоровья [51, 97, 106, 149, 151, 163, 182, 217]. Но есть исследования, не обнаружившие связи между афроамериканским происхождением или латиноамериканской этнической принадлежностью и неблагоприятными исходами COVID-19 у госпитализированных пациентов с сопутствующими заболеваниями [126, 167].

Генетические факторы больного также оцениваются на предмет связи с тяжелым заболеванием [195, 214]. Метаанализ более 60 исследований (почти 2 миллиона участников) привел к заключению, что I группа крови была связана с более низким риском COVID-19 (отношение шансов (ОШ) 0,88, 95% ДИ 0,82–0,94) [113]. Были небольшие различия в смертности с разными группами крови, которые могли быть связаны с демографическими характеристиками, а не с группой крови.

Мужчины составляют большое количество тяжелых случаев и смертей в нескольких когортах по всему миру [75, 132, 171, 178, 180, 189]. Имеются данные исследований, которые доказывают влияние демографических характеристик пациента на проведение различных видов оксигенации в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [82, 226].

Возраст и пол являются общепризнанными факторами риска тяжелых исходов COVID-19. В более старших возрастных группах риск развития тяжелого течения заболевания увеличивается. Более тяжелое течение заболевания чаще отмечается у мужчин. Так, например, более 90% смертей в Великобритании приходилось на людей старше 60 лет, а 60% — на лиц мужского пола [168]

CDC КНР в своем отчете в феврале 2020 года сообщал о 87% пациентах в возрасте от 30 до 79 лет [215]. Показатели летальности в этом отчете

составили 8% и 15% среди лиц в возрасте от 70 до 79 лет и 80 лет и старше, соответственно, в отличие от 2,3 % суммарной летальности среди всех возрастов [223]. Пожилой возраст также связан с повышенной смертностью согласно другим многочисленным исследованиям [13, 171, 189, 202, 217, 223]. Другой анализ показал, что риск смерти среди лиц в возрасте 80 лет и старше был в 20 раз выше, чем среди лиц в возрасте от 50 до 59 лет [217].

По данным CDC США, на 16 марта 2020 г. была доступна информация о возрасте, госпитализации и о поступивших в отделение интенсивной терапии: 67% случаев были диагностированы у лиц в возрасте старше 45 лет, и, как и в Китае, смертность была самой высокой среди пожилых людей. При этом 80% летальных исходов наблюдалось у лиц 65 лет и старше [84]. В другом крупном исследовании на основе базы данных здравоохранения США есть информация о том, что лица в возрасте от 18 до 34 лет составляли лишь 5% госпитализированных по поводу COVID-19 и имели уровень смертности 2,7%. Патологическое ожирение, гипертония и мужской пол в этой возрастной группе были связаны с повышенным риском смерти [86]. В евроазиатской когорте преобладали женщины - 55,2%. Средний возраст - 57,9 лет, 91,6 % составили пациенты, госпитализированные в стационары [6, 7].

Сопутствующие заболевания связаны с тяжелым течением заболевания [6, 13, 83, 86, 87, 115, 131, 142, 148, 180, 210, 217, 223, 236]. При анализе почти 300 000 подтвержденных случаев COVID-19 Stokes E. K. и соавторами (2020) установили, что уровень смертности был в 12 раз выше среди пациентов с коморбидными заболеваниями по сравнению с пациентами без них [206]. Среди пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями COVID-19 часто протекает тяжело. Например, при вспышке SARS-CoV-2 в нескольких домах престарелых McMichael TM и др. сообщают, что 94 % больных имели хронические заболевания; показатели госпитализации и летальности составили 55% и 34 %, соответственно [159].

В ходе различных исследований было обнаружено, что такие сопутствующие заболевания, как АГ, СД, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), рак, ХОБЛ, БА, ХБП и заболевания печени, патологическое ожирение, являются факторами развития тяжелого течения или смерти пациента с COVID-19 [1, 69, 230, 233, 236]. Parohan M. с соавторами (2020) в своем метаанализе (14 исследований с участием 29 909 пациентов с COVID-19) обнаружили факторы, повышающие риск развития неблагоприятного прогноза: пожилой возраст (старше 65 лет) - в 4,59, мужской пол - в 1,50, АГ - в 2,70, ССЗ - в 3,72, диабет - в 2,41, ХОБЛ - в 3,53 раз [177].

В исследовании Onder G. с соавторами (2020) показано, что среднее количество сопутствующих заболеваний на одного умершего от COVID-19 пациента составило 2,7, и только у 3 пациентов из 355 их не было. Ишемической болезнью сердца страдали 30%, диабетом - 35,5%, раком - 20,3%, мерцательной аритмией - 24,5%, деменцией - 6,8% [171].

По данным регистра 5808 госпитализированных пациентов с COVID-19 Арутюнова Г.П. и др., АГ встречалась в 60,8% случаев, ожирение – в 35,5%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – в 23,1%, сахарный диабет (СД) – в 17,5%, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – в 16,3%. Одно сопутствующее заболевание было указано у 25,28% пациентов, от двух до трех – у 33,87%, более четырех - у 20,63% пациентов [6].

Вклад различных факторов в риск неблагоприятного исхода зависит от страны, где проводилась их оценка [7, 12, 91, 118, 135, 223, 226]. Например, в Евроазиатском регионе (Россия, Армения, Беларусь, Молдова, Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан) АГ встречалась у 60,8% пациентов и превышала данные США - 45,6% [189], Италии - 48,8% [110] и Китая - 30,5% [190]. А вот ожирение регистрировалось в меньшем проценте случаев - 35,5% [6], по сравнению с США - 41,7% [189], и превышало данные Испании - 21,2% [67]. Согласно этому же исследованию, встречаемость ИБС у тяжелых пациентов в этом регионе составляла 23,1% [6] и была сопоставима с Италией - 21,4% [110], но при этом ниже, чем в США - 27,8% [189], и выше, чем в Китае - 14,7%

[198]. СД регистрировался в Евроазиатском регионе и Италии почти на одинаковом уровне - 17,5% [6] и 17,0% [110] соответственно, в Испании - 19,4% [67], в Китае - 14,4% [198], самый высокий уровень был в США - 33,8% [189] и Великобритании - 29,8% [92].

В метаанализе 58 статей с участием 122 191 пациента Noor F. M. с соавторами (2020) выделили и оценили вклад факторов, увеличивающих риск тяжелого течения и смерти. Исследователи установили, что принадлежность к мужскому полу увеличивала риск тяжелого течения COVID-19 в 1,63 раза (95% ДИ: 1,43–1,87), ожирение - в 2,18 (95% ДИ: 1,10–4,34), АГ - в 2,08 (95% ДИ: 1,79–2,43), СД - в 1,87 (95% ДИ: 1,23–2,84), ССЗ - в 2,51 (95% ДИ: 1,20–5,26), бронхиальная астма - в 1,96 (95% ДИ: 0,89–4,33), ХОБЛ - в 2,23 (95% ДИ: 1,17–4,24), рак - в 2,31 (95% ДИ: 1,80–2,97), ИБС - в 3,63 раза (95% ДИ: 1,52–8,65) [170].

В метаанализ Ssentongo P. (2020) были включены 25 исследований (n = 65 484 пациента с COVID-19). Оказалось, что АГ увеличивала риск смерти в 1,82 раза (95% ДИ: 1,43 - 2,32), диабет - в 1,48 (95% ДИ: 1,02 - 2,15), сердечная недостаточность - в 2,03 (95% ДИ: 1,28 - 3,21), хронические заболевания почек - в 3,25 (95% ДИ: 1,13 - 9,28), злокачественные новообразования - в 1,47 раза (95% ДИ: 1,01 - 2,14). А хронические заболевания печени, ХОБЛ, астма, ВИЧ/СПИД не были значимо связаны с повышенным риском смертности [203].

Арутюнов Г.П. с соавторами (2020) также выявили сопутствующие заболевания, увеличивающие риск неблагоприятного прогноза у пациентов с COVID-19: АГ - в 3 раза, ожирение у лиц старше 60 лет - в 2 раза, ИБС - почти в 4 раза, ХСН любого ФК - в 4 раза [6].

В таблице 1.3.1 приведены сопутствующие заболевания, которые CDC классифицирует как факторы риска тяжелого течения COVID-19. К вероятным факторам риска COVID-19 относятся те, для которых есть опубликованный метаанализ или систематический обзор, а к возможным факторам риска -

когортные исследования, исследования случай-контроль или перекрестные исследования [179,189] (таб.1.3.1.)

Таблица 1.3.1 - Сопутствующие заболевания, классифицированные как факторы риска тяжелого течения COVID-19 (CDC) [179,189]

| Факторы риска | Сопутствующие заболевания   |
|---------------|---|
| Вероятные     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рак</li> <li>• Цереброваскулярная болезнь</li> <li>• Хроническое заболевание почек</li> <li>• Хронические заболевания легких:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Интерстициальное заболевание легких</li> <li>○ Легочная эмболия</li> <li>○ Легочная гипертензия</li> <li>○ Бронхоэктазы</li> <li>○ ХОБЛ</li> </ul> </li> <li>• Хронические заболевания печени:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Цирроз печени</li> <li>○ Неалкогольная жировая болезнь печени</li> <li>○ Алкогольная болезнь печени</li> <li>○ Аутоиммунный гепатит</li> </ul> </li> <li>• Муковисцидоз</li> <li>• Сахарный диабет 1 и 2 типа</li> <li>• Инвалиды               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ)</li> <li>○ церебральный паралич</li> <li>○ Врожденные пороки развития</li> <li>○ Ограничения в уходе за собой или в повседневной жизни</li> <li>○ Интеллектуальные нарушения и нарушения развития</li> <li>○ Неспособность к обучению</li> <li>○ Травмы спинного мозга</li> </ul> </li> <li>• Заболевания сердца (сердечная недостаточность, ИБС или кардиомиопатии)</li> <li>• ВИЧ (вирус иммунодефицита человека)</li> <li>• Расстройства психического здоровья:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Расстройства настроения, включая депрессию</li> <li>○ Расстройства шизофренического спектра</li> </ul> </li> <li>• Неврологические состояния, ограниченные деменцией</li> <li>• Ожирение (ИМТ <math>\geq 30</math> кг/м<sup>2</sup>)</li> <li>• Первичные иммунодефициты</li> <li>• Беременность и недавняя беременность</li> <li>• Физическое бездействие</li> <li>• Курение, настоящее и бывшее</li> <li>• Трансплантация органов или гемопоэтических клеток</li> <li>• Туберкулез               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Использование кортикостероидов или других иммунодепрессантов</li> </ul> </li> </ul> |



## Продолжение таблицы 1.3.1

|           |   |
|-----------|---|
| Возможные | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Дети с определенными фоновыми заболеваниями</li> <li>• Избыточный вес (ИМТ <math>\geq 25</math> кг/м<sup>2</sup>, но <math>&lt; 30</math> кг/м<sup>2</sup>)</li> <li>• Серповидно-клеточная анемия</li> <li>• Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ</li> <li>• Талассемия</li> </ul> |
|-----------|---|

Учитывая знания о этиологии, патогенезе и клиническом течении SARS-CoV-2, влияние лабораторных параметров на исход заболевания до конца не изучен. Вместе с тем, по данным метаанализ установлено что, пониженная концентрация лимфоцитов и повышенная - лейкоцитов, СРБ, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), Д-димера являются предикторами неблагоприятного исхода [129].

В одном исследовании прогрессирующее снижение количества лимфоцитов и повышение Д-димера с течением времени чаще наблюдалось у умерших пациентов по сравнению с выжившими [215].

В ряде исследований также установили, что высокий уровень ИЛ-6, уровень С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ферритина, Д-димера, количество нейтрофилов и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, а также низкий уровень альбумина, количество лимфоцитов, количество моноцитов и отношение насыщения кислородом периферической крови к фракции вдыхаемого кислорода были предикторами смертности [8, 11, 16, 21, 39, 41, 134]. Эти данные схожи с результатами исследований Zhou F. и соавторов (2020), которые выяснили, что лимфопения, лейкоцитоз и повышенный уровень АЛТ, лактатдегидрогеназы, высокочувствительного сердечного тропонина I, креатинкиназы, Д-димера, сывороточного ферритина, ИЛ-6, протромбинового времени, креатинина и прокальцитонина также были связаны с летальным исходом [236]. Kim D. и соавторы (2021) установили, что более высокий уровень смертности вызывали анемия, лимфопения и тромбоцитопения [128]. Это нашло подтверждение в исследовании Арутюнова Г. П. и соавторов (2022): анемия повышала в 2,5 раза неблагоприятный прогноз [7].

Компьютерная томограмма (КТ) органов грудной клетки является главным клиническим инструментом в диагностике и выборе тактики лечения заболевания. Результаты КТ при SARS-CoV-2 указаны как двусторонние поражения лёгочной ткани в виде матового стекла с преобладанием периферической локализации [79]. Помимо симптомов болезни, количественная оценка объёма поражения лёгких на КТ может дать информацию о клинической тяжести заболевания и прогнозе [94].

Больные COVID-19 с коморбидной патологией имеют большее количество осложнений и высокий риск неблагоприятных исходов, чем лица без таковых [227]. Таким образом, влияние коморбидной патологии на госпитализацию изучено недостаточно, а данные, которыми могли бы руководствоваться специалисты поликлинической службы при сортировке и маршрутизации пациентов, ограничены, ввиду небольших по объёму выборок для исследований в пределах одного учреждения или региона [127].

В основном предыдущие исследования касались определения необходимости интенсивной терапии и оценки тяжести пневмонии [5, 209, 211]. В ряде работ указано на значение отдельных демографических факторов для развития тяжелого клинического течения COVID-19 [120, 153].

В исследованиях суммировались клинические и радиологические характеристики пациентов с тяжелой формой COVID-19 [112, 228], в то время как прогностическая ценность различных переменных для решения вопроса о госпитализации все еще не ясна. Часть научных работ посвящена определению тяжести состояния госпитализированного больного и прогноза его выздоровления в период нахождения в стационаре с использованием сложных систем и привлечением нейронных сетей или онлайн-калькуляторов [158, 221]. Исследователи из Китая предприняли попытки создать модели для прогнозирования, включающие несколько клинических и лабораторных параметров. Чтобы учесть коморбидную патологию в таких моделях, в этом исследовании была разработана и подтверждена номограмма прогноза на основе клинической симптоматики, основных показателей жизнедеятельности

и сопутствующих заболеваний. Модель имела индекс согласованности Харрела (C-Index) 0,863 (95% ДИ: 0,801-0,925) и свидетельствует о хорошей прогностической ценности и эффективности [237]. В способе прогнозирования исхода вирусной пневмонии при COVID-19 [(19)RU(11) 2 764 002 (13)C1 [26] использованы параметры пациента: значения SpO<sub>2</sub> общий белок и мочевины. Неблагоприятный исход прогнозировался при уровне SpO<sub>2</sub> без кислородной поддержки менее 77,5%, мочевины  $\geq 8,98$  моль/л, общего белка - менее 55,5 г/л. Общий белок и мочевины не определяют при первичном обращении пациента в поликлинику, вызове врача на дом или скорой медицинской помощи.

Другая модель [(19)RU(11)2 764 954 (13)C1 [27] учитывает также параметры на момент госпитализации: аланинаминотрансферазу (АЛАТ), аспартатаминотрансферазу (АСАТ), мочевины, креатинин, С-реактивный белок (СРБ), международное нормализованное отношение (МНО), Д-димер, лактатдегидрогеназу (ЛДГ), лейкоциты и скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также другие показатели, которые доступны к определению не во всех стационарах.

Jehi L., Ji X., Milinovich A. и соавторы (2020) [122] для определения риска госпитализации использовали метод логистической регрессии. В модель вошли такие показатели, как наличие лихорадки, общая слабость, гриппоподобные симптомы, наличие мокроты, контакт с больным COVID-19, наличие больного COVID-19 члена семьи в случае совместного проживания, международные поездки в ближайшие 14 дней до развития симптомов заболевания, ИБС, сердечная недостаточность, прием иммуносупрессивной терапии, другие заболевания сердца, заболевания легких, информация о вакцинации от пневмококковой инфекции, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, торемифена и пароксетина, лабораторные показатели: мочевины в крови, тромбоциты, калий, хлориды, АСТ. Эта

модель является очень трудоемкой и не всегда воспроизводимой в рутинной практике врача.

Тем не менее, ни одна из этих моделей не предсказывала госпитализацию пациентов. У ряда препаратов, разработанных в последнее время для терапии SARS-CoV2 в ранние сроки заболевания (противовирусные препараты, моноклональные антитела к SARS-CoV2), одним из основных показаний применения является высокий риск госпитализации или тяжелого течения заболевания [44].

В то же время врач поликлинического звена нуждается в простом инструменте для решения вопроса о госпитализации больных COVID-19 с коморбидной патологией, который бы включал в себя ряд доступных параметров пациента.

Следовательно, необходимы дополнительные инструменты во врачебной практике, которые помогут в решении о необходимости стационарного лечения и определить приоритетность ухода за пациентами с повышенным риском смертности. Определение предикторов, обуславливающих госпитализацию больных COVID-19 с коморбидным фоном, улучшит на более раннем этапе формирование потоков больных для оказания им квалифицированной и своевременной медицинской помощи, а также рационального распределения ресурсов здравоохранения при сортировке большого числа пациентов в эпицентрах заболевания.

Прогностическая оценка клинических и лабораторных параметров у пациентов с COVID-19 при госпитализации в стационар поможет более точно оценивать форму заболевания и улучшить ведение больных.

# РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## ГЛАВА II.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Дизайн исследования

Исследование охватывает период с февраля 2020 года по январь 2021 года и состоит из 2-х этапов.

На I этапе провели изучение клинико-эпидемиологических особенностей пациентов с COVID-19 в феврале-декабре 2020 года на популяционном уровне и определили предикторы неблагоприятного течения COVID-19 в когорте пациентов с коморбидной патологией. На их основе выполнили построение прогностической модели. На II этапе определили клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения COVID-19 у госпитализированных пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом на уровне стационара и предикторы летального исхода, а также осуществили, базируясь на них, построение прогностической модели.

#### Материалы исследования

1) База мониторинга Роспотребнадзора по форме №970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию»;

2) Медицинские карты стационарных больных (форма 003/у) с COVID-19, находившихся на лечении с марта 2020 года по январь 2021 года, были проанализированы в следующих ЛПУ: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ»), Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ).

Данное исследование является выборочным, ретроспективным, когортным.

### Этапы проведения исследования.

**Этап I.** Изучение клинико-эпидемиологической характеристики больных COVID-19 в 2020 году, выявление предикторов неблагоприятного течения COVID-19. Построение прогностической модели.

На этапе проведения была сформирована база данных пациентов. Схема отбора пациентов I этапа (рис. 2.1)



Рисунок 2.1 - Схема отбора пациентов I-го этапа

Формирование базы для анализа происходило из данных мониторинга Роспотребнадзора по форме №970, которая включала в себя 1048576

пациентов из 85 субъектов РФ. Мониторинг включал 68 эпидемиологических и клинических параметров, таких как субъект РФ, возраст пациентов, гендерная принадлежность, форма болезни при поступлении, срок болезни на момент госпитализации, сопутствующая патология, локализация очага инфекции, данные по контактным лицам и т.д. Из базы данных мониторинга (n=437837) были отобраны пациенты для изучения клинико-эпидемиологической характеристики больных COVID-19 в 2020 году с коморбидной патологией и без нее, которые соответствовали критериям включения/исключения.

Для выявления предикторов неблагоприятного течения COVID-19 на популяционном уровне у больных COVID-19 с коморбидной патологией был произведен дальнейший отбор пациентов, имеющих одну и более коморбидную патологию. В исследование было отобрано 74 314 больных COVID-19 с лабораторным подтверждением методом ПЦР и с различными формами болезни из 85 регионов Российской Федерации. У всех пациентов имелась коморбидная патология. Пациенты были госпитализированы в медицинские учреждения или находились на амбулаторном лечении. Из 74314 пациентов сформированы 2 группы: госпитализированные – группа 1 (n=50914, 68,5%) и не госпитализированные – группа 2 (n=23400, 31,5%).

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- наличие данных о социальном статусе/роде занятий; одном или нескольких сопутствующих заболеваниях; лечении пациента в амбулаторных условиях или стационаре;
- наличие клинических проявлений заболевания;
- контакт с больными COVID-19;
- наличие информации о месте установления диагноза (стационарная медицинская помощь, амбулаторно-поликлиническая помощь, скорая медицинская помощь);
- данные о форме заболевания.

Критерии исключения:

- возраст моложе 18 лет;
- отсутствие сведений о сопутствующих заболеваниях, формах тяжести заболевания, госпитализации или получении амбулаторного лечения.

Под первичным случаем COVID-19 подразумевался больной с лабораторно подтвержденным COVID-19 и клиническими проявлениями заболевания.

Контактные лица – индивидуумы, которые имели контакт без использования СИЗ с первичным случаем COVID-19.

Вторичный случай COVID-19 – пациент с лабораторно верифицированной инфекцией COVID-19, который в течение 14 дней до развития заболевания контактировал с первичным случаем COVID-19 без использования СИЗ.

Согласно 16 версии Временных методических рекомендации [2] легкой формой болезни в нашем исследовании считалось заболевание COVID-19 с температурой тела  $t \leq 38,0$  °C в течение всего периода заболевания и катаральными симптомами (кашлем, болью в горле),  $SpO_2 \geq 95\%$ ;

Среднетяжелой формой болезни считалась заболевание COVID-19 с температурой тела  $t \geq 38,0$ °C, одышкой при физической нагрузке,  $22 < ЧДД < 30$  ударов в минуту,  $92\% \leq SpO_2 < 95\%$ .

Тяжелой формой болезни считалась заболевание COVID-19 с проявлениями: ЧДД  $\geq 30$  ударов в минуту,  $SpO_2 < 92\%$ ; снижением уровня сознания, нестабильной гемодинамикой, АД  $< 90/60$  мм.рт.ст., температурой тела  $t$  выше или равно  $38,0$ °C, развитием осложнений.

Под неблагоприятным течением COVID-19 понимали необходимость продолжения лечения в условиях стационара, под неблагоприятным исходом – смерть пациента.

Разделение коморбидной патологии происходило по группам:

- 1) в группу заболеваний сердечно-сосудистой системы входили: ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), аритмии;



2) в группу заболеваний органов дыхания: хронический бронхит (ХБ), ХОБЛ, бронхиальная астма (БА), туберкулез;

3) в группу эндокринных заболеваний: гипотериоз, ожирение 2 степени и более, сахарный диабет I и II степени;

4) в группу злокачественных новообразований: рак желудка, рак кожи, рак молочной железы, гемобластозы, нейробластозы;

5) в группу других заболеваний: хроническая болезнь почек, ВИЧ-инфекция, хронический гастрит, хронический панкреатит, железодефицитная анемия, гепатиты.

Клинико-anamnestические параметры пациентов, сформированных в группы 1 и 2 (табл. 2.1).

Таблица 2.1 - Клинико-anamnestические параметры пациентов, сформированных в группы 1 (госпитализированные пациенты) и 2 (не госпитализированные пациенты) (в %)

| Характеристика пациентов n (%)               | Группа 1<br>N=50914 (68,5) | Группа 2<br>N=23400 (31,5) | p <sub>1-2</sub> |
|--|----------------------------|----------------------------|------------------|
| <b>Возрастные группы, %</b>                  |                            |                            |                  |
| 18-44  | 4,6                        | 12,5                       | <0,001           |
| 45-59  | 32,6                       | 44,4                       | <0,001           |
| 60-74  | 41,6                       | 32,3                       | <0,001           |
| Старше 75 лет                                | 21,2                       | 10,8                       | <0,001           |
| <b>Пол, %</b>                                |                            |                            |                  |
| Мужской                                      | 40,6                       | 32,9                       | <0,001           |
| Женский                                      | 59,4                       | 67,1                       | <0,001           |
| <b>Социальный статус /род занятий, %</b>     |                            |                            |                  |
| Студенты                                     | 0,8                        | 2,3                        | <0,001           |
| Пенсионеры                                   | 77,0                       | 61,1                       | <0,001           |
| Работающие                                   | 16,5                       | 25,4                       | <0,001           |
| Медработники                                 | 5,7                        | 11,2                       | <0,001           |
| <b>Учреждение, где установлен диагноз, %</b> |                            |                            |                  |
| Скорая помощь                                | 22,1                       | 5,3                        | <0,001           |
| Поликлиника                                  | 52,0                       | 87,7                       | <0,001           |
| Стационар                                    | 25,9                       | 7,0                        | <0,001           |

## Этап II.

Определение клинических и лабораторно-инструментальных особенностей COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией на уровне стационара и установление предикторов неблагоприятного исхода.

Этот этап проведен на базе: ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ. Отобраны медицинские карты стационарных больных (медицинская документация, Форма 003/у), которые получали стационарное лечение с марта 2020 года по январь 2021 года.

Выполнены лабораторные и инструментальные исследования пациентам вошедшим в исследование: клинический анализ крови (концентрации эритроцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, гемоглобина, нейтрофилов и лейкоцитов) определение показателей креатинина, АСТ, мочевины, АЛТ, Д-димера, СРБ, фибриногена и ферритина.; КТ-исследование грудной клетки, основанное на визуальной шкале оценки объёма поражения (КТ0 — нет поражения, КТ1 — <25%, КТ2 — 25–50%, КТ3 — 50–75%, КТ4 — 75% вовлечённости), ПЦР (набор реагентов «АмплиСенс Cov-Bat-FL»; ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия) на определение РНК SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носо-/ротоглотки. Забор анализов производился во время поступления больных в стационар и выписке/наступлении исхода.

Расчет количества больных для проведения исследования был выполнен программой G\*Power Version 3.1.9.6. При мощности исследования 80% и уровне значимости 0,05 количество исследуемых составило 398 и увеличено до 447. Для выявления особенностей клинического течения и предикторов неблагоприятного прогноза COVID-19 сформировали 2 группы пациентов с сопутствующей патологией из числа госпитализированных в стационар – с благоприятным исходом заболевания ( $n=282$ ) и неблагоприятным ( $n=165$ ), между которыми был проведен сравнительный анализ.

Учет исхода заболевания SARS-CoV-2 производили на основании записи в медицинской карте больного: выздоровление или наступление

смерти. Были подвергнуты анализу клинические, лабораторные и инструментальные данные при поступлении больного в стационар и на момент наступления исхода. Схема отбора пациентов на уровне стационара (II этап) (рис. 2.2).

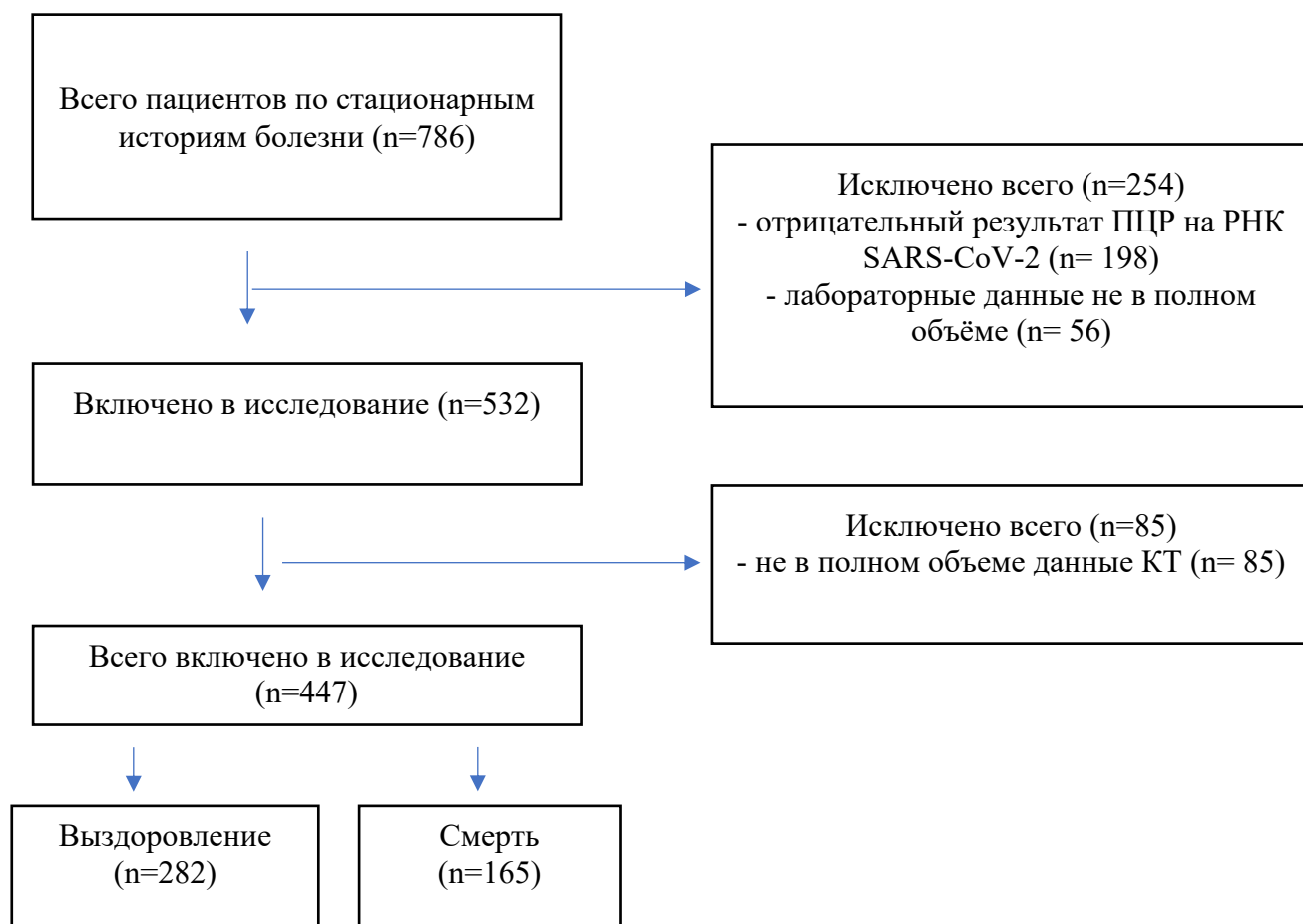


Рисунок 2.2 - Схема отбора пациентов на уровне стационара (II этап)

Социально-демографические характеристики и сопутствующая патология общей когорты пациентов стационарного уровня (таб. 2.2).

В группу хронических болезней нижних отделов дыхательных путей (хронические болезни НОДП) были объединены в нескольких когортах по всему миру хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма. Хроническая болезнь почек (ХБП) включала в себя: хронические пиелонефриты и гломерулонефриты. Злокачественные

новообразования: рак желудка, рак кожи, рак молочной железы, нейробластомы.

Таблица 2.2 - Социально-демографические характеристики и сопутствующая патология пациентов стационарного уровня

| Характеристика пациентов n (%)                       | Группа 1,<br>n =282 | Группа 2,<br>n =165 | p <sub>1-2</sub> |
|--|---------------------|---------------------|------------------|
| Возраст Me (Q1-Q3)                                   | 61 (58-70)          | 63 (59 – 73)        | >0,05            |
| Мужчины  | 41,5                | 81,8                | <0,001           |
| Женщины  | 58,5                | 18,2                | <0,001           |
| Курение  | 39,4                | 21,8                | <0,001           |
| Доставлен по СМП                                     | 52,1                | 69,1                | 0,002            |
| Направление с поликлиники                            | 29,4                | 20,0                |                  |
| Своим ходом  | 18,4                | 10,9                |                  |
| Учащийся   | 17,0                | 0,0                 | < 0,001          |
| Работающий   | 46,8                | 25,5                |                  |
| Пенсионер  | 36,2                | 43,6                |                  |
| Безработный  | 0,0                 | 30,9                |                  |
| Ишемическая болезнь сердца                           | 48,9                | 45,5                | 0,477            |
| Артериальная гипертензия                             | 138 (48,9)          | 78,2                | < 0,001          |
| Хронические болезни нижних отделов дыхательных путей | 15 (5,3)            | 21,8                | 0,050            |
| Туберкулез   | 0,0                 | 1,8                 | 0,050            |
| Заболевания ЖКТ                                      | 0,0                 | 29,1                | < 0,001          |
| Сахарный диабет I и II типа                          | 25,5                | 45,5                | < 0,001          |
| ОНМК в анамнезе (больше 1 года назад)                | 11,7                | 32,7                | < 0,001          |
| Гипотиреоз   | 14,9                | 5,5                 | 0,002            |
| Хронические заболевания печени                       | 0,0                 | 14,5                | < 0,001          |
| Хроническая болезнь почек                            | 5,3                 | 40,0                | < 0,001          |
| Ожирение 2 степени и более                           | 6,4                 | 36,4                | < 0,001          |
| Злокачественные новообразования                      | 4,3                 | 18,2                | < 0,001          |

### Статистический анализ исследования

Для создания баз данных исследования, последующих их обработок и систематизации использована программа Microsoft Excel и Google Forms.

Расчет количества исследуемых на популяционном уровне не производился, в исследования были взяты все пациенты соответствующие критериям включения.

Расчет количества больных для проведения исследования был выполнен программой G\*Power Version 3.1.9.6. (Franz Faul, Universitat Kieln, Германия).

Статистический анализ проводили при помощи пакета программы IBM SPSS Statistics 26 (США) и программы StatTech v. 2.3.0 (ООО «Статтех», Россия).

Нормальность распределения проверена с помощью теста Колмогорова-Смирнова.

**Под фактором** понимался любой социально-демографический показатель, симптом, хроническое заболевание, лабораторный показатель, который мог оказывать влияние на прогноз течения или исхода заболевания.

**Под предиктором** принимался фактор, который был включен в прогностическую модель, так как влияние его на прогноз или течение заболевания оказалось статистически значимым

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Межгрупповые различия оценивались с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и с помощью U-критерия Манна-Уитни при распределении, отличном от нормального. Сравнительный анализ категориальных переменных выполнен с применением критерия  $\chi^2$ , либо точного теста Фишера.

Для определения вероятности неблагоприятного течения COVID-19 использована бинарная логистическая регрессия, методом назад Вальда.

Отношение шансов и их 95% доверительные интервалы анализировались посредством таблиц сопряженности.

**Статистически значимыми** считается значение  $p < 0,05$ . С помощью ROC-анализа было определено оптимальное значение прогностической функции P. Изучены связи с лучшими предикторами и вычислена площадь под кривыми.

**ROC-кривая** - это метод, используемый для представления результатов логистической регрессии, позволяющий оценить качество (диагностическую эффективность) прогностической модели, а также найти оптимальное значение точки отсечения (точка «cut-off»).

Для определения риска неблагоприятного исхода COVID-19 применен дискриминантный анализ путем пошагового исключения факторов. Для оценки прогностической модели рассчитана чувствительность и специфичность. Выполнена перекрестная проверка.

**Чувствительность** прогностической модели соответствует проценту верных прогнозов о наличии риска госпитализации/неблагоприятного прогноза.

**Специфичность** прогностической модели соответствует проценту верных прогнозов об отсутствии риска госпитализации/неблагоприятного прогноза.

**Диагностическая эффективность** прогностической модели соответствует проценту верных прогнозов как о наличии, так и об отсутствии риска госпитализации/неблагоприятного прогноза.

### ГЛАВА III

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ

Для оценки клинико-эпидемиологической характеристики пациентов с COVID-19 был проведен ретроспективный популяционный анализ статистических данных мониторинга Роспотребнадзора, который включает 68 пунктов (форма №970), посвященных общим сведениям о заболевшем, оценке эпидемиологических рисков, скрининговым исследованиям, симптомам, форме заболевания, а также информации, касающейся контактных лиц.

К декабрю 2020 года Форма №970 содержала информацию о 1 048 575 больных COVID-19 и 507 956 контактных с ними лицах.

Данные о форме заболевания в мониторинге были указаны у 437 837 больных COVID-19 и 330 680 контактных с ними лиц. Под первичными пациентами с COVID-19 подразумевали тех больных, которые послужили источником инфекции для вторичных больных из числа контактных с ними лиц.

Легкая форма выявлена всего у 50,02 % больных. Удельный вес контактных лиц с этими пациентами составил - 50,56%; средняя форма заболевания была зарегистрирована у 45,40% первичных больных COVID-19, удельный вес контактов с ними составил 45,81%. Пациенты с тяжелой формой инфекции регистрировались в 4,58%, с ними контактировало 3,63% человек. Наибольшее число контактных лиц, у которых в последующем был выявлен COVID-19 (54,22%), пришлось на первичных пациентов с легкой формой инфекции, на больных со среднетяжелой - 42,43% и тяжелой формой 3,35% (табл.3.1).

Таблица 3.1 – Удельный вес контактных лиц и вторичных случаев инфекции с учетом формы заболевания первичных пациентов

| Группы контактных лиц                                      | Удельный вес контактных лиц и вторичных случаев в зависимости от степени тяжести заболевания у первичных пациентов |       |                   |       |             |      |
|--|--|-------|-------------------|-------|-------------|------|
|  | Легкая (1)   |       | Среднетяжелая (2) |       | Тяжелая (3) |      |
|  | Абс.   | %     | Абс.              | %     | Абс.        | %    |
| Все больные (n=437 837)                                    | 219006   | 50,02 | 198778            | 45,40 | 20053       | 4,58 |
| Все контактные лица (n=330 680)                            | 167192   | 50,56 | 151484            | 45,81 | 12004       | 3,63 |
| Вторичные случаи COVID-19 (n=131 016)                      | 71037  | 54,22 | 55590             | 42,43 | 4389        | 3,35 |
| <b>p<sub>1-2, 2-3, 1-3</sub> &lt;0,001 во всех случаях</b> |  |       |                   |       |             |      |

Следовательно, первичные пациенты с легкими формами COVID-19 играли основную роль в распространении инфекции.

Изучая возраст первичных пациентов, их контактов и вторичных случаев COVID-19, наибольшее количество первичных случаев COVID-19 обнаружили в 2-х возрастных группах - 18-44 лет и 45 до 59 лет. Суммарно они составили 81,34% от всех исследуемых пациентов. В двух этих группах регистрировалось наибольшее количество контактов 83,49% и вторичных случаев инфекции 85,30%. Максимальный удельный вес первичных больных 44,42%, контактных с ними лиц 44,51% и вторичных случаев 42,05% регистрировался в возрастной группе 45-59 лет. Второе место пришлось на возрастную группу 18-44 лет по всем этим параметрам: 30,20% первичных больных, 34,21% контактных, 33,92% вторичных случаев (p<0,001). В возрасте



60-74 лет и старше 75 лет количество первичных больных, контактных и вторичных случаев значительно снижалось по сравнению с предыдущими возрастными группами.

Низкий процент инфицированных в возрасте старше 75 лет и контактных с ними лиц показывает эффективность мероприятий, направленных на максимальное исключение этой возрастной категории из эпидемического процесса новой коронавирусной инфекции.

При анализе динамики эпидемического процесса COVID-19 с марта по декабрь 2020 года прослеживается зависимость числа первичных случаев COVID-19, контактных с ними лиц и вторичных случаев инфекции (Рис.3.1). В мае 2020 года в первый эпидемический подъем, в России было зарегистрировано наибольшее число новых случаев заболевания и наибольшее количество контактных лиц. Нарушение режима самоизоляции во время майских праздников 2020 года поспособствовало резкому увеличению количества контактов с первичными больными и вторичных случаев заболевания.

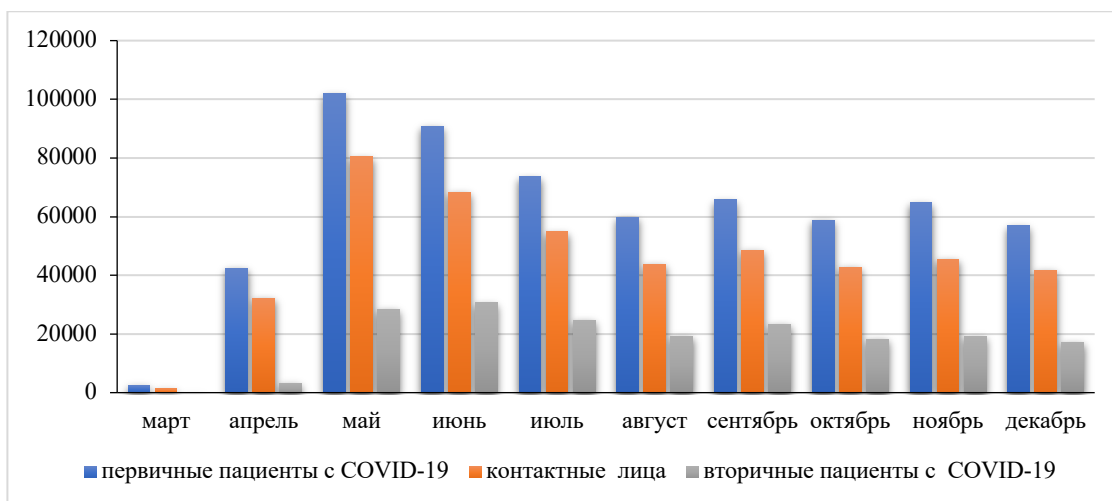


Рисунок 3.1 - Распределение первичных больных COVID-19, контактных с ними лиц и вторичных случаев инфекции с марта по декабрь 2020 года

В последующие месяцы прослеживалось соблюдение режима самоизоляции и проводимых ограничительных мероприятий, это повлияло на существенное снижение числа контактов и вторичных случаев инфицирования.

При анализе эпидемических очагов было установлено, что наибольший процент контактов в семейных очагах наблюдался у лиц в возрастной группе 60-74 лет 64,13% и старше 75 лет -65,18%.

В возрасте 18-44 лет и 45-59 лет немаловажную роль играли контакты по месту работы, составившие 9,00% и 9,01%.

В возрасте старше 75 лет чаще, чем в других возрастных группах, имели место контакты в медицинских (7,07%) и социальных учреждениях (дома престарелых, учреждения и предприятия социального обеспечения) (5,98%).

Контакты на транспорте и в других организованных коллективах составляли во всех возрастных категориях от 5,10% до 5,53%.

Основную роль в передаче инфекции в эпидемических очагах различной локализации играли больные в возрасте от 45 до 59 лет, составляя от 42,02% в социальных учреждениях (дома престарелых, учреждения и предприятия социального обеспечения) до 47,70% в очагах по месту работы. За ними шла возрастная категория 18-44 лет, на которую приходилось от 39,05% в очагах в медицинских организациях до 42,27% в образовательных учреждениях и общежитиях. 3-е место по удельному весу во всех эпидемических очагах составили пациенты в возрасте 75 лет и старше с максимумом в медицинских (17,45%) и социальных (17,27%) учреждениях (дома престарелых, учреждения и предприятия социального обеспечения).

Таким образом, анализ пациентов с SARS-CoV-2, контактных с ними лиц и вторичных случаев заболевания указывает, что передача вируса SARS-CoV-2 через контакты в бытовых очагах занимает ведущее значение в передаче вируса во всех возрастных группах.

Для изучения следующих характеристик пациентов с COVID-19 был продолжен ретроспективный популяционный анализ данных мониторинга Роспотребнадзора пациентов в зависимости от наличия или отсутствия коморбидной патологии.

Было установлено, что коморбидная патология составила 26% от общего числа анализируемых больных на популяционном уровне (рис.3.2).

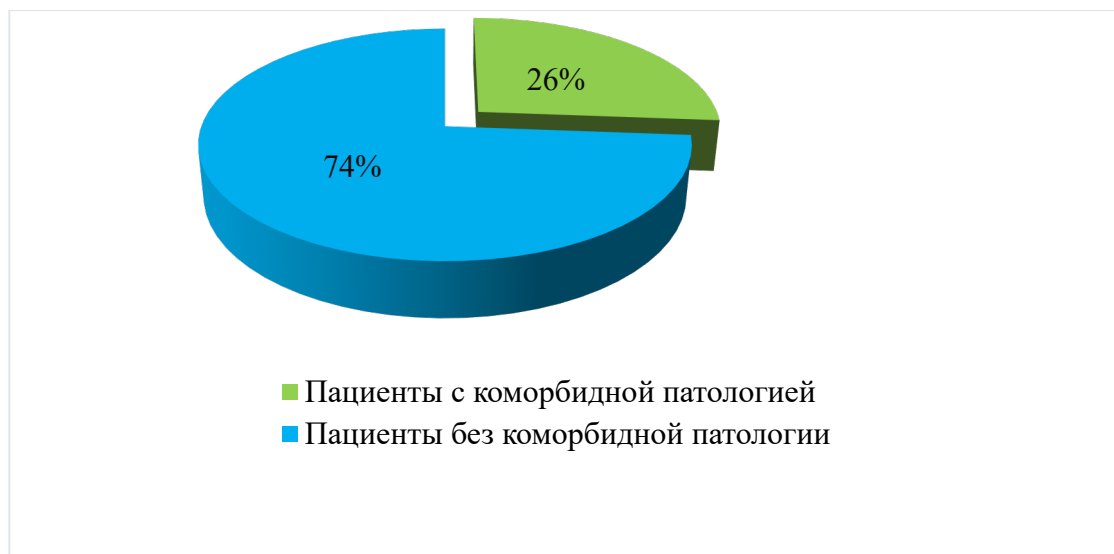
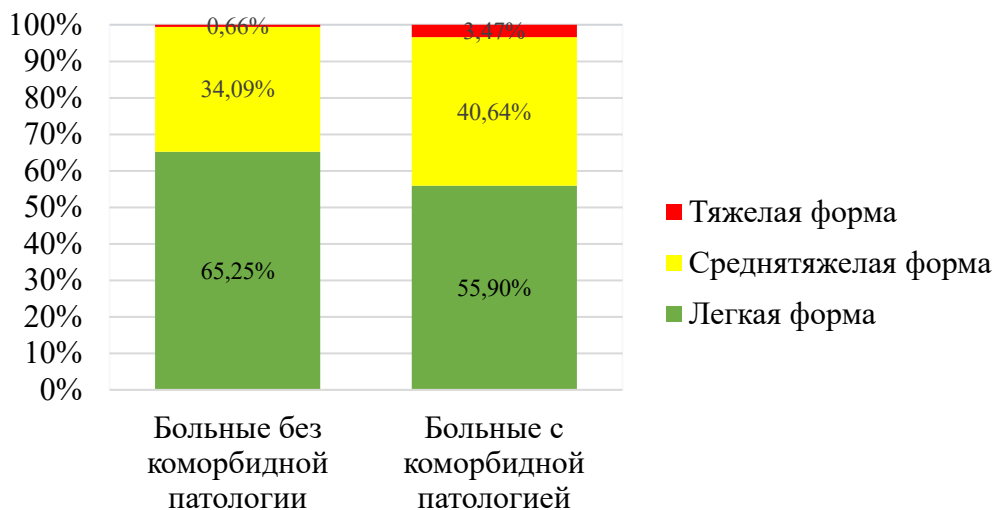
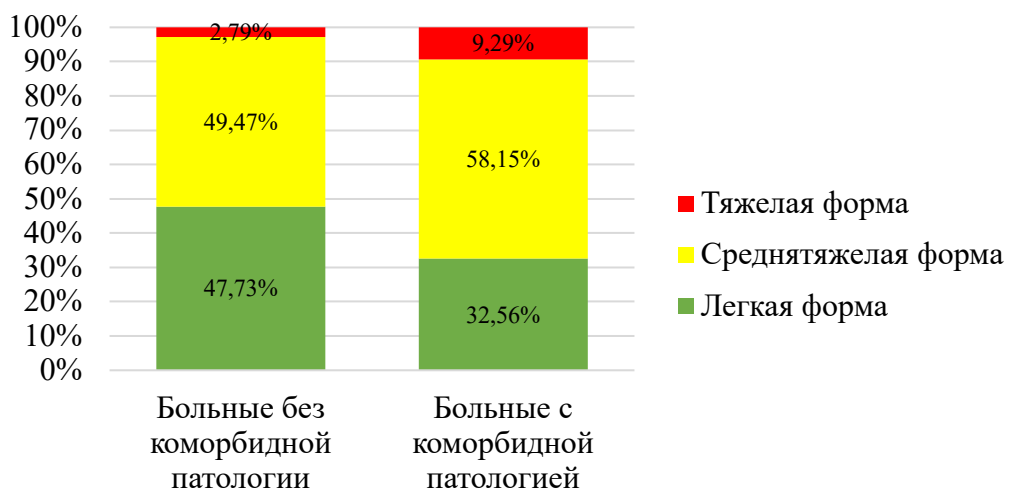
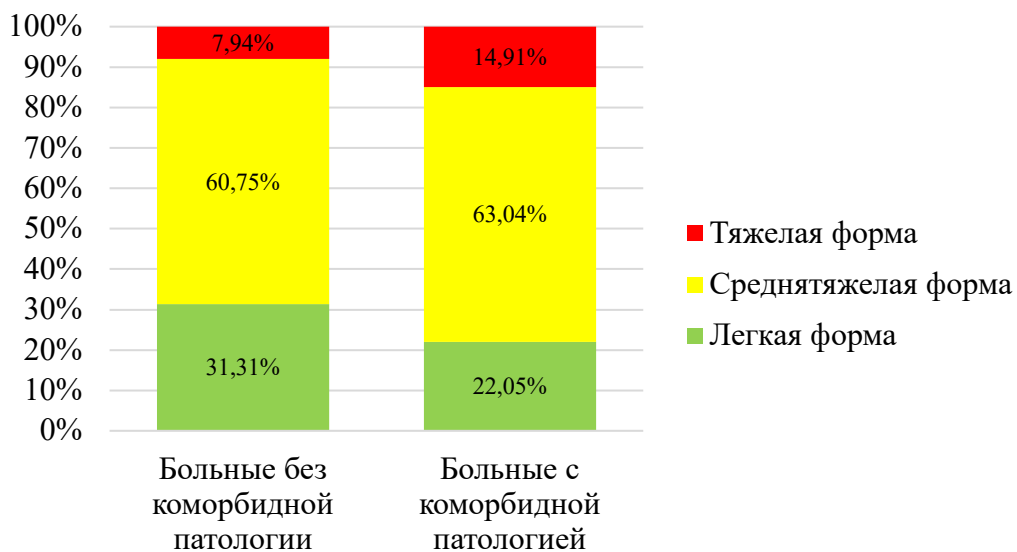


Рисунок 3.2 - Частота встречаемости коморбидной патологии у больных COVID-19 на популяционном уровне (%)

Определено, что тяжесть течения COVID-19 в популяции достоверно зависела от наличия коморбидной патологии.

Коморбидная патология приводила к увеличению среднетяжелых и тяжелых форм болезни вне зависимости от возраста. С возрастом удельный вес легких форм уменьшался, а тяжелых форм, наоборот, увеличивался как у больных с коморбидной патологией, так и без (рис. 3.3)

**А: Возрастная группа 18-44 лет****Б: Возрастная группа 45-59 лет****В: Возрастная группа 60-74 лет**

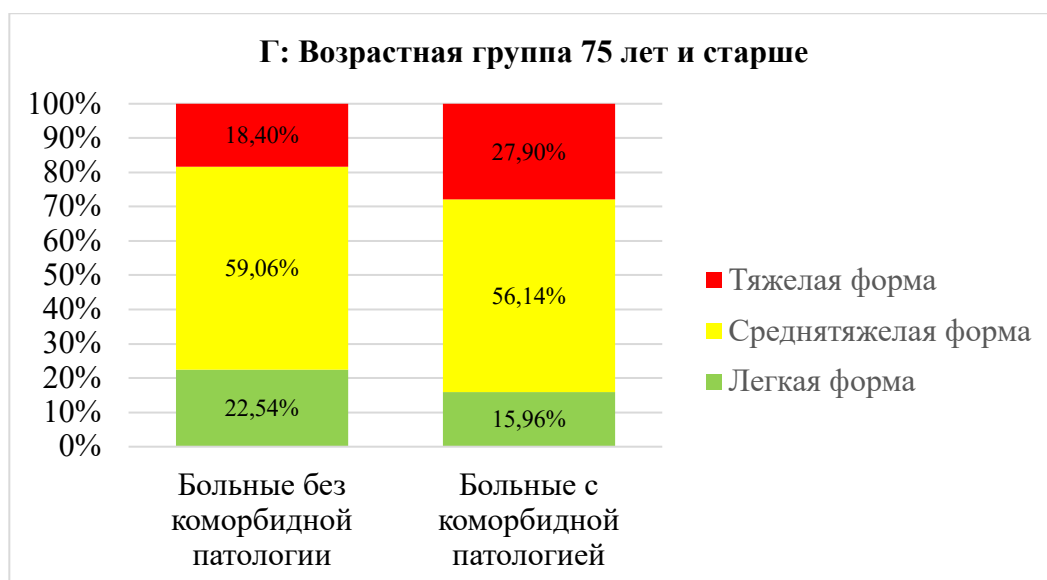


Рисунок 3.3 - Анализ формы болезни COVID-19 в зависимости от наличия коморбидной патологии и возраста пациентов в популяции: А- 18 -44 лет, Б-45-59 лет, В- 60-74 лет, Г-75 лет и старше

Частота госпитализаций у больных с коморбидной патологией (62%) была значимо выше по сравнению с пациентами без таковой (47%) ( $p < 0,001$ ). При анализе госпитализаций удельный вес госпитализированных больных COVID-19 был выше во всех возрастных группах пациентов, имеющих коморбидную патологию (рис.3.4).

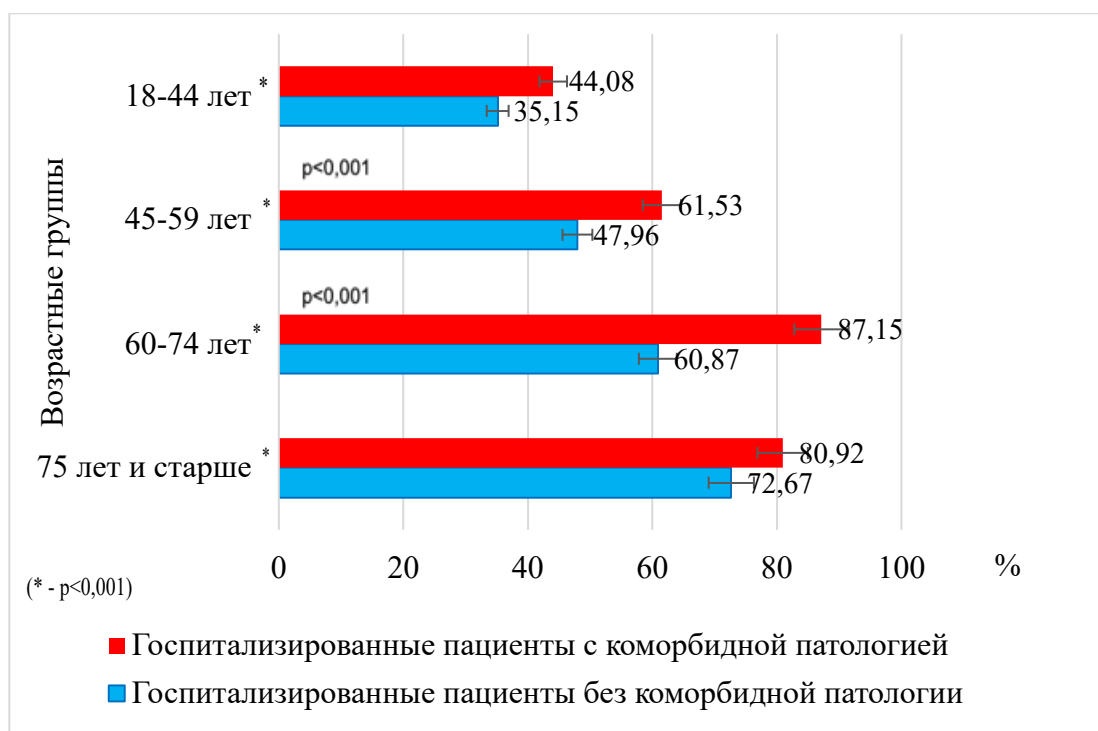


Рисунок 3.4 - Удельный вес госпитализированных больных COVID-19 в зависимости от наличия коморбидной патологии и возраста на популяционном уровне (в %)

Прослеживалась связь между сроком обращения за медицинской помощью и формой заболевания. При обращении за медицинской помощью на 4 день болезни и позже увеличивалось число среднетяжелых форм более чем на 15%. А после 5 дня число тяжелых форм увеличивалось более чем на 12% - как в группе с коморбидной патологией, так и без (рис. 3.5).

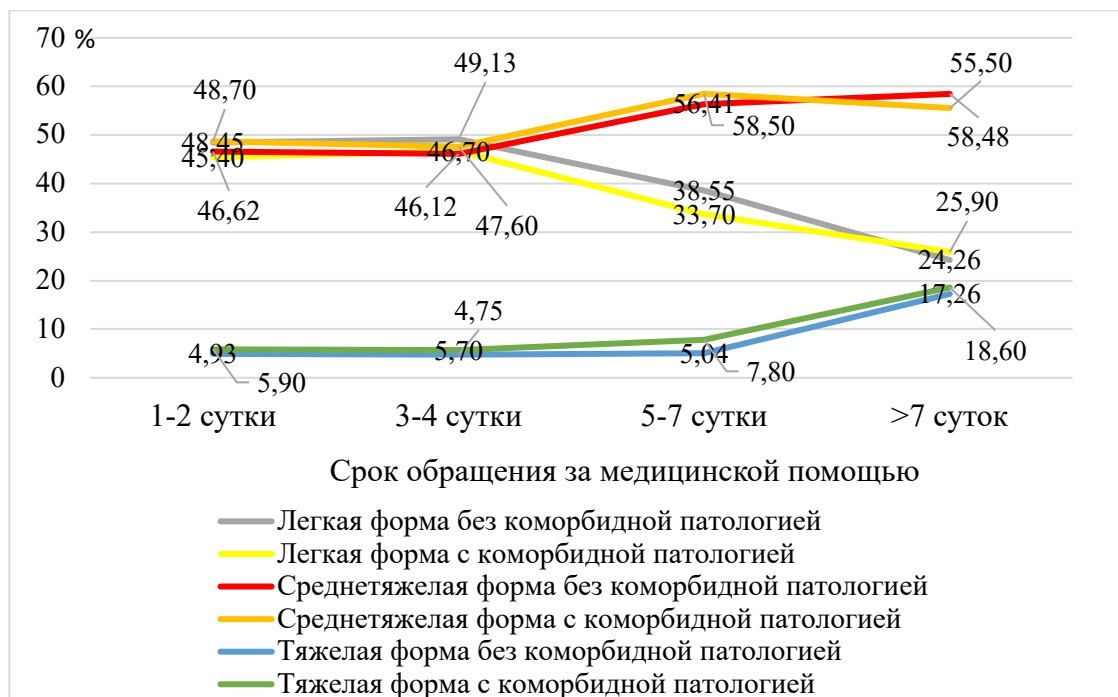


Рисунок 3.5 - Форма тяжести болезни в зависимости от сроков обращения за медицинской помощью

Далее был продолжен анализ группы пациентов, у которых регистрировалась коморбидная патология (n=74314).

В данной выборке пациенты с заболеваниями сердечно - сосудистой системы (ЗССС) составили 53,65%, заболеваниями органов дыхания (ЗОД) - 18,87%, эндокринными заболеваниями (ЭЗ) – 12,78%, злокачественными новообразованиями (ЗНО) - 8,03%, другими заболеваниями (ДЗ) – 6,67% (рис. 3.6).

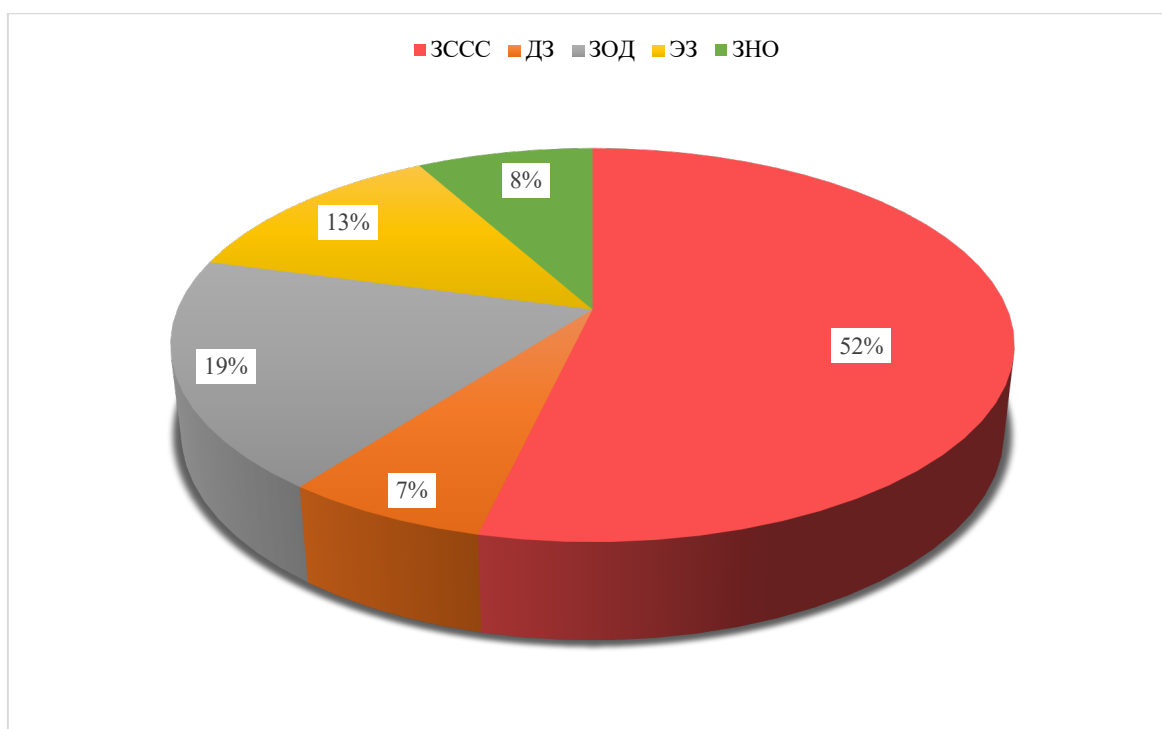


Рисунок 3.6 - Частота коморбидных заболеваний в общей когорте пациентов COVID -19 с коморбидной патологией

Характер коморбидной патологии у больных COVID19 зависел от возраста. В возрасте 18-44 лет преобладали заболевания органов дыхания (54,2%), в возрасте 45 лет и старше доминировали заболевания сердечно-сосудистой системы - от 56,0% до 79,7% в разных возрастных группах. Частота встречаемости эндокринных заболеваний варьировала от 6% у пожилых до 15,5% у молодых. Злокачественные новообразования значительно чаще регистрировались у лиц в возрасте 60-74 года (5,5%) (рис.3.7).



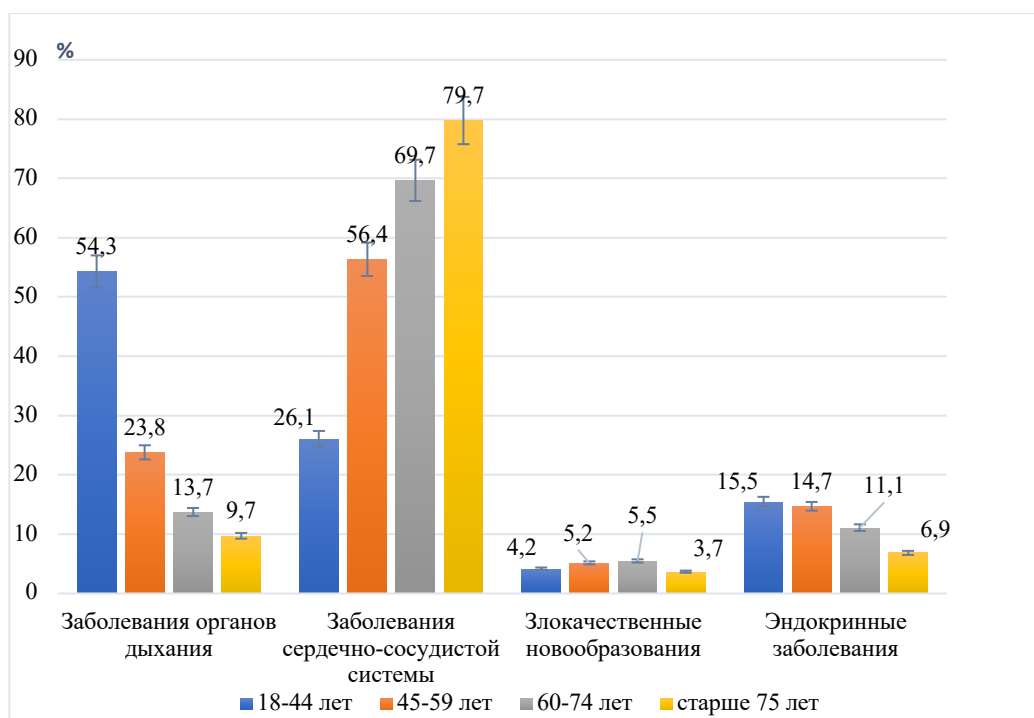


Рисунок 3.7 - Характеристика коморбидной патологии у пациентов с COVID-19 разных возрастных групп (%) (n=74314)

Заболевания сердечно-сосудистой системы преобладали среди больных со всеми формами инфекции. У больных, переносящих болезнь в легкой форме, их встречаемость была значительно меньше 58,4%, чем при среднетяжелой 66,6% и тяжелой 68,3%. Заболевания органов дыхания чаще регистрировались при легкой форме 23,4% и реже всего при тяжелой 12,1%. Удельный вес злокачественных новообразований при тяжелой форме инфекции был максимален 6,8%. Эндокринная патология одинаково часто регистрировалась при легкой и тяжелой форме инфекции (12,6%) и реже (11,1%) при среднетяжелой (рис.3.8).

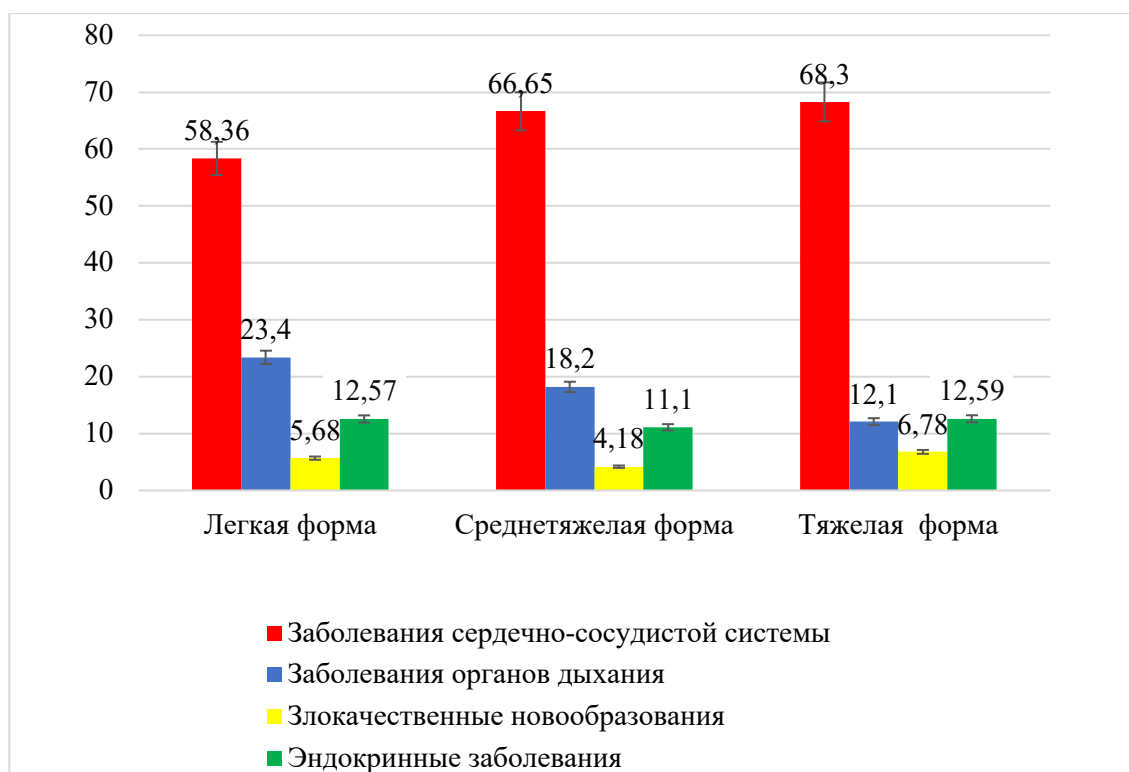


Рисунок 3.8 - Взаимосвязь коморбидной патологии и формы болезни COVID-19 (%) (n=74314)

Таким образом, тяжесть течения COVID-19 и характер коморбидности взаимосвязаны с возрастом. Более тяжелая форма COVID-19 у лиц старших возрастных групп согласуется с наблюдениями, предоставленными исследователями других стран [66, 96]. Аналогичная закономерность прослеживается и в отношении более тяжелого течения заболевания у пожилых мужчин по сравнению с женщинами соответствующего возраста [95, 123, 223]. С учетом тяжести протекания инфекции в пожилом возрасте этой возрастной группе следует уделять особое внимание на всех этапах оказания помощи, а также при проведении всех профилактических мероприятий [33]. Наибольшее число случаев заболевания зарегистрировано у лиц трудоспособного возраста в силу меньшей возможности соблюдения ограничительных мер в полном объеме лицами отдельных сфер деятельности. Связь между коморбидной патологией, возрастом и формой COVID-19,

выявленная на популяционном уровне, позволяет оценивать риски неблагоприятного течения COVID-19 приводящие к госпитализации.

Эти данные помогут оптимизировать противоэпидемические мероприятия и медицинскую помощь населению при отражении будущих угроз со стороны респираторных вирусов с пандемическим потенциалом.

## ГЛАВА IV

### **ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ COVID-19 НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ И ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ**

Пандемия COVID-19 ослабила систему здравоохранения во всем мире. В начале пандемии около 20% пациентов нуждались в госпитализации и проведении интенсивной терапии [84, 107]. Врачи при диагностике COVID-19, в короткие сроки должны быстро оценить комплекс анамнестических, клинических данных и решить о необходимости госпитализации. При этом до настоящего времени нет достаточной доказательной базы, обосновывающей правильность принятия решения врачом в отношении необходимости стационарного лечения по совокупности таких данных больного, так как критерии неблагоприятного течения COVID-19, изучены недостаточно [2, 164, 239]. Доказано, что на высокий уровень госпитализаций в отделения интенсивной терапии и необходимость респираторной поддержки влияет коморбидная патология, ряд анамнестических и демографических параметров больных [50, 110]. Установление предикторов, влияющих на неблагоприятное течение COVID-19 у пациентов с коморбидным фоном, позволит оптимизировать на более раннем этапе формирование потоков больных для оказания им квалифицированной и своевременной медицинской помощи, а также рационального распределения ресурсов здравоохранения при маршрутизации и сортировке большого числа пациентов в эпицентрах респираторных инфекций.

Проведен анализ социально-демографических и клинических данных 74314 пациентов с коморбидной патологией из формы мониторинга Роспотребнадзора за период с января по декабрь 2020 года (форма №970) на популяционном уровне. Их основные демографические, анамнестические и клинические данные представлены (табл. 4.1).

Таблица 4.1 - Демографические, анамнестические и клинические данные общей когорты пациентов COVID -19 с коморбидной патологией (в%)

| Характеристики пациентов  | (%)  |
|---|------|
| Возрастные группы   |      |
| 18-44   | 7,1  |
| 45-59   | 36,3 |
| 60-74   | 38,7 |
| Старше 75 лет   | 17,9 |
| Пол   |      |
| Мужской   | 38,1 |
| Женский   | 61,9 |
| Социальный статус /род занятий                                  |      |
| Студенты  | 1,3  |
| Пенсионеры  | 72,2 |
| Работающие  | 19,2 |
| Медработники  | 7,3  |
| Место установления первоначального диагноза (место обращения)   |      |
| Скорая помощь   | 16,8 |
| Поликлиника   | 63,3 |
| Стационар   | 19,9 |
| Форма заболевания   |      |
| Легкая  | 26,8 |
| Среднетяжелая   | 58,5 |
| Тяжелая   | 14,7 |
| Наличие контакта с больными COVID-19 предшествующее заболеванию | 39,0 |

В общей выборке регистрировались пациенты возрастных групп: 45–59 лет - 36,3% и 60-74 лет - 38,7%. Женщины регистрировались в 61,9% случаев. Удельный вес пенсионеров составил 72,2%. Чаще всего предварительный или окончательный диагноз COVID-19 ставился на уровне поликлиники (63,3%).

При оценке клинической симптоматики выявили, что у пациентов преобладали кашель (57,0%), общая слабость (47,0%), тахипноэ (36,9%), повышение температуры тела (35,4%) и потеря обоняния (30,7%) (рис.4.1).

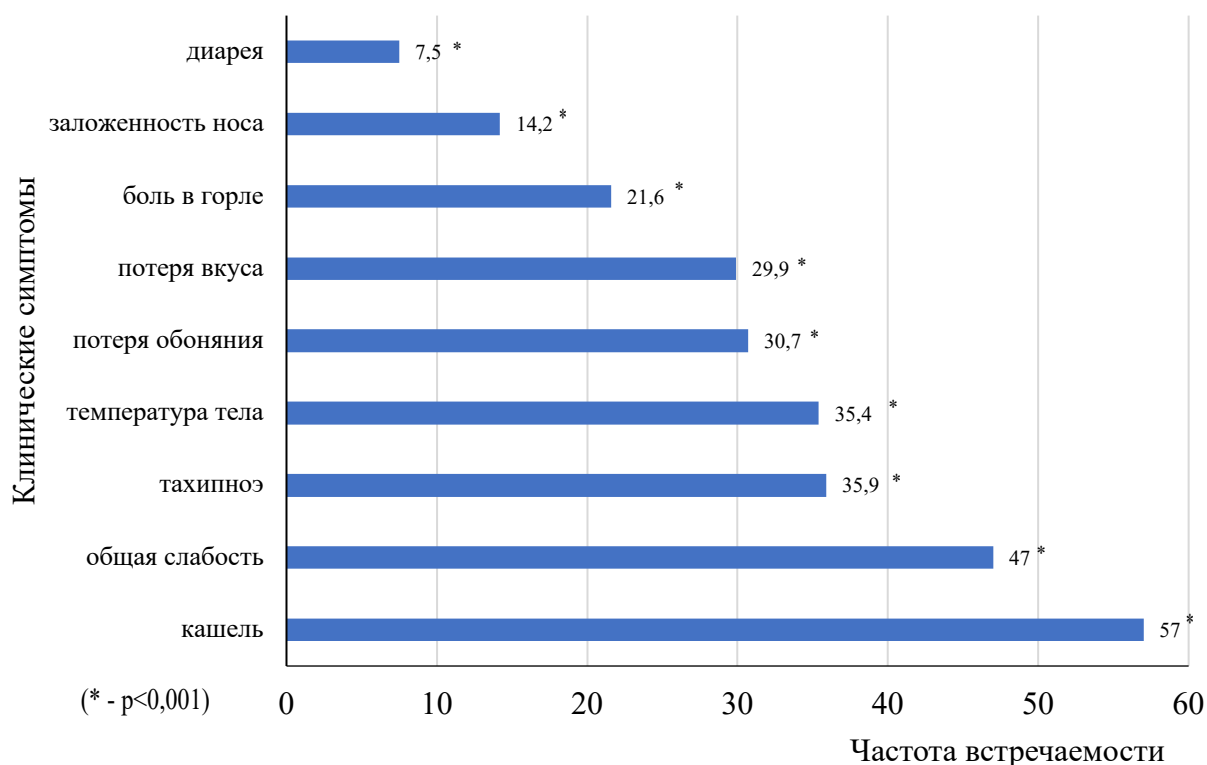


Рисунок 4.1 - Частота встречаемости клинических симптомов в общей когорте пациентов COVID -19 с коморбидной патологией

Для отбора предикторов неблагоприятного течения COVID-19 проведен сравнительный анализ социально-демографических и клинических данных пациентов в 2-х группах пациентов. В 1-ю группу вошли больные, проходившие стационарное лечение с диагнозом COVID-19 ( $n=50914$ ), во 2-ю - те, которые получали лечение амбулаторно ( $n=23400$ ). В таб. 4.2. приведена сравнительная характеристика групп.

При сравнении возраста медиана составила 65 лет (Q1-Q3: 56-73 года) в группе 1, в группе 2 – 58 лет (Q1-Q3: 47-67 лет). Женщины чаще наблюдались среди 2-й группой - 67,1% по сравнению с 1-й группой - 59,4% ( $p < 0,001$ ).

При проведении анализа демографических и анамнестических данных больных установили, что в 1-ой группе преобладал возраст 60-74 лет - 41,6% в сравнении со 2-ой группой - 33,2% ( $p < 0,001$ ). Пациенты в возрасте 45-59 лет

чаще регистрировались во 2-й группе - 44,4% против 32,6%, ( $p < 0,001$ ) (рис.4.2).

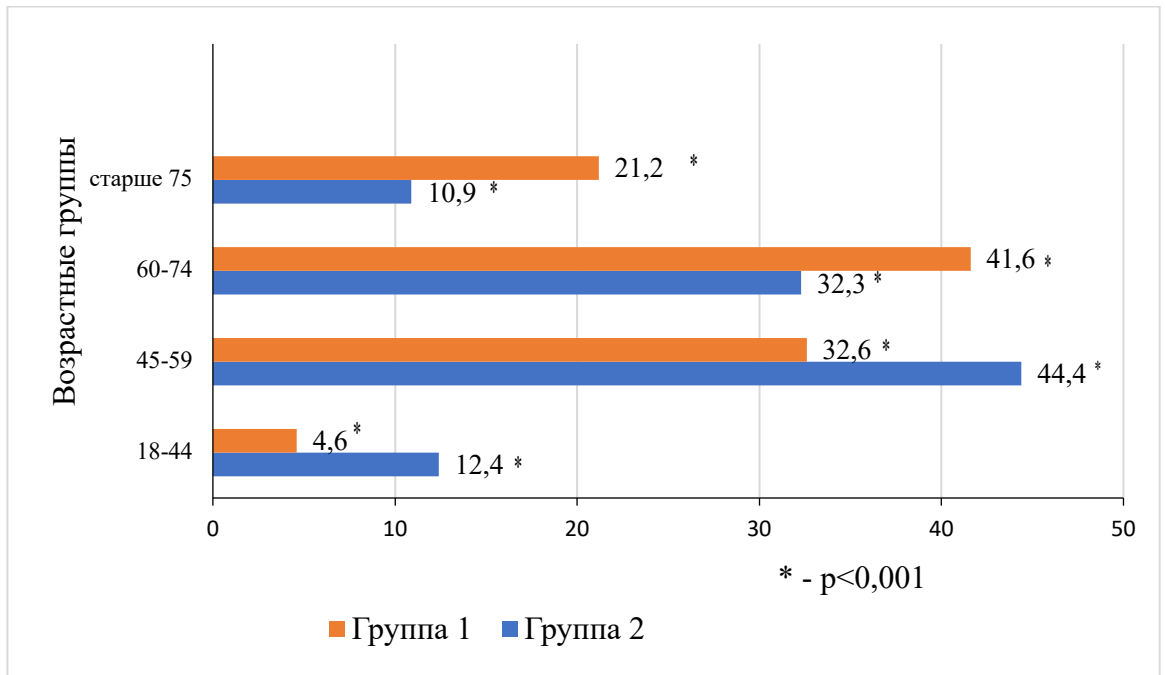


Рисунок 4.2 - Сравнение возрастных категорий в группах исследуемых пациентов

Пенсионеры доминировали в 1-й группе - 77,0% против 61,1% ( $p < 0,001$ ). Во 2-й группе преобладали медицинские работники в 11,2% против 5,7% ( $p < 0,001$ ).

Для оказания медицинской помощи пациенты 2-й группы в 87,7% обращались в амбулаторно-поликлиническую сеть по сравнению с 1-й группой - 52,0% ( $p < 0,001$ )

У пациентов 1-й группы легкая форма регистрировалась в 11,3%, среднетяжелая - в 67,7%, а тяжелая в 21,0%. Тогда как у 2-й группы пациентов легкая форма болезни наблюдалась в 60,6%, среднетяжелая в 38,4% и тяжелая 1% случаев (во всех случаях  $p < 0,001$ ).

ЗССС - 55,0 % регистрировались в 1-й группе и 47,5% во 2-й ( $p < 0,001$ ). Далее следовали ЗОД, среди госпитализированных пациентов их зарегистрировано 19,7%, а среди амбулаторных - 14,3%, ( $p < 0,001$ ).

Таблица 4.2 - Сравнительная характеристика пациентов в исследуемых группах (в%)

| Характеристика пациентов                    | Группа 1 | Группа 2 | p <sub>1-2</sub> |
|---|----------|----------|------------------|
| Всего (%)                                   | 68,5%    | 31,5%    |                  |
| <b>Форма заболевания</b>                    |          |          |                  |
| Легкая                                      | 11,3     | 60,6     | <0,001           |
| Среднетяжелая                               | 67,7     | 38,4     | <0,001           |
| Тяжелая                                     | 21,0     | 1,0      | <0,001           |
| <b>Сопутствующая патология</b>              |          |          |                  |
| ЗОД   | 19,7     | 14,3     | <0,001           |
| ЗССС  | 55,0     | 47,5     | <0,001           |
| ЗНО   | 9,2      | 7,5      | <0,001           |
| ДЗ  | 2,6      | 20,5     | <0,001           |
| ЭЗ  | 13,5     | 10,2     | 0,222            |
| Контакты с больными COVID-19 до заболевания | 35,9     | 45,6     | <0,001           |

Анализ клинических симптомов, установил, что у госпитализированных пациентов чаще регистрировались, потеря обоняния, заложенность носа, тахипноэ, потеря вкуса (рис.4.3). Наличие контакта с больными COVID-19 на протяжении 14 дней встречалось в 1-й группе в 35,9%, во 2-й в 45,6% (p<0,001).



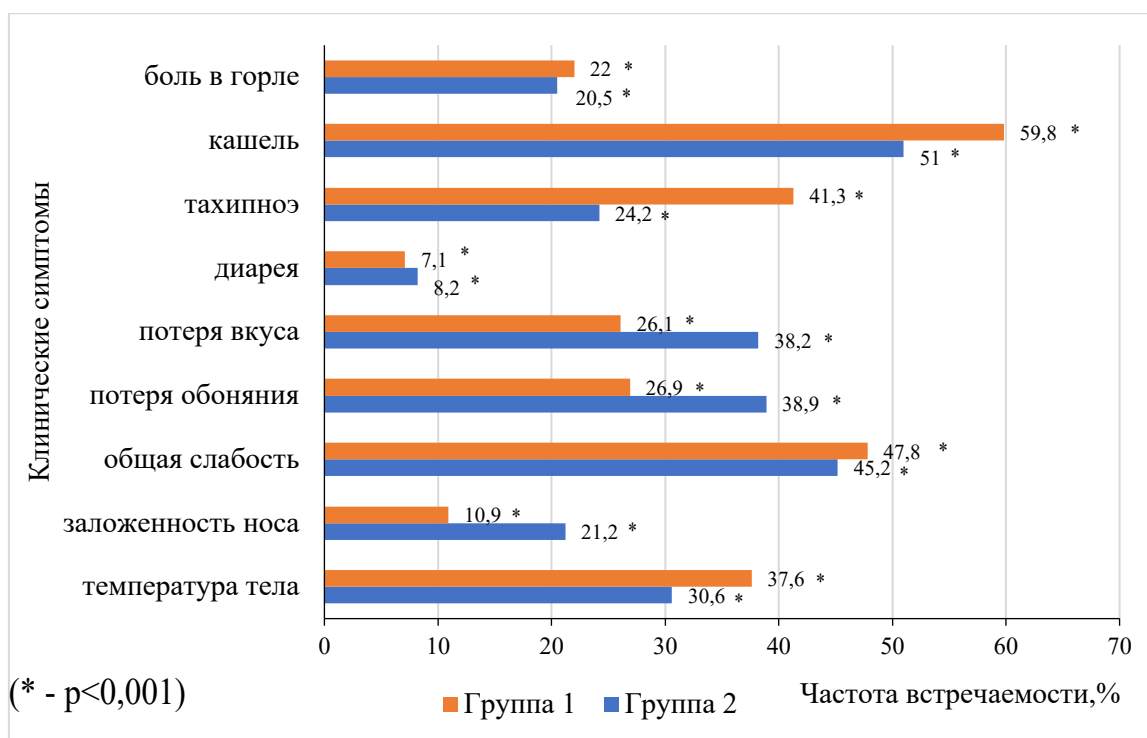


Рисунок. 4.3 - Частота встречаемости клинических симптомов в сравниваемых группах

Произведена оценка возрастных групп в отношении риска неблагоприятного течения COVID-19. Шансы неблагоприятного течения COVID-19 увеличивались в возрастной группе 45-59 лет в 1,858 раза, в группе 60-74 лет в 3,261 раза, старше 75 лет в 4,928 раза (таб.4.3).

Таблица 4.3 - Характеристики связи возрастных групп с вероятностью неблагоприятного течения COVID-19

| Возрастные группы | Скорректированное ОШ (95% ДИ) | p       |
|-------------------|-------------------------------|---------|
| 18-44 лет         | 0,916; 0,796 – 1,053          | 0,218   |
| 45-59 лет         | 1,858 (1,632 – 2,115)         | < 0,001 |
| 60-74 лет         | 3,261 (2,866 – 3,710)         | < 0,001 |
| старше 75 лет     | 4,928 (4,310 – 5,635)         | < 0,001 |

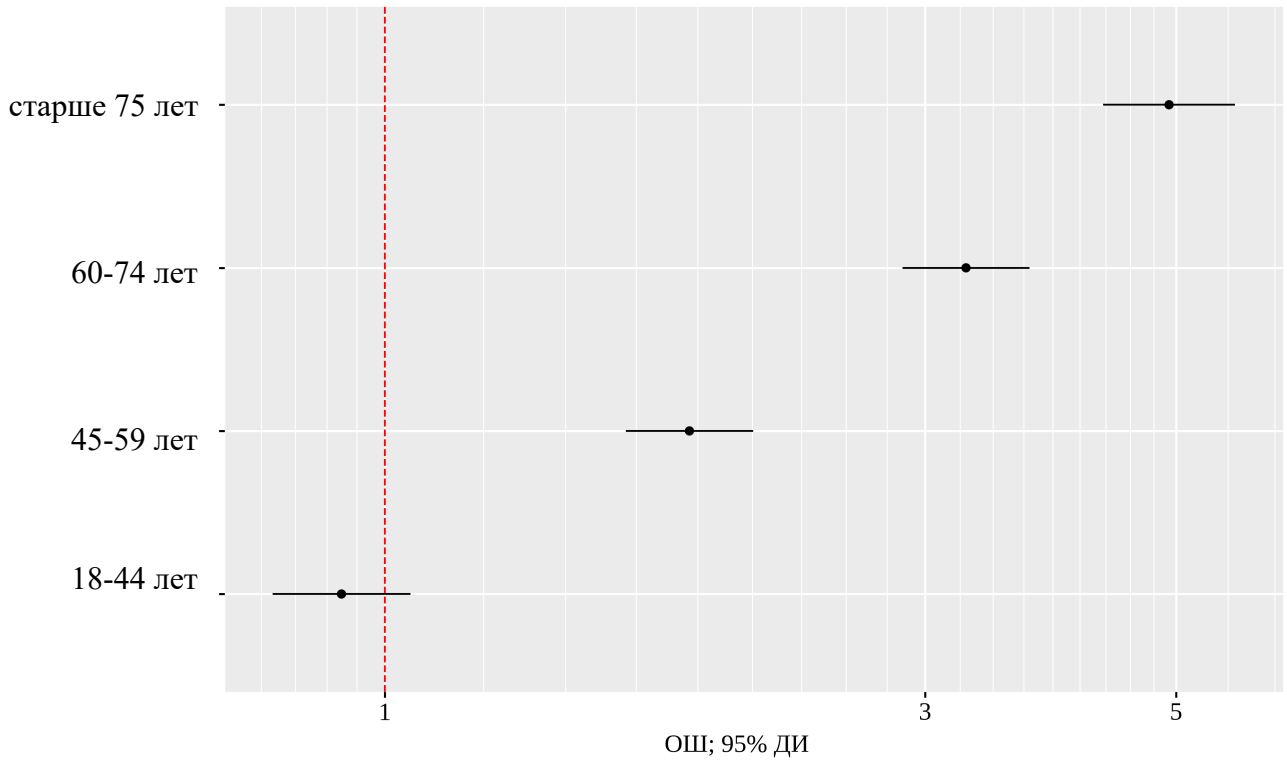


Рисунок 4.4 – Оценка отношения шансов с 95% ДИ для разных возрастных групп в отношении неблагоприятного течения COVID-19

Далее была разработана математическая модель прогноза определения частоты неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов, имеющих коморбидную патологию, посредством многофакторной логистической регрессии. В итоге методом пошагового исключения получено математическое уравнение (1), включающее 16 предикторов из 21.

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = -1,010 + 4,224 * X_{\text{ТЯЖ}} + 2,123 * X_{\text{СРЕД}} + 0,403 * X_{\text{ЗНО}} + 0,406 * X_{\text{ДЗ}} + 0,423 * X_{\text{ОД}} + 0,397 * X_{>4\text{дня}} + 0,453 * X_{\text{ЭЗ}} + 0,228 * X_{\text{ПОЛ}} + 0,407 * X_{\text{ССС}} + 0,364 * X_{\text{ЗОД}} + 0,012 * X_{\text{ВОЗ}} + 0,355 * X_{\text{ТЕМП}} - 0,512 * X_{\text{РИН}} - 0,377 * X_{\text{ПВ}} - 0,377 * X_{\text{КОНТ}} - 1,352 * X_{1-4\text{день}} \quad (1)$$

где  $P$  – вероятность неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией (в долях единицы). 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака,  $X_{\text{ВОЗ}}$  – возраст пациентов (лет),  $X_{\text{ЗНО}}$  – ЗНО (0; 1),  $X_{\text{ССС}}$  – ЗССС (0; 1),  $X_{\text{ДЗ}}$  – ДЗ (0; 1),  $X_{\text{ЭЗ}}$  – ЭЗ (0; 1),  $X_{\text{ПОЛ}}$  – пол пациентов (0-женский, 1-мужской), степень тяжести закодирована как категориальная переменная

$X_{\text{ТЯЖ}}$  –тяжелая  $X_{\text{СРЕД}}$ - среднетяжелая,  $X_{\text{ЗОД}}$  –ЗОД (0; 1),  $X_{\text{РИН}}$  - заложенность носа (0; 1),  $X_{\text{ТЕМП}}$ - повышение температуры тела (0; 1),  $X_{\text{ОД}}$ – тахипноэ (0; 1),  $X_{\text{ПВ}}$  – потеря вкуса (0; 1),  $X_{\text{1-4день}}$ - обращение за медицинской помощью в 1-4 дни болезни (0; 1),  $X_{\text{>4дня}}$ - обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни (0; 1),  $X_{\text{КОНТ}}$ - наличие контакта с больным COVID-19 в течение 14 дней, предшествующих развитию заболевания (0; 1). Разработанная формула прогностической модели доступна для проведения расчетов в электронной виде по ссылке: <https://pilpan.github.io/Calc/>

Данная математическая модель прогноза статистически значимая ( $p < 0,001$ ). В соответствии с коэффициентом детерминации  $R^2$  Найджелкерка, вошедшие в ее состав предикторы составляют 46,6% факторов, оказывающих влияние на переменную.

В соответствие со значением коэффициентов данной модели предикторами, увеличивающими вероятность неблагоприятного течения COVID-19 являются - возраст, мужской пол, форма заболевания, коморбидная патология (ЗССС, ЗОД, ЭЗ, ЗНО и ДЗ), повышение температуры тела выше  $38,0^{\circ}\text{C}$ , тахипноэ, обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни. Заложенность носа, потеря вкуса, предшествующий контакт с больным COVID-19, а также обращение за медицинской помощью в 1-4 дни болезни имели обратную связь с риском неблагоприятного течения COVID-19. В таблице 4.4. отражена связь предиктора с шансами неблагоприятного течения COVID-19.

Из таблицы. 4.4 видно, что при нескорректированном ОШ (95% ДИ) вероятность неблагоприятного течения COVID-19 увеличивалась при наличии у пациентов сопутствующих ЗССС, ЗНО, мужского пола, таких клинических симптомов как: повышение температуры тела выше  $38,0^{\circ}\text{C}$ , тахипноэ.

Таблица 4.4 - Связь предикторов математической модели прогноза с шансами неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией

| Предиктор  | нескорректированное ОШ (95% ДИ) | p      | скорректированное ОШ (95% ДИ) | p      |
|--|---------------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| ЗОД  | 0,755 (0,724-0,788)             | <0,001 | 1,439 (1,133-1,828)           | 0,003  |
| ЗССС   | 1,408 (1,365-1,453)             | <0,001 | 1,502 (1,185-1,903)           | 0,001  |
| ЗНО  | 1,205 (1,111-1,308)             | <0,001 | 1,496 (1,159-1,932)           | 0,002  |
| ДЗ   | 0,712 (0,686-0,739)             | <0,001 | 1,501 (1,184-1,904)           | 0,001  |
| ЭЗ   | 1,034 (0,980-1,090)             | 0,222  | 1,573 (1,238-1,999)           | <0,001 |
| Мужской пол  | 1,393 (1,348-1,438)             | <0,001 | 1,256 (1,204-1,309)           | <0,001 |
| Возраст старше 18 лет  | 1,030 (1,03-1,03)               | <0,001 | 1,012 (1,010-1,013)           | <0,001 |
| Среднетяжелая форма  | 3,364 (3,258-3,474)             | <0,001 | 8,353 (8,000-8,721)           | <0,001 |
| Тяжелая форма  | 27,305 (23,904-31,190)          | <0,001 | 68,291(59,279-78,673)         | <0,001 |
| Повышение температуры тела выше 38,0°C   | 1,365 (1,321-1,411)             | <0,001 | 1,426 (1,364-1,490)           | <0,001 |
| Заложенность носа  | 0,456 (0,438-0,476)             | <0,001 | 0,599 (0,567-0,633)           | <0,001 |
| Потеря вкуса   | 0,571 (0,552-0,590)             | <0,001 | 0,689 (0,657-0,716)           | <0,001 |
| Тахипноэ   | 2,214 (2,138-2,292)             | <0,001 | 1,526 (1,459-1,596)           | <0,001 |
| Обращение за медицинской помощью в 1-4 дни болезни                                 | 0,265 (0,223-0,279)             | <0,001 | 0,259 (0,241-0,277)           | <0,001 |
| Обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни                               | 0,845 (1,251-1,514)             | <0,001 | 1,487 (1,360-1,626)           | <0,001 |
| Контакт с больными COVID-19 в течение 14 дней, предшествующих развитию заболевания | 0,668 (0,648-0,690)             | <0,001 | 0,782 (0,751-0,814)           | <0,001 |

Вероятность неблагоприятного течения COVID-19 повышалась при установлении диагноза COVID-19 позже 4-го дня болезни, возраста пациента, диагностировании в момент обращения за медицинской помощью среднетяжелой и тяжелой формы COVID-19.

Шансы неблагоприятного течения COVID-19 увеличивались у пациентов с ЗССС в 1,41 раза, с ЗНО - в 1,21 раза, у лиц мужского пола - в 1,39 раза, с температурой тела выше 38,0°C - в 1,37 раза, с тахипноэ - в 2,21 раза, со

среднетяжелой формой в 3,36 раза, с тяжелой формой в 27,31 раза, при увеличении возраста у пациента на 1 год в 1,03.

Исходя из таблицы 4.4 видно, что при скорректированном ОШ (95% ДИ) частота неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов увеличивалась при наличии у пациентов сопутствующих ЗОД, ЗССС, ЗНО, ДЗ, ЭЗ, мужского пола, а также таких клинических симптомов как температура тела выше  $38,0^{\circ}\text{C}$ , тахипноэ. Также, сохранялась высокая степень значимости обращения за медицинской помощью позже 4 дня болезни, формы тяжести заболевания и возраста.

При влиянии совокупности предикторов шансы неблагоприятного течения COVID-19 увеличивались у пациентов с ЗНО в 1,49 раза, с ДЗ в 1,50 раза, с ЭЗ в 1,57 раза, с ЗССС в 1,50 раза, с ЗОД в 1,44 раза, со среднетяжелой формой в 8,35 раза, с тяжелой формой в 68,29 раза, у мужчин в 1,27 раза, повышенной температурой тела выше  $38,0^{\circ}\text{C}$  в 1,43 раза, с тахипноэ в 1,53 раза, при обращении за медицинской помощью позже 4 дня болезни 1,49 раза, при увеличении у пациента возраста на 1 год, начиная с 18 лет, в 1,01 раза.

ROC-анализом было установлено оптимальное значение Р. Полученная кривая отображена на рис. 4.5.

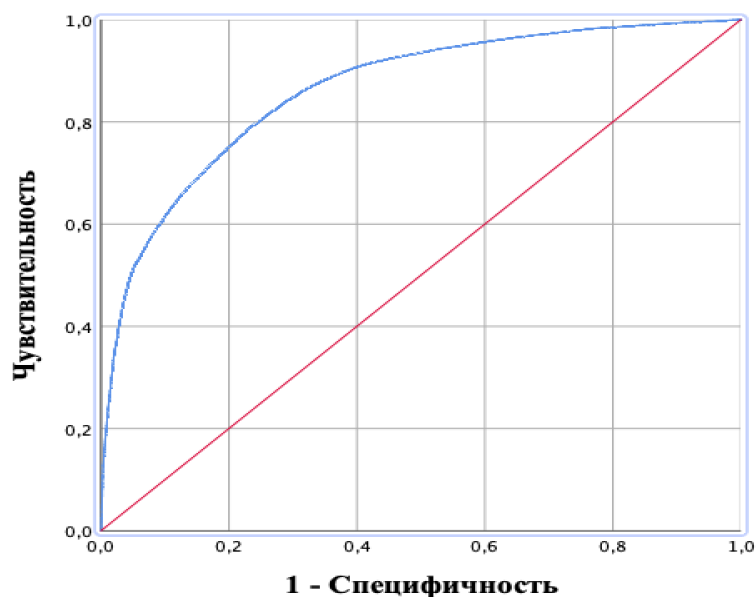


Рисунок 4.5 - ROC-кривая, характеризующая вероятность неблагоприятного течения COVID-19 в зависимости от Р

Площадь под ROC-кривой составила  $0,863 \pm 0,001$  (95% ДИ: 0,860-0,866).

Значение  $P$  в точке cut-point составило 0,699. Больным со значениями  $P$ , равными 0,699 или выше, прогнозировался высокий риск неблагоприятного течения COVID-19. При  $P < 0,699$  прогнозировался низкий риск неблагоприятного течения COVID-19. Чувствительность модели (1) при данном значении точки cut-off составила 77,9% (10941 верных прогнозов из 38484 неблагоприятного течения COVID-19), специфичность – 77,6% (5101 верных прогнозов из 17708 случаев отсутствия неблагоприятного течения COVID-19).

Предложенная модель будет полезна врачам амбулаторного звена в качестве инструмента принятия решения. В прогностической модели используются доступные данные конкретного пациента, на основании которых можно принять решение о стационарном лечении больных COVID-19 с коморбидной патологией.

Примером использования прогностической функции (1) для определения частоты неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией могут служить нижеописанные случаи:

**Клинический пример №1.** Пациентка Г., 67 лет, пенсионерка, обратилась в службу скорой медицинской помощи на 3 день болезни. Предъявляла жалобы на общую слабость, потерю обоняния,  $t$  до  $38,2^{\circ}C$ . Заболела остро.

Из анамнеза жизни: отмечает заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия)

Эпидемиологический анамнез: за пределы Российской Федерации в течение 14 дней не выезжала, контакт с больным COVID-19 отрицает.

**При осмотре:** состояние средней степени тяжести обусловлено лихорадкой, симптомами общей интоксикации (умеренно выраженная слабость), дыхательной недостаточности (одышка при физической нагрузке). Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы нормальные, сыпи нет. Температура тела при осмотре  $38,2^{\circ}C$ . В легких при аускультации жесткое

дыхание, хрипов нет. ЧД – 20 в 1 мин. Сердце: тоны приглушенные, ритмичные. Пульс 80 уд/мин., АД = 130/90 мм.рт.ст, SpO<sub>2</sub> = 98%. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. Стул и диурез в норме.

Диагноз был подтвержден методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР).

У данной пациентки были выявлены предикторы, учитываемые при расчете вероятности госпитализации:

- возраст пациента ( $X_{\text{ВОЗ}} = 67$  лет),
- наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы ( $X_{\text{ССС}}=1$ ),
- наличие эндокринных заболеваний - нет ( $X_{\text{сд}}=0$ ),
- наличие заболеваний органов дыхания - нет ( $X_{\text{Зод}}=0$ ),
- наличие другой патологии - нет ( $X_{\text{дз}}=0$ ),
- наличие злокачественных новообразований нет( $X_{\text{зно}}=0$ ),
- женский пол ( $X_{\text{пол}}=0$ ),
- легкая степень заболевания ( $X_{\text{тяж}}=0$ ,  $X_{\text{сред}}=0$ ),
- повышение температуры тела до 38,2 ( $X_{\text{темп}}=1$ ),
- потеря вкуса не наблюдалась ( $X_{\text{пв}}=0$ ),
- заложенности носа - нет ( $X_{\text{рин}}=0$ ),
- тахипноэ - нет ( $X_{\text{од}}=0$ ),
- обращение за медицинской помощью в 1-4 дни болезни ( $X_{1-4\text{день}}=1$ ),
- обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни ( $X_{>4\text{дня}}=0$ ),
- контакт с больным COVID-19 отрицает ( $X_{\text{конт}}=0$ ).

Подставив полученные значения переменных в формулу:

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = - 1,010 + 4,224 * X_{\text{тяж}} + 2,123 * X_{\text{сред}} + 0,403 * X_{\text{зно}} + 0,406 * X_{\text{дз}} + 0,423 * X_{\text{од}} + 0,397 * X_{>4\text{дня}} + 0,453 * X_{\text{эз}} + 0,228 * X_{\text{пол}} + 0,407 * X_{\text{ССС}} + 0,364 * X_{\text{Зод}} + 0,012 * X_{\text{ВОЗ}} + 0,355 * X_{\text{темп}} - 0,512 * X_{\text{рин}} - 0,377 * X_{\text{пв}} - 0,377 * X_{\text{конт}} - 1,352 * X_{1-4\text{день}}$$

рассчитали риск госпитализации больных COVID-19 с коморбидной патологией, который составил 0,311. В связи с тем, что полученное значение

не превышает 0,699, было принято решение об отсутствии необходимости госпитализации.

Пациентка не была госпитализирована, а получала лечение в поликлинике, выздоровела через 14 дней от начала болезни

**Клинический пример №2.** Пациент З., 61 года, безработный, обратился в поликлинику по месту жительства на 2 день болезни с жалобами на общую слабость, заложенность носа, лихорадку до  $38,0^{\circ}\text{C}$ , кашель, боль в горле. Заболел остро.

Из анамнеза жизни: отмечает заболевания органов дыхания (Хронический бронхит).

Эпидемиологический анамнез: за пределы Российской Федерации в течение 14 дней не выезжал, контакт с больным COVID-19 отрицает.

**При осмотре:** состояние тяжелое, обусловлено лихорадкой, проявлениями общей интоксикации (выраженная общая слабость) и дыхательной недостаточности (одышка в покое). В сознании, ориентирован в пространстве и времени. Кожа и слизистые физиологической окраски, сыпи нет. Температура тела при осмотре  $38,0^{\circ}$ . В легких при аускультации жесткое дыхание, сухие хрипы. Сердце: тоны глухие, ритмичные. ЧДД 30 уд. в мин., АД = 95/74 мм.рт.ст,  $\text{SpO}_2 = 94\%$ . Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме. Периферических отеков нет.

Диагноз был подтвержден методом ПЦР.

Следовательно, у данного пациента были установлены следующие значения факторов, учитываемых при расчете риска госпитализации:

- возраст пациента ( $X_{\text{воз}} = 61$  год),
- наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы - нет ( $X_{\text{ССС}}=0$ ),
- наличие эндокринных заболеваний - нет ( $X_{\text{ЭЗ}}=0$ ),
- наличие заболеваний органов дыхания - да ( $X_{\text{Зод}}=1$ ),
- наличие другой патологии - нет ( $X_{\text{ДЗ}}=0$ ),
- наличие злокачественных новообразований - нет ( $X_{\text{ЗНО}}=0$ ),



- мужской пол ( $X_{\text{ПОЛ}} = 1$ ),
- тяжелая форма заболевания ( $X_{\text{ТЯЖ}} = 1$ ,  $X_{\text{СРЕД}} = 0$ ),
- повышение температуры тела  $38,0^{\circ}\text{C}$  ( $X_{\text{ТЕМП}} = 1$ ),
- потеря вкуса не наблюдалась ( $X_{\text{ПВ}} = 0$ ),
- наличие заложенности носа ( $X_{\text{РИН}} = 1$ ),
- тахипноэ ( $X_{\text{ОД}} = 1$ ),
- обращение за медицинской помощью в 1-4 дни болезни ( $X_{1-4} = 1$ ),
- обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни ( $X_{>4\text{дня}} = 0$ ),
- контакт с больным COVID-19 отрицает ( $X_{\text{КОНТ}} = 0$ ).

Подставив полученные значения переменных в формулу (1), рассчитали риск госпитализации пациентов с COVID-19 с коморбидной патологией, который составил 0,99. Полученное значение превышает 0,699, поэтому было сделано предположение о высоком риске неблагоприятного течения COVID-19 и госпитализации пациента в стационар.

По тяжести состояния пациент был госпитализирован в стационар для дальнейшего лечения. В стационаре пациенту по тяжести состояния потребовалась длительная кислород терапия (в течение 15 дней), внутривенное введение иммунобиологических препаратов и проведение другой интенсивной терапии. Пациент провел в стационаре 21 койко-день и был выписан с улучшением.

**Клинический пример №3.** Больная У., 31 года, работает менеджером, обратилась к участковому врачу на 4-й день болезни с жалобами на кашель, одышку, температура периодически повышается до  $37,5^{\circ}\text{C}$ . Заболела остро. Из анамнеза жизни: страдает бронхиальной астмой.

Эпидемиологический анамнез: за пределы Российской Федерации в течение 14 дней не выезжала, контакт с больным COVID-19 был: ее молодой человек болен COVID-19.

**При осмотре:** состояние средней тяжести за счет интоксикации (умеранная общая слабость) и дыхательной недостаточности (одышка при разговоре в покое). В пространстве и времени ориентирована. Кожные покровы

нормальные, сыпи нет. Температура тела при осмотре  $36,9^{\circ}\text{C}$ . В легких при аускультации сухие и влажные хрипы по всем легочным полям. ЧД – 22 в 1 мин. Сердце: тоны глухие, ритмичные. Пульс 99 уд/мин., АД = 90/60 мм.рт.ст,  $\text{SpO}_2 = 93\%$ . Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и диурез в норме. Периферических отеков нет. Диагноз был подтвержден методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР).

Были установлены значения факторов, учитываемые при расчете риска госпитализации:

- возраст пациента ( $X_{\text{ВОЗ}} = 31$  лет),
- наличие заболеваний сердечно сосудистой системы – нет ( $X_{\text{ССС}}=0$ ),
- наличие эндокринных заболеваний - нет ( $X_{\text{ЭЗ}} =0$ ),
- наличие заболеваний органов дыхания ( $X_{\text{Зод}}=1$ ),
- наличие другой патологии - нет ( $X_{\text{ДЗ}}=0$ ),
- наличие злокачественных новообразований - нет( $X_{\text{ЗНО}}=0$ ),
- женский пол ( $X_{\text{ПОЛ}} =0$ ),
- средняя степень заболевания ( $X_{\text{ТЯЖ}}=0$ ,  $X_{\text{СРЕД}} =1$ ),
- повышение температуры тела  $36,9$  ( $X_{\text{ТЕМП}} =0$ ),
- потеря вкуса не наблюдалась ( $X_{\text{ПВ}} =0$ ),
- заложенность носа - нет ( $X_{\text{РИН}} =0$ ),
- тахипноэ есть ( $X_{\text{ОД}}=1$ ),
- обращение за медицинской помощью в 1-4 дни болезни ( $X_{1-4\text{день}} =1$ ),
- обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни ( $X_{>4\text{дня}} =0$ ),
- наличие контакта с больным COVID-19 ( $X_{\text{КОНТ}} =1$ ).

Подставив полученные значения переменных в формулу (1), рассчитали риск неблагоприятного течения COVID-19 у пациента с коморбидной патологией, который составил 0,93. Значение функции Р превышает 0,699, было сделано предположение о неблагоприятном течении COVID-19 и необходимости госпитализации.

Пациентка была госпитализирована в профильный стационар. Заболевание в последующем протекало в тяжелой форме, пациентка в течение

10 дней получала кислородотерапию, стероидные и иммунобиологические препараты. Выписана с улучшением на 18 день пребывания в стационаре.

Данный анализ продемонстрировал необходимость стационарного лечения больных COVID-19 с коморбидной патологией при комплексной оценке социально-демографических и клинических факторов без проведения лабораторного и лучевого исследований.

Необходима оценка возраста пациента, так как шансы неблагоприятного течения COVID-19 повышаются при увеличении возраста у пациента на 1 год в 1,03 раза (95% ДИ: 1,03-1,03). Это особенно актуально у пожилых пациентов с коморбидной патологией [236]. Полученные результаты дополняют данные других исследований, свидетельствующих о том, что пожилой возраст без учета коморбидной патологии служит основным предиктором смертности и основным фактором при оценке риска тяжести COVID-19 [149, 209, 225], а большинство больных COVID-19 получающих стационарное лечение в разных уголках мира были старше 55 лет [84, 110, 200].

Получены результаты о том, что мужчинам с коморбидной патологией при COVID-19 необходимо уделять большее внимание, ввиду у них более высокого шанса неблагоприятного течения COVID-19, что соответствует другим исследованиям о значимости мужского пола в повышении риска развития тяжелого течения заболевания [146, 174, 193] и получения стационарного лечения по поводу COVID-19 [104, 180] без учета коморбидности.

Выполненный анализ клинических факторов, влияющих на принятие решения о госпитализации пациентов при подтвержденной инфекции COVID-19 в сочетании с коморбидными заболеваниями, показывает значимость наличия конкретной патологии. Наибольший вклад несет наличие ЗССС, что соответствует данным исследований, проведенных на значительно меньших выборках [55, 75, 76, 85, 238]. При этом показано, что шансы неблагоприятного течения COVID-19 при этой патологии повышались в 1,502 раза. При решении вопроса о госпитализации на основе полученной модели,

кроме ЗССС, необходимо учитывать наличие ЗОД, ЭЗ и ЗНО, поскольку шансы неблагоприятного течения COVID-19 и стационарного лечения для пациента увеличивались в 1,44 раза, 1,57 раза и 1,49 раза соответственно. Выполненный анализ показал, что ЭЗ были значимы в прогностической модели неблагоприятного течения COVID-19 в совокупности всех факторов, включенных в прогностическую модель.

Значимыми в модели неблагоприятного течения COVID-19 у лиц с коморбидной патологией показали такие клинические симптомы как, тахипноэ, температура тела выше  $38,0^{\circ}\text{C}$ , наличие которых сразу повышало шанс стационарного лечения в 1,53 раза и 1,43 раза.

Впервые оценена категория пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 и коморбидной патологией на большом массиве данных. Это позволило обеспечить лучшую идентификацию клинических факторов, оказывающих влияние на неблагоприятное течение COVID-19.

Построенная математическая модель прогноза неблагоприятного течения COVID-19 на основе общедоступных данных конкретного пациента, может явиться основой для решения о приоритетной госпитализации больных COVID-19 с коморбидной патологией, а также назначения интенсивных методов терапии, показанных при высоком риске госпитализации. Модель может быть полезна для сортировки и выделения больных COVID-19 с коморбидной патологией, нуждающихся в стационарном лечении, а также назначении специфической иммунобиологической терапии.

Таким образом, полученные результаты дополняют понимание роли доступных предикторов социально-демографического и клинического характера для решения госпитализации у больных COVID-19 с коморбидной патологией.

В следующей главе попытаемся проанализировать клинические и лабораторно-инструментальные особенности COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией на уровне стационара.

## ГЛАВА V

### КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ НА ЭТАПЕ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ

Во многих странах мира сообщается о разнообразии клинической симптоматики, разном темпе прогресса и систематизации полученных знаний и их оценке по мере развития пандемии. Хотя у большинства пациентов заболевание протекает в легкой форме, у некоторых развивается тяжелая пневмония с высоким риском летального исхода, требующая комплексного лечения в отделении интенсивной терапии [220]. Поэтому определение предикторов неблагоприятного исхода заболевания имеет большое значение для персонифицированного ведения пациента, определения показаний для назначения той или иной таргетной иммунобиологической терапии. Клинические и лабораторные данные важны для повышения эффективности лечения пациентов с COVID-19.

Данное исследование включает 447 больных COVID-19 с коморбидной патологией. Выполнен анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с коморбидной патологией, включенных в исследование (табл. 5.1).

Медиана возраста общей когорты пациентов составила 63 года ( $Q_1$ – $Q_3$ : 54–68). Мужчин было 56,4%, женщин - 45,6%, рабочих было 38,9%, пенсионеров 38,9%, учащиеся составили 10,7%, а безработные - 11,4%. Большинство пациентов доставлялись в стационар бригадами СМП 58,4%. Наличие контакта с больными COVID-19 за 14 дней, предшествующих заболеванию, регистрировалось у 44,0%. (табл. 5.1).

Таблица 5.1 - Социально-демографические и клинические параметры пациентов, включенных в исследование

| Характеристика пациентов n =447 | %    |
|---------------------------------|------|
| Мужчины                         | 56,4 |
| Женщины                         | 43,6 |
| Курение                         | 32,9 |
| Контакт с больным COVID-19      | 44,0 |
| Выезд в неблагополучные регионы | 3,4  |
| Доставлен по СМП                | 58,4 |
| Направление с поликлиники       | 26,0 |
| Своим ходом                     | 15,6 |
| Учащийся                        | 10,7 |
| Работающий                      | 38,9 |
| Пенсионер                       | 38,9 |
| Безработный                     | 11,4 |
| Форма тяжести при поступлении   |      |
| Средняя                         | 70,5 |
| Тяжёлая                         | 29,5 |

Чаще всего в анализируемой когорте госпитализированных пациентов регистрировались: АГ - 89,3%, ИБС - 47,7%, СД I и II типа - 32,9%, ОНМК в анамнезе (более 1 года назад) - 19,5%, хроническая болезнь почек - 18,1%, ожирение 2 ст. и выше - 17,4%, гипотиреоз - 11,4%, хронические болезни НОДП – 11,4%, заболевания ЖКТ - 10,7%, злокачественные новообразования - 9,4%, хронические заболевания печени (гепатиты и циррозы) - 5,4%, туберкулез - 0,7% (рис. 5.1).

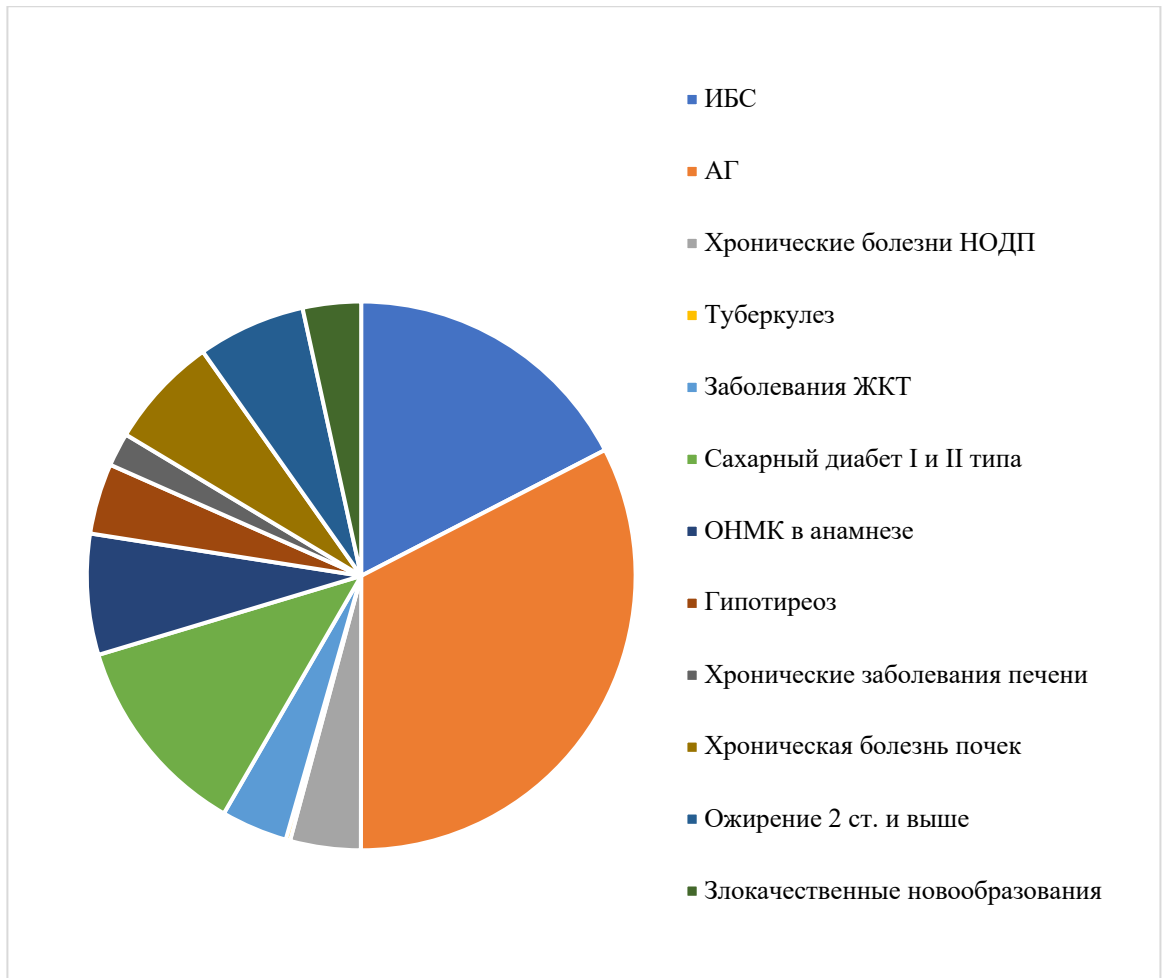


Рисунок 5.1 - Частота сопутствующих заболеваний у пациентов, включенных в исследование

Наиболее частыми симптомами были: кашель - 99,3%, повышение температуры тела выше  $38,0^{\circ}\text{C}$  - 8,9%, общая слабость - 95,3%, редко встречались диарея - 4,7 % и рвота - 10,7% (рис.5.2).

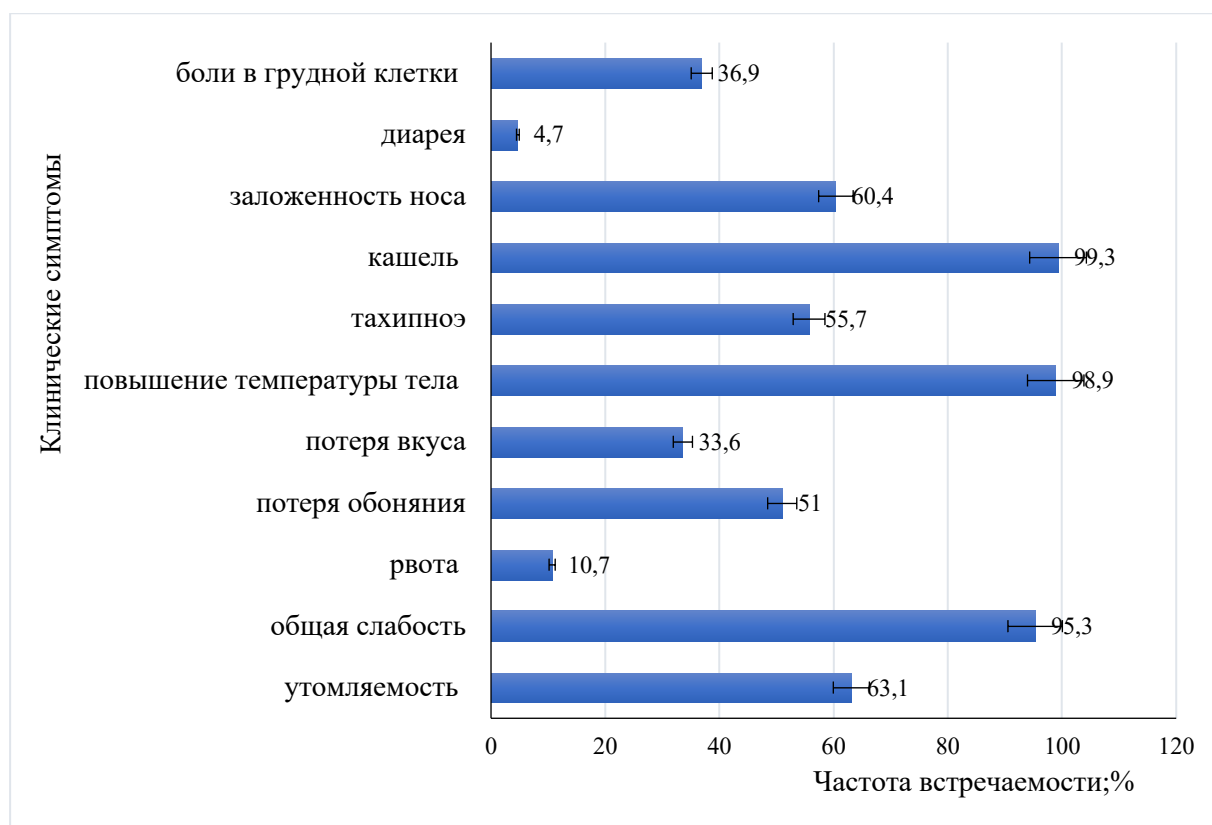


Рисунок 5.2 - Частота встречаемости различных клинических симптомов у пациентов, включенных в исследование (в %)

В отделении реанимации находились 40,3% пациентов.

Далее пациентов разделили на 2 группы в зависимости от исхода заболевания. В 1-ю группу вошли пациенты с выздоровлением ( $n=282$ ), во 2-ю - с летальным исходом ( $n=165$ ). В исследуемых группах провели сравнительный анализ социально-демографических и клинических данных (табл. 5.2.)

При изучении возраста в 1-й группе пациентов медиана составила 61 год ( $Q_1-Q_3$ : 58–70), тогда как во 2-й группе — 63 года ( $Q_1-Q_3$ : 59–73) ( $p > 0,05$ ).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении в стационар в 1-й группе составила 76 ( $Q_1-Q_3$ : 70–84) ударов в минуту против 84 ( $Q_1-Q_3$ : 78–90) ( $p < 0,001$ ), частота дыхательных движений (ЧДД) составила 18 ( $Q_1-Q_3$ : 18–20), против — 22 ( $Q_1-Q_3$ : 20–25) ( $p < 0,001$ ), сатурация крови кислородом ( $SpO_2$ ) — 96% ( $Q_1-Q_3$ : 96–98) против 94% ( $Q_1-Q_3$ : 90–95), соответственно ( $p < 0,001$ ).



Было выявлено что, такие социальные группы населения, как пенсионеры и безработные имеют высокий риск развития неблагоприятного исхода. На исход также существенно влияла тяжесть заболевания при поступлении в стационар. Пациентов с неблагоприятным исходом доставляли в стационар службой скорой медицинской помощью и это было связано с тяжестью их состояния.

Медиана дня болезни на момент госпитализации в 1-й группе составила 5 дней ( $Q_1-Q_3$ : 4–6), а во 2-й группе — 6 дней ( $Q_1-Q_3$ : 5–7).

Таблица 5.2 - Сравнительная характеристика клинических симптомов у пациентов сравниваемых групп (в %)

| Характеристика пациентов (%)                        | Группа 1 (пациенты с благоприятным исходом)<br>n =282 | Группа 2 (пациенты с неблагоприятным исходом)<br>n =165 | p <sub>1-2</sub> |
|---|---|---|------------------|
| Повышение температуры тела выше 38,0 <sup>0</sup> C | 95,4  | 98,2  | <0,001           |
| Общая слабость                                      | 92,6  | 100,0   | <0,001           |
| Тахипноэ  | 30,9  | 98,2  | <0,001           |
| Боль в грудной клетке                               | 19,1  | 67,3  | <0,001           |
| Головная боль                                       | 36,2  | 12,7  | <0,001           |
| Боль в горле  | 52,1  | 35,8  | < 0,001          |
| Заложенность носа                                   | 70,2  | 43,6  | < 0,001          |
| Кашель  | 100,0   | 98,2  | < 0,001          |
| Потеря обоняния                                     | 60,6  | 34,5  | < 0,001          |
| Потеря вкуса  | 31,9  | 36,4  | 0,336            |
| Утомляемость  | 57,4  | 72,7  | 0,001            |
| Ринорея   | 2,1   | 0,0   | 0,089            |
| Рвота   | 8,5   | 14,5  | 0,047            |
| Диарея  | 2,1   | 9,1   | < 0,001          |

Наиболее частыми симптомами в группе 2 были: боль в грудной клетке - 67,3%, тахипноэ - 98,2%, утомляемость - 72,7%, диарея - 9,1%, рвота - 14,5%.

Наиболее частыми симптомами в группе 1 были: заложенность носа - 70,2%, потеря обоняния - 60,6%, головная боль - 36,2%, (таб.5.2).

В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом чаще регистрировались АГ, хронические болезни нижних отделов дыхательных путей, заболевания ЖКТ, хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования, ожирение, ОНМК в анамнезе, хронические заболевания печени, тогда как в группе с благоприятным прогнозом – ИБС, гипотиреоз (рис. 5.3).

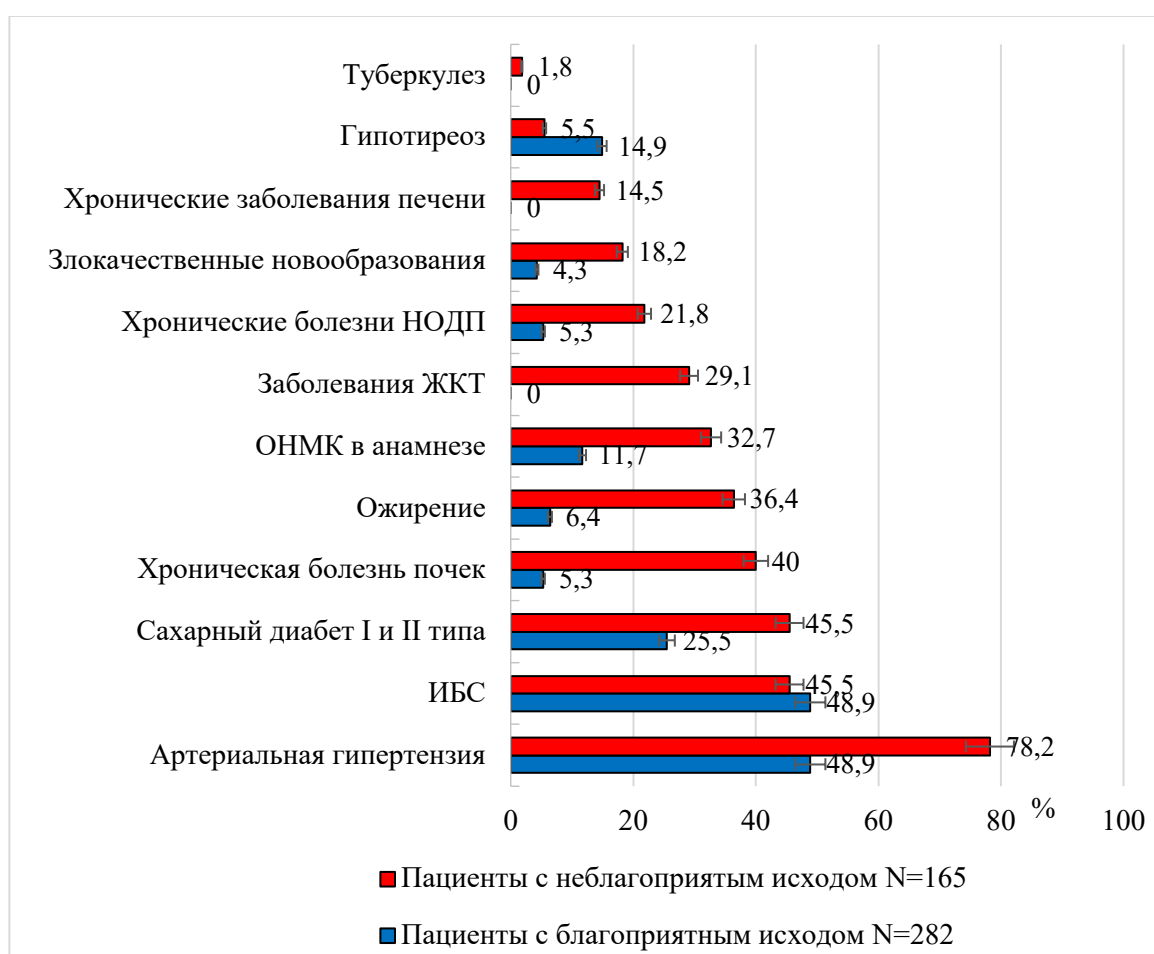


Рисунок 5.3 - Сравнительная характеристика коморбидных заболеваний у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом (в %)

Более обширное поражение лёгких КТ-3–4 при поступлении в стационар увеличивало риски летального исхода у больных COVID-19 (табл. 5.3).

Таблица 5.3 – Сравнительная характеристика данных компьютерно-томографического обследования больных сравниваемых групп (в%)

| Данные КТ | При поступлении          |                       | p      | При наступлении исхода |                       | p      |
|-----------|--------------------------|-----------------------|--------|------------------------|-----------------------|--------|
|           | Группа 1<br>n=282<br>(%) | Группа 2<br>n=165 (%) |        | Группа 1<br>n=282 (%)  | Группа 2<br>n=165 (%) |        |
| КТ1       | 34,0                     | 3,6                   | <0,001 | 35,4                   | 0,0                   | <0,001 |
| КТ2       | 46,1                     | 1,8                   |        | 56,7                   | 1,8                   |        |
| КТ3       | 18,0                     | 72,7                  |        | 6,0                    | 30,9                  |        |
| КТ4       | 1,9                      | 21,8                  |        | 1,9                    | 67,3                  |        |

При поступлении среди пациентов 1-й группы и 2-й были значительные различия в лабораторных данных, включая концентрацию тромбоцитов ( $p=0,004$ ), эритроцитов ( $p < 0,001$ ), уровень гемоглобина ( $p=0,004$ ), абсолютное количество лейкоцитов ( $p=0,007$ ), относительное количество лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), относительное количество нейтрофилов ( $p < 0,001$ ), креатинина ( $p=0,001$ ), мочевины ( $p < 0,001$ ), АЛТ ( $p=0,002$ ), АСТ ( $p < 0,001$ ), ферритина ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), фибриногена ( $p < 0,001$ ). По лабораторному показателю Д-димера различий не было ( $p=0,232$ ): повышение его регистрировалось только на поздней стадии болезни.

За 24 часа до наступления неблагоприятного исхода в лабораторных показателях у этих пациентов встречался значительный лейкоцитоз ( $p < 0,001$ ), лимфопения ( $p < 0,001$ ), нейтрофилёз ( $p < 0,001$ ), повышение уровня мочевины и креатинина ( $p < 0,001$ ), ферритина ( $p < 0,001$ ) и фибриногена ( $p=0,002$ ), СРБ ( $p=0,001$ ), Д-димера ( $p < 0,001$ ) (табл. 5.4).

Таблица 5.4 - Лабораторные показатели среди больных сравниваемых групп

| Лабораторные показатели              | При поступлении                  |                                  |          | При наступлении исхода           |                                  |          |
|--------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------|----------------------------------|----------------------------------|----------|
|                                      | Группа 1<br>n=282<br>Ме<br>Q1-Q3 | Группа 2<br>n=165<br>Ме<br>Q1-Q3 | <i>p</i> | Группа 1<br>n=282<br>Ме<br>Q1-Q3 | Группа 2<br>n=165<br>Ме<br>Q1-Q3 | <i>p</i> |
| Гемоглобин,<br>г/л                   | 137,5<br>131,0–152,0             | 134,0<br>112,0–<br>143,0         | 0,004    | 135,00<br>121,00–<br>141,00      | 105,00<br>98,00–<br>112,00       | <0,001   |
| Эритроциты, ×<br>10 <sup>12</sup> /л | 4,60<br>4,33–4,80                | 4,00<br>3,44–4,40                | <0,001   | 4,48<br>4,20–4,50                | 3,50<br>3,15–4,14                | <0,001   |
| Лейкоциты,<br>×10 <sup>9</sup> /л    | 5,20<br>4,70–7,40                | 4,70<br>3,50–9,40                | 0,007    | 6,50<br>5,60–10,50               | 12,70<br>8,90–15,50              | <0,001   |
| Тромбоциты,<br>×10 <sup>9</sup> /л   | 193,00<br>156,00–<br>250,00      | 168,00<br>145,00–<br>219,00      | 0,004    | 248,00<br>172,00–<br>321,00      | 198,00<br>114,00–<br>234,00      | <0,001   |
| Нейтрофилы,<br>%                     | 62,70<br>58,70–79,50             | 76,00<br>70,10–<br>92,00         | <0,001   | 73,80<br>60,60–80,70             | 78,00<br>67,00–<br>83,00         | <0,001   |
| Лимфоциты,<br>%                      | 33,50<br>16,10–39,20             | 23,00<br>15,70–<br>32,00         | <0,001   | 23,00<br>16,40–36,20             | 19,10<br>9,50–30,50              | <0,001   |
| Мочевина                             | 6,50<br>5,40–7,20                | 8,30<br>5,60–20,00               | <0,001   | 5,60<br>3,90–7,10                | 23,00<br>8,30–36,10              | <0,001   |
| Креатинин,<br>мкмоль/л               | 94,00<br>80,00–<br>105,00        | 105,00<br>87,50–<br>180,50       | <0,001   | 93,00<br>74,00–<br>109,00        | 129,00<br>93,00–<br>198,00       | <0,001   |
| АЛТ, Ед/л                            | 26<br>19–36                      | 29<br>18–61                      | 0,002    | 35,60<br>29,00–73,80             | 45,00<br>34,20–<br>51,60         | 0,211    |
| АСТ, Ед/л                            | 20<br>19–36                      | 35<br>32–50                      | <0,001   | 24,90<br>19,00–51,20             | 34,00<br>21,70–<br>65,00         | 0,001    |
| Ферритин,<br>нг/мл                   | 229<br>183–342                   | 456<br>234–657                   | <0,001   | 213,00<br>112,00–<br>455,00      | 1148,00<br>987,00–<br>1342,00    | <0,001   |
| СРБ, мг/л                            | 30,70<br>8,60–61,10              | 92,40<br>25,00–<br>294,17        | <0,001   | 16,70<br>7,40–40,00              | 213,00<br>175,60–<br>267,61      | <0,001   |
| Д-димер,<br>мкг/мл                   | 0,39<br>0,22–0,93                | 0,54<br>0,22–0,76                | 0,232    | 0,59<br>0,23–0,71                | 1,30<br>1,00–2,40                | <0,001   |
| Фибриноген,<br>г/л                   | 5,20<br>3,50–5,80                | 5,70<br>4,90–7,70                | <0,001   | 3,40<br>2,20–5,00                | 4,44<br>2,70–5,80                | 0,002    |

При изучении осложнений, приведших к смерти больных, было установлено, что у всех умерших пациентов основной причиной летального

исхода был ОРДС и ОРДС в сочетании с др. осложнениями. Так, например, ОРДС и тромбоэмболические осложнения встречались в 80%, ОРДС в сочетании с сепсисом - в 40% случаев (рис.5.4).

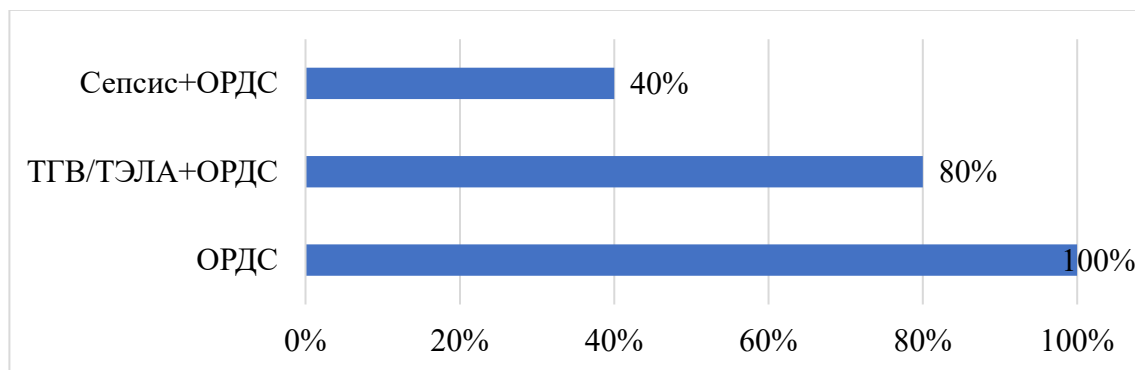


Рисунок 5.4 - Частота основных осложнений, приведших к неблагоприятному исходу (%)

Полиморбидность негативно влияла на течение и исход заболевания, приводя к увеличению числа летальных исходов в сравнении с пациентами с одним коморбидным заболеванием (рис.5.5).

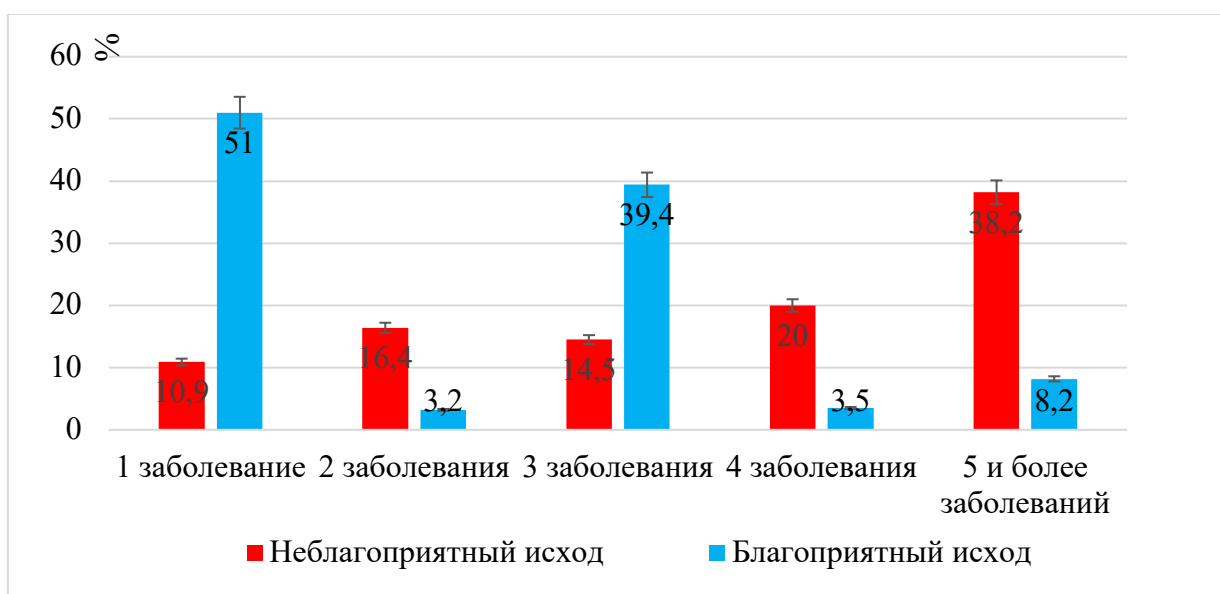


Рисунок 5.5 - Зависимость исхода заболевания от количества коморбидных заболеваний

Далее был выполнен анализ вероятности развития неблагоприятного исхода в зависимости от наличия сопутствующей патологии. У пациентов с ИБС различия шансов благоприятного и неблагоприятного исхода не были статистически значимыми (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,59–1,28). По сравнению с группой пациентов с благоприятным исходом шансы неблагоприятного исхода были выше у пациентов с коморбидной патологией: хронической болезнью почек — в 11,87 (95% ДИ: 6,47–21,76), хроническими болезнями НОДП — в 11,50 (95% ДИ: 4,70–28,12), ожирением 2 ст. и выше — в 8,38 (95% ДИ: 4,72–14,87), злокачественными новообразованиями — в 5,00 (95% ДИ: 2,48–10,08), с АГ — в 3,74 раза (95% ДИ: 2,42–5,79), ОНМК в анамнезе — в 3,67 (95% ДИ: 2,26–5,98), гипотиреозом — в 3,03 (95% ДИ: 0,16–0,69), СД I и II типа — в 2,43 (95% ДИ: 1,62–3,65).

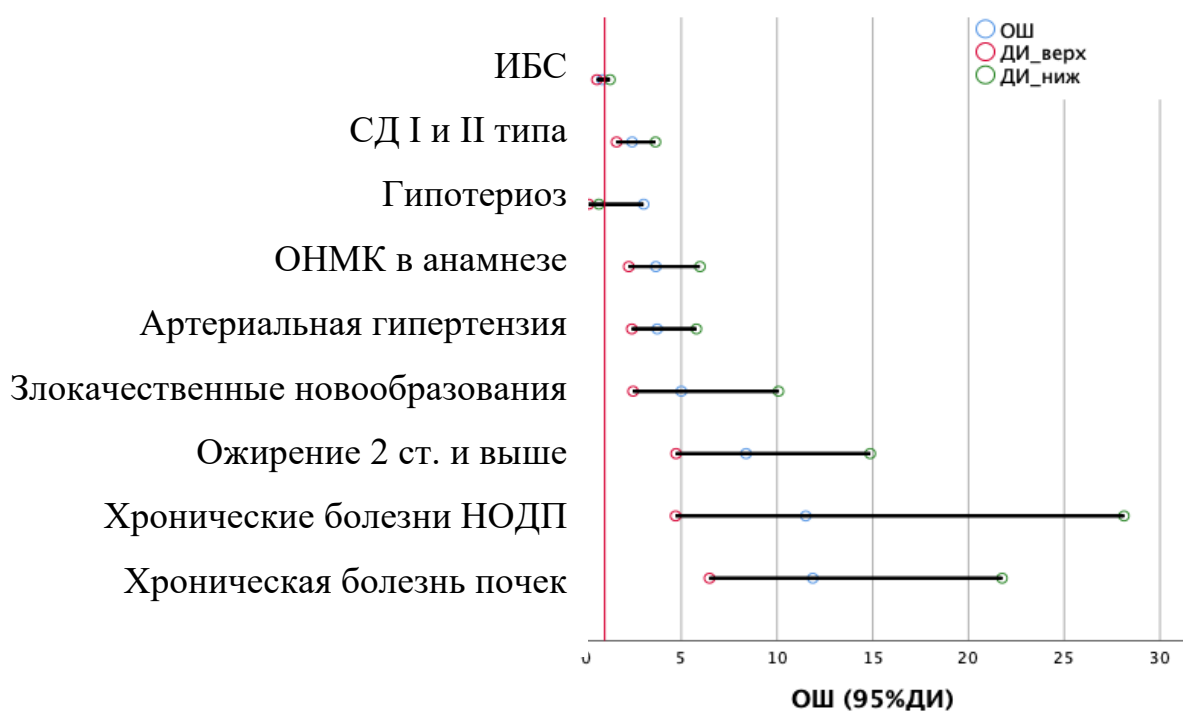


Рисунок 5.5 - Анализ вероятности развития неблагоприятного исхода в зависимости от характера коморбидной патологии

Таким образом, основной клинической симптоматикой у пациентов с подтвержденным COVID-19 были лихорадка и кашель, которые встречались у 98,9% и 99,3% пациентов, соответственно. Это согласуется и с данными

других исследователей, сообщающих о лихорадке и кашле как о наиболее распространенных симптомах [17, 18, 21, 22, 24, 41, 74, 75, 78, 109, 112, 118, 123, 171, 189, 215, 223,]. Реже встречались другие клинические признаки, такие как общая слабость (63,1%), одышка (55,7%) и боль/дискомфорт в груди (36,9%). Ассоциированные с COVID-19 симптомы, такие как тошнота/рвота и диарея, были зарегистрированы всего лишь в 4,7 и 10,7% соответственно, то есть значительно реже, чем респираторные симптомы. Определяющая роль в повышении риска неблагоприятного исхода отводится наличию коморбидной патологии (хронической болезни почек, хроническим болезням нижних отделов дыхательных путей, ожирению 2 степени и выше, злокачественным новообразованиям, артериальной гипертензии, ОНМК в анамнезе, гипотиреозу, сахарному диабету I и II типа).

Наиболее характерными лабораторными признаками в течение суток до наступления летального исхода был лейкоцитоз, нейтрофилёз, лимфопения, повышенные уровни мочевины и креатинина, С-реактивного белка, ферритина, Д-димера и фибриногена. Обширное поражение лёгких КТ-3–4 при поступлении увеличивало риски летального исхода. Совокупность клинических, лабораторных и рентгенологических данных COVID-19 имеет решающее значение для установления тяжести течения заболевания и определения дальнейшей тактики лечения.

## ГЛАВА VI

### **ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА COVID-19 У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ПОСТРОЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ**

Большое количество исследований по определению предикторов неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции проведено в Испании [199], Китае [118, 196, 223], Бразилии [91], Италии [110], и значимость отдельных факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19 в разных регионах мира различаются [135]. В России продолжается изучение вопросов влияния коморбидной патологии, анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных при COVID-19 [12, 15].

Хотя накоплено много знаний об особенностях патогенеза и клинической картины новой коронавирусной инфекции, еще до конца неясна роль лабораторных данных в прогнозе заболевания. Несмотря на это метаанализ установил, что пониженная концентрация лимфоцитов и повышенная - лейкоцитов, креатинкиназы, ЛДГ, СРБ, Д-димера представляют собой предикторы неблагоприятного исхода [129].

КТ грудной клетки является ключевым инструментом в диагностике и подборе лечения заболевания [79]. Помимо клинических проявлений болезни, определение объёма поражения лёгких на КТ может проинформировать о тяжести болезни и ее прогнозе [94].

Установление особенности клинического течения и лабораторных параметров у больных COVID-19 поможет более точно определить степень тяжести заболевания и улучшить ведение больных при поступлении в стационар.

Рассматривались пациенты, характеристика которых была подробно описана в главе V, таблицах 5.1, 5.4, 5.5. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от исхода заболевания. В 1-ю группу вошли пациенты с выздоровлением (n=282), во 2-ю с - летальным исходом (n=165), детальная характеристика этих групп приведена в главе II, таблице 2.2



Выполнено определение связи между лабораторными показателями и неблагоприятным прогнозом за 24-48 часов до наступления летального исхода и найдены их пороговые значения в точке cut-off (табл. 6.1).

Пороговое значение ферритина за сутки до смерти в точке cut-off составило 876 нг/мл, смерть прогнозировалась при значении 876 нг/мл и выше.

Пороговое значение СРБ за сутки до смерти в точке cut-off составило 76 мг/л, смерть прогнозировалась при значении 76 мг/л и выше.

Пороговое значение Д-димера при поступлении в точку cut-off составило 1,12 мкг/мл, смерть прогнозировалась при значении 1,12 мкг/мл и выше.

Таблица 6.1 - Характеристики ROC-кривых лабораторных показателей за сутки до смерти

| Показатель | cut-off | Площадь под ROC-кривой (AUC)              | p       | Чувствительность (Se), % | Специфичность (Sp), % |
|------------|---------|---|---------|--------------------------|-----------------------|
| Лейкоциты  | 7,8     | 0,846 ± 0,021 с<br>95% ДИ: 0,806 – 0,886  | < 0,001 | 78,2                     | 74,5                  |
| Тромбоциты | 233     | 0,703 ± 0,024 с<br>95% ДИ: 0,655 – 0,751  | 0,004   | 63,6                     | 64,9                  |
| Нейтрофилы | 78      | 0,640 ± 0,028 с<br>95% ДИ: 0,586 – 0,694  | < 0,001 | 63,6                     | 59,6                  |
| Лимфоциты  | 23      | 0,621 ± 0,027 с<br>95% ДИ: 0,569 – 0,674  | < 0,001 | 52,7                     | 52,1                  |
| Мочевина   | 8       | 0,887 ± 0,018 с<br>95% ДИ: 0,851 – 0,922  | < 0,001 | 81,8                     | 85,1                  |
| Креатинин  | 101     | 0,748 ± 0,025 с<br>95% ДИ: 0,699 – 0,797  | < 0,001 | 61,8                     | 67,0                  |
| Глюкоза    | 6,45    | 0,605 ± 0,028 с<br>95% ДИ: 0,550 – 0,660  | < 0,001 | 50,9                     | 76,6                  |
| АЛТ        | 70,8    | 0,535 ± 0,028 с<br>95% ДИ: 0,480 – 0,590. | 0,211   | 37,2                     | 94,5                  |

Продолжение таблицы 6.1

|                           |      |  |         |      |      |
|---------------------------|------|--|---------|------|------|
| АСТ                       | 34   | 0,591 ± 0,028 с<br>95% ДИ: 0,536 –<br>0,646  | 0,001   | 57,4 | 67,3 |
| Ферритин                  | 876  | 0,934 ± 0,014 с<br>95% ДИ: 0,907 –<br>0,962  | < 0,001 | 94,7 | 87,3 |
| С-<br>реактивный<br>белок | 76   | 0,997 ± 0,003 с<br>95% ДИ: 0,991 –<br>1,000  | < 0,001 | 98,2 | 97,9 |
| Фибриноген                | 4,4  | 0,587 ± 0,028 с<br>95% ДИ: 0,532 –<br>0,642) | 0,002   | 58,2 | 74,5 |
| Д- димер                  | 1,12 | 0,963 ± 0,011 с<br>95% ДИ: 0,942 –<br>0,984  | < 0,001 | 96,4 | 94,7 |

Таким образом, наибольшую прогностическую значимость на основании однофакторного регрессионного анализа и ROC кривой (AUC более 0,9) имели уровни ферритина, СРБ и Д-димера.

Была разработана прогностическая модель в результате произведенных расчетов, описываемая уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = 31,67 - 0,020X_{\text{ф}} - 1,177X_{\text{с}} + 1,178X_{\text{д}}$$

где P – вероятность смерти,  $X_{\text{ф}}$  – ферритин при выписке,  $X_{\text{с}}$  – СРБ при выписке,  $X_{\text{д}}$  – Д- димер при выписке.

Полученная модель статистически значимая ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 97,3% наблюдаемой дисперсии. Диагностическая эффективность данной модели составила 98,1%. Чувствительность и специфичность модели составили 98,2% и 98,8%, соответственно.

Далее было выполнено определение связи между показателями ЧДД, ЧСС,  $SpO_2$  и неблагоприятным прогнозом, а также их порогового значения в точке cut-off (таб. 6.2)

Таблица 6.2 - Пороговые значения показателей ЧДД, ЧСС, SpO<sub>2</sub> при поступлении.

| Показатель       | cut-off | Площадь под ROC-кривой              | p       | Чувствительность (Se), % | Специфичность (Sp), % |
|------------------|---------|-------------------------------------|---------|--------------------------|-----------------------|
| ЧДД              | 23      | 0,799 ± 0,023 (95% ДИ: 0,754-0,844) | < 0,001 | 79,4                     | 73,4                  |
| ЧСС              | 80      | 0,732 ± 0,026 (95% ДИ: 0,682–0,782) | < 0,001 | 72,7                     | 71,3                  |
| SpO <sub>2</sub> | 93,00   | 0,935 ± 0,011 (95% ДИ: 0,913–0,957) | < 0,001 | 85,5                     | 91,8                  |

Пороговое значение ЧДД при поступлении в точке cut-off составило 23 дыхательных движений в минуту, смерть прогнозировалось при значении 23 и выше.

Пороговое значение ЧСС при поступлении в точке cut-off составило 80 уд. в мин., смерть прогнозировалось при значении ЧСС 80 и выше.

Пороговое значение SpO<sub>2</sub> при поступлении в точке cut-off составило 93 %, смерть прогнозировалось при значении SpO<sub>2</sub> 93 и ниже.

Выполнено определение связи между лабораторными показателями и неблагоприятным прогнозом при поступлении в стационар. (табл. 6.3)

Таблица 6.3 - Характеристики ROC-кривых лабораторных показателей при поступлении у анализируемых пациентов

| Показатель | cut-off | Площадь под ROC-кривой (AUC)          | p        | Чувствительность (Se), % | Специфичность (Sp), % |
|------------|---------|---------------------------------------|----------|--------------------------|-----------------------|
| Лейкоциты  | 5,0     | 0,577 ± 0,028 с 95% ДИ: 0,523 – 0,631 | 0,007    | 52,7                     | 57,4                  |
| Тромбоциты | 156     | 0,581 ± 0,027 с 95% ДИ: 0,527 – 0,635 | 0,004    | 43,6                     | 77,7                  |
| Нейтрофилы | 76,0    | 0,745 ± 0,025 с 95% ДИ: 0,586 – 0,694 | < 0,001) | 69,1                     | 61,7                  |

Продолжение таблицы 6.3

|                    |       |   |         |      |      |
|--------------------|-------|---|---------|------|------|
| Лимфоциты          | 25    | 0,642 ± 0,026<br>с 95% ДИ:<br>0,591 – 0,694 | < 0,001 | 56,4 | 55,3 |
| Мочевина           | 7     | 0,621 ± 0,028<br>с 95% ДИ:<br>0,567 – 0,676 | < 0,001 | 50,9 | 53,2 |
| Креатинин          | 102   | 0,635 ± 0,028<br>с 95% ДИ:<br>0,581 – 0,689 | < 0,001 | 58,2 | 53,2 |
| Глюкоза            | 6     | 0,642 ± 0,028<br>с 95% ДИ:<br>0,588 – 0,696 | < 0,001 | 63,6 | 60,6 |
| АЛТ                | 60,1  | 0,587 ± 0,028<br>с 95% ДИ:<br>0,532 – 0,642 | 0,002   | 34,5 | 95,7 |
| АСТ                | 32,0  | 0,757 ± 0,025<br>с 95% ДИ:<br>0,709 – 0,806 | 0,001   | 78,2 | 70,2 |
| Ферритин           | 418,0 | 0,721 ± 0,026<br>с 95% ДИ:<br>0,670 – 0,771 | < 0,001 | 69,1 | 78,7 |
| С-реактивный белок | 92,4  | 0,772 ± 0,024<br>с 95% ДИ:<br>0,725 – 0,820 | < 0,001 | 58,2 | 85,1 |
| Фибриноген         | 5,6   | 0,681 ± 0,027<br>с 95% ДИ:<br>0,628 – 0,734 | < 0,001 | 60,0 | 72,3 |
| Д- димер           | 0,76  | 0,534 ± 0,028<br>с 95% ДИ:<br>0,478 – 0,589 | 0,232   | 41,8 | 74,5 |

Согласно полученным данным, были отобраны статистически значимые лабораторные параметры для расчета модели прогноза неблагоприятного исхода COVID-19 при поступлении в стационар.

Для определения вероятности неблагоприятного исхода был использован дискриминантный анализ. На его основе получена модель прогноза неблагоприятного исхода на основе данных анамнеза и лабораторно-инструментальных исследований. Предикторы отбирались пошагово. Получено следующее математическое уравнение:

$$Y_{\text{неблагоприятный исход}} = 0,023 \times X_{\text{возраст}} - 0,351 \times X_{\text{чдд}} + 0,066 \times X_{\text{чсс}} - 0,198 \times X_{\text{SpO2\%}} - 0,469 \times X_{\text{эритро}} + 0,163 \times X_{\text{лейк}} + 0,002 \times X_{\text{ферритин}} - 0,003 \times X_{\text{тромб}} + 0,028$$

$$\times X_{\text{лимф}} + 0,005 \times X_{\text{Ср}} + 0,513 \times X_{\text{Д-димер}} - 0,223 \times X_{\text{фибрин}} - 0,155 \times X_{\text{день госпит}} + 1,124 \times X_{\text{КТ}} + 17,857, (1)$$

где  $Y_{\text{неблагоприятный исход}}$  — дискриминантная функция, характеризующая вероятность неблагоприятного исхода; все показатели взяты при поступлении пациента в стационар;  $X_{\text{возраст}}$  — возраст (полных лет);  $X_{\text{ЧСС}}$  — ЧСС;  $X_{\text{ЧДД}}$  — ЧДД,  $X_{\text{SpO}_2\%}$  — показатели  $\text{SpO}_2\%$ ;  $X_{\text{тромб}}$  — количество тромбоцитов;  $X_{\text{лейк}}$  — количество лейкоцитов;  $X_{\text{эритро}}$  — количество эритроцитов;  $X_{\text{лимф}}$  — количество лимфоцитов;  $X_{\text{ферритин}}$  — ферритин;  $X_{\text{Д-димер}}$  — Д-димер;  $X_{\text{фибрин}}$  — фибриноген;  $X_{\text{Ср}}$  — СРБ;  $X_{\text{день болезни}}$  — день болезни на момент госпитализации;  $X_{\text{КТ}}$  — компьютерная томография (0-КТ0, 1-КТ1, 2-КТ2, 3-КТ3, 4-КТ4). Уравнение прогностической модели доступно по ссылке <https://pilpan.github.io/Calc2/>

Полученная модель оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Предикторами, позволяющими оценить вероятность летального исхода на момент госпитализации у конкретного пациента, исходя из уравнения, являются его возраст, ЧСС, ЧДД,  $\text{SpO}_2$ , абсолютное число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, относительное количество лимфоцитов (%), показатели ферритина, СРБ, Д-димера, степень поражения легких по данным КТ и день болезни на момент госпитализации.

Константа дискриминации для модели (1) составила 0,4435. Исходя из этого, при  $Y_{\text{неблагоприятный исход}}$  выше 0,4435 делался вывод о высоком риске неблагоприятного исхода, а при значении менее 0,4435 — о низком риске.

Чувствительность полученной модели составляла 96,4% (159 верных прогнозов из 165 пациентов с неблагоприятным исходом), а специфичность — 90,4 (255 верных прогнозов из 282 у пациентов с благоприятным исходом). После перекрёстной проверки прогностической значимости модели чувствительность снизилась до 94,5% (156 верных прогнозов из 165 пациентов с неблагоприятным исходом), а специфичность осталась в тех же границах — 90,4 (255 верных прогнозов из 282 у пациентов с благоприятным исходом). Незначительное снижение показателей прогностической значимости

свидетельствует об устойчивости модели и позволяет рекомендовать её для дальнейшего использования.

Примером использования прогностической модели (1) для определения риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 с коморбидной патологией могут служить нижеописанные случаи:

**Клинический пример №4.** Пациентка Г., 68 лет, пенсионерка доставлена в моноинфекционный госпиталь на 5 день болезни с жалобами на общую слабость, потерю обоняния,  $t$  до  $38,2^{\circ}\text{C}$ ., одышку. Заболела остро.

Из анамнеза жизни: страдает Артериальной гипертензией 2 ст., риск 2.

Эпидемиологический анамнез: за пределы Российской Федерации в течение 14 дней не выезжала, контакт с больным COVID-19 отрицает.

**При осмотре:** состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы нормальные, сыпи нет. Температура тела при осмотре  $37,6^{\circ}\text{C}$ . В легких при аускультации жесткое дыхание, выслушиваются сухие хрипы. ЧД – 18 в 1 мин. Сердце: тоны глухие, ритмичные. Пульс 86 уд/мин., АД = 160/90 мм.рт.ст,  $\text{SpO}_2 = 96\%$ . Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. Стул и диурез в норме.

Лабораторные данные при поступлении:

ОАК: лейкоциты -  $7,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ; эритроциты -  $4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$ ; гемоглобин - 137 г/л, тромбоциты -  $167 \cdot 10^9/\text{л}$ ; лимфоциты - 13,7 %.

Биохимический анализ крови: АСТ – 48,9 Е/л, АЛТ – 51,9 Е/л, креатинин – 102 мкмоль/л, глюкоза - 6,8 ммоль/л, мочевины – 8,3 ммоль/л, СРБ - 65,1 мг/л; ферритин – 308,5 нг/мл;

Коагулограмма: D димер – 0,49 мкг/мл, фибриноген – 5,2 г/л;

ПЦР мазок из зева и носа на COVID-19 положительный.

КТ ОГК: КТ-картина изменений паренхимы обоих легких по типу «матового стекла», картина может соответствовать двухсторонней пневмонии КТ-1.

Исходя из вышеизложенного, были установлены значения предикторов, учитываемых при расчете риска летального исхода:

$X_{\text{возраст}}$  — 68

$X_{\text{SpO}_2\%}$  — 96

$X_{\text{эритр}}$  — 4,5

$X_{\text{день госп}}$  — 5

$X_{\text{чДД}}$  — 18

$X_{\text{чСС}}$  — 86

$X_{\text{лейк}}$  — 7,4

$X_{\text{тромб}}$  — 167

$X_{\text{лимф}}$  — 13,7

$X_{\text{ферритин}}$  — 308,5

$X_{\text{Ср}}$  — 65,1

$X_{\text{Д-димер}}$  — 0,49

$X_{\text{фибрин}}$  — 5,2

$X_{\text{КТ}}$  — 1

Подставив полученные значения переменных в модель (1), удалось рассчитать риск летального исхода, который составил 0,679. В связи с тем, что полученное менее 0,887, было сделано предположение об отсутствии риска летального исхода.

Пациентка проходила стационарное лечение – получала противовирусную, антибактериальную и патогенетическую терапию. В результате проведенного лечения состояние больной улучшилось. Выписывается из отделения в удовлетворительном состоянии.

**Клинический пример №5.** Пациент А., 56 лет, работает. Доставлен СМП в ГКБ №52 ДЗМ на 7 день болезни с жалобами на общую слабость, чувство нехватки воздуха, при незначительной физической активности,  $t$  до  $38,2^0\text{C}$ ., извращение вкуса, кашель. Заболел остро.

Из анамнеза жизни: страдает Гипертонической болезнью.

Эпидемиологический анамнез: за пределы Российской Федерации в течение 14 дней не выезжал, контакт с больным COVID-19 отрицает.

**При осмотре:** состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы обычного цвета, теплые, сыпи нет, обычной влажности. Подкожножировая клетчатка развита нормально. Отеков нет. Подкожной эмфиземы нет. Температура тела при осмотре 37,6<sup>0</sup>С.

Дыхание ровное ритмичное. Экскурсия грудной клетки равномерная. ЧД – 18 в 1 мин. Перкуторно легочной звук. В легких при аускультации дыхание с жестким оттенком. Хрипы не выслушиваются. Ингаляция через лицевую маску до 3 л/мин. Область сердца без особенностей. Границы сердца не расширены. Сердце: тоны приглушены, ритмичные. Пульс 73 уд/мин., АД = 130/80 мм.рт.ст, SpO<sub>2</sub> = 95%. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. Стул и диурез в норме.

Лабораторные данные при поступлении:

ОАК: лейкоциты - 2,3 \*10<sup>9</sup>/л; эритроциты - 4,28\* 10<sup>12</sup>/л; гемоглобин - 140 г/л, тромбоциты - 209\* 10<sup>9</sup>/л; лимфоциты - 16,9 %.

Биохимический анализ крови: АСТ – 49,6 Е/л, АЛТ – 60,1 Е/л, креатинин – 87,5 мкмоль/л, глюкоза - 6,92 ммоль/л, мочевины – 4,4 ммоль/л, СРБ - 249,17 мг/л; ферритин – 712 нг/мл;

Коагулограмма: Д-димер – 0,49 мкг/мл, фибриноген – 5,98 г/л;

ПЦР мазок из зева и носа на COVID-19 положительный.

КТ ОГК: КТ-КТ признаки вирусной инфекции, с высокой вероятностью COVID-19, КТ-3.

Исходя из вышеизложенного, были установлены значения предикторов, учитываемых при расчете риска летального исхода:

X<sub>возраст</sub> — 56

X<sub>SpO<sub>2</sub>%</sub> — 95

X<sub>эритр</sub> — 4,28

X<sub>день госп</sub> — 7

X<sub>чдд</sub> — 18

X<sub>чсс</sub> — 73



$X_{\text{лейк}}$  — 2,3

$X_{\text{тромб}}$  — 209

$X_{\text{лимф}}$  — 16,9

$X_{\text{ферритин}}$  — 712

$X_{\text{Ср}}$  — 249,17

$X_{\text{Д-димер}}$  — 0

$X_{\text{фибрин}}$  — 5,98

$X_{\text{КТ}}$  — 3

Подставив полученные значения переменных в модель (1), рассчитали риск летального исхода, который составил 0,674. В связи с тем, что полученное значение выше 0,4435, было сделано предположение об высоком риске летального исхода.

Пациент проходил стационарное лечение, получал противовирусную терапию ремдесивиром, противовоспалительное лечение, антибактериальную терапию, кислородотерапию, симптоматическое лечение. Несмотря на проводимое лечение в соответствии с методическими рекомендациями, актуальными на момент госпитализации, состояние больного ухудшилось. Переведен в реанимационное отделение: где получал респираторную поддержку посредством ИВЛ, в дальнейшем проводилась экстракорпоральная мембранная оксигенация, коррекция гемостаза, иммунобиологическая терапия, антибактериальная терапия, противовирусная терапия, проведены реанимационные мероприятия. Несмотря на проводимое лечение, состояние больного ухудшалось, констатирована биологическая смерть.

**Клинический пример №6.** Пациентка Т., 45 лет, работает менеджером в фирме. Поступила в больницу на стационарное лечение на 4 день болезни с жалобами на слабость, кашель,  $t$  до  $38,2^{\circ}\text{C}$ ., одышку. Заболела остро.

Из анамнеза жизни: стоит на учете с диагнозом В 20.

Эпидемиологический анамнез: за пределы Российской Федерации в течение 14 дней не выезжала, контакт с больным COVID-19 отрицает.

**При осмотре:** состояние средней степени тяжести. Сознание ясное, положение активное. Менингеальных симптомов нет. Кожные покровы обычной окраски, нормальной влажности, чистые. Температура тела при осмотре 37,4<sup>0</sup>С. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких при аускультации жесткое дыхание, выслушиваются сухие хрипы с двух сторон. ЧД – 18 в 1 мин. Сердце: тоны ясные, ритмичные. Пульс 88 уд/мин., АД = 100/70 мм.рт.ст, SPO<sub>2</sub> = 96%. Язык чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет. Стул оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Лабораторные данные при поступлении:

ОАК: лейкоциты - 3,1 \*10<sup>9</sup>/л; эритроциты - 3,18\* 10<sup>12</sup>/л; гемоглобин - 85 г/л, тромбоциты - 252\* 10<sup>9</sup>/л; лимфоциты - 15 %.

Биохимический анализ крови: Креатинин – 86 мкмоль/л, глюкоза - 3,8 ммоль/л, мочевины – 4,5 ммоль/л, СРБ - 16 мг/л; ферритин – 219 нг/мл;

Коагулограмма: Д димер – 0,1 мкг/мл, фибриноген – 3,0 г/л;

ПЦР мазок из зева и носа на COVID-19 положительный.

КТ ОГК: Двухсторонняя полисегментарная пневмония КТ-2.

Исходя из вышеизложенного, были установлены значения предикторов, учитываемых при расчете риска летального исхода:

X<sub>возраст</sub> — 45

X<sub>SрO2%</sub> — 96

X<sub>эритр</sub> — 3,18

X<sub>день госп</sub> — 4

X<sub>чдд</sub> — 18

X<sub>чсс</sub> — 88

X<sub>лейк</sub> — 3,1

X<sub>тромб</sub> — 252

X<sub>лимф</sub> — 15

X<sub>ферритин</sub> — 219

X<sub>ср</sub> — 16

$X_{\text{Д-димер}} = 0,1$

$X_{\text{фибрин}} = 3$

$X_{\text{КТ}} = 2$

Подставив полученные значения переменных в модель (1), рассчитали риск летального исхода, который составил 0,419. В связи с тем, что полученное менее 0,4435, было сделано предположение об отсутствии риска летального исхода.

Пациентка проходила стационарное лечение, получала противовирусную терапию фавипиравиром, антибактериальную терапию, иммунобиологическую терапию, оксигенотерапию. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось со среднетяжелого до удовлетворительного. Выписана с положительной динамикой на амбулаторное наблюдение.

Таким образом, клинические примеры показывают эффективность модели, которая может являться дополнительным инструментом для принятия решения в отношении тактики ведения больных в стационаре, определения показаний для назначения генно-инженерных биологических препаратов и других методов лечения, осуществляя персонализированный подход к каждому пациенту.

Набор необходимых лабораторных и инструментальных исследований в сочетании с объективными данными в лечебной практике прост, экономичен и общедоступен, это позволит быстро проводить сортировку и маршрутизацию больных COVID-19 в зависимости от степени тяжести и риска летального исхода и своевременно проводить терапию.

Значимостью представленной модели служит то, что среди целого ряда клинических, лабораторных и инструментальных данных при помощи дискриминантного анализа выбрана совокупность значимых предикторов неблагоприятного исхода COVID-19, приемлемая для использования в клинической практике.

Использование прогностической модели на основе доступного в повседневной клинической работе набора клинических и лабораторно-

инструментальных данных может способствовать своевременному решению о выборе тактики ведения и лечения пациента, а также прогнозе заболевания.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Глобальный кризис в области здравоохранения в большинстве стран мира произошел за счет начавшейся пандемии COVID-19, создав его колоссальную перегрузку [55, 169].

Развитие пандемии COVID-19 имеет общемировые закономерности и тенденции, тем не менее, в связи с особенностями здравоохранения, экономики, социальными, этническими характеристиками общества и целым рядом других факторов клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с COVID-19 в Российской Федерации имеет свои особенности. Ее оценка на уровне популяции в первую эпидемическую волну развития пандемии, до начала массовой вакцинации граждан целесообразна для лучшего представления о распространении нового коронавируса SARS-CoV2 и особенностях течения болезни, но и планомерной подготовки к внешним биологическим угрозам будущего, связанным с респираторными вирусами, имеющими пандемический потенциал [10, 55].

У пациентов старших возрастных группах, в особенности с коморбидной патологией, COVID-19 вызывает тяжелую форму заболевания и характеризуется высокой смертностью. Медицинские работники должны оперативно оценить комплекс клинических симптомов и принять решение о необходимости стационарного лечения. Хотя предикторы, показывающие на неблагоприятное течение COVID-19, изучены неполно [164, 239].

Одной из проблем, на сегодняшний день остается оценка прогноза неблагоприятного исхода COVID-19, основанного на клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Модели для прогноза вероятности неблагоприятного течения COVID-19 и исхода у пациентов разрабатываются во всем мире с января 2020 г. [101, 108, 229, 231, 235]. Тем не менее, точность и прогностическая ценность этих моделей недостаточно высока [224]. Разработка моделей, определяющих дополнительные показания к госпитализации, а также прогнозирующих риск неблагоприятного исхода, могут помочь медицинским работникам при

сортировке пациентов, приоритизации оказания того или иного вида медицинской помощи.

В связи с этим целью работы явилась оптимизация прогнозирования риска неблагоприятного течения и исхода COVID-19 у больных с коморбидной патологией на основе анализа клинико-эпидемиологических, лабораторных и инструментальных особенностей болезни.

Осуществлялся поиск и оценка предикторов неблагоприятного течения на уровне популяции и предикторов прогноза неблагоприятного исхода COVID-19 на уровне стационара, использование которых целесообразно для персонализированного ведения пациентов с COVID-19, а также принятия решения медиками в условиях ограниченных ресурсов в период пандемии [166].

На I этапе изучали клинико-эпидемиологические особенности пациентов с COVID-19 в период первого эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 на популяционном уровне. Осуществлялось определение предикторов неблагоприятного течения в когорте пациентов с коморбидной патологией, на основе которых была построена прогностическая модель. Для решения задач на I этапе исследования использовалась база мониторинга Роспотребнадзора форма №970. Всего в форме № 970 на момент среза была информация об 1048576 пациентах. Отобрано 437 837 пациентов, у которых были указаны все изучаемые параметры. Далее их разделили на 2 группы: без коморбидной патологии 346 950 и с коморбидной патологией 90 887 пациентов. Для решения второй задачи была продолжена работа с формой №970 и отобраны 74 314 пациентов с коморбидной патологией, соответствующие критериям включения и исключения, разделенные на 2 группы: пациенты с неблагоприятным течением – 50 914 пациентов и с благоприятным течением - 23 400 пациентов.

На II этапе определяли клинические и лабораторно-инструментальные особенности течения COVID-19 у 447 больных с коморбидной патологией, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» и ГБУЗ ИКБ

№2 ДЗМ с благоприятным и неблагоприятным исходом. Это позволило на уровне стационара определить клинические и лабораторно-инструментальные предикторы летального исхода. С использованием установленных статистически значимых клинических и лабораторно-инструментальных предикторов была построена прогностическая модель для оценки риска летального исхода.

На популяционном уровне в период первого эпидемического подъема определено, что наличие коморбидной патологии приводило к увеличению среднетяжелых и тяжелых форм болезни вне зависимости от возраста. У пациентов без коморбидной патологии удельный вес легких форм сокращался с 65,2% в группе 18-44 лет до 22,54% у лиц старше 75 лет, а тяжелых форм увеличивался с 0,7% до 18,4% ( $p < 0,001$ ). У пациентов с коморбидной патологией удельный вес легких форм уменьшался с 55,9% в группе 18-44 лет до 16,0% у лиц старше 75 лет, а тяжелых форм увеличивался с 3,5% до 27,9% ( $p < 0,01$ ). Частота госпитализаций у больных с коморбидной патологией (62%) была значимо выше по сравнению с пациентами без таковой (47%) ( $p < 0,001$ ).

Тяжесть течения COVID-19 и характер коморбидности сопряжены с возрастом. Доля заболеваний органов дыхания была наибольшей у больных COVID-19 молодого возраста (54,3%), в остальных возрастных группах доминировали заболевания сердечно-сосудистой системы (56,4%, 69,7%, 79,8%). Эндокринные заболевания чаще встречались у лиц в возрасте 18-44 лет (15,5%) и не зависели от формы болезни, злокачественные новообразования - у лиц старшего возраста (5,5%) и при тяжелой форме COVID-19 (6,8%). Связь между коморбидной патологией, возрастом и формой COVID-19, выявленная на популяционном уровне, позволяет оценивать риски неблагоприятного течения.

Результаты проведенного исследования согласуются с данными многих стран, которые установили взаимосвязь коморбидной патологии с тяжелым течением заболевания [6, 13, 83, 86, 87, 115, 131, 142, 148, 180, 210,

217, 223, 236]. Среди пациентов пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями COVID-19 часто протекает тяжело. При вспышке SARS-CoV-2 в нескольких домах престарелых McMichael T. M. и др. сообщают, что 94 % больных имели хронические заболевания. Показатели госпитализации составили 55% [159]. В ходе различных исследований было обнаружено, что такие сопутствующие заболевания, как АГ, СД, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), рак, БА, хронические заболевания почек и печени, ХОБЛ, патологическое ожирение являются факторами развития тяжелого течения или смерти пациента с COVID-19 [1, 69, 230, 233, 236].

Данные проведенного исследования показали, что тяжелые формы COVID-19 более часто регистрировались у лиц старших возрастных групп, и это согласуется с наблюдениями, предоставленными исследователями других стран [66, 96]. С учетом тяжести протекания инфекции в пожилом возрасте и наличия различной коморбидной патологии следует уделять особое внимание этой возрастной группе на всех этапах оказания помощи [33].

Перед врачами амбулаторного звена при диагностике COVID-19, как и ранее, стоит задача в короткие сроки принять решение о необходимости госпитализации пациента. Зачастую в начале пандемии госпитализировались все, независимо от тяжести заболевания, возраста, наличия или отсутствия коморбидной патологии. До настоящего времени нет достаточной доказательной базы, обосновывающей правильность принятия решения врачом в отношении госпитализации по совокупности таких данных больного, так как критерии, указывающие на необходимость стационарного лечения пациентов с COVID-19, изучены неполно [164, 239]. Доказано, что на высокий уровень госпитализаций в отделения интенсивной терапии и необходимость респираторной поддержки влияет сопутствующая патология, ряд анамнестических и демографических параметров больных [50, 110]. Определение факторов, влияющих на риск неблагоприятного течения COVID-19 у больных с коморбидным фоном, позволит оптимизировать на более раннем этапе сортировку больных для своевременного оказания им



квалифицированной медицинской помощи в условиях стационара, а также рационального распределения ресурсов здравоохранения в эпицентрах эпидемий/пандемий респираторных инфекций.

Для определения предикторов неблагоприятного течения проведен анализ социально-демографических и клинических данных пациентов в 2-х группах пациентов. В 1-ю группу вошли больные, которые проходили стационарное лечение с COVID-19 (n=50914), во 2-ю те, кто до момента выздоровления лечились амбулаторно (n=23400).

При сравнении возраста больных медиана составила 65 лет (Q1-Q3: 56-73 года) в группе 1 и 58 лет (Q1-Q3: 47-67 лет) в группе 2. Анализ исследуемых данных пациентов показал, что в группе госпитализированных пациентов регистрировался возраст 59-74 лет - 41,6%, среди амбулаторных пациентов - 33,2% (p<0,001). Возраст 44-59 лет встречался среди амбулаторных пациентов - 44,4%, а у госпитализированных - 32,6%, (p<0,001). Женский пол чаще встречались среди амбулаторных больных 67,1% против 59,4% (p<0,001).

Пенсионеры доминировали в 1-й группе - 77,0% против 61,1% во 2-й группе (p<0,001). Среди амбулаторных пациентов медицинские работники встречались в 11,2% против 5,7% (p<0,001).

При обращении пациентов за медицинской помощью нагрузка приходилась на амбулаторно-поликлиническую сеть - как при оказании помощи пациентам 1-й группы - 52,0%, так и 2-й группы - 87,7% (p<0,001).

У пациентов 1-й группы легкая форма регистрировалась в 11,3%, среднетяжелая - в 67,7%, а тяжелая в 21,0%. Тогда как у 2-й группы пациентов легкая форма болезни наблюдалась в 60,6%, среднетяжелая в 38,4% и тяжелая 1% случаев (во всех случаях p<0,001).

При анализе коморбидной патологии установили, что большая часть случаев приходилась на ЗССС - 55,0 % в 1-й группе и 47,5% во 2-й (p<0,001). Далее следовали ЗОД, среди госпитализированных пациентов их зарегистрировано 19,7%, а среди амбулаторных - 14,3%, (p<0,001).

Изучение клинических данных установила, что наиболее частыми для госпитализации являлись такие симптомы, как тахипноэ, потеря вкуса, потеря обоняния и заложенность носа.

На основании выявленных статистически значимых различий между группами разработана прогностическая модель для определения частоты неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией с помощью многофакторной логистической регрессии. В результате пошагового отбора данных методом исключения была получена логистическая функция (1), включающая 16 предикторов из 21, начально включенных в данную модель.

$$P = 1 / (1 + e^{-z})$$

$$z = -1,010 + 4,224 * X_{\text{ТЯЖ}} + 2,123 * X_{\text{СРЕД}} + 0,403 * X_{\text{ЗНО}} + 0,406 * X_{\text{ДЗ}} + 0,423 * X_{\text{ОД}} + 0,397 * X_{>4 \text{ дня}} + 0,453 * X_{\text{ЭЗ}} + 0,228 * X_{\text{ПОЛ}} + 0,407 * X_{\text{ССС}} + 0,364 * X_{\text{ЗОД}} + 0,012 * X_{\text{ВОЗ}} + 0,355 * X_{\text{ТЕМП}} - 0,512 * X_{\text{РИН}} - 0,377 * X_{\text{ПВ}} - 0,377 * X_{\text{КОНТ}} - 1,352 * X_{1-4 \text{ день}} \quad (1)$$

где P – вероятность неблагоприятного течения COVID-19 у пациентов (в долях единицы). 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака, X<sub>ВОЗ</sub> – возраст пациентов (лет), X<sub>ССС</sub>-ЗССС (0, 1), X<sub>ЭЗ</sub> - ЭЗ (0, 1), X<sub>ДЗ</sub> - ДЗ (0, 1), X<sub>ЗНО</sub> - ЗНО (0, 1), X<sub>ПОЛ</sub> – пол пациентов (0-женский, 1-мужской), степень тяжести закодирована как категориальная переменная X<sub>ТЯЖ</sub> – тяжелая X<sub>СРЕД</sub>-среднетяжелая, X<sub>ЗОД</sub>-ЗОД (0, 1), X<sub>ТЕМП</sub>- повышение температуры тела выше 38,0<sup>0</sup>С(0, 1), X<sub>ПВ</sub> – потеря вкуса (0, 1), X<sub>РИН</sub> - заложенность носа (0, 1), X<sub>ОД</sub> – тахипное (0, 1), X<sub>1-4 день</sub> - обращение за медицинской помощью в 1-4 дни болезни (0, 1), X<sub>>4 дня</sub> - обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни (0, 1), X<sub>КОНТ</sub>- контакт с больным COVID-19 (0, 1).

Полученная прогностическая модель была статистически значимой (p<0,001). В соответствии с коэффициентом детерминации R<sup>2</sup> Найджелкерка вошедшие в ее состав предикторы составляют 46,6% факторов, оказывающих влияние на зависимую переменную.

Исходя из значений коэффициентов регрессии, возраст, пол пациентов, форма заболевания, сопутствующие ЗССС, ЭЗ, ЗОД, ДЗ и ЗНО,

повышение температуры тела выше  $38,0^{\circ}\text{C}$ , тахипноэ, обращение за медицинской помощью позже 4 дня болезни являются предикторами, увеличивающими вероятность неблагоприятного течения COVID-19. Заложенность носа, потеря вкуса, предшествующий контакт с больным COVID-19, а также обращение за медицинской помощью в 1-4 дни болезни имели обратную связь с риском неблагоприятного течения COVID-19.

При наличии у пациентов сопутствующих ЗОД ( $p=0,003$ ), ЗССС ( $p=0,001$ ), ЗНО ( $p=0,002$ ), ДЗ ( $p=0,001$ ), ЭЗ ( $<0,001$ ), мужского пола ( $<0,001$ ), а также таких клинических симптомов, как повышенная температура тела выше  $38,0^{\circ}\text{C}$  ( $p<0,001$ ), тахипноэ, ( $p<0,001$ ). Кроме того, по-прежнему сохранялась высокая степень значимости при обращении за медицинской помощью позже 4 дня болезни ( $p<0,001$ ), формы тяжести при поступлении ( $p<0,001$ ), а также возраста ( $<0,001$ ).

Установлено, что шансы неблагоприятного течения COVID-19 увеличивались у пациентов с коморбидной патологией: ЗНО - в 1,49 раза (95% ДИ: 1,16-1,93), с ДЗ - в 1,50 раза (95% ДИ: 1,18-1,90), с ЭЗ - в 1,57 раза (95% ДИ: 1,24-1,99), с ЗССС - в 1,50 раза (95% ДИ: 1,19-1,90), с ЗОД - в 1,44 раза (95% ДИ: 1,13-1,83), со среднетяжелой формой - в 8,35 раза (95% ДИ: 8,00-8,72), с тяжелой формой - в 68,29 раза (95% ДИ: 59,28-78,67), у мужчин - в 1,26 раза (95% ДИ: 1,20-1,31), с повышенной температурой тела - в 1,43 раза (95% ДИ: 1,36-1,49), с тахипноэ - в 1,53 раза (95% ДИ: 1,46-1,59), при обращении за медицинской помощью позже 4 дня болезни - в 1,49 раза (95% ДИ: 1,36-1,63), при увеличении у пациента возраста на 1 год - в 1,01 раза (95% ДИ: 1,01-1,01). С помощью ROC-анализа было определено оптимальное значение прогностической функции Р.

Площадь под ROC-кривой составила  $0,86\pm 0,001$  (95% ДИ: 0,86-0,87).

Значение логистической функции Р в cut-point составило 0,699. Пациентам со значениями Р, равными 0,699 или выше, предсказывался высокий риск неблагоприятного течения COVID-19. При  $P<0,699$  прогнозировался низкий риск неблагоприятного течения COVID-19.

Чувствительность модели (1) при выбранном значении точки cut-off составила 77,9% (10941 верных прогнозов из 38484 неблагоприятного течения COVID-19.), специфичность – 77,6% (5101 верных прогнозов из 17708 случаев отсутствия неблагоприятного течения COVID-19.).

Таким образом, проведенный анализ показал, что решение о вероятности неблагоприятного течения COVID-19 и необходимости госпитализации больных COVID-19 при наличии коморбидной патологии возможно при комплексной оценке социально-демографических и клинических факторов без привлечения результатов лучевого и лабораторного исследований.

Кроме того, данные проведенного исследования показали, что возраст пациента повышает вероятность неблагоприятного течения COVID-19, начиная с 45 лет. Так, в возрастной группе 45-59 лет - в 1,858 раза, в группе 60-74 лет - в 3,261 раза, старше 75 лет - в 4,928 раза. Среди пациентов с сопутствующей патологией это особенно актуально, поскольку среди лиц пожилого возраста чаще наблюдаются хронические заболевания [236]. Полученные результаты расширяют данные других исследований, указывающих на то, что пожилой возраст без учета коморбидной патологии является основным предиктором смертности и ключевым фактором при оценке риска неблагоприятного течения COVID-19 [68, 110, 120], а большинство госпитализированных с COVID-19 в разных странах были старше 55 лет [84, 110, 200].

Проведенный анализ клинических факторов, влияющих на принятие решения о госпитализации пациентов при подтвержденной инфекции COVID-19 и наличии коморбидной патологии, показывает значимость наличия сердечно-сосудистой патологии, повышая вероятность госпитализации в 1,50 раза (95% ДИ: 1,19-1,90), что согласуется с данными исследователей, проведенных на значительно меньших выборках [55, 75, 76, 85, 238]. Также необходимо учитывать наличие заболеваний органов дыхания, ЭЗ и злокачественных новообразований, поскольку шансы стационарного лечения

для пациента повышались в 1,44 раза (95% ДИ: 1,13-1,83), в 1,57 раза (95% ДИ: 1,24-1,99) и в 1,49 раза (95% ДИ: 1,16-1,93) соответственно. Получены данные о том, что ЭЗ был значим ( $p < 0,001$ ) в прогностической модели госпитализации лишь с учетом всего комплекса факторов. Полученные данные находят свое подтверждение в метаанализе Noor F. M. с соавторами (2020), которые установили, что мужской пол, увеличивал риск тяжелого течения COVID-19 в 1,63 раза (95% ДИ: 1,43–1,87), ожирение - в 2,18 (95% ДИ: 1,10–4,34), АГ - в 2,08 (95% ДИ: 1,79–2,43), СД - в 1,87 (95% ДИ: 1,23–2,84), ССЗ - в 2,51 (95% ДИ: 1,20–5,26), бронхиальная астма - в 1,96 (95% ДИ: 0,89–4,33), ХОБЛ - в 2,23 (95% ДИ: 1,17–4,24), рак - в 2,31 (95% ДИ: 1,80–2,97), ИБС - в 3,63 раза (95% ДИ: 1,52–8,65) [170].

Среди клинических симптомов, на которые пациент жалуется при первичном обращении за медицинской помощью, наибольшей значимостью в модели прогноза неблагоприятного течения COVID-19 у больных с коморбидностью обладали тахипноэ, повышение температуры тела выше  $38,0^{\circ}\text{C}$ , наличие которых сразу повышало шанс стационарного лечения в 1,53 раза (95% ДИ: 1,46-1,59) и в 1,43 раза (95% ДИ: 1,36-1,49) соответственно. Представленные результаты расширяют понимание роли доступных для оценки факторов социально-демографического и клинического характера для принятия решения о госпитализации при наличии коморбидной патологии у пациентов с COVID-19.

При этом впервые оценена категория пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 и коморбидной патологией на массиве данных, включающем информацию о 74314 пациентах. Объем выборки позволил обеспечить лучшую идентификацию клинических факторов, влияющих на госпитализацию, а, соответственно, и форму тяжести заболевания.

Построенная прогностическая модель на основе социально-демографических, эпидемиологических и клинических факторов, определяющая риск неблагоприятного течения COVID-19, может явиться основой для принятия решения о приоритетной госпитализации пациентов с

COVID-19 с коморбидной патологией, а также назначения интенсивной терапии. Модель имеет высокую прогностическую ценность ( $AUC=0,863\pm 0,001$ ) и может быть полезна для сортировки и выделения больных COVID-19 с коморбидной патологией, нуждающихся в стационарном лечении, а также назначении специфической иммунобиологической терапии.

Далее были проанализированы клинические и лабораторно-инструментальные особенности COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией на уровне ЛПУ.

Во многих странах сообщается о разнообразии клинических характеристик и прогрессе в их описании и оценке по мере развития пандемии. Хотя у большинства пациентов заболевание протекает в легкой форме, у некоторых из них развивается тяжелая пневмония с высоким риском летального исхода, требующая комплексного лечения в отделении интенсивной терапии [234]. Поэтому определение показателей тяжелых форм инфекции имеет большое значение. Оценка клинических и лабораторных данных пациентов на момент госпитализации важна для повышения эффективности лечения пациентов с COVID-19.

Для оптимизации оказания помощи пациентам с COVID-19 необходимо иметь четкое представление о клинических и лабораторно-инструментальных особенностях COVID-19 у пациентов с коморбидной патологией на уровне ЛПУ, влияющие на неблагоприятный прогноз. Для изучения этих закономерностей проанализированы 447 больных COVID-19, имеющих коморбидную патологию. Далее пациентов разделили на 2 группы в зависимости от исхода заболевания. В 1-ю группу вошли пациенты, болезнь которых закончилась выздоровлением ( $n=282$ ), во 2-ю - летальным исходом ( $n=165$ ). В исследуемых группах провели сравнительный анализ социально-демографических и клинических данных.

Пенсионеры и неработающие имели более высокий риск летального исхода. На прогноз заболевания также существенно влияла тяжесть

заболевания при поступлении в стационар. Пациентов с неблагоприятным прогнозом чаще доставляли в стационар по линии скорой помощи, что напрямую было связано с тяжестью их состояния.

Медиана частоты дыхательных движений (ЧДД) при поступлении у пациентов с благоприятным исходом составила 18 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 18–20), при неблагоприятном исходе — 22 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 20–25) ( $p < 0,001$ ); частота сердечных сокращений (ЧСС) при поступлении — 76 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 70–84) уд./мин и 84 ( $Q_1$ – $Q_3$ : 78–90) ( $p < 0,001$ ), сатурация крови кислородом ( $SpO_2$ ) при поступлении — 96% ( $Q_1$ – $Q_3$ : 96–98) и 94% ( $Q_1$ – $Q_3$ : 90–95), соответственно ( $p < 0,001$ ).

Медиана от дня начала болезни до момента госпитализации у пациентов с благоприятным исходом была меньше и составила 5 дней ( $Q_1$ – $Q_3$ : 4–6), в группе с неблагоприятным исходом — 6 дней ( $Q_1$ – $Q_3$ : 4–7).

Результаты исследования показали, что наиболее частыми симптомами в группе 2 по сравнению с группой 1 были: боль в грудной клетке - 67,3% против 19,1% ( $p < 0,001$ ), тахипноэ - 98,2% против 30,9% ( $p < 0,001$ ), утомляемость - 72,7% против 57,4% ( $p < 0,001$ ), диарея - 9,1% против 2,1% ( $p < 0,001$ ), рвота - 14,5% против 8,5% ( $p < 0,001$ ). Наиболее частыми симптомами в группе 1 по сравнению с группой 2 были: головная боль - 36,2% против 12,7% ( $p < 0,001$ ), заложенность носа - 70,2% против 43,6% ( $p < 0,001$ ), потеря обоняния - 60,6% против 34,5% ( $p < 0,001$ ). Т.е. у пациентов 1-й группы преобладало поражение верхних дыхательных путей, а у пациентов 2-й группы - нижних дыхательных путей. Исследования, проведенные в Китае [118, 175, 197, 215], России [16, 17, 21, 24, 41], Казахстане [96], США [109], Исландии [100] показали аналогичные клинические симптомы у пациентов с COVID-19. Spinato G. с соавторами (2020) при опросе амбулаторных пациентов с легкой формой COVID-19 установили, что 64% пациентов отмечали изменения обоняния или вкуса, а у 24% - их полную потерю [203].

В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом чаще регистрировались АГ, хронические болезни нижних отделов дыхательных путей, заболевания ЖКТ, хроническая болезнь почек, злокачественные

новообразования, ожирение, ОНМК в анамнезе, тогда как в группе с благоприятным прогнозом – ИБС, гипотиреоз.

Обширное поражение лёгких на КТ при поступлении (КТ-3–4) также повышало риски летального исхода.

При поступлении среди пациентов 1-й группы и 2-й были значительные различия в лабораторных данных, включая концентрацию тромбоцитов ( $p=0,004$ ), эритроцитов ( $p < 0,001$ ), уровень гемоглобина ( $p=0,004$ ), абсолютное количество лейкоцитов ( $p=0,007$ ), относительное количество лимфоцитов ( $p < 0,001$ ), относительное количество нейтрофилов ( $p < 0,001$ ), креатинина ( $p=0,001$ ), мочевины ( $p < 0,001$ ), АЛТ ( $p=0,002$ ), АСТ ( $p < 0,001$ ), ферритина ( $p < 0,001$ ), СРБ ( $p < 0,001$ ), фибриногена ( $p < 0,001$ ). По лабораторному показателю Д-димера различий не было ( $p=0,232$ ): повышение его регистрировалось только на поздней стадии болезни.

Далее был выполнен анализ вероятности развития неблагоприятного исхода в зависимости от наличия сопутствующей патологии. У пациентов с ИБС различия шансов благоприятного и неблагоприятного исхода не были статистически значимыми (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,59–1,28). По сравнению с группой пациентов с благоприятным исходом шансы неблагоприятного исхода были выше у пациентов с сопутствующей патологией: ХБП — в 11,87 (95% ДИ: 6,47–21,76), хроническими болезнями НОДП — в 11,50 (95% ДИ: 4,70–28,12), ожирением 2 ст. и выше — в 8,38 (95% ДИ: 4,72–14,87), ЗНО — в 5,00 (95% ДИ: 2,48–10,08), с АГ — в 3,74 раза (95% ДИ: 2,42–5,79), ОНМК в анамнезе — в 3,67 (95% ДИ: 2,26–5,98), гипотиреозом — в 3,03 (95% ДИ: 0,16–0,69), СД I и II типа — в 2,43 (95% ДИ: 1,62–3,65) ( $p < 0,001$ ).

Полиморбидность негативно влияла на течение и исход заболевания, приводя к увеличению числа летальных исходов в сравнении с пациентами с одним коморбидным заболеванием. В исследовании Onder G. и соавторами (2020) показано, что среднее количество сопутствующих заболеваний на одного умершего от COVID-19 пациента составило 2,7, и только у 3 пациентов из 355 их не было. [171].



ОРДС является основным осложнением у пациентов с тяжелым течением заболевания и может проявиться вскоре после появления одышки [215]. У тяжелобольных пациентов с COVID-19 особенно среди пациентов в отделении интенсивной терапии от 10 до 40% встречается венозная тромбоэмболия, включая обширный ТГВ и ЛЭ [58, 117, 130, 162,]. Результаты проведенного исследования также подтверждают общемировые данные о том, что все пациенты умирали от ОРДС и ОРДС в сочетании с др. осложнениями. Чаще встречалось сочетание ОРДС с тромбоэмболическими осложнениями, сепсисом.

Таким образом, совокупность клинических, лабораторных и рентгенологических данных COVID-19 имеет решающее значение для установления тяжелых форм заболевания и определения дальнейшей тактики лечения.

Большое количество исследований по поиску предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 проведено в Испании [199], Китае [118, 196, 223], Бразилии [91], Италии [110], и значимость отдельных факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19 в разных регионах мира различаются [135]. В России продолжается изучение вопросов влияния коморбидной патологии, анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных при COVID-19 [12, 15].

Хотя накоплено много знаний об особенностях патогенеза и клинической картины новой коронавирусной инфекции, еще до конца неясна роль лабораторных данных в прогнозе заболевания. Несмотря на это метаанализ установил, что пониженная концентрация лимфоцитов и повышенная - лейкоцитов, креатинкиназы, Д-димера, ЛДГ, СРБ, представляют собой предикторы неблагоприятного исхода [129].

КТ грудной клетки является ключевым инструментом в диагностике и подборе лечения заболевания [79]. Помимо клинических проявлений болезни, определение объема поражения лёгких на КТ может проинформировать о тяжести болезни и ее прогнозе [94].

Определение клинических и лабораторных параметров у больных COVID-19 при госпитализации в стационар поможет более точно определить степень тяжести заболевания и улучшить ведение больных.

С помощью дискриминантного анализа с целью определения риска летального исхода в зависимости от анамнестических данных и показателей лабораторно-инструментальных исследований на момент поступления в стационар нами разработана прогностическая модель неблагоприятного исхода. Отбор предикторов для прогностической модели осуществлялся пошаговым методом. В результате получено следующее уравнение:

$$Y_{\text{смерть}} = 0,023 \times X_{\text{возраст}} - 0,351 \times X_{\text{ЧДД}} + 0,066 \times X_{\text{ЧСС}} - 0,198 \times X_{\text{SpO}_2\%} - 0,469 \times X_{\text{эритро}} + 0,163 \times X_{\text{лейк}} - 0,003 \times X_{\text{тромб}} + 0,028 \times X_{\text{лимф}} + 0,002 \times X_{\text{ферритин}} + 0,005 \times X_{\text{Ср}} + 0,513 \times X_{\text{Д-димер}} - 0,223 \times X_{\text{фибрин}} + 1,124 \times X_{\text{КТ}} - 0,155 \times X_{\text{день госпит}} + 17,857, (1)$$

где  $Y_{\text{смерть}}$  — дискриминантная функция, характеризующая вероятность летального исхода;  $X_{\text{возраст}}$  — возраст (полных лет);  $X_{\text{SpO}_2\%}$  — показатели сатурации при поступлении (%);  $X_{\text{эритро}}$  — количество эритроцитов;  $X_{\text{день госп}}$  — день болезни на момент госпитализации;  $X_{\text{ЧДД}}$  — ЧДД при поступлении;  $X_{\text{ЧСС}}$  — ЧСС при поступлении;  $X_{\text{лейк}}$  — количество лейкоцитов;  $X_{\text{тромб}}$  — количество тромбоцитов;  $X_{\text{лимф}}$  — количество лимфоцитов,  $X_{\text{ферритин}}$  — ферритин;  $X_{\text{Ср}}$  — СРБ;  $X_{\text{Д-димер}}$  — Д-димер;  $X_{\text{фибрин}}$  — фибриноген;  $X_{\text{КТ}}$  — компьютерная томография (0-КТ0, 1-КТ1, 2-КТ2, 3-КТ3, 4-КТ4).

Полученная модель оказалась статистически значимой ( $p < 0,001$ ).

Исходя из значений коэффициентов предикторов, включённых в модель, выходит, что возраст,  $\text{SpO}_2$ , ЧДД, ЧСС, количество эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, фибриногена, ферритина, СРБ, Д-димера, ухудшение показателей КТ, а также день болезни на момент госпитализации являются предикторами высокого риска развития летального исхода.

Чувствительность полученной модели составляла 96,4% (159 верных прогнозов из 165 пациентов с неблагоприятным исходом), а специфичность —

90,4 (255 верных прогнозов из 282 у пациентов с благоприятным исходом). После перекрёстной проверки прогностической значимости модели чувствительность снизилась до 94,5% (156 верных прогнозов из 165 пациентов с неблагоприятным исходом), а специфичность осталась в тех же границах — 90,4 (255 верных прогнозов из 282 у пациентов с благоприятным исходом). Незначительное снижение показателей прогностической значимости свидетельствует об устойчивости модели и позволяет рекомендовать её для дальнейшего использования.

Минимальный набор доступных во врачебной практике лабораторных и инструментальных исследований в сочетании с объективными данными может быть простым, экономичным, быстрым и общедоступным методом, который позволит оперативно проводить сортировку пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести и риска летального исхода и, исходя из этого, своевременно оптимизировать терапию.

Объективные и лабораторные данные, доступные при поступлении пациента в стационар, в сочетании с результатами КТ являются предикторами неблагоприятного исхода. Используя дискриминантный анализ, была получена статистически значимая ( $p < 0,001$ ) модель, чувствительность которой составила 96,4%, а специфичность — 90,4%.

Многие исследователи для построения модели использовали логистическую регрессию и различный набор клинических и лабораторных данных. Так, например, E. Vurian и соавт. [62] установили, что потребность в лечении в отделении интенсивной терапии независимо связана с поражённым объёмом лёгких, уровнем С-реактивного белка и интерлейкина 6 [1]. Среди предикторов неблагоприятного прогноза авторы отмечают пожилой возраст и снижение уровня лимфоцитов. Это подтверждается результатами исследователей из Китая, которые показали, что соотношение количества нейтрофилов и лимфоцитов было наиболее важным прогностическим фактором ухудшения течения заболевания, следующим по значимости фактором был пожилой возраст пациентов [145].

Уменьшение тромбоцитов в периферической крови является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Аналогичные данные были получены в метаанализе G. Lippi и соавт. [143] низкое количество тромбоцитов связано с повышенным риском тяжёлого заболевания и смертности у пациентов с COVID-19 и, таким образом, может служить клиническим индикатором ухудшения состояния во время госпитализации.

Ученые Израиля разработали модель прогнозирования неблагоприятного исхода COVID-19, которая имела чувствительность и специфичность 88,0% и 92,7% с точностью 92,0%. Переменными модели, были количество лейкоцитов и лимфоцитов в крови, день болезни и сатурация кислорода и [53], что подтверждается и результатами нашего исследования.

Преимуществом представленной нами модели является то, что среди целого ряда клинических, лабораторных и инструментальных данных с помощью дискриминантного анализа методом пошагового исключения была отобрана совокупность значимых предикторов неблагоприятного исхода COVID-19, доступная для использования во врачебной практике.

Использование прогностической модели во врачебной практике при помощи имеющихся клинических, лабораторных данных и компьютерной томографии может повлиять на скорость принятия решения в выборе того или иного места лечения и прогноза заболевания, что является актуальным для практического здравоохранения.

## ВЫВОДЫ

1. На популяционном уровне в период первого эпидемического подъема определено, что наличие коморбидной патологии приводило к увеличению среднетяжелых и тяжелых форм болезни вне зависимости от возраста. У пациентов без коморбидной патологии удельный вес легких форм сокращался с 65,2% в группе 18-36 лет до 22,54% у лиц старше 75 лет, а тяжелых форм увеличивался с 0,7% до 18,4% ( $p < 0,001$ ). У пациентов с коморбидной патологией удельный вес легких форм уменьшался с 55,9% в группе 18-36 лет до 16,0% у лиц старше 75 лет, а тяжелых форм увеличивался с 3,5% до 27,9% ( $p < 0,01$ ). Частота госпитализаций у больных с коморбидной патологией (62%) была значимо выше по сравнению с пациентами без таковой (47%) ( $p < 0,001$ ).

2. Коморбидная патология регистрировалась у 26,2% больных COVID-19 в популяции. Частота регистрации коморбидной патологии зависела от возраста пациента и формы заболевания. В целом в популяции преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы. Болезни органов дыхания значимо преобладали в группе больных 18-44 лет (54,2%) и при легкой форме (23,4%), заболевания сердечно-сосудистой системы - у лиц среднего (56,4%), старшего (69,7%) и пожилого возраста (79,7%) при среднетяжелой (66,6%) и тяжелой (68,3%) форме инфекции. Эндокринные заболевания достоверно чаще встречались у молодых пациентов (15,5%), злокачественные новообразования - у лиц старшего возраста (5,5%) и при тяжелой форме (6,8%).

3. Наиболее частыми симптомами у имеющих коморбидную патологию госпитализированных больных COVID-19 по сравнению с амбулаторными пациентами были: лихорадка – 37,6% и 30,6%, тахипноэ - 41,3% и 24,2%, кашель - 59,8% и 51,0% ( $p < 0,001$ ). У амбулаторных больных по сравнению с госпитализированными значимо чаще регистрировали потерю вкуса – 38,2% и 26,1%, заложенность носа – 21,2% и 10,9%, потерю обоняния - 38,9% и 26,9% ( $p < 0,001$ ).

4. Оценка шансов показала, что вероятность неблагоприятного течения COVID-19 у больных с коморбидной патологией увеличивается при наличии таких значимых предикторов как эндокринные заболевания - в 1,57 раза, злокачественные новообразования – в 1,5 раза, сердечно-сосудистые заболевания - в 1,5 раза, заболевания органов дыхания - в 1,44 раза, тахипноэ - в 1,53 раза, повышение температуры тела выше 38,0<sup>0</sup>С - в 1,43 раза, обращение за медицинской помощью позже 4-го дня болезни - в 1,49 раза, мужской пол - в 1,26 раза, а также при увеличении возраста на 1 год, начиная с 18 лет, - в 1,01 раза.

5. На основе логистической регрессии, в основу которой положены значимые клинико-anamnestические предикторы неблагоприятного течения COVID-19 была получена и апробирована математическая модель вероятности неблагоприятного течения заболевания, характеризующаяся чувствительностью - 77,9% и специфичностью - 77,6% (AUC- 0,86).

6. У больных COVID-19 с коморбидной патологией с неблагоприятным исходом, значимо чаще по сравнению с выздоровевшими при поступлении в стационар регистрировали: тахипноэ - 98,2% и 30,9%, боль в грудной клетке 67,3% и 19,1%, КТ-3 (72,7% и 18,0%) и КТ-4 (21,8% и 1,9%) ( $p < 0,001$ ).

7. При поступлении в стационар у выздоровевших больных COVID-19 с коморбидной патологией по сравнению с умершими статистически значимо чаще выявляли головную боль - 36,2% и 12,75%, заложенность носа - 70,2% и 3,6%, потерю обоняния 60,6% и 34,5%, КТ-1 (34,0% и 3,6%) и КТ-2 (46,1% и 1,8%) ( $p < 0,001$ ).

8. При сравнении выживших пациентов с умершими риск развития неблагоприятного исхода был выше у больных: с хронической болезнью почек - в 11,87 раз, хроническими болезнями нижних отделов дыхательных путей - в 11,50 раз, ожирением II степени и выше - в 8,38 раза, злокачественными новообразованиями - в 5,0 раз, АГ - в 3,74 раза, ОНМК в анамнезе - в 3,67 раз, гипотиреозом - в 3,03 раза, СД I и II типа - в 2,43 раза.

9. Многофакторный дискриминантный анализ позволил разработать математико-статистическую модель прогноза вероятности неблагоприятного прогноза больных COVID-19 с коморбидной патологией. В основу модели положена совокупность объективных данных, лабораторных и инструментальных показателей конкретного пациента на момент поступления в стационар: возраст, ЧСС, абсолютное число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, относительное количество лимфоцитов (%), показатели ферритина, СРБ, Д-димера, SpO<sub>2</sub>, ЧДД, степень поражения легких по данным КТ и день болезни на момент госпитализации. Чувствительность полученной модели составила 94,5%, специфичность -90,4%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Медицинским работникам амбулаторного звена в качестве дополнительного инструмента определения показаний к госпитализации, в том числе дистанционно, рекомендуется использовать предложенную прогностическую модель которая в 77,9% верно определяет риск госпитализации пациентов с COVID-19 с коморбидной патологией на основе данных о наличии у пациента злокачественных новообразований, эндокринных заболеваний, заболеваний сердечно-сосудистой системы и органов дыхания, лихорадки, тахипное, сведений о дне болезни на момент первичного обращения за медицинской помощью, данных о возрасте и поле пациента. Прогностическая модель доступна по ссылке <https://pilpan.github.io/Calc/>

2. Врачам стационарного звена при оценке риска летального исхода рекомендуется использовать предложенную прогностическую модель, которая позволяет в 96,4% случаев верно предсказать риск летального исхода на основании данных о возрасте пациента, ЧДД, ЧСС, абсолютном числе лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, относительном количестве лимфоцитов (%), показателей ферритина, СРБ, Д-димера, SpO<sub>2</sub>, степени поражения легких по КТ и дне болезни на момент госпитализации, доступную по ссылке <https://pilpan.github.io/Calc2/>. Прогностическая модель может служить дополнительным инструментом для принятия решения в отношении тактики ведения больных в стационаре и выборе методов лечения



## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Дальнейшее изучение предикторов неблагоприятного течения COVID-19 и других вирусных респираторных инфекций у пациентов без коморбидной патологии, разработка и научное обоснование на их основе прогностических моделей, которые могут быть использованы в практике для быстрого принятия решения о госпитализации.

2. Изучение предикторов неблагоприятного прогноза у больных COVID-19 и другими вирусными респираторными инфекциями без коморбидной патологии, разработка и научное обоснование на их основе прогностических моделей, которые могут быть использованы в качестве дополнительного инструмента для выбора оптимальной тактики ведения больных в стационаре.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

|                    |  |
|--------------------|--|
| АЛТ                | аланинаминотрансфераза   |
| АСТ                | аспартатаминотрансфераза   |
| АГ                 | артериальная гипертензия   |
| АД                 | артериальное давление  |
| ВДП                | верхние дыхательные пути   |
| ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» | Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения города Москвы»   |
| ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ    | Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы» |
| ДЗ                 | другие заболевания, не относящиеся к вышеперечисленным   |
| ЖКТ                | желудочно-кишечный тракт   |
| ЗССС               | заболевания сердечно-сосудистой системы  |
| ЗОД                | заболевания органов дыхания  |
| ЗНО                | злокачественные новообразования  |
| ИБС                | ишемическая болезнь сердца   |
| КТ                 | компьютерная томография  |
| КНР                | Китайская Народная Республика  |
| ЛДГ                | лактатдегидрогеназа  |
| ЛЭ                 | легочная эмболия   |
| МиМо               | Москва и Московская область  |

|                          |  |
|--------------------------|--|
| МНО                      | международное нормализованное отношение  |
| НДП                      | нижние дыхательные пути  |
| ОРИ                      | острые респираторные инфекции (грипп, ОРВИ, COVID-19, внебольничные пневмонии)                     |
| ОРВИ                     | острые респираторные вирусные инфекции   |
| ОРИТ                     | отделение реанимации и интенсивной терапии   |
| ОРДС                     | острый респираторный дистресс-синдром  |
| ОГК                      | органы грудной клетки  |
| ОНМК                     | острое нарушение мозгового кровообращения  |
| ОШ                       | отношение шансов   |
| РФ                       | Российская Федерация   |
| СРБ                      | С-реактивный белок   |
| СОЭ                      | скорость оседания эритроцитов  |
| СД                       | сахарный диабет  |
| ССЗ                      | сердечно-сосудистые заболевания  |
| СДВГ                     | синдром дефицита внимания и гиперактивности  |
| ТГВ                      | тромбоз глубоких вен   |
| Форма №970               | информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию |
| ХОБЛ                     | хроническая обструктивная болезнь легких   |
| ХСН                      | хроническая сердечная недостаточность  |
| Хронические болезни НОДП | хронические болезни нижних отделов дыхательных путей   |
| ХБП                      | хроническая болезнь почек  |

|                  |   |
|------------------|---|
| ЦНИИЭ            | ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора |
| ЧДД              | частота дыхательных движений  |
| ЧСС              | частота сердечных сокращений  |
| ЭЗ               | эндокринные заболевания   |
| COVID-19         | коронавирусная болезнь 2019 года  |
| CDC              | Центр по контролю и профилактике заболеваний  |
| SpO <sub>2</sub> | сатурация   |

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авдеев С. Н. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : Временные методические рекомендации. Версия 15 от 22.02.2022 г. / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.]. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. - 245 с.

2. Авдеев С. Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : Временные методические рекомендации. Версия 16 от 18.08.2022 г. – Москва : Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2022. - 249 с.

3. Акимкин В. Г. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семенов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 3. – С. 27-35. – doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-27-35.

4. Акимкин В. Г. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса / В. Г. Акимкин, С. Н. Кузин, Т. А. Семенов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2020. – Т. 65. – № 4. – С. 203-211. – doi: 10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211.

5. Ардатская М. Д. и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 8. – С. 923-931. – doi: 10.26442/00403660.2021.08.201020.

6. Арутюнов Г. П. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-COV-2 (АКТИВ SARS-COV-2)” : анализ 1000 пациентов / Г. П. Арутюнов, Е. И. Тарловская, А. Г. Арутюнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 11. – С. 98-107. – doi: 10.15829/1560-4071-2020-4165.

7. Арутюнов Г. П. и др. Регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 1. – С. 32-47. – doi:10.26442/00403660.2022.01.201320.

8. Ахкубекова З. А. Анализ госпитальной смертности от COVID-19 среди жителей Кабардино-Балкарской республики / З. А. Ахкубекова, Р. М. Арамисова, Л. А. Тиммеева [и др.] // Трудный пациент. – 2021. – Т. 19. – № 6. – С. 18-21. – doi: 10.224412/2074-1005-2021-6-18-21.

9. Блох А. И. Эпидемический потенциал COVID-19 в Омской области на фоне противоэпидемических мероприятий / А. И. Блох, Н. А. Пенъевская, Н. В. Рудаков [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 3. – С. 36-42. – doi:10.21055/0370-1069-2020-3-36-42.

10. Брико Н.И. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации / Н. И. Брико, И. Н. Каграманян, В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, О.П. Чернявская, Н.А. Полежаева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 4-12.

11. Визель А. А. и др. Оценка прогностической значимости отдельных показателей у пациентов с COVID-19 на различных этапах наблюдения // Практическая пульмонология. – 2021. – № 2. – С. 29-41. – doi: 10.24412/2409-6636-2021-12689.

12. Глыбочко П. В. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19 / П. В. Глыбочко, В. В. Фомин, С. В. Моисеев [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 11. – С. 17-23. – doi: 10.26442/00403660.2020.11.000780.

13. Горошко Н. В., Пацала С. В. Основные причины избыточной смертности населения в России в условиях пандемии COVID-19 // Социальные аспекты здоровья населения. – 2021. – Т. 67. – № 6. – doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-6-1.

14. Дворянкова, Е. В. Корсунская И. М., Славянская Т. А. Кожные проявления COVID-19 // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2021. – Т. 25. – № 1. – С. 9-15. – doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-9-15.

15. Клыпа Т. В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения / Т. В. Клыпа, М. В. Бычинин, И. А. Мандель [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 6-20. – doi: 10.17816/clinpract34182.

16. Колобухина Л. В. Клинико-лабораторный профиль пациентов с COVID-19, госпитализированных в инфекционный стационар г. Москвы в период с мая по июль 2020 года / Л. В. Колобухина, О. А. Бургасова, Л. А. Краева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19. – № 2. – С. 5-15. – doi: 10.20953/1729-9225-2021-2-5-15.

17. Константинов Д. Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика новой коронавирусной инфекции - COVID-19 по материалам федерального госпиталя Самарской области / Д. Ю. Константинов, Л. Л. Попова, Т. В. Коннова, Е. А. Константинова // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ": реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 5(47). – С. 45-50. – doi: 10.20340/vmi-rvz.2020.5.4.

18. Кошеров Б. Н. Клинико-лабораторная характеристика течения COVID-19 у пациентов старше 60 лет / Б. Н. Кошеров, Р. Х. Бегайдарова, Е. С. Жунусов [и др.] // Медицина и экология. – 2020. – № 4(97). – С. 85-89.

19. Кутырев В. В. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий / В. В. Кутырев, А. Ю. Попова, В. Ю. Смоленский [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 1. – С. 6-13. – doi: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.

20. Кутырев В. В. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми

противоэпидемическими мероприятиями в мире и Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 2. – С. 6-12. – doi: 10.21055/0370-1069-2020-2-6-12.

21. Маржохова А. Р. Характеристика больных с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, по данным реанимационного отделения госпиталя №1 г. Нальчика / А. Р. Маржохова, А. А. Плоскирева, З. Ф. Хараева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19. – № 3. – С. 37-42. – DOI 10.20953/1729-9225-2021-3-37-42.

22. Некаева Е. С. Гендерные особенности течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у лиц зрелого возраста / Е. С. Некаева, А. Е. Большакова, Е. С. Малышева [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2021. – Т. 13. – № 4. – С. 16-26. – doi: 10.17691/stm2021.13.4.02.2016.

23. Никифоров В. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клиничко-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – № 2(52). – С. 87-93. – doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93.

24. Нурпейсова А. Х. Клиничко-лабораторные особенности COVID-19 у людей молодого возраста / А. Х. Нурпейсова, Л. К. Алимова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Лечащий врач. – 2021. – № 3. – С. 45-50. – doi: 10.51793/OS.2021.24.3.009.

25. Паньков А. С., Корнеев А. Г., Носырева С. Ю. Особенности распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Оренбургской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 19-29. – doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-19-29.

26. Патент № 2764002 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/1455, G01N 33/62, G01N 33/68. Способ прогнозирования исхода вирусной пневмонии при COVID-19 : № 2021124662 : заявл. 19.08.2021 : опубл. 12.01.2022 / С. С. Петриков, Л. Т. Хамидова, И. М. Скоробогач [и др.]; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города



Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». – 8 с.

27. Патент № 2764954 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/53, G01N 33/48. Способ прогнозирования риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с COVID-19 : № 2021129606 : заявл. 11.10.2021 : опубл. 24.01.2022 / Т. П. Демичева ; заявитель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 7 с.

28. Плавунцов Н. Ф. и др. Кожные проявления у пациентов с COVID-19 в практике скорой и неотложной медицинской помощи // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – № 3(53). – С. 223-229. – doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-223-229.

29. Попова А. Ю. Мобильные комплексы СПЭБ Роспотребнадзора как действенный инструмент при реализации мероприятий по противодействию новой коронавирусной инфекции COVID-19 / А. Ю. Попова, Е. Б. Ежлова, Ю. В. Демина [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – № 4. – С. 92-98. – doi: 10.21055/0370-1069-2020-4-92-98.

30. Попова А. Ю. и др. Эффективность противоэпидемических мер, обеспечивающих порядок допуска к работе вахтовым методом на фоне пандемии COVID-19 // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. – № 3. – С. 114-121. – doi: 10.21055/0370-1069-2021-3-114-121.

31. Попова А. Ю. Особенности серопревалентности к SARS-CoV-2 населения Среднего и Южного Урала в начальный период пандемии COVID-19 / А. Ю. Попова, Е. Б. Ежлова, А. А. Мельникова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 8-18. – doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-8-18.

32. Попова А. Ю. и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в период эпидемии COVID-19 // Проблемы особо

опасных инфекций. – 2020. – № 3. – С. 124-130. – doi: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130.

33. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 мая 2020 года № 15 (с изменениями на 20 июня 2022 года) "Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3597-20 "Профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". – Москва. – 14 с.

34. Распоряжение Правительства РФ от 16 марта 2020 № 635-р (ред. от 24.07.2020) «О временном ограничении въезда в Российскую Федерацию иностранных граждан и лиц без гражданства и временном приостановлении оформления и выдачи виз и приглашений» / Собрание законодательства Российской Федерации, 2020, N 12, ст. 1825; N 14, ст. 2145; N 19, ст. 3025; N 21, ст. 3314.

35. Саидов С. С. Распространенность симптомов поражения желудочно-кишечного тракта среди клинических проявлений COVID-19 / С. С. Саидов, Н. С. Сметнева, С. С. Давыдова [и др.] // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ" : реабилитация, врач и здоровье. – 2021. – Т. 3. - № 51. – С. 5-12. – doi:10.20340/vmi-rvz.2021.3.COVID.1.

36. Семенов А. В. Пшеничная Н. Ю. Рожденная в Ухане: уроки эпидемии COVID-19 в Китае // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 210-220. – doi: 10.15789/2220-7619-BIW-1453.

37. Семенов А. В., Пшеничная Н. Ю. Уроки эпидемии COVID-19 в Италии // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 410-420. – doi:10.15789/2220-7619-LTL-1468.

38. Сенчукова С. Р. Кожные проявления COVID-19 в практике дерматолога / С. Р. Сенчукова, Ю. М. Криницына, Д. А. Микаилова // Архивъ внутренней медицины. – 2022. – Т. 12. – № 1(63). – С. 72-80. – doi: 10.20514/2226-6704-2022-12-1-72-80.

39. Хавкина Д. А. Лабораторные особенности поражения сердечно-сосудистой системы при COVID-19 и других острых респираторных вирусных

инфекциях / Д. А. Хавкина, П. В. Чухляев, Т. А. Руженцова // Академия медицины и спорта. – 2021. – Т. 2. – № 3. – С. 5-7. – doi:10.15829/2712-7567-2021-32.

40. Хоперская Л. Л., Пшеничная Н. Ю. Коронавирус: внешнеполитическое измерение // Вопросы политологии. – 2020. – Т. 10. – № 8(60). – С. 2506-2523. – doi:10.35775/PSI.2020.60.8.015.

41. Шихнебиев Д. А. Клинико-лабораторные особенности COVID-19 / Д. А. Шихнебиев, Р. М. Рагимов, З. Г. Тагирова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 23-28. – doi: 10.20953/1729-9225-2021-4-23-28.

42. Штыгашева О. В. и др. Эпидемиологические тренды и структура пациентов с COVID-19 в Республике Хакасия в 2020 году // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2021. – Т. 13. – № 4. – С. 59-74. – doi: 10.12731/2658-6649-2021-13-4-59-74.

43. Янушевич О. О. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники / О. О. Янушевич, И. В. Маев, Н. И. Крихели [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 8. – С. 853-861. – doi: 10.26442/00403660.2021.08.200977.

44. Agarwal A. A living WHO guideline on drugs for covid-19 / A. Agarwal, B. Rochwerg, F. Lamontagne [et al] // BMJ. – 2020. – Т. 370. – С. m3379. - doi:10.1136/bmj.m3379.

45. Ahmadi M. Investigation of effective climatology parameters on COVID-19 outbreak in Iran / M. Ahmadi, A. Sharifi, S. Dorosti [et al.] // Science of the total environment. – 2020. – Т. 729. – С. 138705. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138705.

46. Almadhi M. A. The high prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection reveals the silent spread of COVID-19 / M. A. Almadhi, A. Abdulrahman, S. A. Sharaf [et al.] // International journal of infectious diseases. – 2021. – Т. 105. – С. 656-661. - doi:10.1016/j.ijid.2021.02.100.

47. Anderson R. M. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? / R. M. Anderson, H. Heesterbeek, D. Klinkenberg, T. D. Hollingsworth // *The Lancet*. – 2020. – T. 395. – №. 10228. – С. 931-934. - doi:10.1016/S0140-6736(20)30567-5.

48. Annweiler C. et al. National French Survey of Coronavirus Disease (COVID-19) symptoms in people aged 70 and over // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – T. 72. – №. 3. – С. 490-494.

49. Arabi Y. M., Murthy S. & Webb S. COVID-19: a novel coronavirus and a novel challenge for critical care // *Intensive Care Med* 46, 833–836 (2020). - doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05955-1>.

50. Arentz M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State / M. Arentz, E. Yim, L. Klaff [et al.] // *JAMA*. – 2020 – T. 323. - № 16. – С. 1612-1614. - doi:10.1001/jama.2020.4326.

51. Asch D. Patient and Hospital Factors Associated With Differences in Mortality Rates Among Black and White US Medicare Beneficiaries Hospitalized With COVID-19 Infection / D. A. Asch, M. N. Islam, N. E. Sheils [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2021. – T. 4. - № 6. – С. -e2112842. - doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.12842.

52. Araujo M. B. Spread of SARS-CoV-2 Coronavirus likely constrained by climate / M. B. Araujo, B. Naimi // *MedRxiv*. – 2020. - doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034728>.

53. Assaf D. Utilization of machine-learning models to accurately predict the risk for critical COVID-19 / D. Assaf, Y. Gutman, Y. Neuman, [et al.] // *Intern Emerg Med*. 2020;15(8):1435–1443. - doi:10.1007/s11739-020-02475-0.

54. Azuma K. Impact of climate and ambient air pollution on the epidemic growth during COVID-19 outbreak in Japan / K. Azuma, N. Kagi, H. Kim, M. Hayashi // *Environmental research*. – 2020. – T. 190. – С. 110042. - doi:10.1016/j.envres.2020.110042.

55. Açıkgöz Ö. The early impact of the Covid-19 pandemic on the global and Turkish economy. / Ö. Açıkgöz, A. Günay. // Turkish journal of medical sciences. – 2020. – T. 50. – №. SI-1. – C. 520-526.

56. Babuna P. The effect of human settlement temperature and humidity on the growth rules of infected and recovered cases of COVID-19 / P. Babuna, C. Han, M. Li [et al.] // Environmental research. – 2021. – T. 197. – C. 111106. - doi:10.1016/j.envres.2021.111106.

57. Bashir M. F. Correlation between climate indicators and COVID-19 pandemic in New York, USA / M. F. Bashir, B. Ma, Bilal [et al.] // Science of The Total Environment. – 2020. – T. 728. – C. 138835. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138835

58. Bilaloglu S. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System / S. Bilaloglu, Y. Aphinyanaphongs, S. Jones, E. Iturrate, J. Hochman, J.S Berger // JAMA. – 2020. – T. 324. - № 8. – C. 799-801. - doi:10.1001/jama.2020.13372.

59. Bi Q. Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: a retrospective cohort study / Q. Bi, Y. Wu, S. Mei [et al.] // The Lancet. Infectious diseases. – 2020. – T. 20.- № 8. – C. 911–919. - doi:10.1016/S1473-3099(20)30287-5.

60. Boscolo-Rizzo P. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19 / P. Boscolo-Rizzo, D. Borsetto, C. Fabbris [et al.] / JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. – 2020. – T. 146. - № 8. – C. 729-732. - doi:10.1001/jamaoto.2020.1379.

61. Briz-Redón Á. A spatio-temporal analysis for exploring the effect of temperature on COVID-19 early evolution in Spain. / Á. Briz-Redón, Á. Serrano-Aroca. // Science of the total environment. – 2020. – T. 728. – C. 138811. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138811.

62. Burian E. Intensive care risk estimation in COVID-19 pneumonia based on clinical and imaging parameters: experiences from the munich cohort / E. Burian,

F. Jungmann, G.A. Kaissis [et al.] // *J Clin Med.* - 2020. - N. 9, N 5. - C. 1514. - doi: 10.3390/jcm9051514.

63. Byass P. Eco-epidemiological assessment of the COVID-19 epidemic in China, January–February 2020 // *Global Health Action.* – 2020. – T. 13. – №. 1. – C. 1760490. - doi:10.1080/16549716.2020.1760490.

64. Cao J. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / J. Cao, W.J. Tu, W. Cheng [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. – T. 71. - № 15. – C. 748-755. - doi:10.1093/cid/ciaa243

65. Carozzi F. Urban density and COVID-19 / F. Carozzi, S. Provenzano, S. Roth // IZA Discussion Paper No. 13440, Available at SSRN:

<https://ssrn.com/abstract=3643204> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3643204>

66. Caruso D. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy / D. Caruso, M. Zerunian, M. Polici [et al.] // *Radiology.* – 2020. – T. 296. - № 2. – C. E79-E85. - DOI: 10.1148/radiol.2020201237.

67. Casas-Rojo J. M. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry / J. M. Casas-Rojo, J. M. Antón-Santos, J. Millán-Núñez-Cortés [et al.] // *Revista Clínica Española (English Edition).* – 2020. – T. 220. – №. 8. – C. 480-494. - doi:10.1016/j.rceng.2020.07.003.

68. Cecconi M. Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for Covid-19 Infection in Lombardy, Italy / M. Cecconi, D. Piovani, E. Brunetta, [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – T. 9. - № 5. – C. 1548. - doi:10.3390/jcm9051548.

69. Cen Y. Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019—a multi-centre observational study / Y. Cen, X. Chen, Y. Shen, X. H. Zhang, Y. Lei [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2020. – T. 26. – №. 9. – C. 1242-1247. – doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.041>.

70. Centers for Disease Control and Prevention. Science brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of

severe illness from COVID-19 // March 1. - 2022. –  
 URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlying-evidence-table.html>

71. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with high risk for severe COVID-19: Information for healthcare providers // March 1. - 2022.  
 URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>

72. Ceylan Z. Estimation of COVID-19 prevalence in Italy, Spain, and France / Z. Ceylan // Science of The Total Environment. – 2020. –T. 729. – C. 138817. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138817.

73. Chan J. F. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster / J. F. Chan, S. Yuan, K. H. Kok, [et al] / Lancet. – 2020. – T. 395. - № 10223. – C. 514-523. - doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9.

74. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study/, M. Zhou, X. Dong [et al.] // The Lancet. – 2020. – T. 395. – №. 10223. – C. 507-513. - doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

75. Chen T. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen, D. Wu, H. Chen [et al.] // BMJ. - 2020. – T. 368. - C. m1091. - doi:10.1136/bmj.m1091.

76. Chen Y. Clinical characteristics and treatment of critically ill patients with COVID-19 in Hebei / Y. Chen, K. Zhang, G. Zhu, [et al] // Ann Palliat Med. – 2020. – T. 9. - № 4. – C. 2118-2130. - doi:10.21037/apm-20-1273.

77. Cheung K. S. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis / K. S. Cheung, I. FN Hung, P. PY Chan, [et al.] // Gastroenterology. – 2020. – T. 159. - № 1. – C. 81-95. - doi:10.1053/j.gastro.2020.03.065.

78. Chow Y. P. Clinical and epidemiological characteristics of patients seeking COVID-19 testing in a private centre in Malaysia: Is there a role for private healthcare in battling the outbreak? / Y. P. Chow, B. Chin, J. M. Loo [et al.] // *Plos one*. – 2021. – T. 16. – №. 10. – C. e0258671. - doi:10.1371/journal.pone.0258671.

79. Chung M. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) / Chung M, Bernheim A, Mei X, [et al.] // *Radiology*. – 2020. – T. 295. - № 1. – C. 202-207. - doi:10.1148/radiol.2020200230.

80. Chung T.W. Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 Patients: Observational Cohort Study and Systematic Review / T. W. Chung, S. Sridhar, A. J. Zhang, [et al.] // *Open Forum Infect Dis*. – 2020. – T. 7. - № 6. – C. ofaa199. - doi:10.1093/ofid/ofaa199.

81. Coccia M. How High Wind Speed Can Reduce Negative Effects of Confirmed Cases and Total Deaths of COVID-19 Infection in Society. Working Paper CocciaLab n. 52/2020, CNR - National Research Council of Italy, Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3603380> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3603380>

82. Cohen P. A. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic / P. A. Cohen, L. E. Hall, J. N. John, A. B. Rapoport // *Mayo Clin Proc*. – 2020. – T. 95. - № 6. - C. 1124-1126. - doi:10.1016/j.mayocp.2020.04.010.

83. Covid C. D. C. et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2020. – T. 69. – №. 13. – C. 382. - doi:10.15585/mmwr.mm6913e2.

84. Covid C. D. C. et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020 // *Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – T. 69. – №. 12. – C. 343-346. - doi:10.15585/mmwr.mm6912e2.

85. Cummings M. J. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study / M. J.



Cummings, M. R. Baldwin, D. Abrams [et al.] // *Lancet*. - 2020. – T. 395. - № 10239. – C. 1763-1770. - doi:10.1016/S0140-6736(20)31189-2.

86. Cunningham J.W. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19 Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, [et al.] // *JAMA Intern Med*. – 2020. – T. 181. - № 3. C. 379-381. - doi:10.1001/jamainternmed.2020.5313.

87. Dai M. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak / M. Dai, D. Liu, M. Liu, [et al.] // *Cancer Discov*. 2020. – T. 10. - № 6. – C. 783-791. - doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422.

88. Daneshgaran G. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review / G. Daneshgaran, D. P. Dubin, D. J. Gould // *Am J Clin Dermatol*. – 2020. – T. 21. - № 5. – C. 627-639. - doi:10.1007/s40257-020-00558-4.

89. de Masson A. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France / A. de Masson, J. D. Bouaziz, L. Sulimovic, [et al] // *Journal of the American academy of dermatology*. – 2020. – T. 83. – № 2. – C. 667-670. - doi:10.1016/j.jaad.2020.04.161.

90. Demongeot J. Temperature decreases spread parameters of the new Covid-19 case dynamics / J. Demongeot, Y. Flet-Berliac, H. Seligmann // *Biology*. – 2020. – T. 9. – № 5. – C. 94. - doi:10.3390/biology9050094.

91. de Souza F. SH. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian database / F. SH de Souza, N. S. Hojo-Souza, B. D. O. Batista, C. M. da Silva, D. L. Guidoni // *PLoS One*. – 2021. – T. 16. - № 3. – C. e0248580. - doi:10.1371/journal.pone.0248580.

92. Docherty A. B. Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study / A. B. Docherty, E. M. Harrison, C. A. Green [et al.] // *BMJ*. – 2020. – T. 369. – C. m1985. - doi:10.1136/bmj.m198.

93. Duca A. Calculated Decisions: Brescia-COVID Respiratory Severity Scale (BCRSS) / A. Duca, S. Piva, E. Focà, N. Latronico, M. Rizzi // Algorithm. Emerg Med Pract. – 2020. – T. 22. - № 5 Suppl. - CD1-CD2.

94. Durhan G. Visual and software-based quantitative chest CT assessment of COVID-19: correlation with clinical findings / G Durhan, S. Ardalı Düzgün, F. Başaran Demirkazık [et al.] // Diagn Interv Radiol. – 2020. – T. 26. - № 6. – C. 557-564. - doi:10.5152/dir.2020.20407.

95. Du Y. et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study // Am J Respir Crit Care Med. - 2020. - T. 201. - № 11. – C. 1372-1379. - doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC

96. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. – 2020. – T. 41. - №. 2. - C. 145-151. - doi:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.

97. Escobar G. J. Racial Disparities in COVID-19 Testing and Outcomes : Retrospective Cohort Study in an Integrated Health System / Escobar GJ, Adams AS, V. X. Liu [et al.] //Annals of internal medicine. – 2021. – T. 174. – №. 6. – C. 786-793. - doi:10.7326/M20-6979.

98. Escobar G. J. et al. Racial disparities in COVID-19 testing and outcomes: retrospective cohort study in an integrated health system //Annals of internal medicine. – 2021. – T. 174. – №. 6. – C. 786-793.

99. European Centre for Disease Prevention and Control. Contact tracing: public health management of persons, including healthcare workers, having had contact with COVID-19 cases in the European Union – second update, 8 April 2020. – Stockholm : ECDC. - 2020.

100. Eythorsson E. Clinical spectrum of coronavirus disease 2019 in Iceland: population based cohort study / E. Eythorsson, D. Helgason, R. F. Ingvarsson, [et al.] // BMJ. – 2020. – T. 371. – C. m4529. - doi:10.1136/bmj.m4529.

101. Fang C. Deep learning for predicting COVID-19 malignant progression / C. Fang, S. Bai, Q. Chen, Y. Zhou, L. Xia, [et al.] // Medical image analysis. – 2021. – T. 72. – C. 102096. – doi: <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.102096>

102. Freeman E. E. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries / E. E. Freeman, D. E. McMahon, J. B. Lipoff, [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2020. – T. 83. - № 2. – C. 486-492. - doi:10.1016/j.jaad.2020.05.109.

103. Galván Casas C. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. / C. Galván Casas, A. Català, G. Carretero Hernández, [et al.] // Br J Dermatol. – 2020. – T. 183. - №. 1. – C. 71-77. -doi:10.1111/bjd.19163.

104. Garg S. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019—COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020 / S. Garg, L. Kim, M. Whitaker, [et al.] // Morbidity and mortality weekly report. – 2020. – T. 69. – №. 15. – C. 458. - doi:10.15585/mmwr.mm6915e3.

105. Giacomelli A. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study / Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, [et al.] // Clin Infect Dis. – 2020. – T. 71. - №. 15. – C. 889-890. - doi:10.1093/cid/ciaa330.

106. Gold J. A. W. et al. Race, ethnicity, and age trends in persons who died from COVID-19—United States, May–August 2020 //Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2020. – T. 69. – №. 42. – C. 1517-1521. - doi:10.15585/mmwr.mm6942e1.

107. Gomes C. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19) //Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences. – 2020. – T. 2. – №. 3. - Available from: <https://bjih.s.emnuvens.com.br/bjih/article/view/172>

108. Gong J. A tool for early prediction of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter study using the risk nomogram in Wuhan and Guangdong, China / J. Gong, J. Ou, X. Qiu, Y. Jie, Y. Chen [et al.] //Clinical

infectious diseases. – 2020. – T. 71. – №. 15. – C. 833-840. - doi: 10.1093/cid/ciaa443.

109. Goyal P. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City / P. Goyal, J. J. Choi, L. C. Pinheiro [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – T. 382. - №. 24. – C. 2372-2374. - doi:10.1056/NEJMc2010419

110. Grasselli G. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy / G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella [et al.] // *JAMA.* – 2020/ - T. 323/ - №. 16. – C. 1574–1581. - doi:10.1001/jama.2020.5394.

111. Grasselli G. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response / Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. // *JAMA.* – 2020. – T. 323. - №. 16. – C. 1545–1546. - doi:10.1001/jama.2020.4031.

112. Guan W. J. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / W. J. Guan, Z. Y. Ni, Y. Hu [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – T. 382. - №. 18. – C. 1708-1720. - doi:10.1056/NEJMoA2002032.

113. Gutiérrez-Valencia M. ABO blood group and risk of COVID-19 infection and complications: A systematic review and meta-analysis / M. Gutiérrez-Valencia, L. Leache, J. Librero, C. Jericó, Germán M. Enguita, J. A. García-Erce / *Transfusion.* – 2022. T. 62. - №. 2. – C. 493-505. - doi:10.1111/trf.16748195.

114. Hamidi S. Does Density Aggravate the COVID-19 Pandemic? / S. Hamidi, S. Sabouri, R. Ewing [et al.] // *Journal of the American Planning Association.* - 2020. - T. 86. - C. 495-509. - doi: [10.1080/01944363.2020.1777891](https://doi.org/10.1080/01944363.2020.1777891)

115. Harrison S. L. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis / S. L. Harrison, E. Fazio-Eynullayeva, D. A. Lane, P. Underhill, G. Y. H. Lip // *PLoS Med.* – 2020. – T. 17. - №. 9. – C. e1003321. - doi:10.1371/journal.pmed.1003321.

116. Hellewell J. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts / J. Hellewell, S. Abbott, A. Gimma [et al.] // *The Lancet*

Global Health. – 2020. – T. 8. – №. 4. – C. e488- e496. - doi:10.1016/S2214-109X(20)30074-7.

117. Helms J. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study / J. Helms, C. Tacquard, F. Severac, [et al.] // Intensive Care Med. – 2020. – T. 46. - №. 6. – C. 1089-1098. - doi:10.1007/s00134-020-06062-x.

118. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // The lancet. – 2020. – T. 395. – №. 10223. – C. 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

119. Ilardi A. SARS-CoV-2 in Italy: population density correlates with morbidity and mortality/ A. Ilardi, S. Chieffi, A. Iavarone, CR. Ilardi [et al.] // Japanese Journal of Infectious Diseases. – 2021. – T. 74. - №. 1. – C. 61-64. - doi:10.7883/yoken.JJID.2020.200.

120. Imam Z. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States / Z. Imam, F. Odish, I. Gill [et al.] // J Intern Med. – 2020. – T. 288. - №. 4. – C 469-476. - doi:10.1111/joim.13119.

121. Iqbal N. The nexus between COVID-19, temperature and exchange rate in Wuhan city: new findings from partial and multiple wavelet coherence / N. Iqbal, Z. Fareed, F. Shahzad [et al.] // Science of The Total Environment. – 2020. – T. 729. – C. 138916. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138916.

122. Jehi L. Development and validation of a model for individualized prediction of hospitalization risk in 4,536 patients with COVID-19 / L. Jehi, X. Ji, A. Milinovich, [et al.] // PLoS One. – 2020. – T. 15. - №. 8. – C. e0237419. - doi:10.1371/journal.pone.0237419.

123. Jin J. M. Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality / J. M. Jin, P. Bai, W. He, F. Wu, X. F. Liu, D. M. Han, S. Liu [et al.] // Frontiers in public health. – 2020. – T. 29. - №. 8. - C. 152. - doi: 10.3389/fpubh.2020.00152.

124. Jin X. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms / X. Jin, J. S. Lian, J. H. Hu, [et al.] // *Gut*. – 2020. – T. 69. - №. 6. – C. 1002-1009. - doi:10.1136/gutjnl-2020-320926.

125. Jung C. Y. Clinical characteristics of asymptomatic patients with COVID-19: a nationwide cohort study in South Korea / C. Y. Jung, H. Park, D. W. Kim [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – T. 99. – C. 266-268. - doi:10.1016/j.ijid.2020.08.001.

126. Kabarriti R. Association of Race and Ethnicity With Comorbidities and Survival Among Patients With COVID-19 at an Urban Medical Center in New York / R. Kabarriti, N. P. Brodin, M. I. Maron [et al.] // *JAMA Netw Open*. - 2020. – T. 3. - №. 9. – C. e2019795. - doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19795.

127. Killerby M. E. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 - Metropolitan Atlanta, Georgia, March-April 2020 / M. E. Killerby, R. Link-Gelles, S. C. Haight [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2020. – T. 69. - №. 25. – C. 790-794. - doi:10.15585/mmwr.mm6925e1.

128. Kim D. H. Age-adjusted Charlson comorbidity index score is the best predictor for severe clinical outcome in the hospitalized patients with COVID-19 infection / D. H. Kim, H. C. Park, A. Cho, J. Kim, K. S. Yun [et al. *Medicine*. – 2021. – T. 100. - №. 18. - C. e25900. - <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025900>

129. Kiss S. Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Kiss, N. Gede, P. Hegyi [et al.] // *Med Microbiol Immunol*. - 2021. - T. 210. - №. 1. - C. 33–47. - doi: 10.1007/s00430-020-00696-w

130. Klok F. A. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. Klok, A. M. Kruip, M. S. Arbous [et al.] // *Thrombosis research*. – 2020. – T. 191. – C. 145-147. – doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>

131. Kompaniyets L. Body Mass Index and Risk for COVID-19-Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation,

and Death - United States, March-December 2020 / L. Kompaniyets, A. B. Goodman, B. Belay [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* - 2021. – T. 70. - №. 10. – C. 355-361. - doi:10.15585/mmwr.mm7010e4.

132. Kragholm K. Association between male sex and outcomes of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) - a Danish nationwide, register-based study / K. Kragholm, M.P. Andersen, T.A. Gerds [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2021. – T. 73. – №. 11. – C. - e4025-e4030. - doi:10.1093/cid/ciaa924.

133. Kumar N. Descriptive epidemiology of SARS-CoV-2 infection in Karnataka state, South India: Transmission dynamics of symptomatic vs. asymptomatic infections / N. Kumar, S. K. Shahul Hameed, G. R. Babu [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2021. – T. 32. – C. 100717. - doi:10.1016/j.eclinm.2020.100717.

134. Laguna-Goya R. IL-6-based mortality risk model for hospitalized patients with COVID-19 / R. Laguna-Goya, A. Utrero-Rico, P. Talayero [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2020. – T. 146. - №. 4. – C. 799-807.e9. - doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.009. PMID: 32710975; PMCID: PMC7375283.

135. Lai C. C. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status / C. C. Lai, C. Y. Wang, Y. H. Wang, S. C. Hsueh, W. C. Ko, P. R. Hsueh // *Int J Antimicrob Agents.* – 2020. – T. 55. - №. 4. – C. 105946. - doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105946.

136. Landau R. Lessons learned from first COVID-19 cases in the United States / R. Landau, K. Bernstein, J. Mhyre // *Anesthesia and analgesia.* – 2020. – T. 131. – №. 1. – C. e25-e26. - doi:10.1213/ANE.0000000000004840.

137. Lauer S. A. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application / S. A. Lauer, K. H. Grantz, Q. Bi, [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – T. 172. - №. 9. – C. 577-582. - doi:10.7326/M20-0504.

138. Lax S. F. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series / S. F. Lax, K. Skok, P. Zechner [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – T. 173. - №. 5. – C. 350-361. - doi:10.7326/M20-2566.

139. Lechien J. R. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19 / J. R. Lechien, C. M. Chiesa-Estomba, S. Hans [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – T. 173. - №. 8. – C. 672-675. - doi:10.7326/M20-2428.

140. Lechien J. R. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study / J. R. Lechien, C. C. Lai, C. Y. Wang, Y. H. Wang, S. C. Hsueh, W. C. Ko, P. R. Hsueh // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2020. – T. 277. - №. 8. – C. 2251-2261. - doi:10.1007/s00405-020-05965-1.

141. Letizia A. G. SARS-CoV-2 transmission among marine recruits during quarantine / A. G. Letizia, I. Ramos, A. Obla [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2020. – T. 383. – №. 25. – C. 2407-2416. - doi:10.1056/NEJMoa2029717.

142. Lighter J. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission / J. Lighter, M. Phillips, S. Hochman, [et al.] // *Clin Infect Dis.* - 2020. – T. 71. - №. 15. – C. 896-897. - doi:10.1093/cid/ciaa415.

143. Lippi G. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani, B. M. Henry // *Clin Chim Acta.* 2020. – T. 506. – C. 145–148. - doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

144. Li Q. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – T. 382. - №. 13. – C. 1199-1207. - doi:10.1056/NEJMoa2001316

145. Liu J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage / J. Liu, Y. Liu, P. Xiang, [et al.] // *J Transl Med.* – 2020. T. 18. - №. 1. C. 206. - doi: 10.1186/s12967-020-02374-0.



146. Li X. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan / X. Li, S. Xu, M. Yu [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – T. 146. - №. 1. – C. 110-118. - doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006

147. Lombardi Y. External validation of prognostic scores for COVID-19: a multicenter cohort study of patients hospitalized in Greater Paris University Hospitals / Y. Lombardi, L. Azoyan, P. Szychowiak [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2021. – T. 47. №. 12. – C. 1426-1439. - doi:10.1007/s00134-021-06524-w.

148. Lowe K. E. Association of Smoking and Cumulative Pack-Year Exposure With COVID-19 Outcomes in the Cleveland Clinic COVID-19 Registry / K. E. Lowe, J. Zein, U. Hatipoglu, A. Attaway // *JAMA Intern Med.* – 2021. – T. 181. - №. 5. – C. 709-711. - doi:10.1001/jamainternmed.2020.8360.

149. Mackey K. Racial and Ethnic Disparities in COVID-19-Related Infections, Hospitalizations, and Deaths: A Systematic Review / K. Mackey, C. K. Ayers, K. K. Kondo [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2021. – T. 174. - №. 3. – C. 362-373. - doi:10.7326/M20-6306.

150. Madigan L. M. How Dermatologists Can Learn and Contribute at the Leading Edge of the COVID-19 Global Pandemic / L. M. Madigan, R. G. Micheletti, K. Shinkai // *JAMA Dermatol.* – 2020. – T. 156. - №. 7. – C. 733-734. - doi:10.1001/jamadermatol.2020.1438.

151. Magesh S. Disparities in COVID-19 Outcomes by Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status: A Systematic-Review and Meta-analysis / S. Magesh, D. John, W. T. Li, [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2021. – T. 4. - №. 11. – C. e2134147. - doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.34147.

152. Maier B. F. Effective containment explains subexponential growth in recent confirmed COVID-19 cases in China/ B. F. Maier, D. Brockmann // *Science.* – 2020. – T. 368. – №. 6492. – C. 742-746. doi:10.1126/science.abb4557

153. Mani V. R. New York Inner City Hospital COVID-19 Experience and Current Data: Retrospective Analysis at the Epicenter of the American Coronavirus Outbreak / V. R. Mani, A. Kalabin, S. C. Valdivieso, M. Murray-Ramcharan, B.

Donaldson // J Med Internet Res. – 2020. – T. 22. - №. 9. – C. e20548. - doi:10.2196/20548.

154. Ma N. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China / N. Ma, P. Li, X. Wang [et al.] // *JAMA Ophthalmol.* – 2020. – T. 138. - №. 10. – C. 1079–1086. -n doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.3690.

155. Mao L. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // *JAMA Neurol.* 2020. – T. 77. - №. 6. – C. 683-690. - doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.

156. Martins-Filho P. R. Relationship between population density and COVID-19 incidence and mortality estimates: A county-level analysis / P. R. Martins-Filho // *Journal of infection and public health.* – 2021. – T. 14. – №. 8. – C. 1087. - doi:10.1016/j.jiph.2021.06.018.

157. Marzano A. V. The clinical spectrum of COVID-19-associated cutaneous manifestations: An Italian multicenter study of 200 adult patients / A. V. Marzano, G. Genovese, C. Moltrasio [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2021. – T. 84. - №. 5. – C. 1356-1363. - doi:10.1016/j.jaad.2021.01.023.

158. McRae M. P. Managing COVID-19 With a Clinical Decision Support Tool in a Community Health Network: Algorithm Development and Validation / M. P. McRae, I. P. Dapkins, I. Sharif [et al.] // *J Med Internet Res.* – 2020. – T. 22. - №. 8. - C. e22033. - doi:10.2196/22033.

159. McMichael T. M. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington / McMichael TM, Currie DW, Clark S, [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – T. 382. - №. 21. – C. 2005-2011. - doi:10.1056/NEJMoa2005412.

160. Merkler A. E. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza / A. E. Merkler, N.S. Parikh, S. Mir [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – T. 77. - №. 11. – C. 1-7. - doi:10.1001/jamaneurol.2020.2730.

161. Moghadas S. M. The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks / S. M. Moghadas, M. C. Fitzpatrick, P. Sah [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2020. – T. 117. – №. 30. – C. 17513-17515. - doi:10.1073/pnas.2008373117
162. Moll M. VTE in ICU Patients With COVID-19 / Moll M, Zon RL, Sylvester KW, [et al.] // *Chest*. – 2020. – T. 158. - №. 5. – C. 2130-2135. - doi:10.1016/j.chest.2020.07.031.
163. Moore J. T. Disparities in Incidence of COVID-19 Among Underrepresented Racial/Ethnic Groups in Counties Identified as Hotspots During June 5-18, 2020 - 22 States, February-June 2020 / J.T. Moore, J.N. Ricaldi, C.E. Rose, [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2020. – T. 69. - №. 33. – C. 1122-1126. - doi:10.15585/mmwr.mm6933e1.
164. Moreno-Pérez O. Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study / O. Moreno-Pérez, M. Andres, J. M. Leon-Ramirez [et al.] // *Journal of autoimmunity*. – 2020. – T. 114. – C. 102523.
165. Moreno-Pérez Ó. The COVID-GRAM tool for patients hospitalized with COVID-19 in Europe / Ó. Moreno-Pérez, M. Andrés, J. M. León-Ramirez [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2021. – T. 181. – №. 7. – C. 1000-1001. - doi:10.1001/jamainternmed.2021.0491.
166. Mudatsir M. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis / M. Mudatsir, J. K. Fajar, L. Wulandari, G. Soegiarto, M. Ilmawan, [et al.] // *F1000Research*. – 2020. – T. 9.
167. Muñoz-Price L. S. Racial Disparities in Incidence and Outcomes Among Patients With COVID-19 / L. S. Muñoz-Price, A. B. Nattinger, F. Rivera [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2020. – T. 3. - №. 9. – C. e2021892. - doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.21892.

168. NHS England. COVID-19 Daily Deaths. – 2020. – URL: <https://web.archive.org/web/20200501094237/https://www.england.nhs.uk/statistics/statistical-work-areas/covid-19-daily-deaths/>
169. Nicola M. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review / M. Nicola, Z. Alsafi, C. Sohrabi, A. Kerwan, A. Al-Jabir [et al.] // International journal of surgery. – 2020. – T. 78. – C. 185-193.
170. Noor F. M. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis / F. M. Noor, M. M. Islam // J Community Health. - 2020. – T. 45. - №. 6. – C. 1270-1282. - doi:10.1007/s10900-020-00920-x.
171. Onder G. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro // JAMA. - 2020. – T. – 323. - №.18. – C. 1775-1776. - doi:10.1001/jama.2020.4683.
172. Oran D. P. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review/ D.P. Oran, E.J. Topol // Annals of internal medicine. – 2021. - T. 174.-№. 5. - C. 655-662. - doi:10.7326/M20-6976. doi:10.7326/M20-6976.
173. Oxley T. J. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young / T. J. Oxley, J. Mocco, S. Majidi, [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – T. 382. - №. 20. – C. e60. - doi:10.1056/NEJMc2009787.
174. Palaiodimos L. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York / L. Palaiodimos, D. G. Kokkinidis, W. Li, [et al.] // Metabolism. – 2020. - T. 108. – C. 154262. - doi:10.1016/j.metabol.2020.154262.
175. Pan F. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / F. Pan, T. Ye, P. Sun, [et al.] // Radiology. – 2020. – T. 295. - №. 3. – C. 715-721. - doi:10.1148/radiol.2020200370.

176. Pangti R. et al. Recognizable vascular skin manifestations of SARS CoV-2 infection are uncommon in patients with skin-of-color // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2020.

177. Parohan M. et al. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *The Aging Male*. – 2020. – T. 23. – №. 5. – C. 1416-1424. - doi: [10.1080/13685538.2020.1774748](https://doi.org/10.1080/13685538.2020.1774748)

178. Peckham H. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission / H. Peckham, N. M. de Grujter, C. Raine [et al.] // *Nat Commun*. – 2020. - T. 11. - №.1. – C. 6317. - doi:10.1038/s41467-020-19741-6

179. Petersen I. Three quarters of people with SARS-CoV-2 infection are asymptomatic: analysis of English household survey data / I.Petersen, A. Phillips // *Clinical Epidemiology*. – 2020. – T. 12. – C. 1039. - doi:10.2147/CLEP.S276825

180. Petrilli C. M. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study / C. M. Petrilli, S. A. Jones, J. Yang [et al.] // *BMJ*. - 2020. - T. 369. - C. m1966. - doi:10.1136/bmj.m1966.

181. Prata D. N. Temperature significantly changes COVID-19 transmission in (sub) tropical cities of Brazil / D. N. Prata, W. Rodrigues, P. H. Bermejo // *Science of the Total Environment*. – 2020. – T. 729. – C. 138862. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138862.

182 Price-Haywood E. G. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19 / E. G. Price-Haywood, J. Burton, D. Fort, L. Seoane // *N Engl J Med*. – 2020. – T. 382. - №. 26. – C. 2534-2543. - doi:10.1056/NEJMsa2011686.

183. Qi H. COVID-19 transmission in Mainland China is associated with temperature and humidity: A time-series analysis/ H. Qi, S. Xiao, R. Shi [et al.] // *Science of the total environment*. – 2020. – T. 728. – C. 138778. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138778.

184. Qin J. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study / J. Qin, C. You, Q. Lin, T. Hu, S. Yu, X. H. Zhou // *Sci Adv.* - 2020. – T. 6. - №. 33. – C. eabc1202. - doi:10.1126/sciadv.abc1202
185. Rahimi N. R. Bidirectional association between COVID-19 and the environment: a systematic review / N. R. Rahimi, R. Fouladi-Fard, R. Aali [et al.] // *Environmental Research.* – 2021. – T. 194. – C. 110692. - doi:10.1016/j.envres.2020.110692.
186. Recalcati S. COVID-19: The experience from Italy / S. Recalcati, R. Gianotti, F. Fantini // *Clin Dermatol.* – 2021. – T. 3. - №. 1. – C. 12-22. - doi:10.1016/j.clindermatol.2020.12.008.
187. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. T. 34. - №. 5. – C. e212-e213. - doi:10.1111/jdv.16387.
188. Reese H. Estimated incidence of coronavirus disease 2019 (COVID-19) illness and hospitalization—United States, February–September 2020 / H. Reese, A. D. Iuliano, N. N. Patel [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2021. – T. 72. – №. 12. – C. e1010-e1017. - doi.org 10.1093/cid/ciaa1780
189. Richardson S. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *Jama.* – 2020. – T. 323. – №. 20. – C. 2052-2059. - doi:10.1001/jama.2020.6775.
190. Rodriguez-Nava G. Performance of the quick COVID-19 severity index and the Brescia-COVID respiratory severity scale in hospitalized patients with COVID-19 in a community hospital setting / G. Rodriguez-Nava, M. A. Yanez-Bello, D. P. Trelles-Garcia [et al] // *Int J Infect Dis.* – 2021. – T. 102. – C. 571-576. - doi:10.1016/j.ijid.2020.11.003.
191. Saez M. Effects of long-term exposure to air pollutants on the spatial spread of COVID-19 in Catalonia, Spain / M. Saez, A. Tobias, M. A. Barceló [et

al.] // Environmental research. – 2020. – T. 191. – C. 110177. - doi.org/10.1016/j.envres.2020.110177.

192. Salathé M. COVID-19 epidemic in Switzerland: on the importance of testing, contact tracing and isolation / M. Salathé, C. L. Althaus, R. Neher [et al] // Swiss medical weekly. – 2020. – T. 150. – C. w20225. - doi:10.4414/smw.2020.20225.

193. Sama I. E. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors / I. E. Sama, A. Ravera, B. T. Santema [et al.] // Eur Heart J. – 2020. – T. 41. - №. 19. – C. 1810-1817. - doi:10.1093/eurheartj/ehaa373.

194. SanJuan-Reyes S. COVID-19 in the environment / S. SanJuan-Reyes, L. M. Gómez-Oliván, H. Islas-Flores //Chemosphere. – 2021. – T. 263. – C. 127973. - doi:10.1016/j.chemosphere.2020.127973.

195. Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure / Severe Covid-19 GWAS Group, D. Ellinghaus, F. Degenhardt, [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – T. 383. - №. 16. – C 1522-1534. - doi:10.1056/NEJMoa2020283.

196. Shi C. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis / C. Shi, L. Wang, J. Ye [et al.] // BMC Infect Dis. – 2021. – T. 21. - №. 1. – C. 663. - doi: 10.1186/s12879-021-06369-0.

197. Shi H. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study //The Lancet infectious diseases. – 2020. – T. 20. – №. 4. – C. 425-434.

198. Shi S. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // JAMA Cardiol. – 2020. – T. 5. - №. 7. – C. 802-810. - doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.

199. Sisó-Almirall A. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: A case series from Barcelona / A. Sisó-Almirall, B. Kostov, M. Mas-Heredia [et al.] // PLoS One. – 2020. – T. 15. - №. 8. – C. e0237960. - doi:10.1371/journal.pone.0237960.

200. Soares R. C. M. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil / R. C. M. Soares, L. R. Mattos, L. M. Raposo // *Am J Trop Med Hyg.* – 2020. – T. 103. - №. 3. – C. 1184-1190. - doi:10.4269/ajtmh.20-0483.

201. Sobral M. Association between climate variables and global transmission of SARS-CoV-2 / M. Sobral, G. B. Duarte, A. da Penha Sobral [et al.] // *Science of The Total Environment.* – 2020. – T. 729. – C. 138997. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138997.

202. Sorensen R. J. D. et al. COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: A systematic analysis // *Lancet.* – 2022. – T. 399. – №. 10334. – C. 1469-1488. - doi:10.1016/S0140-6736(21)02867-1.

203. Spinato G. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic 195. Shi H. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study / Shi H, Han X, Jiang N, [et al.] // *Lancet Infect Dis.* 2020. – T. 20. - №. 4. – C. 425-434. - doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4.

204. Spinato G. Outpatients With SARS-CoV-2 Infection / G. Spinato, C. Fabbris, J. Polesel [et al.] // *JAMA.* – 2020. – T. 323. - №. 20. – C. 2089-2090. - doi:10.1001/jama.2020.6771

205. Ssentongo P. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis / P. Ssentongo, A. E. Ssentongo, E. S. Heilbrunn, D. M. Ba, V. M. Chinchilli // *PLoS One.* – 2020. – T. 15. - №. 8. – C. e0238215. doi:10.1371/journal.pone.0238215.

206. Stokes E. K. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, january 22–may 30, 2020 / E. K. Stokes, L. D. Zambrano, K. N. Anderson [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report.* – 2020. – T. 69. – №. 24. – C. 759-765. - doi:10.15585/mmwr.mm6924e2.

207. Stringhini S. et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study // *The Lancet.*



– 2020. – T. 396. – №. 10247. – C. 313-319. - DOI.ORG 10.1016/S0140-6736(20)31304-0.

208. Struyf T. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease / Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2020. – T. 7. - №. 7. – C. CD013665. - doi:10.1002/14651858.CD013665.

209. Tan S. W. Skin manifestations of COVID-19: A worldwide review / S. W. Tan, Y. C. Tam, C. C. Oh // *JAAD Int.* – 2021. – T. 2. – C. 119-133. - doi:10.1016/j.jdin.2020.12.003.

210. Tartof S. Y. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization / S. Y. Tartof, L. Qian, V. Hong [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020. – T. 173. - №. 10. – C. 773-781. - doi:10.7326/M20-3742.

211. Tong J. Y. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis / J. Y. Tong, A. Wong, D. Zhu, J. H. Fastenberg, T. Tham // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2020. – T. 163. - №. 1. – C. 3-11. - doi:10.1177/0194599820926473

212. Tosepu R. Correlation between weather and Covid-19 pandemic in Jakarta, Indonesia / R. Tosepu, J. Gunawan, D. S. Effendy [et al.] // *Science of the total environment.* – 2020. – T. 725. – C. 138436. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138436.

213. To T. Correlation of ambient temperature and COVID-19 incidence in Canada / T. To, K. Zhang, B. Maguire [et al.] // *Science of the Total Environment.* – 2021. – T. 750. – C. 141484. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.141484.

214. van der Made C.I. Presence of Genetic Variants Among Young Men With Severe COVID-19 / van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. *JAMA.* – 2020. – T. 324. - №. 7. – C. 663-673. - doi:10.1001/jama.2020.13719.

215. Wang D. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang, B. Hu, C. Hu,

[et al.] // JAMA. – 2020. – T. 323. - №. 11. – C. 1061-1069. - doi:10.1001/jama.2020.1585.

216. Wang J. High temperature and high humidity reduce the transmission of COVID-19 / J. Wang, K. Tang, K. Feng [et al.] // Available at SSRN. – 2020. – T. 3551767. – C. 2020b.

217. Williamson E. J. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // Nature. – 2020. – T. – 584. - №. 7821. – C. 430-436. -doi:10.1038/s41586-020-2521-4.

218. Wong D. W. S., Li Y. Spreading of COVID-19: Density matters // Plos one. – 2020. – T. 15. – №. 12. – C. e0242398. - doi:10.1371/journal.pone.0242398

219. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. URL: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>

220. World Health Organization et al. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. – World Health Organization, 2020. – №. WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4.

221. Wu G. Development of a clinical decision support system for severity risk prediction and triage of COVID-19 patients at hospital admission: an international multicentre study / G. Wu, P. Yang, Y. Xie, [et al.] // Eur Respir J. – 2020. – T. 56. - №. 2. – C. 2001104. - doi:10.1183/13993003.01104-2020.

222. Wu Y. Effects of temperature and humidity on the daily new cases and new deaths of COVID-19 in 166 countries / Y. Wu, W. Jing, J. Liu [et al.] // Science of the Total Environment. – 2020. – T. 729. – C. 139051. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.139051.

223. Wu Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.

M. McGoogan // JAMA. – 2020. – T. 323. – №. 13. – C. 1239-1242. - doi:10.1001/jama.2020.2648.

224. Wynants L. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal / L. Wynants, B. Van Calster, G. S. Collins, R. D. Riley, G. Heinze [et al.] // BMJ. – 2020. – T. 369. - doi:10.1136/bmj.m1328.

225. Xie J. Association between ambient temperature and COVID-19 infection in 122 cities from China / J. Xie, Y. Zhu // Science of the Total Environment. – 2020. – T. 724. – C. 138201. - doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138201.

226. Xie J. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China / J Xie., Tong, Z., Guan, X. [et al.] // Intensive care medicine. – 2020. – T. 46. – №. 5. – C. 837-840. – doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05979-7>.

227. Yang X. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2020. – T. 8. – №. 5. – C. 475-481. - doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

228. Young B. E. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore / B. E. Young, S. W. X. Ong, S. Kalimuddin [et al.] // JAMA. – 2020. – T. 323. - № 15. – C. 1488-1494. - doi:10.1001/jama.2020.3204.

229. Yuan M. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / M. Yuan, W. Yin, Z. Tao, W. Tan, Y. Hu // PloS one. – 2020. – T. 15. – №. 3. – C. e0230548. doi: [10.1371/journal.pone.0230548](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548)

230. Yu C. Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China / C. Yu, Q. Lei, W. Li [et al.] // American journal of preventive medicine. – 2020. – T. 59. - № 2. – C. 168–175. - doi: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2020.05.002>.

231. Yue H. Machine learning-based CT radiomics method for predicting hospital stay in patients with pneumonia associated with SARS-CoV-2 infection: a multicenter study / H. Yue, Q. Yu, C. Liu, Y. Huang, Z. Jiang [et al.] // *Annals of translational medicine*. – 2020. – T. 8. – №. 14. - [doi: 10.21037/atm-20-3026](https://doi.org/10.21037/atm-20-3026)

232. Zayet S. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster / S. Zayet, N. J. Kadiane-Oussou, Q. Lepiller, [et al.] // *Microbes Infect.* – 2020. – T. 22. - №. 9. – C. 481-488. - [doi:10.1016/j.micinf.2020.05.016](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.016).

233. Zhang J. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China / J. Zhang, X. Wang, X. Jia // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2020. – T. 26. - № 6. – C. 767–772. – [doi: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.012](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.012).

234. Zhang Y. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19 / Y. Zhang, M. Xiao, S. Zhang, [et al.] // *N Engl J Med*. 2020. – T. 382. - № 17. – C. e38. - [doi:10.1056/NEJMc2007575](https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575).

235. Zheng Y. Development and validation of a prognostic nomogram based on clinical and CT features for adverse outcome prediction in patients with COVID-19 / Y. Zheng, A. Xiao, X. Yu, Y. Zhao, Y. Lu [et al.] // *Korean journal of radiology*. – 2020. – T. 21. – №. 8. – C. 1007. - [doi: 10.3348/kjr.2020.0485](https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0485)

236. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // *Lancet*. - 2020. – T. 395. - № 10229. – C. 1054-1062. - [doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

237. Zhou Y. Development and validation a nomogram for predicting the risk of severe COVID-19: A multi-center study in Sichuan, China / Y. Zhou, Y. He, H. Yang, [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – T. 15. - № 5. – C. e0233328. - [doi:10.1371/journal.pone.0233328](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233328).

238. Zhu Z. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 / Z. Zhu, T. Cai, L. Fan [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2020. – T. 95. – C. 332-339. - doi:10.1016/j.ijid.2020.04.041.

239. Zou X. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Predictor of Hospital Mortality in Patients of Coronavirus Disease 2019 / X. Zou, S. Li, M. Fang [et al.] // *Crit Care Med.* – 2020. – T. 48. - № 8. – C. e657-e665. - doi:10.1097/CCM.0000000000004411.