

**ФБУН ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

На правах рукописи

**БУРДАКОВА ЕЛИЗАВЕТА АЛЕКСАНДРОВНА**

**МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ДЛЯ ПРОГНОЗА РАЗВИТИЯ  
БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ  
ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)**

**3.1.22. Инфекционные болезни**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, доцент

**Понежева Жанна Бетовна**

Москва – 2024

## Оглавление

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	12
1.1 Новая коронавирусная инфекция – актуальная проблема здравоохранения .....	12
1.2 Проблема бактериальных осложнений при COVID-19: распространенность, этиология, патогенез, прогностические факторы и трудности диагностики. ....	13
1.3 Роль лабораторных показателей системного воспаления у пациентов с коронавирусной инфекцией.....	20
<b>ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	29
2.1 Объект и дизайн исследования.....	29
2.2 Клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования .....	32
2.3 Статистическая и математическая обработка данных .....	39
<b>Часть II. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	41
<b>ГЛАВА III. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ В МОМЕНТ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ</b> .....	41
<b>ГЛАВА IV. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ РАЗВИТИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19</b> .....	56
4.1 Сравнительная клинико-лабораторная характеристика госпитализированных больных с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от наличия бактериальных осложнений.....	56
4.1.2 Динамика лабораторных показателей у пациентов с развитием бактериальных осложнений.....	70
4.2 Алгоритм прогноза развития бактериальных осложнений и тактики ведения госпитализированных пациентов с COVID-19.....	76
<b>ГЛАВА V. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ COVID-19</b> .....	82
5.1 Анализ клинико-anamnestических данных и лабораторных показателей госпитализированных пациентов с COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода заболевания .....	82
5.2 Анализ клинико-эпидемиологических данных и лабораторных показателей у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания .....	90
5.3 Сравнительный анализ клинико-эпидемиологических данных и лабораторно-инструментальных показателей у больных COVID-19 с летальным исходом в зависимости от наличия бактериальных осложнений .....	97
<b>ГЛАВА VI. АНАЛИЗ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИСХОД КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ</b> .....	113
6.1 Анализ терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов .....	113
и оценка ее влияния на развитие бактериальных осложнений .....	113
6.2 Влияние терапии COVID-19, применяемой у госпитализированных больных, на исход заболевания .....	115

<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	120
<b>ВЫВОДЫ</b> .....	127
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	128
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ</b> .....	129
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	130
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	132

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Несмотря на окончание пандемии, коронавирусная инфекция (COVID-19) по-прежнему представляет собой значимую глобальную проблему. По данным официального отчета, в Российской Федерации более 23 миллионов человек были инфицированы и более 400 тысяч скончались в течение всего периода пандемии [27].

Одной из причин неблагоприятного течения COVID-19 является развитие бактериальных осложнений [163,103]. Среди пациентов, особенно пожилого возраста, наличие сопутствующих заболеваний и применение иммуносупрессивной терапии способствуют возникновению этих осложнений [47,85,202,29]. Исследования показывают, что бактериальные пневмонии развиваются у 16% госпитализированных, с частотой от 4,8% до 42,8%, особенно у пациентов с тяжелыми формами заболевания [191].

Доказано в ходе пандемии, что при тяжелой форме COVID-19 развивается иммунная недостаточность и состояние иммуносупрессии способствует реактивации условно-патогенной и/или патогенной флоры [22] с развитием бактериальных осложнений, что затрудняет раннюю диагностику бактериальных осложнений из-за отсутствия специфических симптомов, а стандартные лабораторные биомаркеры могут быть повышены в результате развития системного воспалительного ответа на фоне инфицирования вирусом SARS-CoV-2 [14,145].

Пандемия также способствовала росту множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов [25,33,134]. Согласно исследованию, 60,8% бактериальных инфекций были вызваны резистентными к антибиотикам патогенами [50]. Увеличение продолжительности госпитализации и нахождение пациентов в условиях интенсивной терапии повышает риск заражения полирезистентными штаммами, а необоснованное применение антибиотиков широкого спектра действия в терапии коронавирусной инфекции усугубляет ситуацию, что сопряжено с высокой летальностью [42].

Своевременная диагностика развития бактериальных осложнений и быстрая верификация этиологии с определением антибиотикочувствительности является ключевыми для адекватного лечения. Изучение структуры возбудителей и их антибиотикорезистентности, а также выявление прогностических критериев для неблагоприятного течения COVID-19 необходимо для персонализированного подхода к диагностике и лечению.

Использование интегральных гематологических индексов и показателей системного воспаления позволяет оценить степень интоксикации и выраженность воспалительного процесса, однако их значимость для прогнозирования бактериальных осложнений у госпитализированных

пациентов с COVID-19 требует дальнейшего изучения.

Таким образом, исследование клинико-лабораторных и инструментальных параметров, а также динамики маркеров системного воспаления и интегральных гематологических индексов у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести состояния, наличия бактериальных осложнений и исходов болезни становится актуальным для практического здравоохранения.

### **Степень разработанности темы исследования**

Результаты множества исследований, проведенных в период пандемии COVID-19, продемонстрировали, что наличие бактериальной инфекции значительно ухудшает течение заболевания и его прогноз [117,163,144]. Исследования, посвященные особенностям коронавирусной инфекции у госпитализированных пациентов, показывают значительное разнообразие полученных данных о формировании бактериальных осложнений.

Китайские исследователи выделили несколько факторов риска бактериального инфицирования среди пациентов с COVID-19, включая инвазивные процедуры, наличие диабета и применение антибиотиков [143]. Итальянские ученые установили, что колонизация кишечника карбапенем-устойчивыми энтеробактериями является предиктором суперинфекции [156]. У пациентов с тяжелыми формами COVID-19 риск бактериальной инфекции увеличивается в 4,42 раза, согласно многофакторному анализу [177], а в другом исследовании факторами риска бактериальных осложнений названы лимфопения и дыхательная недостаточность [184].

Вопрос о влиянии терапии COVID-19 на развитие бактериальных осложнений остается дискуссионным. Ряд исследований [185,203,155,202,183] указывают на повышенный риск бактериальных осложнений при использовании генно-инженерных биопрепаратов и глюкокортикостероидов, в то время как другие не подтверждают такое влияние [99,63,204,53,123,154].

Часто в клинической практике бывает трудно спрогнозировать и своевременно выявить развитие бактериальных осложнений, когда стандартные маркеры воспаления (уровень лейкоцитов, СРБ, прокальцитонин) теряют свою диагностическую значимость на фоне патогенетической иммуносупрессивной терапии COVID-19.

В течение всей пандемии предпринимались попытки найти эффективные биомаркеры для оценки неблагоприятного течения COVID-19, включая основные гематологические показатели, уровни различных цитокинов и острофазных белков [188]. Использование доступных интегральных гематологических индексов, таких как ИСЛ, Индекс Рейса, ЛГИ, а также маркеров системного воспаления (MII, SII, CLR, AISI, SIRI) может помочь в оценке уровня эндогенной интоксикации и активности воспалительных процессов [3]. На сегодняшний день отсутствуют

данные о значимости гематологических интегральных показателей и динамики индексов системного воспаления для пациентов с COVID-19, у которых развиваются бактериальные осложнения.

Учитывая вышеизложенное, своевременным и актуальным для практического здравоохранения является исследование особенностей клинико-лабораторных показателей и инструментальных данных с анализом динамики маркеров системного воспаления и интегральных гематологических индексов у пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести, наличия бактериальных осложнений и исхода болезни.

### **Цель исследования**

Прогнозирование бактериальных осложнений и летального исхода COVID-19 на основании определения значимых факторов риска и маркеров системного воспаления у госпитализированных больных в ходе сравнительного анализа динамики клинико-лабораторных и инструментальных данных.

### **Задачи исследования**

1. Изучить структуру и частоту бактериальных осложнений при COVID-19 с оценкой чувствительности возбудителей к антибактериальным препаратам.
2. Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в динамике у госпитализированных пациентов с COVID-19 и определить факторы риска развития бактериальных осложнений
3. Определить прогностическую значимость гематологических интегральных индексов и маркеров системного воспаления как предикторов неблагоприятного течения COVID-19 и летального исхода.
4. Провести сравнительный анализ клинической эффективности различных схем лечения COVID-19 у госпитализированных больных и оценить влияние фармакотерапии на развитие бактериальных осложнений и исход болезни.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проанализирована нозологическая структура бактериальных осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией, а также определены этиологические агенты и оценены их чувствительность и антибиотикорезистентность.

В клинической практике инфекционных болезней впервые расширен спектр анализируемых интегральных гематологических индексов и маркеров системного воспаления для прогнозирования неблагоприятного течения и исхода COVID-19. Полученные результаты дополняют знания о патогенезе новой коронавирусной инфекции.

Комплексный клинико-лабораторный анализ, проведенный в динамике у госпитализированных пациентов, впервые продемонстрировал значимость индексов системного воспаления (таких как SII, MII, SIRI, CLR, AISI) и интегральных гематологических коэффициентов (включая ЛИИ Рейса, ИСЛ, ТЛИ, ИСНМ, ЛИ, ИСНЛ, ЛГИ) в качестве маркеров степени тяжести COVID-19.

С помощью ROC-анализа и расчета относительных рисков определена прогностическая значимость индексов ИСНЛ, ИСЛ, ЛГИ и маркеров системного воспаления CLR, MII в контексте развития бактериальных осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Определение значимых факторов риска и предикторов формирования бактериальных осложнений у госпитализированных пациентов позволило научно обосновать и предложить новый алгоритм для прогнозирования неблагоприятного течения и летального исхода COVID-19.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Получены новые данные, которые углубляют и расширяют понимание значимости интегральных гематологических индексов и маркеров системного воспаления в патогенезе новой коронавирусной инфекции. Результаты исследования указывают на ключевую роль бактериальных осложнений при COVID-19 и предлагают инновационные подходы к их прогнозированию, основываясь на значимых интегральных гематологических коэффициентах и индексах системного воспаления.

На основании комплексного анализа динамики клинико-лабораторных показателей в зависимости от степени тяжести заболевания, в также определения значимых факторов риска и предикторов развития бактериальных осложнений был разработан индивидуализированный алгоритм для прогнозирования неблагоприятного течения болезни и выбора тактики ведения пациента.

Получены новые данные о частоте и структуре бактериальных осложнений при COVID-19, включая анализ чувствительности и резистентности патогенов к антибиотикам, которые позволили оптимизировать стартовую терапию пациентов из группы высокого риска.

Проведена комплексная оценка различных терапевтических подходов как на амбулаторном, так и на стационарном этапах оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, изучено влияние терапии на течение и исход болезни, установлено,

что раннее начало противовирусного лечения снижает риск прогрессирования COVID-19 и летального исхода в два раза.

### **Методология и методы исследования**

Согласно поставленным цели и задачам исследования, методология написания диссертационной работы основана на системном подходе и включает следующие методы исследования: наблюдение, описание, анализирование и обобщение. В открытом сравнительном в параллельных группах исследовании участники распределены путем случайной выборки. По дизайну исследования используются клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы. Полученные результаты систематизированы, проанализированы методами описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики и изложены в главах собственных исследований, сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

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

1. У госпитализированных пациентов с COVID-19 к факторам риска развития бактериальных осложнений относятся: полиморбидность (относительный риск RR:1,9), ожирение (индекс массы тела  $\geq 40$ ; RR:2,27), сахарный диабет (RR:2,75), тяжелая форма заболевания (RR:2,0) и необходимость в искусственной вентиляции легких (RR:3,6). В качестве предикторов выделены: лимфопения менее 10%, повышение ИСЛ (индекса сдвига лейкоцитов)  $> 4$ , ИСНЛ (индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам)  $> 11$ , CLR (соотношения С-реактивного белка к лимфоцитам)  $> 250$  и показатель МП (мультивоспалительный индекс)  $> 1400$  при снижении ЛГИ (лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса)  $< 1$ . Возраст и пол не оказали значительного влияния на риск развития бактериальных осложнений.

2. В структуре бактериальных осложнений COVID-19 преобладали: пневмония (84,6%), инфекции мочевыводящих путей (17,9%), инфекции ЛОР-органов (15,3%) и инфекции кровотока (10,2%). Наиболее часто выявляли возбудители: *Staphylococcus aureus* (40,6%), *Klebsiella pneumoniae* (31,2%), *Acinetobacter baumannii* (25%) и *Escherichia coli* (18,75%). Штаммы *Staphylococcus aureus* продемонстрировали чувствительность к основным группам antimicrobных препаратов, в то время как *Acinetobacter baumannii* (88%) и *Klebsiella pneumoniae* (70%) оказались устойчивыми к трем и более группам антибиотиков. Бактериальные осложнения были зарегистрированы у 19,5% госпитализированных пациентов с COVID-19, причем у 61% они



были диагностированы на 3-5-е сутки, а у 39% — на 6-й день и позже, среди которых 80% находились на ИВЛ более 5 суток.

3. Факторами риска летального исхода при COVID-19 определены: хроническая сердечная недостаточность (RR:3,6), ишемическая болезнь сердца (ИБС, RR:3,5) и ожирение (ИМТ $\geq$ 30; RR:2,5); ожирение 3 степени (RR:5,6) увеличивает риск летального исхода в 5,6 раз. ИБС повышает относительный риск летального исхода в 2 раза (RR:2,036) у пациентов с бактериальными осложнениями. Предикторами летального исхода являются ИСНМ $>$ 20 (индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам; RR:1,9) и мультивоспалительный индекс (МИ)  $>$  450 в динамике (RR:2,7). Основной причиной летального исхода COVID-19 является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) в 91,4% случаев (RR: 41,37), отек мозга (31,4%), острое поражение почек (22,9%) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА, 14,3%). У пациентов с бактериальными осложнениями ОРДС наблюдается в 68% случаев (RR: 3,429), сепсис — в 54,5% (RR: 1,92), острое поражение почек — в 50% случаев (RR: 2,545).

4. Анализ фармакотерапии у госпитализированных пациентов с COVID-19 не выявил значительных различий между группами в зависимости от наличия бактериальных осложнений, однако показал, что своевременно назначенная противовирусная терапия на амбулаторном этапе снижает риск тяжелых форм заболевания и летального исхода в 2 раза (OR: 2,1). Для прогнозирования вероятности развития бактериальных осложнений и летального исхода COVID-19 предложен алгоритм персонализированной диагностики и тактики ведения госпитализированных пациентов.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты диссертационного исследования активно используются в образовательном процессе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии для подготовки клинических ординаторов, аспирантов и врачей, а также в научно-практической работе сотрудников клинического отдела инфекционной патологии. Полученные данные внедрены в практическую работу врачей-инфекционистов в рамках научно-консультативного клинко-диагностического центра при ЦНИИЭ.

На основе материалов диссертации было разработано учебно-методическое пособие "Тактика ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией" и получен патент РФ № 2803002 от 05.09.2023 "Способ прогноза риска летального исхода COVID-19 у пациентов молодого возраста".

### **Личное участие автора**

Автором лично или с непосредственным ее участием разработан дизайн исследования, проведена выборка группы наблюдения в соответствии с критериями включения, а также осуществлена динамическая курация госпитализированных пациентов с COVID-19, создана база данных, выполнен статистический анализ, и результаты были проанализированы с акцентом на их научно-практическую значимость, оформлена работа с анализом и интерпретацией полученных данных, разработан алгоритм диагностики бактериальных осложнений и тактики ведения пациентов, а также сформулированы выводы и практические рекомендации.

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

Сформулированные автором в диссертации научные положения, выводы, практические рекомендации получены в ходе исследования достаточного объема выборки и использования соответствующих поставленным цели и задачам современных методов исследования. Теоретические и практические наработки диссертационной работы активно применяются в образовательной и практической деятельности сотрудников ЦНИИЭ для совершенствования подготовки медицинских кадров и повышения качества оказания помощи пациентам с COVID-19.

Материалы исследования доложены на конгрессах и научно-практических конференциях в рамках:

- XIII, XIV, XV Ежегодных Всероссийских Конгрессов по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 24–26 мая 2021 г.; 28–30 марта 2022 г.; 27–29 марта 2023 г.)

- IV Международной научно-практической конференции «Противодействие инфекционным заболеваниям» и Международной конференции «Результаты и перспективы сотрудничества совместных научных центров по изучению и профилактике инфекционных болезней в странах Африки, Азии и Южной Америки» (Саратов, 2023г.)

- Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития инфектологии, медицинской паразитологии, эпидемиологии и микробиологии» (Ургенч, 04–05 апреля 2023 года.)

- IX Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни-актуальные проблемы, лечение и профилактика» (Москва, 2023г.).

Апробация работы проведена 2 июля 2024 года на заседании апробационной комиссии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора

(Протокол №87).

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности: 3.1.22. «Инфекционные болезни» как области клинической медицины, изучающей этиологию, патогенез, клинические особенности, подходы к диагностике, лечению и прогноз осложнений и исходов инфекционных болезней у человека, в частности, коронавирусной инфекции (COVID-19).

### **Публикации**

Научные положения и основные результаты диссертационного исследования опубликованы в 13 печатных работах, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертаций. По материалам диссертационного исследования получен патент РФ и опубликовано учебно-методическое пособие.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертационная работа представлена в виде рукописи и изложена на 151 странице машинописного текста. Работа содержит 43 таблицы и 62 рисунка и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, а также глав с результатами собственных исследований, заключения, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 209 источников, в том числе 43 отечественных и 166 зарубежных авторов, а также представлен список используемых сокращений.

## ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Новая коронавирусная инфекция – актуальная проблема здравоохранения

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 является новым человеческим патогеном, вызвавшим крупнейшую в истории глобальную проблему для общественного здравоохранения и человечества [208]. Коронавирусная болезнь (COVID-19) была объявлена ВОЗ пандемией в 2020 году [74,73], в ходе которой заболели более 769 млн. и умерли более 6,9 млн. человек во всем мире [16]. В России заболели более 23 млн., летальный исход более, чем у 400 тыс. больных [20]. 5 мая 2023 года Генеральный директор ВОЗ заявил, что «COVID-19 является чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения международного значения. Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 по-прежнему представляет собой глобальную проблему, при этом ожидаются многочисленные подъемы заболевания, связанные с новыми геновариантами вируса, что требует непрерывного внимания и контроля» [208,62].

Коронавирусная болезнь характеризуется гетерогенностью клинических проявлений, сновным из которых является острая респираторная инфекция, при этом одновременно могут поражаться нервная, сердечно-сосудистая, почечная, кровеносная и пищеварительная системы [46,76,9,113].

При легкой форме заболевания основными симптомами являются лихорадка, сухой кашель, астенический синдром, могут быть аносмия или дисгевзия и диспептические явления [67,182]. Тяжелые формы КВИ характеризуются прогрессированием дыхательной недостаточности вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), с необходимостью лечения в условиях ОРИТ и проведения ИВЛ [74,73,176] При прогрессировании заболевания возникает тяжелая иммунная дисфункция, что приводит к полиорганным нарушениям [120,84,112,113]. Хотя клетки врожденного иммунитета имеют решающее значение для защиты хозяина, они также являются патологическими факторами ОРДС [113,90]. При секвенировании РНК было обнаружено, что, по сравнению с бактериальным ОРДС, COVID-19 был связан с преимущественным увеличением интерферонового (IFN-активного) и простагландинового (PG-активного) состояний нейтрофилов [90]. Показано, что ферментативная активность эластазы нейтрофильных клеток участвует в повреждении легких при ОРДС, а также способна ослаблять адаптивный иммунитет и способствовать вирусной

инвазии [132]. Инфицирование вирусом SARS-CoV-2 инициирует врожденные и приобретенные иммунные реакции, которые вызывают высвобождение провоспалительных хемокинов и цитокинов, а также приводит к другим иммунным нарушениям, таким как лимфопения и нейтропения [113,76].

При тяжелых формах заболевания КВИ было зафиксировано значительное снижение количества циркулирующих клеток, включая CD8+ клетки, CD4+ клетки, В-клетки, а также натуральные киллеры (NK)-клетки. Кроме того, наблюдалось уменьшение базофилов, эозинофилов и моноцитов [98,113,114,112]. У пациентов в отделении интенсивной терапии присутствуют признаки провоспалительных иммунных компонентов, а также незрелых и иммуносупрессивных клеток, которые способствуют глобальной иммунной дисфункции и могут объяснить их более тяжелое состояние [120].

Вероятность смертельного исхода при COVID-19 экспоненциально растет с возрастом и количеством сопутствующих заболеваний. У пожилых пациентов коронавирусная инфекция проявляется преимущественно как полисистемное заболевание, ассоциированное с иммунотромбозом и воспалением [72]. При КВИ могут развиваться серьезные осложнения, такие как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острое поражение почек (ОПП), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром), тромбозы и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), а также острые миокардиальные поражения и наложение бактериальных инфекций [78, 54,46].

## **1.2 Проблема бактериальных осложнений при COVID-19: распространенность, этиология, патогенез, прогностические факторы и трудности диагностики.**

В исследованиях продемонстрировано, что у заболевших КВИ наличие вторичной бактериальной инфекции связано с худшими клиническими исходами и повышенной смертностью [163,103]. Однако по-прежнему трудно спрогнозировать, у каких пациентов разовьется суперинфекция [62]. Такие состояния вызывают значительные сложности в плане диагностики и ведения пациентов [103,196,142]. Эта трудность усугубляется схожими признаками и симптомами, которые могут быть проявлением тяжелой вирусной инфекции COVID-19 [145,142], а также повышением уровня прокальцитонина вследствие тяжести заболевания [188,128,100,112].

Выявление бактериальной пневмонии у пациентов с тяжелой формой COVID-19 представляет значительные трудности, поскольку новые инфильтративные изменения трудно визуализируются у больных на фоне вирусного поражения легочной ткани. Кроме того, лейкоцитоз может быть следствием фармакологических свойств системных

глюкокортикостероидов, используемых в лечении, а применение антагонистов интерлейкина-6 приводит к снижению показателей С-реактивного белка и прокальцитонина и к отсутствию их повышения при возникновении бактериальной суперинфекции [89,111].

Трудность в распознавании истинных БО, возможно, привела к ненужному увеличению числа назначений противомикробных препаратов, что еще больше усугубило кризис антибиотикорезистентности [62,38,86,145].

Из-за тяжести COVID-19, отсутствия начальных вариантов лечения и опасений по поводу сопутствующей бактериальной инфекции во всем мире широко использовались противомикробные препараты. По оценкам зарубежных исследователей, АМТ получали от 35 до 98% пациентов с COVID-19 в мире. [47,101,117,104,55,80,129,59,56,48,160,79]. В России распространенность применения антибиотиков в «ковидных» стационарах составляла 35,1% и различалась в общетерапевтических отделениях (от 29,7%) и в отделениях реанимации и интенсивной терапии (до 75,6%) [37]. По другим данным, полученным при ретроспективном исследовании (EGIDA-2020) до 77% пациентов в стационарах РФ получали АМТ [39].

Для эффективного применения антибиотиков в условиях пандемии COVID-19 важно выявить факторы, увеличивающие вероятность развития БО. Исследования демонстрируют, что к основным рискам внебольничной бактериальной инфекции у пациентов с КВИ можно отнести возраст старше 65 лет, наличие хронических заболеваний, включая болезни легких, сердца, печени и почек, а также алкоголизм, сахарный диабет и злокачественные заболевания [101,47,85]. Пациенты с COVID-19 с большей вероятностью могут иметь респираторную бактериальную ко-инфекцию, если они поступили в тяжелом состоянии и с лейкоцитозом [158,47].

Факторы риска формирования БО у пациентов с COVID-19 в условиях стационара несколько отличаются в различных исследованиях. Так, в начальном периоде пандемии определяли наличие сахарного диабета в анамнезе, применение инвазивных методов лечения и терапию двумя и более антибиотиками в качестве предикторов развития бактериальной инфекции у больных коронавирусной инфекцией [143]. Недавний мета-анализ 8 исследований показал, что мужской пол, пожилой возраст и уход в доме престарелых являются факторами риска, связанными с развитием бактериальной инфекции, которая является предиктором смертности [126].

В соответствии с отечественными рекомендациями, причинами, способствующими формированию нозокомиальной пневмонии, являются «тяжелое течение заболевания, возраст старше 65 лет, полиморбидность, ОРДС, мужской пол, состояние иммуносупрессии, а также пребывание в ОРИТ и ИВЛ более двух суток» [26]. Схожие данные были получены и для пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, исследователями по всему миру [156,178,57,78,70,17].

Было продемонстрировано, что больные COVID-19 имеют почти в два раза большую вероятность развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии по сравнению с пациентами, находящимися на ИВЛ без диагноза КВИ [207,179]. Французские ученые утверждают, что заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV-2, является независимым прогностическим фактором развития нозокомиальной пневмонии у больных на ИВЛ [118].

Способствуют возникновению вторичных осложнений перегруженность отделений, нехватка персонала, несоблюдение правил профилактики и отсутствие системы мониторинга госпитальных инфекций с анализом резистентности штаммов к применяемым дезинфектантам [25].

*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* и *Pseudomonas aeruginosa* были самыми распространенными микроорганизмами, выделяемыми у больных COVID-19 с внебольничной бактериальной ко-инфекцией дыхательных путей или кровотока по данным зарубежных авторов [17,60,71,159]. В проспективном многокогортном исследовании 48 902 пациентов из 260 больниц Шотландии, и Уэльса, проводимом в первую волну пандемии было показано, что *S. Aureus* и *H. Influenzae* были наиболее распространенными патогенами, вызывающими респираторные сопутствующие инфекции [79]. В различных регионах России наблюдались отличия в частоте обнаружения основных видов бактериальных возбудителей у пациентов с COVID-19, однако преобладали *St. aureus* (от 2,5 до 6,2%), *Kl. Pneumoniae* (от 2,2 до 11,6%) и *Ac. baumannii* (от 1,5 до 7 %) [36]. *St. Aureus* был наиболее частым патогеном, обнаруженным у пациентов с внебольничной бактериальной ко-инфекцией во всех крупных исследованиях в разных странах мира [47,57,55,86,58,85,36]. Это может быть связано с повышенной адгезией золотистого стафилококка к слизистой оболочке дыхательных путей у больных с COVID-19 [45].

У пациентов с бактериальными сопутствующими инфекциями при поступлении отмечался лейкоцитоз с нейтрофилезом и повышение уровня прокальцитонина. Однако эти показатели не обладают достаточной чувствительностью, специфичностью или положительной прогностической ценностью для диагностики бактериальной ко-инфекции [101,47].

По данным крупного многоцентрового исследования пациенты с внебольничной бактериальной ко-инфекцией имели более высокие показатели тяжести заболевания и коморбидный фон (ХОБЛ, гематологические заболевания сахарный диабет, артериальная гипертензия) [86]. Такие пациенты госпитализировались в отделение интенсивной терапии на более ранних этапах, им чаще требовалась ИВЛ и у них чаще развивалось острое почечное поражение (ОПП). Сроки их нахождения в отделении интенсивной терапии и в стационаре были значительно дольше и у них была высокая летальность (48% против 18%;  $P < 0,001$ ) [101]. В ходе ретроспективного когортного исследования, включающего 13 781 пациентов с COVID-19 и группу сравнения, состоящую из 99 170 пациентов, находившихся на стационарном лечении в

«доковидный» период, было обнаружено, что БО у пациентов с КВИ вызывает наиболее высокий риск внутрибольничной смертности, госпитализации в ОРИТ и ИВЛ по сравнению с другими факторами риска тяжелого заболевания, независимо от волны геноварианта SARS-CoV-2 [85].

Наслоение вторичных бактериальных инфекций в стационаре представляет собой серьезную проблему для здравоохранения, поскольку такие состояния связаны со значительным увеличением продолжительности лечения и смертностью во всем мире [89,159,117,56,156,175,144,94,174,15].

Данные о частоте БО в стационаре разнятся в доступных источниках. В одном мета-анализе частота вторичных инфекций при COVID-19 составила 18,4%, в другом говорится о 3,7 - 21,9% [60,50]. В 2 исследованиях, в которых оценивались только пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии сообщается о частоте осложнений, ассоциированных с микробными патогенами в 40,7% и 47,5% случаев [58,144].

На заре пандемии в Ухане сообщалось, что частота БО у пациентов в стационаре составляла 7,1% [143]. В Великобритании во время второй и третьей волн подъема заболеваемости КВИ среди 238 пациентов в ОРИТ у 57,02% была подтверждена вторичная инфекция [163].

В России, как указывают некоторые авторы, БО диагностированы в 48,8% случаях при тяжелом COVID-19 [25].

Наиболее частыми нозологическими формами данных осложнений у больных КВИ являются бактериальная пневмония, бактериемия и инфекция мочевыводящих путей (ИМП). В 60% случаев развивался септический шок [184,144,60,160].

Формирование вторичных бактериальных заболеваний происходит в среднем на 7-9 сутки стационарного лечения [117,58,25]. Сроки получения положительной культуры составляют около 8,5 суток [158].

Спектр микроорганизмов и их устойчивость к противомикробным препаратам (УПП), детектируемых у заболевших COVID-19 несколько различается, поскольку отражается видовой состав патогенов, преобладающих в конкретном лечебном учреждении [38, 186, 207].

По данным мета-анализа Уэстблейда, пять самых распространенных патогенов - коагулазонегативные стафилококки (21%), *Enterococcus* spp. (15%), *Klebsiella* spp. (15%), *P. aeruginosa* (13%) и *S. aureus* (9%). При этом коагулазонегативные стафилококки и энтерококки были основными причинами инфекции кровотока, а *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. и *S. aureus* были преобладающими возбудителями инфекций дыхательных путей [36]. Другой мета-анализ показал, что распространенными бактериями были *Acinetobacter baumannii*, *S. Aureus*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* и *P. Aeruginosa* [140]. В некоторых исследованиях преобладали виды *S. aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* spp. и *P. aeruginosa* [30,26]. Муссуза показал, что чаще



идентифицировались бактерии рода *Acinetobacter* spp. (22,0%), *Pseudomonas* (10,8%) и *Escherichia coli* (6,9%) [38].

В крупном ретроспективном исследовании в США, включающем 2443 пациента среднетяжелой формой COVID-19, наиболее распространенными возбудителями, выделенными в моче были *Escherichia* (59%), *Klebsiella* (10%), *Enterococcus* (8%) и *Proteus* (8%). Среди возбудителей инфекций кровотока преобладали *Streptococcus* (21%), *Staphylococcus* (15%), *Escherichia* (17%) и *Klebsiella* (11%). Среди пациентов с бактериальной пневмонией чаще встречались *Staphylococcus* (50%) и *Pseudomonas* (25%) [88], а по данным Чонга, наиболее распространенными возбудителями, выявленными в культурах из дыхательных путей, являются *P. aeruginosa*, виды *Klebsiella*, *S. aureus*, *E. coli* и *S. maltophilia*[191].

В Индонезии *Acinetobacter baumannii* (29,8%), *Klebsiella pneumoniae* (21,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,0%) и *Stenotrophomonas maltophilia* (7,0%), были идентифицированы как этиологические агенты бактериальной пневмонии у больных НКИ[196,194]. Чилийские и французские ученые называют *Pseudomonas aeruginosa* причиной поздних вторичных инфекций [186,58]. В больницах Англии, Шотландии и Уэльса *Enterobacteriaceae* и *S. aureus* были наиболее распространены при вторичных респираторных инфекциях, а при бактериемии - *E. Coli* и *S. aureus* [79]. В одной из больниц Рима в 40,6% случаев были обнаружены патогены с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), из которых в 47% случаев была выделена устойчивая к карбапенему *Acinetobacter baumannii* [174].

В России основными возбудителями тяжёлых поздних БО у пациентов с иммуносупрессией (пациенты, находящиеся в критическом состоянии и требующие лечения в условиях ОРИТ с продленной ИВЛ более 7 сут) еще до пандемии COVID-19 являлись *K. pneumoniae* и *A. Baumannii*, обладающие высокой УПП [15]. У тяжелых пациентов с коронавирусной инфекции преобладающими возбудителями внутрибольничной инфекции были полирезистентные штаммы *A. baumannii* и *K.Pneumoniae* [25,43,38,30].

Возникновение БО обусловлено тремя механизмами, а именно нарушением иммунорегуляции, повреждением эпителия дыхательных путей и дисбиозом микробиоты [196,133]. Некоторые исследователи отмечают, что прямое вирусное повреждение респираторного эпителия, а также его влияние на врожденный и адаптационный иммунитет способствуют бактериальной адгезии, колонизации, росту и инвазии микробных возбудителей в здоровые участки дыхательных путей и в легкие [67, 64].

В настоящее время уже доказана роль врожденного иммунитета в патофизиологии COVID-19, но точные механизмы, задействованные в этом, до конца не ясны [84]. Врожденный иммунитет участвует в противовирусных реакциях, следовательно, его дисфункция в виде нарушения функциональной активности нейтрофилов и моноцитов у больных, инфицированных

вирусом SARS-CoV-2, связана с тяжестью и смертельным исходом, а также способствует возникновению бактериальных инфекций. Было продемонстрировано, что у пациентов с COVID-19 увеличено количество субпопуляций иммуносупрессивных и незрелых нейтрофилов и макрофагов [120]. В нескольких исследованиях было обнаружено, что при любой форме коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, фагоцитоз был значительно нарушен и в нейтрофилах, и в моноцитах, что приводило к снижению способности выводить патогенные микроорганизмы, а также признается ключевая роль тромбоцитов в организации чрезмерного системного воспаления, которое приводит к генерализованной иммуносупрессии [103,133].

Зарубежными и отечественные ученые утверждают, что «функциональная ось «кишечник-легкие», обеспечивающая взаимодействие микробных сообществ респираторного тракта и ЖКТ, при COVID-19 играет важное значение в иммунопатогенезе заболевания, в том числе влияет на формирование бактериальных осложнений» [64,8].

Мексиканские исследователи считают, что респираторная микробиота оказывает влияние на тяжесть заболевания КВИ. Так, численность стрептококка и стафилококка увеличивалась по мере прогрессирования заболевания, а при тяжелом течении COVID-19 отмечалась высокая распространенность *Corynebacterium*. В микробиоме легких у пациентов с COVID-19 (в отличие от здоровых людей) они обнаружили повышенное содержание видов *Veillonella*, *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Neisseria*, *Actinobacillus* и снижение количества *Selenomonas*, *Haemophilus* и *Alloiosoccus* [97]. По данным отечественных ученых *Brevundimonas*, *Burkholderia*, *Acinetobacter*, *Chryseobacterium*, *Sphingobium* и *Enterobacteriaceae* доминировали в микробиоте легких у больных COVID-19 [8]. Фельдман и др. считают, что интенсивная иммуносупрессия, связанная с инфицированием SARS-CoV-2, может также вызвать активацию находящихся в состоянии покоя патогенов дыхательных путей, покрытых биопленкой, таких как *S. pneumoniae*, *H. Influenza* и *S. aureus* [103].

При поражении кишечника вирусом SARS-CoV-2 происходит значительное снижение разнообразия и функциональной активности его микробиоты, что отрицательно влияет на иммунную систему и поддержание колонизационной резистентности в организме. У тяжелых пациентов с COVID-19 отмечается повышение количественного содержания условно-патогенных микроорганизмов, таких как *K. Pneumoniae*, *E. faecalis* и *E. coli* [8].

Вопрос о влиянии иммуносупрессивных препаратов, используемых в патогенетической терапии пациентов с КВИ, на вероятность БО активно обсуждается. Много исследований было посвящено изучению блокатора рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб), т.к. предполагалось, что его применение может повышать риск вторичных инфекций [185]. Кумар с коллегами указывают на высокую частоту суперинфекции (66,7%) при назначении тоцилизумаба [155]. В одном из итальянских исследований было установлено, что БО развивались более часто у пациентов,

получивших этот препарат [203], а в Америке среди больных, которые получали тоцилизумаб количество суперинфекций было в два раза выше [202]. Также отмечено, что у этих пациентов в два раза чаще подвергались инфицированию высокорезистентными возбудителями, такими как *Enterobacter*, *Stenotrophomonas* и *Serratia* [183].

Однако не во всех исследованиях подтверждается влияние тоцилизумаба и других иммуносупрессивных препаратов на возникновение вторичных бактериальных инфекций у больных КВИ. Согласно мета-анализу, терапия тоцилизумабом значительно снижала смертность у пациентов без какого-либо повышения риска вторичной инфекции [99]. Американские и Чилийские ученые так же не обнаружили связи между использованием ингибиторов ИЛ-6 и более высокими показателями БО [186,70]. В крупном испанском исследовании не было получено различий в частоте БО при приеме тоцилизумаба [204]. По результатам большого рандомизированного исследования, лечение тоцилизумабом улучшает исходы без увеличения вероятности осложнений бактериальной этиологии в случаях тяжелого заболевания COVID-19 [53]. Аналогичные выводы получены в британском рандомизированном исследовании «RECOVERY», там сообщается всего лишь о 3 случаях бактериальной инфекции (отит, бактериемия и абсцесс легкого), а также авторы пришли к выводу, что при дыхательной недостаточности применение комбинированной терапии системными ГКС плюс ингибиторов ИЛ-6 снизит смертность примерно на треть у пациентов, получающих респираторную поддержку через маску, и почти на половину – при необходимости ИВЛ [173].

Из группы иммуномодулирующих препаратов глюкокортикостероиды являются наиболее используемыми. Согласно данным крупномасштабного исследования «RECOVERY», терапия дексаметазоном сопровождалась снижением 28-дневной смертности среди пациентов с COVID-19, кому проводилась ИВЛ или ингаляция кислорода, однако в этом исследовании не приводятся данные о развитии инфекционных осложнений [172]. И, наоборот, ранний мета-анализ в Китае показал другие результаты, что лечение кортикостероидами было связано с более высокой смертностью (OR = 2,11, 95% ДИ = 1,13-3,94, P = 0,019), [197]. Дексаметазон во время тяжелой формы COVID-19 воздействовал на циркулирующие нейтрофилы, изменял IFN-активные нейтрофилы, снижал активность интерферон-стимулируемых генов и активировал нейтрофилы ИЛ-1R2+. Дексаметазон также индуцировал появление незрелых нейтрофилов, экспрессирующих ARG1 и ANXA1, гены, кодирующие иммуносупрессивные молекулы, которые отсутствовали у здоровых людей [90].

Существуют противоречивые данные относительно влияния кортикостероидов на развитие бактериальных осложнений. Ряд исследований показал, что у пациентов с приемом ГКС до поступления или получавших дексаметазон в больнице из-за COVID-19, развилось больше вторичных инфекций, чем у пациентов, которые его не получали [186,70,144]. Многофакторная

логистическая регрессия показала, что лечение стероидами было значительным фактором риска развития БО (OR: 4,60; 95% ДИ: 1,24–17,05) [177]. В крупном исследовании в США у пациентов, получавших ГКС, в 2 раза чаще развивались бактериальные суперинфекции (78,4% против 40,2%,  $p < 0,001$ ) [155].

В когортном итальянском исследовании авторы продемонстрировали, что критически больные пациенты подвергаются высокому риску ИВЛ-ассоциированной пневмонии, часто вызываемой бактериями с множественной лекарственной устойчивостью (28%), и этот риск повышается при лечении кортикостероидами (56% против 34%) (OR 1,61 (1,26-2,098),  $p = 0,0001$ ) [115]. Тогда как авторитетные исследования в США до начала пандемии COVID-19 не признали применение системных кортикостероидов в качестве фактора риска развития инфекций с МЛУ [130]. Ученые из Нидерландов исследовали 123 пациента и показали, что у пациентов, получавших только дексаметазон развилась вторичная инфекция у 27%, а у получавших дексаметазон + ингибитор ПЛ-6 - у 33% [89]. Другие исследования не подтверждают риски БО при приеме ГКС [184,154].

Не было выявлено различий по полу, возрасту и наличию сопутствующих заболеваний при поступлении между пациентами, у которых развились БО и теми, у кого эти осложнения не возникали [58]. Из лабораторных показателей в группах пациентов, у которых впоследствии развились бактериальные суперинфекции выявили более выраженную лимфопению, а также значимые различия по нейтрофильно-лимфоцитарному соотношению при поступлении [25]. По количеству лейкоцитов и уровню прокальцитонина группы пациентов не отличались между собой [163].

Сообщается, что пациенты с БО значительно чаще поступали в отделение ОРИТ (86% против 25%), продолжительность пребывания в ОРИТ и сроки нахождения в стационаре увеличивались более, чем в 2 раза [158,117]. Также пациенты с бактериальной инфекцией чаще нуждались в ИВЛ (79% против 16%) и им более длительно требовалось проведение ИВЛ (11 суток против 8суток), отмечается повышение летальности в 3 раза [159].

### **1.3 Роль лабораторных показателей системного воспаления у пациентов с коронавирусной инфекцией**

Определение эффективных лабораторных показателей в качестве предикторов бактериальных осложнений могло бы существенно улучшить раннее выявление этих состояний, и в то же время, снизить гипердиагностику и необоснованное применение антибиотиков [86].

Одним из стандартных диагностических маркеров бактериальной инфекции является прокальцитонин (ПКТ). Этот показатель ранее использовался для дифференциации вирусных инфекций от бактериальных, однако его способность прогнозировать БО у пациентов с COVID-19 остается неопределенной [163,127,49]. ПКТ - предшественник гормона кальцитонина, который в физиологическом состоянии вырабатывается С-клетками щитовидной железы, а во время воспаления он синтезируется во всех тканях[108]. ПКТ, являясь компонентом врожденного провоспалительного ответа высвобождается в системный кровоток в течение 4 часов в ответ на стимуляцию бактериальным эндотоксином и провоспалительными цитокинами (IL-6, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ), но ингибируется цитокином интерферон-гамма, вырабатываемым во время вирусных инфекций [161].

Анализ данных показал, что повышенный уровень прокальцитонина коррелирует с тяжестью COVID-19 [188,128,100,112,98,87]. Карбонелл и соавт. пришли к выводу, что исходные уровни ПКТ не обладали достаточной способностью прогнозировать бактериальную инфекцию среди пациентов с COVID-19 в ОРИТ, а ПКТ  $\geq 0,50$  нг/ мл ассоциировался со смертностью в ОРИТ (ОШ 1,5, ДИ 95% 1,18-1,84;  $p < 0,001$ ). [86]. Однако они также сделали вывод, что исходные значения ПКТ  $< 0,3$  нг / мл могут быть полезны для исключения бактериальной инфекции при поступлении и ненужного назначения антибиотиков [86]. Сурме и др. обнаружили, что высокие уровни прокальцитонина были связаны с худшими исходами и более высокой смертностью у пациентов с коронавирусной инфекцией (ОШ = 36,568, ДИ 95% 5,145-259,915) [157]. Тон-Мин и др. показал более высокий уровень госпитализации в ОРИТ и смертности у пациентов с высоким уровнем ПКТ [108]. Каал и др. также установил, что пациенты с уровнем ПКТ выше 0,1 нг/мл подвергались более высокому риску тяжелого COVID-19 [91].

Определение эффективных лабораторных показателей в качестве предикторов БО могло бы существенно улучшить раннее выявление этих состояний, и в то же время, снизить гипердиагностику и необоснованное применение антибиотиков [86].

Повышение ПКТ при тяжелом заболевании может быть объяснено гипервоспалительным состоянием, вызванным инфекцией SARS-CoV-2, с последующим интенсивным высвобождением цитокинов [164], что приводит к большей выработке ПКТ как маркера более тяжелой вирусной инфекции, независимо от наличия бактериальной инфекции [108].

Гаутам и др. ранее обнаружили, что уровень прокальцитонина повышался при тяжелых формах вирусной инфекции [189]. Это явление было связано с тяжестью вирусного инфекционного процесса в целом, вызывая повышение уровня ПКТ независимо от

ингибирования интерфероном. В этом исследовании также было показано, что прокальцитонин лучше показывает тяжесть заболевания (например, органной недостаточности и смертности), чем бактериальную инфекцию [189]. Ряд отечественных и зарубежных авторов отмечают, что уровень ПКТ повышается у пациентов с почечной недостаточностью [62,49,208].

Недавнее многоцентровое когортное исследование, проведенное в Соединенном Королевстве, включающее 1040 госпитализированных взрослых больных с инфекцией SARS-CoV-2 показало, что ПКТ не является хорошим биомаркером для прогнозирования БО, сообщив о значении AUROC 0,56, [162]. Мартин А. и коллеги также не подтверждают значимость ПКТ в качестве предиктора бактериальной инфекции[49]. В недавнем исследовании Харте и др. ПКТ не указывал на возникновение бактериальной инфекции у тяжелых пациентов [163]. В исследовании Эллабади уровень ПКТ не отличался у пациентов с тяжелой формой НКИ с бактериальными осложнениями и без них [58]. Коэн и др. также подтверждает, что статическое измерение уровня ПКТ не помогает в диагностике бактериальной инфекции при тяжелой КВИ [142].

И, наоборот, в крупном ретроспективном исследовании [127], включающем 2443 пациента среднетяжелой формой COVID-19, уровни прокальцитонина были значительно выше у пациентов с любыми БО (бактериемия, бактериурия или пневмония), чем у пациентов без инфекции (13,16 против 2,00 нг/мл;  $p = 0,0091$ ). Причем при инфекциях кровотока уровень ПКТ повышался в большей степени (34,25 нг/мл), чем у пациентов с бактериурией (5,15 нг/мл) или бактериальной пневмонией (16,42 нг/мл), однако в данном исследовании изучалась роль ПКТ для выявления ранней и/или внебольничной бактериальной коинфекции, которая была установлена в первые 72 ч от момента поступления[127]. В другом исследовании ПКТ являлся предиктором БО, однако авторы также заявляют о необходимо с осторожностью интерпретировать этот показатель при иммунной дисфункции, связанной с COVID-19 [62]. Недавний мета-анализ 5 исследований с участием 2775 пациентов показал, что способность ПКТ прогнозировать бактериальную инфекцию у пациентов с COVID-19 была ограниченной (AUC = 0,72, чувствительность = 0,60 и специфичность = 0,71) [153].

Другим стандартным маркером системного воспаления является С-реактивный белок (СРБ), который синтезируется в ответ на цитокины IL-6 и IL-1 как ранний, но неспецифический биомаркер воспаления острой фазы, однако хорошо известно, что он обладает низкой специфичностью для прогнозирования бактериальной этиологии респираторных инфекций [86]. Мета-анализ 25 исследований показал, что повышенный уровень сывороточного СРБ был связан с неблагоприятным исходом при COVID-19 [87]. Многими авторами показано, что СРБ является биомаркером, который может предсказать тяжесть заболевания COVID-19 [200,112,68] и

развитие ОРДС [176]. В однофакторном анализе медиана С-реактивного белка была значительно выше в случаях с бактериальными осложнениями по сравнению с контрольной группой [177].

Также стоит рассмотреть вопрос влияния иммуномодулирующих препаратов (дексаметазона и тоцилизумаба) на уровни прокальцитонина и СРБ у пациентов с COVID-19. Ранее такое влияние оценивалось у пациентов без COVID-19. Так, у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией ГКС ослабляют индукцию СРБ, в то время как подавляющий эффект на уровни ПКТ был менее выражен [110].

Мета-анализ показал снижение уровней СРБ и ПКТ у пациентов с COVID-19, получавших тоцилизумаб [107], а терапия дексаметазоном привела к заметному снижению уровня СРБ у пациентов с НКИ [82]. В исследовании Kooistra E.J.et al. было показано, что комбинированное лечение дексаметазоном и тоцилизумабом привело к снижению уровня СРБ, которое сохранялось в течение всего периода наблюдения [89]. Прекращение приема дексаметазона у пациентов с тяжелой КВИ приводит к резкому повышению уровней ПКТ и СРБ, не связанному с возникновением БО [89]. В результате авторы пришли к выводу, что, иммуномодулирующее лечение ГКС и ГИБП значительно снижает диагностическую ценность биомаркеров [13,89,65].

С углублением изучения маркеров воспаления растет интерес к исследованиям, направленным на лучшее понимание статуса заболевания или предсказание прогноза пациентов с помощью простых параметров воспаления в крови. Такими показателями являются интегральные гематологические коэффициенты, коррелирующие с иммунным ответом, это соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ), соотношение лимфоцитов к моноцитам (ИСЛМ), соотношение нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ) и соотношение тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛИ) [92,151,168,167].

Одним из показателей воспалительной реакции является соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), которое представляет собой соотношение между количеством нейтрофилов и количеством лимфоцитов, обычно из образца периферической крови, поэтому использование данного показателя экономично и быстро [108,103,113]. ИСНЛ используется в качестве маркера воспаления, впервые о котором сообщалось в исследовании 2001 года, где наблюдалось заметное повышение количества нейтрофилов и глубокое снижение количества лимфоцитов у пациентов с септическим шоком, геморрагическим шоком, множественной травмой, панкреатитом, онкологией, аутоиммунными заболеваниями и туберкулезом [113,131,108,168]. Этот показатель также использовался для прогнозирования инфекционных заболеваний, таких как вирусная инфекция гриппа и ближневосточный респираторный синдром (MERS) [113].

Исходное значение ИСНЛ было значимым биомаркером для прогнозирования тяжелого сепсиса у детей. Площадь под кривой (AUC) ИСНЛ составила 0,715 ( $P < 0,001$ ), что было выше,

чем у показателей ПКТ (AUC =0,647, P<0,001) [139]. В другом исследовании показано, что чувствительность и специфичность этого маркера лучше, чем у показателя лейкоцитов для диагностики сепсиса [131].

Ряд небольших китайских исследований, а также мета-анализ [152] проведенные на ранних стадиях пандемии, продемонстрировали, что высокий уровень ИСНЛ коррелирует с тяжестью и риском прогрессирования COVID-19 [93,141.195,140,151,96]. Последующие исследования в других странах также подтвердили этот вывод [68,95,124]. Мета-анализ, включающий 30 исследований и 5570 пациентов, показал, что ИСНЛ точно определяет тяжесть COVID-19 [206]. Другой мета-анализ 64 исследований и 15 683 пациентов показал, что ИСНЛ при поступлении предсказывает как тяжесть, так и смертность у пациентов с COVID-19, и ИСНЛ > 6,5 связан со значительно большей вероятностью смертности и на него не влияли возраст, пол или сопутствующие заболевания [201]. Еще один мета-анализ, включающий 61 исследование и 15 522 пациентов, показал, что увеличение ИСНЛ на одну единицу было связано с более высокими шансами тяжести (ОШ 6,22; 95%ДИ 4,93-7,84;) и более высокими шансами смертности от всех причин (ОШ 12,6; 95%ДИ 6,88 - 23,06). [168]. Индийский мета-анализ 90 исследований также подтверждает, что повышенный уровень ИСНЛ при поступлении у пациентов с COVID-19 связан с неблагоприятными исходами [198]. Однако диапазон пороговых значений для ИСНЛ как предиктора тяжести заболевания или смерти очень широк - от 3,3 до 15,2, поскольку значения, сообщаемые во многих исследованиях, были получены от пациентов с разной формой COVID-19, что и затрудняет установление окончательного предельного значения [94]. Например, китайцы и алжирцы показали, что пороговое значение ИСНЛ больше 7 с высокой точностью может спрогнозировать летальный исход, а значение 7,28 - ИВЛ [93,124], а индонезийцы говорят о пороговом значении ИСНЛ равном 6 в качестве предиктора неблагоприятного исхода [167].

В ранних китайских исследованиях было показано, что изменения этих показателей во время лечения могут отражать прогрессирование заболевания и прогноз пациентов с COVID-19 [151,96]. Схожие данные были получены в Индии при изучении  $\Delta$  ИСНЛ (0-48 часов), которое показало, что потребность в ИВЛ возрастала с увеличением уровней  $\Delta$  ИСНЛ [69]. Согласно исследованию, проведенному Абенсуром, положительная  $\Delta$  ИСНЛ (0-24 часа) была связана с плохим прогнозом [146]. В исследовании, проведенном Мойзой и соавт. заявлено, что значения  $\Delta$  ИСНЛ > 2 через 48 часов были лучшим предиктором ИВЛ, но иммунотерапия ГИБП снижала значения  $\Delta$  ИСНЛ [94].

Ученые из Эквадора изучили ИСНЛ, ИСЛМ и ТЛИ у пациентов с НКИ и показали, что эти гематологические индексы предсказывают тяжесть COVID-19, хотя и с разными пороговыми значениями. Так, тяжелые пациенты с COVID-19 и с летальным исходом имели более высокий



уровень этих показателей, а также отличались в зависимости от пола: у мужчин эти показатели имели более низкие пороговые значения, чем у женщин, чувствительность ИСНЛ, ИСЛМ и ТЛИ для прогнозирования тяжести пневмонии была лучше у мужчин (69-77%), а специфичность - выше у женщин (70-76% против 23-48%)[190]. Китайское исследование, направленное на определение референтных значений интегральных гематологических показателей у здоровых людей, также показало, что имелись значительные различия ИСНЛ, ИСЛМ и ТЛИ среди разных полов и возрастных групп[92]. Турецкое исследование показывает, что ИСНЛ и ТЛИ могут служить такими же надежными прогностическими факторами, как шкала CURB-65 при пневмонии COVID-19 [106].

В Перу было проанализировано 262 госпитализированных пациента пожилого возраста, у которых средние значения ИСНЛ и ТЛИ составили 16,8 (95% ДИ: 14,9-18,7) и 50,3 (95% ДИ: 44,6-55,9) соответственно. Скорректированный регрессионный анализ Кокса показал, что высокие ИСНЛ и ТЛИ являются предикторами более высокого риска [199]. При этом в Индии показали, что только ИСНЛ имеет высокую прогностическую ценность в отношении ухудшения течения заболевания и смертности, а ТЛИ не показал достоверных различий [138]. Польские ученые с помощью многомерного регрессионного анализ Кокса посчитали, что медиана ИСНЛ выше 5,56, медиана ИСЛМ ниже 2,23 и возраст > 75 лет имели значительную связь с высоким риском смерти во время COVID-19, а ТЛИ не показал своей значимости[136].

В зарубежной литературе встречается мало публикаций, в которых изучалась роль ИСНЛ для диагностики БО у пациентов с COVID-19 [196,137]. В Индонезии исследовали 236 пациентов с НКИ, среди которых у 87 (36,9%) была выявлена бактериальная инфекция. Значительная разница в значении ИСНЛ между группой пациентов с бактериальной инфекцией и группой сравнения была отмечена как на 1 сутки (11,1 против 4,2), так и на 3 сутки наблюдения (15,3 против 5,2), при этом было обнаружено, что оптимальное пороговое значение ИСНЛ в 1-сутки составляет 5,29, а на 3 сутки - 9,47 [196]. В Эквадоре ученые исследовали 74 пациента в ОИТ и показали, что ИСНЛ играет прогностическую роль в бактериальном инфицировании и смертности у пациентов с COVID-19, однако установить пороговое значение не удалось из за малого размера выборки[137]. Они сравнивали ИСНЛ за три дня до посева и в день взятия культуры, наблюдая достоверные различия: среднее значение ИСНЛ составило 18,83 за три дня до взятия посева против 28,62 в день микробиологического исследования[137]. В исследовании Насир медиана соотношения нейтрофилов к лимфоцитам также была значительно выше в случаях бактериальной инфекции по сравнению с контролем [177]. В многоцентровом ретроспективном когортном исследовании показано, что повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ  $\geq$  15) является прогностическим показателем бактериальной ко-инфекции при COVID-19 в течение 48 ч после поступления, и на это не влияет терапия дексаметазоном [85].

Другие исследования также показали, что лечение кортикостероидами не влияло на уровни ИСНЛ, что делает этот показатель потенциальным прогностическим маркером, когда пациенты уже получают стероидную терапию [124,94]. В результате, по сравнению с другими маркерами воспаления, такими как прокальцитонин и С-реактивный белок, ИСНЛ оказался более быстрым, выполнимым, экономически эффективным и доступным маркером, который можно легко выполнить в условиях любого медицинского учреждения.

Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) в модификации Рейса и индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) отражают реакцию костного мозга и иммунной системы на микробную инвазию и определяют выраженность эндогенной интоксикации. В практической деятельности информативность ЛИИ Рейса и ИСЛ можно оценивать в комплексе с другими биомаркерами бактериальной инфекции [7,21].

Для оценки активности факторов неспецифической резистентности и реактивности организма можно применять следующие гематологические индексы (ИГИ) - ИСЛМ, ИСНЛ, ЛГИ и ИСНМ. Является воспалительным маркером и выступает в качестве предиктора летальности у пациентов со многими заболеваниями, в том числе и с КВИ показатель отношения количества нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНМ) [206].

Пандемия COVID-19 вызвала значительный интерес к выявлению биомаркеров, связанных с воспалением, поскольку они могут дать ценную информацию о тяжести заболевания, прогнозе и терапевтических вмешательствах. При тяжелом течении заболевания сообщалось об изменениях нескольких параметров общего анализа крови, таких как повышенное количество лейкоцитов и нейтрофилов с устойчивым снижением тромбоцитов и лимфоцитов [61]. Недавние исследования акцентируют внимание на практическом значении новых биомаркеров воспаления, включающих соотношение С-реактивный белок / лимфоциты (CLR), системный иммуновоспалительный индекс (SII) и мультивоспалительный индекс (MII) как ценных показателей для диагностики и прогнозирования при различных заболеваниях. Эти биомаркеры часто используются в качестве дополнительных инструментов в клинической практике и исследованиях для оценки воспалительного и иммунного статуса пациентов и дают представление о прогнозе и реакции на лечение. Однако неясно, какой индекс, основанный на воспалении, лучше предсказывает тяжесть заболевания у пациентов с COVID-19.

Мультивоспалительный индекс (МИ) является производным ИСНЛ и СРБ, которые считаются биомаркерами летального исхода при COVID-19. Это новый индекс, предложенный в 2020 году А. Касадеем Гардини и соавторами как предиктор смертности у пациентов с метастатическим колоректальным раком [165]. В нескольких исследованиях среди всех маркеров воспаления МИ продемонстрировал наилучшие характеристики для прогнозирования смертности при COVID-19 [187, 135].

Соотношение СРБ к лимфоцитам (CLR) рассчитывается путем деления СРБ на абсолютное количество лимфоцитов. Несколько исследований показали, что высокие значения CLR характерны для пациентов с тяжелой КВИ и являются предиктором неблагоприятного исхода [187,180,102].

Geng Y. и соавторы в 2018 на основе подсчета периферических нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов установил новый индекс системного воспалительного ответа (SIRI) для прогнозирования послеоперационной выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком пищевода [44]. Hu B. и соавторы в 2014г в Шанхае разработали новый индекс системного иммунного воспаления (SII), основанный на количестве лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, и изучили его прогностическую ценность при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) [192]. SII рассчитывает по трем показателям периферической крови, а именно по количеству нейтрофилов, тромбоцитов и лимфоцитов, которые всесторонне отражают баланс иммунного и воспалительного ответа [193].

Paliogiannis P. и соавторы в 2018 г определили индекс AISI для прогнозирования длительности госпитализации у пациентов при открытой плановой торакальной хирургии [119]. Впоследствии авторы показали, что у пациентов с тяжелым заболеванием, вызванным вирусом SARS-CoV-2, при поступлении были достоверно более высокие значения AISI [209]. В исследовании Таhавvогi А. установлено, что у пациентов COVID-19 со значениями AISI (378,81), SII (1589,25) и SIRI (2,31) был неблагоприятный прогноз забоевания [193].

Также стоит отметить важность ранней идентификации возбудителей для диагностики и своевременного начала терапии БО у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Одним из сравнительно новых и перспективных методов микробиологической диагностики является масс-спектрометрия MALDI-TOF. Этот метод, который берет свое начало из аналитической химии, был предложен немецкими учёными Францем Хилленкампом и Михаелем Карасом в 1985 году для анализа белков [125]. Впоследствии они получили Нобелевскую премию за это открытие. Масс-спектрометрия представляет собой метод химического анализа, который используют для измерения молекулярной массы с регистрацией данных в виде спектров. Эта технология является более удобной, быстрой, точной и экономически выгодной по сравнению с обычными биохимическими методами, которые в общей сложности занимают около 24-48 часов, тогда как с помощью MALDI-TOF MS идентификация микроорганизмов занимает около 10 минут [81]. Масс-спектрометрия времени пролета с лазерной десорбцией/ионизацией с помощью матрицы позволяет с высокой точностью дифференцировать виды, которые трудно идентифицировать биохимическими методами [150,169]. Также было показано, что MALDI-TOF является экономически эффективным за счет сокращения продолжительности

госпитализации и затрат [122]. Интеграция методов быстрой идентификации и определения чувствительности к противомикробным препаратам привела к значительному улучшению результатов лечения пациентов с инфекциями кровотока, вызванными полирезистентными возбудителями, привела к сокращению продолжительности нахождения в стационаре и снизила 30-дневную смертность [121,116]. Масс-спектрометрия MALDI-TOF обладает потенциалом для улучшения прогноза пациентов и сокращения продолжительности госпитализации и поэтому в настоящее время считается важным инструментом в клинической микробиологии. Использование этого метода может быть включено в стратегию ведения пациентов с бактериальной инфекцией для оптимизации использования антибиотиков, а также уменьшения распространения бактерий с МЛУ путем быстрого применения мер инфекционного контроля[77,51,88,66].

Таким образом, проблема диагностики БО при COVID-19 сохраняет свое значение и по-прежнему трудно спрогнозировать у каких пациентов будут формироваться данные осложнения. Отсутствие выраженных специфических симптомов у больных с тяжелой формой COVID-19 и неинформативность лабораторных показателей нередко вводят в заблуждение клиницистов, поскольку маркеры воспаления могут быть повышены в рамках ССВР, или наоборот отсутствует их повышение в ответ на бактериальную инфекцию на фоне иммуносупрессивной терапии (ГИБП и ГКС). Все это диктует необходимость комплексного подхода к диагностике БО и персонализированного ведения госпитализированных пациентов с COVID-19.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объект и дизайн исследования

Диссертационное исследование проводилось на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора в рамках научного проекта на 2021-2023гг. «Клинико-эпидемиологические и иммунопатогенетические аспекты современного течения острых и хронических инфекций у взрослых и детей, а также оптимизация лечения и профилактики». Работа выполнялась в стационарных условиях на базе «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», имевшего с 01.03.2020г. статус ковидного госпиталя. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ЦНИИЭ и соответствовало нормам декларации Всемирной медицинской ассоциации (город Хельсинки, 2000 г.) и биомедицинской этике согласно Женевской конвенции (1997 г.).

В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 18 до 80 лет, госпитализированные в «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ» с диагнозом (U07.1) «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован, среднетяжелой и тяжелой формы» в период с 1 сентября 2021 года по 1 апреля 2022 года. Все пациенты при госпитализации подписывали информированное добровольное согласие и включались в исследование в соответствии с установленными критериями:

#### ***Критерии включения в исследование:***

- наличие подтверждения диагноза COVID-19 лабораторными методами
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании
- возраст выше 18 и ниже 80 лет
- отсутствие признаков бактериальной инфекции и состояний, требующих хирургического вмешательства в момент госпитализации

#### ***Критерии невключения пациентов в исследование:***

- несоответствие критериям включения
- тяжелая сопутствующая патология (системные заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания вне ремиссии)
- повторная госпитализация в течение последнего месяца в связи с COVID-19 или перевод из других стационаров

Исследование было двунаправленное наблюдательно - аналитическое, которое включало проспективную и ретроспективную фазы, дизайн которого представлен на рисунке 1.

На первом этапе выявлялись госпитализированные больные, соответствующих критериям включения и было отобрано 200 пациентов с коронавирусной инфекцией в возрасте от 18 до 80 лет. Всем больным, подписавшим информированное добровольное согласие, проводилось комплексное обследование, заключающееся в сборе жалоб и анамнеза, физикальном осмотре. Подтверждали диагноз методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с исследованием мазков из носа и ротоглотки на наличие РНК SARS-CoV-2. Другие лабораторные и инструментальные методы исследования проводились в рамках действующих временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [4,5,6].



Рисунок 1. Дизайн исследования

На втором этапе аналитического исследования изучались взаимосвязи между факторами/предикторами и возможностью развития бактериальных осложнений у больных коронавирусной инфекцией в ходе сравнительного анализа клинико-лабораторных данных. Наблюдаемые больные в процессе исследования были распределены на 2 группы: пациенты с COVID-19, у которых были диагностированы бактериальные осложнения (n=39), и пациенты с COVID-19 без данных осложнений (n=161).

Диагностика осложнений бактериальной этиологии выполнялась комбинированно всеми доступными способами по критериям, представленным в актуальных методических

рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»:

- повышение ПКТ более 0,5 нг/мл
- появление гнойной мокроты
- лейкоцитоз  $>12 \times 10^9/\text{л}$  (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов)
- повышение числа палочкоядерных нейтрофилов более 10%
- выделение этиологически значимых микроорганизмов из различных биологических сред, полученных в диагностическом титре [41,26]
- визуализация признаков наслоения бактериальной инфекции по данным инструментальных методов исследования (бронхоскопия, КТ ОГК, Эхо-КГ, УЗИ) в качестве дополнительных методов диагностики.

Выделенные микроорганизмы определялись как полирезистентные, если они проявляли устойчивость к более, чем одному антибактериальному препарату минимум в трех группах антибиотиков.

Тяжесть заболевания COVID-19 определялась на основании классификации в действующих «ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции»:

Легкое течение

- Т тела  $< 38$  °С, кашель, слабость, боли в горле;
- Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

Среднетяжелое течение

- Т тела  $> 38$  °С;
- ЧДД  $> 22/\text{мин}$
- Одышка при физических нагрузках;
- Изменения при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения;
- SpO<sub>2</sub>  $< 95\%$  ;
- СРБ сыворотки крови  $>10$  мг/л.

Тяжелое течение

- ЧДД  $> 30/\text{мин}$ ;
- SpO<sub>2</sub>  $\leq 93\%$  ;
- PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>  $\leq 300$  мм рт.ст.;
- Снижение уровня сознания, ажитация;
- Нестабильная гемодинамика (систолическое или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час);
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения;

*Крайне тяжелое течение*

- Стойкая фебрильная лихорадка;
- ОРДС;
- ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких);
- Септический шок;
- Полиорганная недостаточность;
- Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС.

*На третьем этапе* осуществлялся ретроспективный и дифференцированный анализ клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных пациентов с COVID-19 (в т.ч. с формированием бактериальных осложнений) и установление причинно-следственных связей между воздействием определенных факторов и исходом заболевания.

*Четвертый этап* настоящего исследования был посвящен изучению влияния различных стандартных схем фармакотерапии, применяемых для лечения COVID-19 у пациентов, находящихся в условиях стационара на вероятность возникновения бактериальных осложнений и исход заболевания.

## **2.2 Клинические и лабораторно-инструментальные методы исследования**

Проводилось разностороннее обследование всех наблюдаемых, включающее сбор жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза, анамнеза жизни, физикальный осмотр, проведение стандартизированных лабораторных и инструментальных методов исследования. Собирались сведения о наличии сопутствующих заболеваний, уровне вакцинации, о предшествующем стационарном лечении и принимаемой терапии на догоспитальном этапе.

Характеристика клиническая включала оценку тяжести состояния пациентов, длительности заболевания и сроки госпитализации, а также сроки развития бактериальных осложнений. Также были проанализированы исходы заболевания, продолжительность пребывания в стационаре (в том числе, в отделении интенсивной терапии (ОРИТ)), потребность в проведении ИВЛ и ее продолжительность.

Во время всего периода госпитализации пациенты находились под постоянным наблюдением. Ежедневно проводился осмотр лечащим врачом, проводилась термометрия, пульсоксиметрия, измерение АД, ЧДД, оценивались наличие и выраженность характерных клинических симптомов (кашель, одышка, слабость), по показаниям консультировались профильными специалистами.



Всем пациентам при поступлении проводилась оценка с подсчетом суммы баллов по шкале NEWS -2, которая была разработана для оценки тяжести состояния с целью решения вопроса о дальнейшей маршрутизации [40]. Согласно этой шкале сумма баллов от 1 до 4 соответствует низкому риску, 5-6 баллов - среднему риску и требуется консультация врача-реаниматолога для оценки витальных показателей пациента и решения вопроса о его маршрутизации. При сумме баллов от 7 и более - высокий риск, показана маршрутизация пациента в ОРИТ. В таблице ниже представлены параметры для расчета по шкале NEWS- 2 (Таблица 1).

Таблица 1. Оценка тяжести состояния пациентов по шкале NEWS-2

Параметр	Расшифровка баллов
<b>Частота дыхания за 1 минуту</b>	
< 8	3
9-11	1
12-20	0
21-24	2
>25	3
<b>Насыщение крови кислородом, %</b>	
<91	3
92-93	2
94-95	1
>96	0
<b>Необходимость инсуффляции кислорода</b>	
да	
нет	
<b>Температура тела, С</b>	
<35,0	3
35,1-36,0	2
36,1-38,0	0
38,1-39,0	1
>39,1	2
<b>Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.</b>	
<90	3
91-100	2
101-110	1
111-219	0
>220	3
<b>Частота сердечных сокращений в 1 минуту</b>	
<40	3
41-50	1
51-90	0
91-110	1
111-130	2
>131	3
<b>Изменение уровня сознания</b>	
нет	0
есть	3
Итого	результат

Все лабораторные и инструментальные методы исследования при поступлении в стационар и в динамике заболевания выполнялись по показаниям согласно ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [4,5,6]. Объем выполненной работы и проводимые исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2. Методы и объем проведенных исследований

Направление	Методы исследования	Объем
Анализ медицинской документации	История болезни (форма 003/у)	200 человек
	Индивидуальная карта больного	200 человек
Сбор жалоб и анамнеза	Госпитализированные пациенты с COVID-19	200 человек
Физикальный осмотр	осмотр кожных покровов, подсчет ЧДД, пальпация	1 раз в сутки
Стандартные лабораторные методы исследования	Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы в динамике	каждые 48-72 ч.
	Биохимический анализ крови +ферритин, ЛДГ, СРБ, ИЛ-6, прокальцитонин в динамике	каждые 48-72 ч.
	Коагулограмма в динамике	каждые 48-72 ч.
Молекулярно-генетические исследования	Исследование методом ОТ-ПЦР на РНК SARS-CoV-2	200 человек
Интегральные гематологические индексы	В динамике расчет ТЛН, ИСЛМ, ИИР, ИСНЛ, ИСЛ, ИСНМ, ЛИИ Рейса,ЛИ, индекс Гаркави, ЛПИ	каждые 48-72 ч.
Показатели системного воспаления	В динамике расчет SIRI, SII, CLR, MII, AISI	каждые 48-72 ч.
Микробиологические исследования с применением масс-спектрометрии и оценкой антибиотикочувствительности (по показаниям)	Кровь	36 проб
	бронхоальвеолярный лаваж, эндотрахеальный аспират, мокрота при глубоком откашливании	93 пробы
	Моча	52 пробы
Инструментальные методы исследования	Пульсоксиметрия	2 раза в сутки
	Термометрия	2 раза в сутки
	Антропометрия	200 человек
	Измерение АД	ежедневно
	КТ органов грудной клетки	при поступлении и по показаниям в динамике
	КТ головного мозга	20 исследований
	УЗИ органов брюшной полости	45 исследований
	УЗИ сосудов нижних конечностей	при поступлении и по показаниям
	Эхокардиография	50 исследований
	Эзофагогастродуоденоскопия	30 исследований
	Трахеобронхоскопия	66 исследований
Электрокардиография	при поступлении и в динамике по показаниям	
Статистическая обработка материала	Стандартизированные статистические методы (программа StatTech v. 4.2.6)	200 человек

Проведение лабораторных исследований осуществлялось в клинко-диагностической лаборатории ММКЦ «Коммунарка».

Общеклиническое исследование образцов крови проводилось на автоматических гематологических анализаторах «SYSMEX XN 1001/1002», произведенных в Японии и предназначенных для определения форменных элементов крови и уровня гемоглобина. Подсчитывалась лейкоцитарная формула при микроскопическом исследовании мазка крови (Таблица 3).

Таблица 3. Референсные показатели клинического анализа крови

Показатель	Диапазон нормы	Единицы измерения
Концентрация гемоглобина	120 - 150	г/л
Лейкоциты	3,98 - 9,0	$10^9/л$
Нейтрофилы, относительное количество	48,0 - 78,0	%
Нейтрофилы, абсолютное количество	1,56 - 6,13	$10^9/л$
Лимфоциты, относительное количество	19,0 - 37,0	%
Лимфоциты, абсолютное количество	0,76 - 3,33	$10^9/л$
Моноциты, относительное количество	3,0 - 11,0	%
Моноциты, абсолютное количество	0,12 - 0,99	$10^9/л$
Эритроциты	4,1 - 5,1	$10^{12}/л$
Тромбоциты	180 - 320	$10^9/л$
Миелоциты	0,0 - 0,0	%
Метамиелоциты	0,0 - 0,0	%
Нейтрофилы палочкоядерные	1,0 - 6,0	%
Нейтрофилы сегментоядерные	47,0-72,0	%
Эозинофилы	0,0-6,0	%
Базофилы	0,0-2,0	%

Для опосредованной оценки иммунного статуса и динамического наблюдения за течением системного воспалительного процесса нами производился расчет и интерпретация интегральных гематологических индексов (ИГИ).

Для определения уровня интоксикации у пациентов с COVID-19 в стационаре применялись следующие ИГИ: лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации Рейса (ЛИИ Рейса), лимфоцитарный индекс (ЛИ), ядерный индекс сдвига (ЯИС) индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), ядерный индекс степени эндотоксикоза (ЯИСЭ), лимфоцитарно - гранулоцитарный индекс (ЛГИ).

Следующие индексы могут быть полезны для определения состояния неспецифической реактивности организма: индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам (ИСЛМ), индекс напряженности и адаптации (индекс Гаркави), индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам

(ИСНМ), индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ) и индекс иммунореактивности (ИИР).

Формулы для расчета изучаемых индексов представлены ниже [32,7,18].:

«Индекс Гаркави = лимфоциты ÷ сегментоядерные нейтрофилы». Норма: 0,3-0,5 усл.ед. Индекс отражает взаимоотношение клеточного и гуморального звена иммунитета. Его повышение указывает на активную ответную реакцию на воспаление, а снижение - на неполноценность иммунного ответа при воспалительной реакции.

«ИСЛ по Н.И. Яблучанскому = (палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы + миелоциты + метамиелоциты + эозинофилы + базофилы) ÷ (лимфоциты + моноциты)». Норма:  $1,96 \pm 0,44$  усл. ед. Чем выше ИСЛ, тем тяжелее степень интоксикации. Повышение ИСЛ указывает на активность воспалительного процесса и на нарушение иммунологической реактивности.

«ЛИ = лимфоциты ÷ нейтрофилы (палочкоядерные + сегментоядерные + метамиелоциты + миелоциты)». Норма:  $0,41 \pm 0,03$  усл. ед. Данный индекс характеризует соотношение клеточного и гуморального звена иммунной системы.

«ЛИИ в модификации Б.А.Рейса = (палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы + миелоциты + метамиелоциты) ÷ (лимфоциты + эозинофилы + моноциты)». Норма:  $1,6 \pm 0,5$ .

Степени эндогенной интоксикации по величине ЛИИм:

- 1,0–2,0– интоксикация легкой степени;
- 2,1–7,0 – интоксикация средней степени;
- 7,1–12 – интоксикация тяжелой степени;
- более 12,1 – терминальное состояние.

«ЛГИ = (лимфоциты x 10) ÷ (палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы + миелоциты + метамиелоциты + эозинофилы + базофилы)». Норма:  $4,56 \pm 0,37$  усл. ед. Позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию и инфекционную интоксикацию.

«ЯИС = (палочкоядерные нейтрофилы + метамиелоциты + миелоциты) ÷ сегментоядерные нейтрофилы». Норма: 0,06. ЯИС больше 0,06 – сдвиг лейкограммы влево; ЯИС меньше 0,06 – сдвиг лейкограммы вправо.

«ИИР по Д.О. Иванову = (лимфоциты + эозинофилы) ÷ моноциты». Норма: 3,8-6,5 усл. ед. Повышенное значение данного индекса трактуется как увеличение иммунологической активности.

«ИСЛМ = лимфоциты ÷ моноциты». Норма:  $5,34 \pm 0,59$  усл. ед. Данный индекс отражает взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса. Низкий показатель указывает на лимфопению на фоне снижения иммунитета.

«ТЛИ = тромбоциты ÷ лимфоциты». Норма: 106 -150 усл. ед.

«ИСНМ по В.М. Угрюмовой = (палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы + миелоциты + метамиелоциты) ÷ моноциты». Норма:  $11,83 \pm 1,31$ . усл. ед. Соотношение нейтрофилов к моноцитам характеризует фагоцитарную активность клеток.

«ИСНЛ = (палочкоядерные нейтрофилы + сегментоядерные нейтрофилы + метамиелоциты + миелоциты) ÷ лимфоциты». Норма:  $2,47 \pm 0,65$ . усл. ед. Данный индекс отражает соотношение неспецифической и специфической защиты организма.

Также по следующим формулам [1,187] рассчитывались пять интегральных показателей системного воспаления (ПСВ):

«Индекс системного воспалительного ответа (SIRI - Systemic Inflammation Response Index) = нейтрофилы × моноциты ÷ лимфоциты».

«Индекс системного воспаления (SII - Systemic Inflammation Index) = нейтрофилы × тромбоциты ÷ лимфоциты».

«Совокупный системный индекс воспаления (AISI - Aggregate Inflammation Systemic Index) = нейтрофилы × моноциты × тромбоциты ÷ лимфоциты».

«Мультивоспалительный индекс (МИ) = ИСНЛ × СРБ».

«Соотношение С-реактивного белка к лимфоцитам (CLR) = С-реактивный белок (СРБ) ÷ лимфоциты».

С использованием автоматического коагулометра «ACL TOP 500 CTS» определяли показатели свертывающей системы крови (Д-димер, фибриноген, протромбиновое время). Автоматические биохимические анализаторы японской фирмы Sapphire 500 ("Сапфир 500") применялись для лабораторного исследования (Таблица 4).

Таблица 4. Референсные значения лабораторных показателей крови и коагулограммы

Показатель	Диапазон нормы	Единицы измерения
Ферритин	10,0 - 250,0	мг/л
Альбумин	35,0 - 52,0	г/л
Глюкоза	4,1 - 5,9	ммоль/л
Мочевина	2,0 - 7,2	ммоль/л
Билирубин общий	5,0 - 21,0	ммоль/л
Лактатдегидрогеназа	0,0 - 248,0	ЕД/л
Креатинин	49,0 - 104,0	ммоль/л
С-реактивный белок	0,0 - 5,0	мг/л
Д-димер	0,0 - 500,0	нг/мл
Фибриноген	2,0 - 3,93	г/л
Протромбиновое время	90 - 149	%

Исследование уровня прокальцитонина и ИЛ-6 выполняли на анализаторе «Lazurite» (США) методом иммуноферментной хемилюминисценции.

Норма ИЛ-6: 0 -7 пг/мл. Норма прокальцитонина: 0,0-0,5 нг/мл.

### **Молекулярно-генетические методы исследования**

Детекцию вирусной РНК SARS-CoV-2 в образцах из носа/ротоглотки проводили методом обратнотранскриптазной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени амплификатором «Real-Time CFX 96 С 10000 Touch Thermal Cycler» от компании «Bio-Rad» (США) и набором реагентов «АмплиТест SARS-CoV-2», ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

### **Микробиологические методы исследования**

Микробиологическое исследование различных биологических сред (бронхоальвеолярного лаважа, эндотрахеального аспирата, мокроты при глубоком откашливании, мочи, крови) проводилось в микробиологической лаборатории на базе ММКЦ «Коммунарка» (заведующий лабораторией к.б.н. А.Н.Круглов). Выделение аэробных/анаэробных микроорганизмов проводилось на автоматических бактериальных анализаторах французской фирмы «Bio Merieux» BacT/ALERT 3D 60 и BacTEC FX Top – американского производителя Becton Dickinson. Для исследования использовались специальные флаконы с колориметрическим методом детекции, которые при положительном росте высевали на питательные среды и проводили микроскопирование культуральной жидкости с окраской по Граму. Колориметрический способ представляет собой инновационную технологию обнаружения роста микроорганизмов.

Масс-спектрометр «MALDI Biotyper» компании Bruker Daltonics GmbH (Германия) использовался для определения спектра возбудителей.

Программное приложение идентифицирует образец путем сравнения результирующего рисунка массовых пиков с библиотекой известных рисунков [149,150].

Точность биотипера Bruker MALDI как системы идентификации микроорганизмов вместе с соответствующими библиотеками считается сопоставимой с секвенированием гена 16S рРНК и признана во всем мире клиническим лабораторным стандартом для идентификации микроорганизмов [24].

С помощью дискодиффузионного метода по Кирби-Бауэру определяли чувствительность к антибактериальным средствам, дублируя его или чередуя с автоматизированным методом, позволяющим установить минимальную пороговую концентрацию по пограничным значениям

на бактериологическом анализаторе «VITEK 2 XL» компании «Bio Merieux» (Франция – США). Валидация и интерпретация результатов чувствительности к антибактериальным препаратам выполнялась согласно европейскому стандарту EUCAST v.13.

### **Инструментальные методы обследования**

Всем пациентам при поступлении выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) с целью определения объемов поражения легочной ткани и примерно половине пациентов проводилась КТ ОГК повторно для динамической оценки патологического процесса в легких. В стационаре использовались компьютерные томографы производства США «General electric revolution». Объем поражения легких определялся согласно принятой градации, указанной в «ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [4,5,6].

Измерение насыщения крови кислородом, АД и ЧСС выполняли с помощью прикроватного монитора «Comen star 8000 D». В приемном отделении пациентам проводили антропометрию и расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле А. Кетле: «ИМТ = масса тела (кг)/ рост (м<sup>2</sup>), где значения 18,5-25 кг/м<sup>2</sup> соответствует норме, 25-30 кг/м<sup>2</sup> - избыточной массе тела, 30-35 кг/м<sup>2</sup> - ожирению первой степени, 35-40 кг/м<sup>2</sup> – ожирению второй степени, более 40 кг/м<sup>2</sup> – ожирению третьей степени».

Проводилась электрокардиография (ЭКГ) на аппарате «Аксион». Ультразвуковые исследования сосудов нижних конечностей, органов брюшной полости и малого таза, а также эхокардиография (по показаниям) - на аппарате «Logiq E». Для эндоскопических исследований (эзофагогастродуоденоскопия и бронхоскопия) использовались видеоэндоскопы Olympus 190 серии.

### **2.3 Статистическая и математическая обработка данных**

Все полученные в ходе лабораторных и клинических исследований результаты формировались в виде базы данных в таблице Microsoft Office Excel с последующей статической обработкой, выполняемой в соответствии с методиками, используемыми в медико-биологической статистике [10]. Результаты сравнительного анализа интерпретировались как статистически достоверные, если были получены различия с величиной  $p < 0,05$ , как высоко достоверные, если  $p < 0,01$  и очень высоко достоверными, если  $p < 0,001$ . К недостоверным относились результаты при  $p > 0,05$ .

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.2.6 (разработчик ООО "СТАТТЕХ", Российская Федерация).

Проверка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась с использованием W-критерий Шапиро-Уилка, если число исследуемых было меньше 50, и критерий Колмогорова-Смирнова – когда число исследуемых было больше 50. Количественные данные описывались в виде среднего значения со стандартным отклонением или с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR-Interquartile Range) при отсутствии нормального распределения. Описание категориальных данных проводилось по методу Клоппера - Пирсона как с указанием абсолютных значений, так и процентных долей с 95% доверительным интервалом [10].

Сравнение 2 групп по количественному показателю проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Парные (апостериорные) сравнения выполнялись с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При анализе четырехпольных таблиц сопряженности использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона (при значениях ожидаемого явления больше десяти) и точный критерий Фишера (при значениях ожидаемого явления меньше десяти).

Для анализа динамики количественных показателей использовали критерий Уилкоксона.

Для оценки взаимосвязи между фактором риска и исходом рассчитывали относительный риск (RR) и риск шансов (OR) с 95%-ым доверительным интервалом (ДИ).

Результаты лабораторных исследований представлялись визуально в виде графика «ящик с усами», где крестик посередине соответствует среднему значению, линия выше/ниже крестика – медианному значению, границы прямоугольника совпадают с верхним (75%) и нижним (25%) квартилями.

Потенциал исследуемых лабораторных показателей как маркеров тяжести заболевания и предикторов исходов оценивался с помощью построения ROC-кривой (Receiver Operating Characteristic) и нахождения значения площади под кривой (AUC - Area Under Curve) с интерпретацией качества модели при значениях AUC равных 0,9–1,0 – отличное, 0,8–0,9 – очень хорошее, 0,7–0,8 – хорошее, 0,6–0,5 – неудовлетворительное [11].



## Часть II. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### ГЛАВА III. СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ В МОМЕНТ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

В исследуемой группе было 200 пациентов, заболевших COVID-19, из них 88 человек (44%) были госпитализированы в состоянии средней степени тяжести, среди которых 58% женщин и 42% мужчин. Остальные 112 пациентов (56%) находились в тяжелом состоянии (включая 92 больных, маршрутизированных сразу в ОРИТ), из них 50,9% лиц мужского пола и 49,1% - женского пола, значительных различий по полу между группами не обнаружено (смотри Рисунок 2).

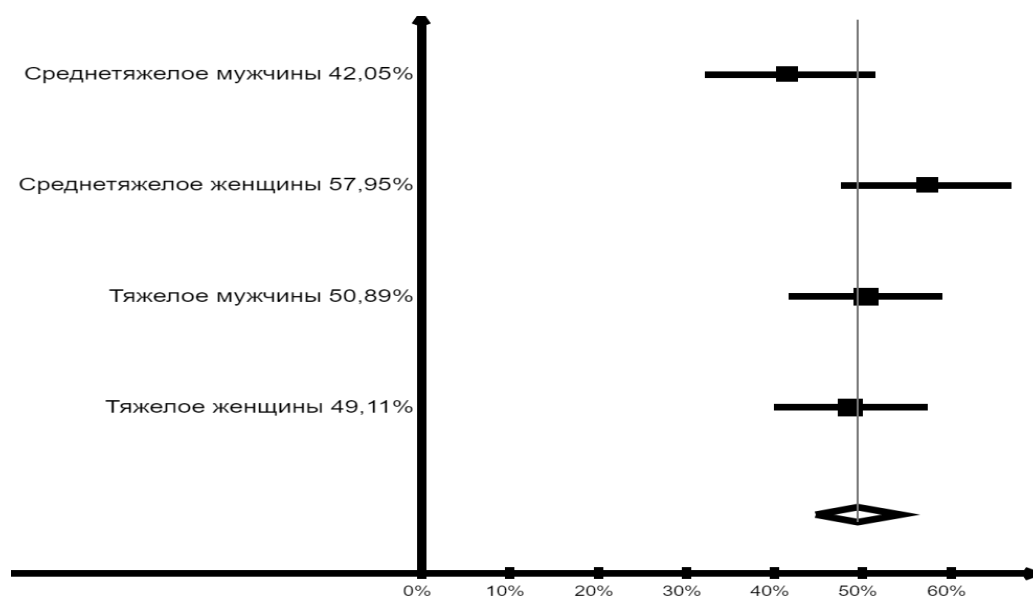


Рисунок 2. Распределение госпитализированных пациентов с COVID-19 по полу с учетом степени тяжести их состояния

Медиана возраста больных средней тяжести составила 65 лет (IQR 55-72), а для пациентов в тяжелом состоянии - 60,5 лет (IQR 46,75-66,25),  $p=0,001$ .

В соответствии с классификацией ВОЗ все пациенты были распределены по возрастным группам, где 18-44 лет - молодой возраст, 45-59 лет - средний возраст, 60-74 лет - пожилой возраст и старше 74 лет - старческий возраст, смотри рисунок 3. В обеих группах преобладала

доля лиц пожилого возраста (в 47% и в 56,8% случаев). Пациенты среднего возраста в 2 раза чаще госпитализировались в стационар уже в тяжелом состоянии.

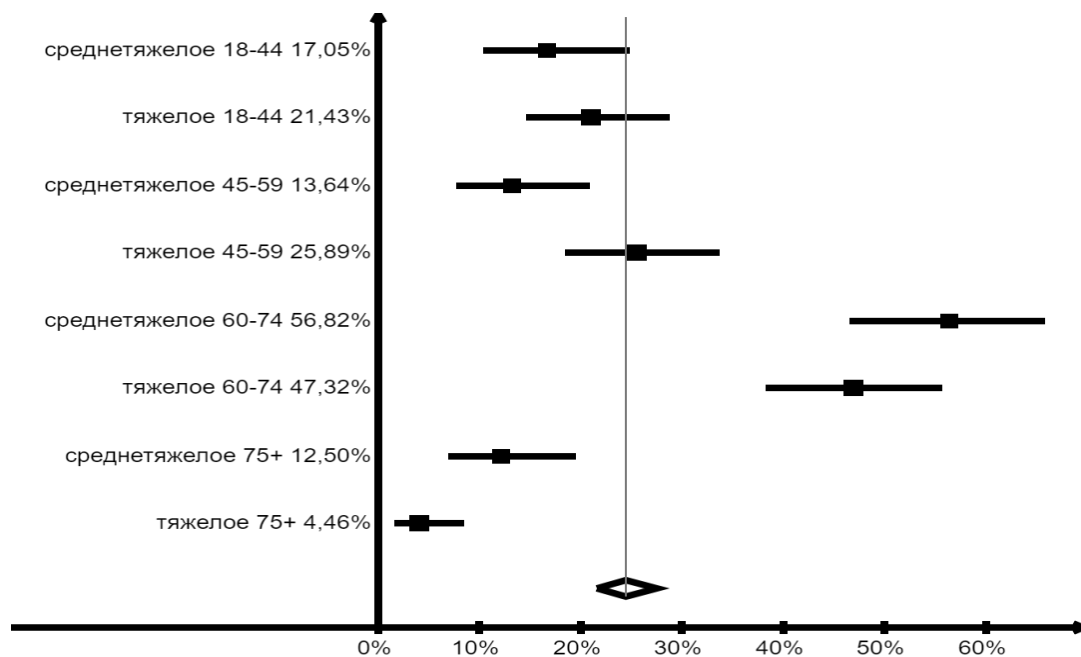


Рисунок 3. Распределение госпитализированных пациентов с COVID-19 по возрастным группам в зависимости от степени тяжести их состояния

Заболевшие среднетяжелой формой коронавирусной инфекции поступали в стационар на 7 сутки (IQR 5 – 9) после появления первых симптомов болезни, а больные КВИ в тяжелом состоянии - на 8 сутки (IQR 6 - 10) заболевания. При этом значительных различий по длительности заболевания не было выявлено (смотри Рисунок 4).

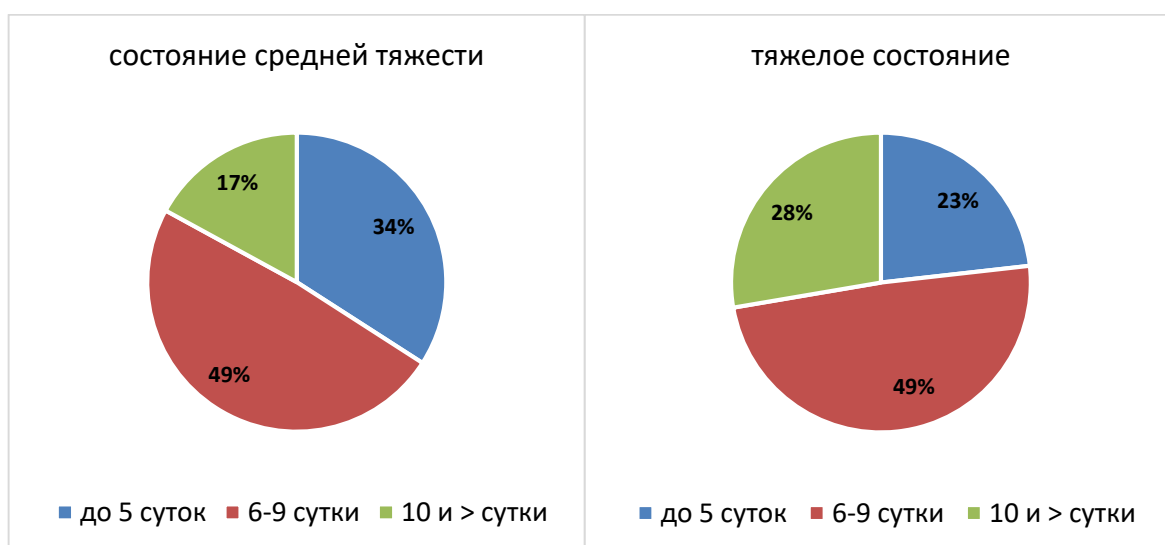


Рисунок 4. Распределение пациентов с COVID-19 по срокам заболевания до момента госпитализации в стационар с учетом степени тяжести

Заболевание начиналось остро и сопровождалось следующими симптомами: лихорадка, одышка, сухой кашель и слабость, У пациентов в тяжелом состоянии одышка ( $p < 0,001$ ) была значительно более выражена (смотри Рисунок 5).

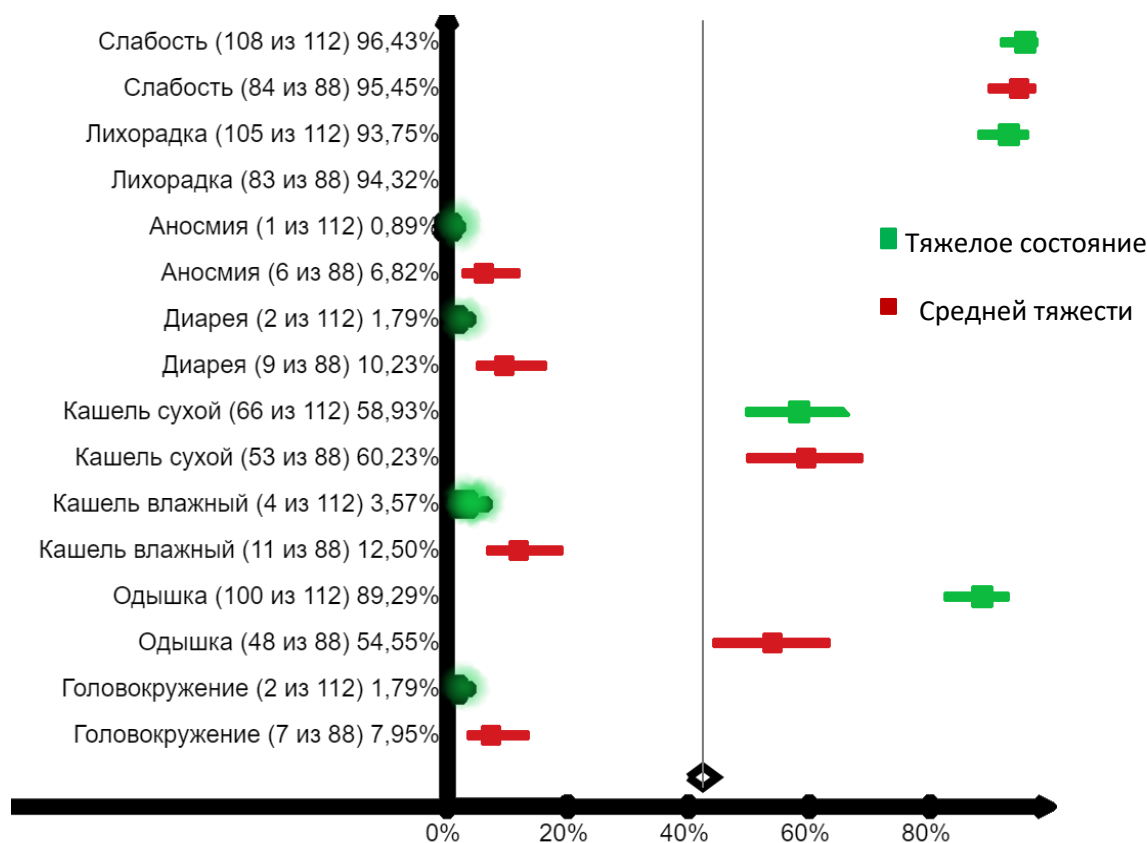


Рисунок 5. Основные клинические симптомы COVID-19 с учетом степени тяжести состояния у госпитализированных больных

По данным эпидемиологического анамнеза установлено, что только 14 больных (в 12,5% случаев), поступивших в тяжелом состоянии и 11 пациентов (в 12,5% случаев) в среднетяжелом состоянии были вакцинированы от КВИ.

Пациенты в среднетяжелом состоянии достоверно ( $p = 0,02$ ) чаще обращались к врачу на догоспитальном этапе (ДГЭ) и получали терапию, чем больные тяжелой формой КВИ (в 63,6% случаев и 43,8% случаев, соответственно). Пациенты в тяжелом состоянии в 2 раза реже получали противовирусную терапию (ПВТ) на амбулаторном этапе, чем больные в среднетяжелом состоянии (13,3% против 24,0%, соответственно). Частота назначения различных групп препаратов больным COVID-19 на ДГЭ представлена ниже (Рисунок 6).

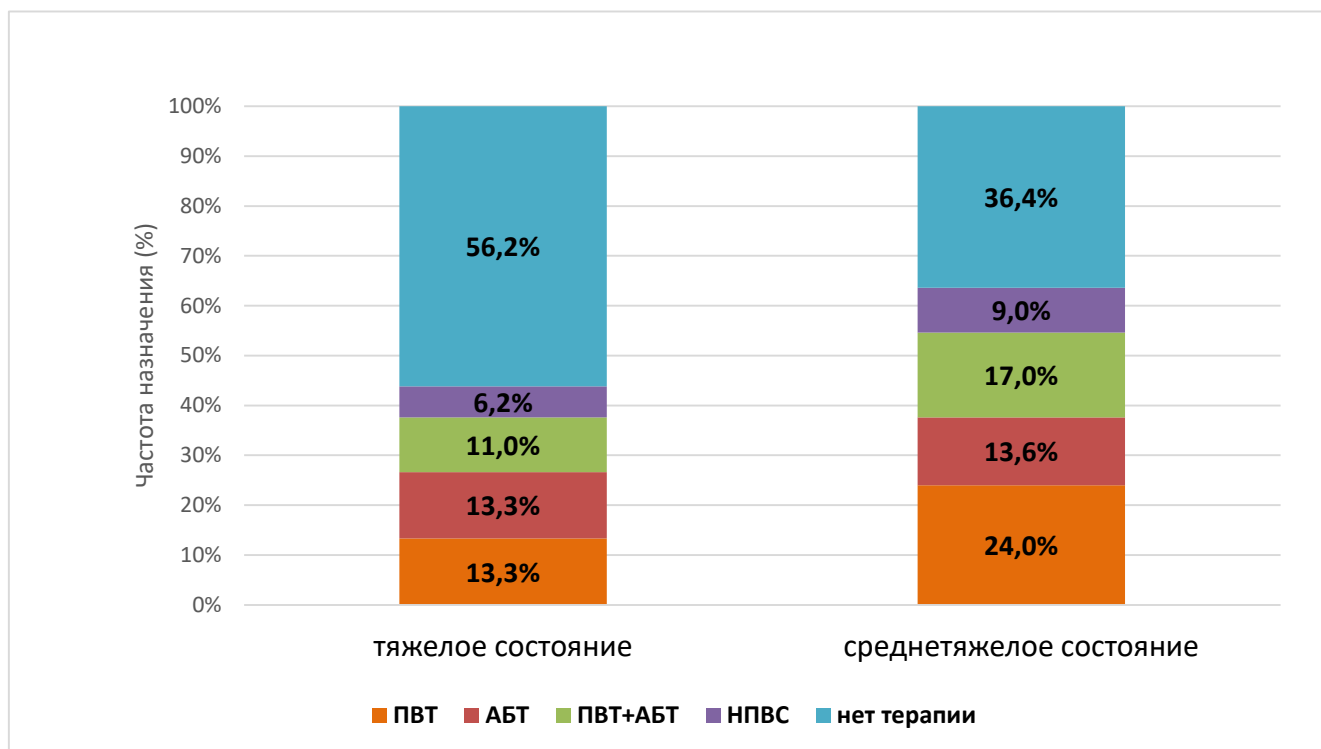


Рисунок 6. Схемы лечения и частота назначения терапии пациентам с COVID-19 на амбулаторном этапе в зависимости от степени тяжести их состояния

Наиболее часто в качестве этиотропной терапии назначали фавипиравир и арбидол. Из группы антимикробных препаратов (АМТ) - азитромицин, амоксиклав и левофлоксацин. Комбинированную АМТ на догоспитальном этапе пациенты получали в 7,5% случаев и несколько противовирусных препаратов - в 8 % случаев. Не получали терапию на амбулаторном этапе чаще пациенты в тяжелом состоянии (в 56,2%), чем больные в среднетяжелом состоянии (в 36,4%).

Расчет относительного риска и риска шанса выявил увеличение вероятности тяжелого заболевания в 2 раза (RR: 1,448; 95%ДИ:1,058-1,981 и OR: 2,179; 95%ДИ:1,188-3,998) и летального исхода при COVID-19 у госпитализированных больных (RR:1,744; 95%ДИ:1,011-3,008 и OR:2,115; 95%ДИ: 1,1046-4,279) при отсутствии противовирусного лечения на амбулаторном этапе.

Сопутствующая патология (смотри рисунок 7) выявлена среди пациентов в тяжелом состоянии в 86,6% случаев и у больных в состоянии средней тяжести - в 80,6% случаев, в структуре которой преобладали артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ожирение и сахарный диабет (СД). Полиморбидность, то есть наличие трех и более заболеваний имела место у 45 больных (в 40,1%), находившихся в тяжелом состоянии и у 34 пациентов (в 38,6%) - в среднетяжелом состоянии. В группе больных, поступивших в тяжелом

состоянии достоверно ( $p=0,002$ ) больше было больных с ожирением, в том числе с ожирением 3 степени (27 (24,1%) против 9 (10,2%), соответственно,  $p=0,043$ ).

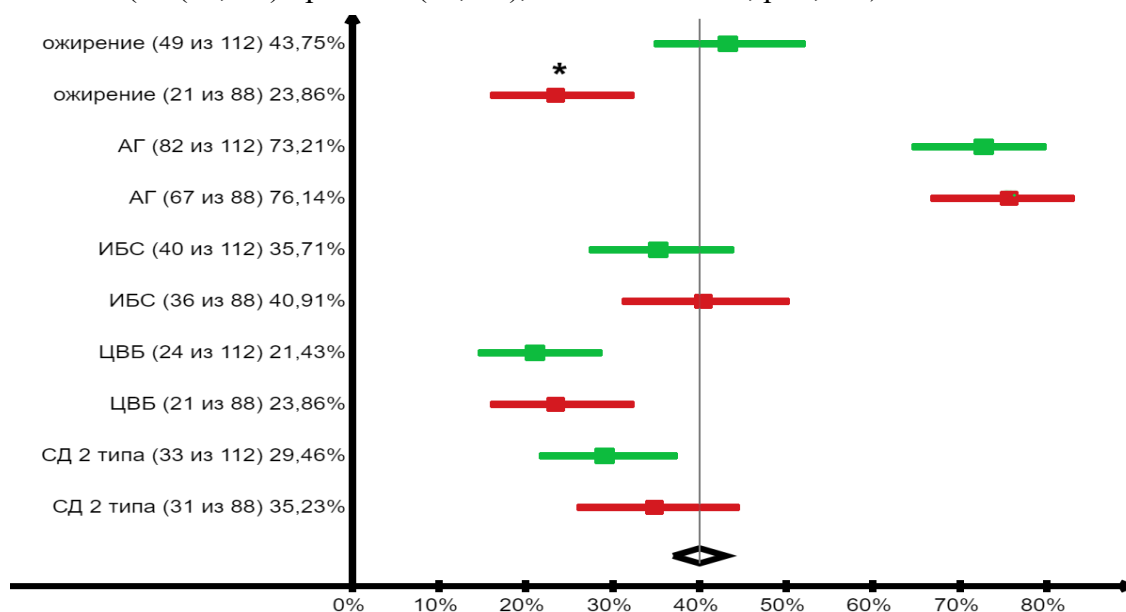


Рисунок 7. Сопутствующие заболевания у госпитализированных больных с COVID-19 в зависимости от тяжести состояния. \*- различия показателей статистически значимы

При поступлении всем пациентам выполнялась пульсоксиметрия, измерялась температура тела, подсчитывалась частота дыхательных движений (ЧДД) и проводился анализ тяжести состояния по шкале NEWS2. При тяжелой форме заболевания наблюдались тахипноэ ( $p < 0,001$ ), тахикардия ( $p=0,002$ ) с более значимым снижением уровня насыщения крови кислородом ( $p < 0,001$ ) и высокая оценка по шкале NEWS2 ( $p < 0,001$ ), смотри таблицу 5.

Таблица 5. Основные физикальные показатели с оценкой по шкале NEWS2 у больных COVID-19 в зависимости от тяжести их состояния при поступлении в стационар

Показатели	Тяжесть состояния		Достоверность различий, p
	Тяжелое (n=112)	Среднетяжелое (n=88)	
ЧСС	92,00 [83,50; 103,25]	86,00 [75,75; 95,00]	0,002*
ЧДД	24,00 [22,00; 27,50]	20,00 [20,00; 21,25]	< 0,001*
Температура тела	36,80 [36,60; 37,02]	36,70 [36,60; 37,05]	0,417
SpO2	85,50 [80,00; 89,00]	94,00 [90,00; 96,00]	< 0,001*
NEWS2	7,00 [5,00; 8,00]	3,00 [1,75; 4,25]	< 0,001*

\*- различия показателей статистически значимы

Дыхательная недостаточность (ДН) ( $SpO_2 < 95\%$ ) чаще имела место у пациентов в тяжелом состоянии, чем в среднетяжелом (в 96% и в 57% случаев, соответственно,  $p < 0,001$ ) смотри рисунок 8.

При поступлении ДН 2 степени и ДН 3 степени достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) выявлена у пациентов, находившихся в тяжелом состоянии.

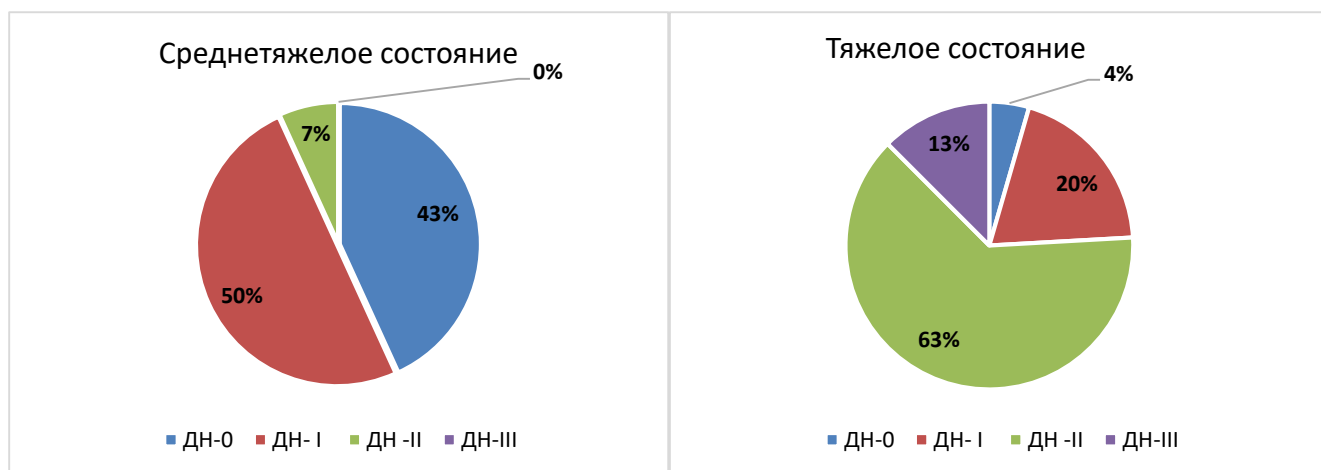


Рисунок 8. Степень выраженности дыхательной недостаточности у больных COVID-19 в зависимости от тяжести состояния при поступлении. Примечание: \*- различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$

Потребность в респираторной поддержке в момент поступления в стационар была у 97,3% тяжелых пациентов, что значительно выше, чем у больных средней степени тяжести (в 53,4%). Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) и неинвазивная вентиляция (НИВЛ) требовались исключительно тем пациентам, которые поступали в стационар в тяжелом состоянии, смотри Рисунок 9.

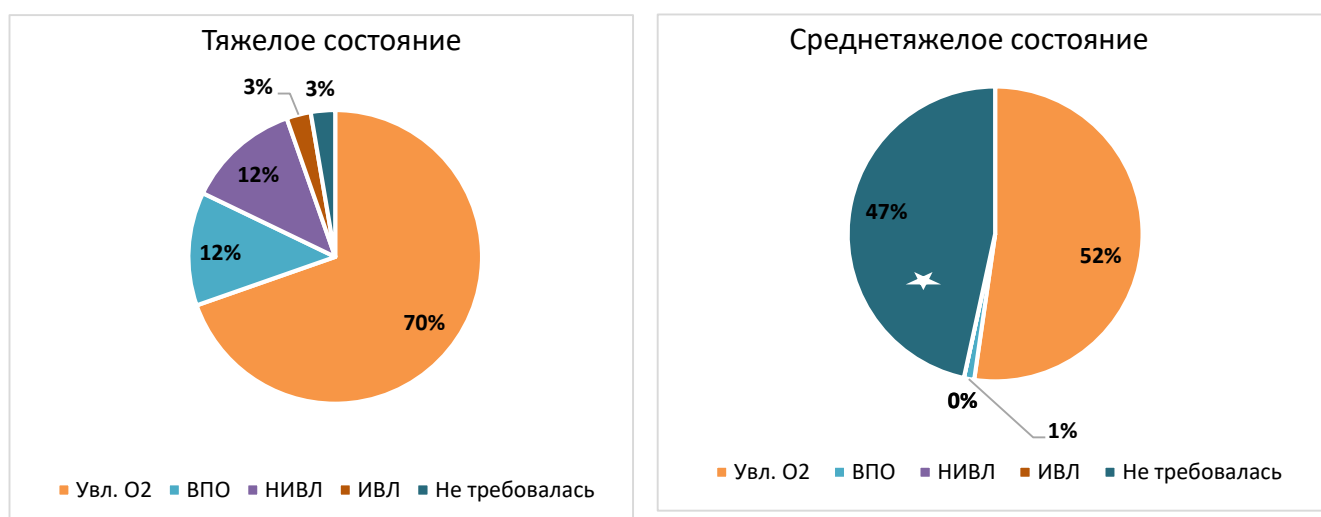


Рисунок 9. Респираторная поддержка, проводимая больным COVID-19 с учетом тяжести состояния в момент поступления в стационар. Примечание: \*- различия показателей статистически значимы  $p < 0,001$

Всем пациентам был выполнен общеклинический анализ крови при поступлении, результаты которого отражены в таблице 6. У пациентов с COVID-19, поступивших в тяжелом

состоянии значимо чаще ( $p < 0,001$ ) выявлена лимфопения (в 87,5% случаев), лейкоцитоз (в 35,7%) и нейтрофилез (в 68,7% случаев), а лейкопения достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще имела место у больных в среднетяжелом состоянии (в 22,7% ).

Таблица 6. Результаты гемограммы в зависимости от тяжести состояния госпитализированных больных коронавирусной инфекцией

Показатели гемограммы	норма	Состояние при поступлении		P
		Тяжелое(n=112)	Средней тяжести (n=88)	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,98-9,0	7,65 [5,70; 9,92]	6,02 [4,22; 8,40]	< 0,001*
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,10-5,10	4,80 [4,38; 5,10]	4,60 [4,20; 5,00]	0,219
Гемоглобин, г/л	120-150	142[133; 155]	141[130; 150]	0,402
Гематокрит, %	40-48	42,00 [39,00; 45,25]	41,00 [37,75; 44,97]	0,127
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	180,-320	202 [162; 279]	208 [159; 253]	0,696
Нейтрофилы, %	48,0-78,0	83,90 [76,00; 88,00]	75,00 [67,75; 81,00]	< 0,001*
Нейтрофилы $\times 10^9/\text{л}$	1,56-6,13	6,49 [4,55; 8,49]	4,45 [3,09; 6,45]	< 0,001*
Лимфоциты, %	19,0-37,0	10,00 [7,53; 15,00]	16,90 [11,80; 22,25]	< 0,001*
Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	0,76-3,33	0,84 [0,57; 1,12]	0,91 [0,66; 1,39]	0,040
Моноциты, %	3,0-11,0	5,00 [3,00; 7,00]	7,00 [5,00; 9,00]	< 0,001*
Моноциты $\times 10^9/\text{л}$	0,12-0,99	0,40 [0,23; 0,59]	0,43 [0,28; 0,57]	0,595
Палочкоядерные гранулоциты(%)	1,0-6,0	4,00 [4,00; 6,00]	4,00 [3,00; 5,00]	0,135
Сегментоядерные гранулоциты(%)	47,0-72,0	80,00 [75,00; 83,00]	73,00 [62,00; 76,00]	< 0,001*

\* – различия показателей статистически значимы

Были рассчитаны и проанализированы ИГИ для опосредованной оценки состояния иммунного реагирования и выраженности интоксикации при инфицировании вирусом SARS-CoV-2, смотри Рисунок 10.

У большинства заболевших КВИ отмечается повышение индексов ТЛИ, ИСНЛ, ИСЛ, ИСНМ и индекса Рейса. Индекс Гаркави, ЛИ, ЛГИ и ИСЛМ у большинства больных с COVID-19 снижены по сравнению с референсными значениями, что указывает на лимфопению и несбалансированный иммунный ответ.

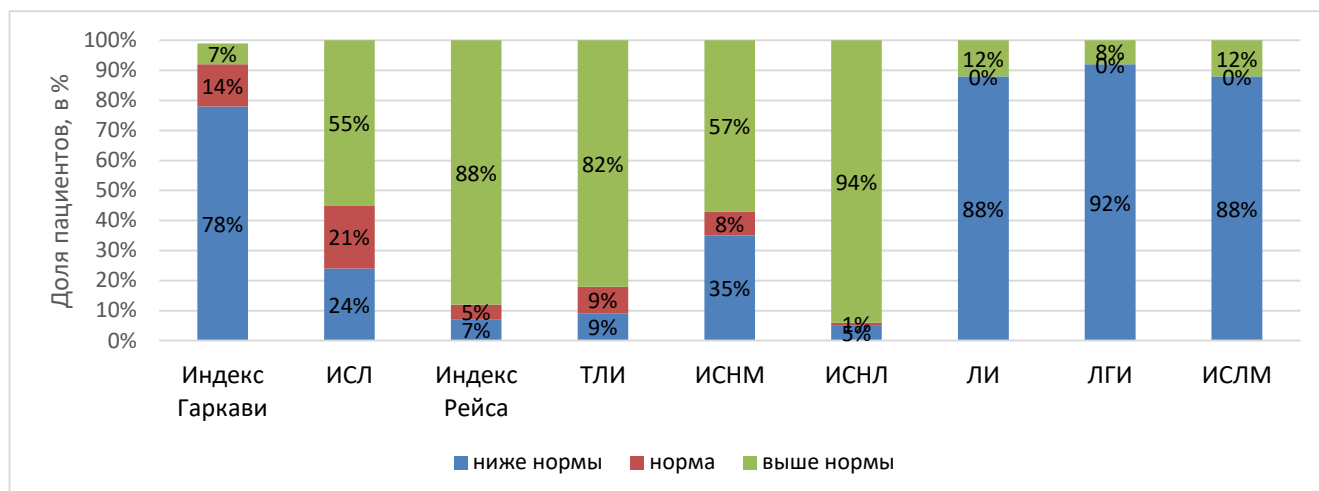


Рисунок 10. Интегральные гематологические индексы у пациентов с заболеванием, вызванным вирусом SARS-CoV-2.

Расчитаны ИГИ с учетом степени тяжести заболевания при поступлении (Таблица 7). При анализе полученных нами данных выявлено повышение показателей индексов Рейса, ИСЛ, ИСНЛ, ИСНМ и ТЛИ и значимо ( $p < 0,001$ ) выше у пациентов в тяжелом состоянии.

Индексы Гаркави, ЛГИ, ЛИ были снижены и более выражено ( $p < 0,001$ ) у больных с тяжелой формой КВИ, что говорит о преобладании клеточного звена иммунитета.

Показатели ИСЛМ и ИИР были снижены у всех больных COVID-19, но не зависели от тяжести состояния.

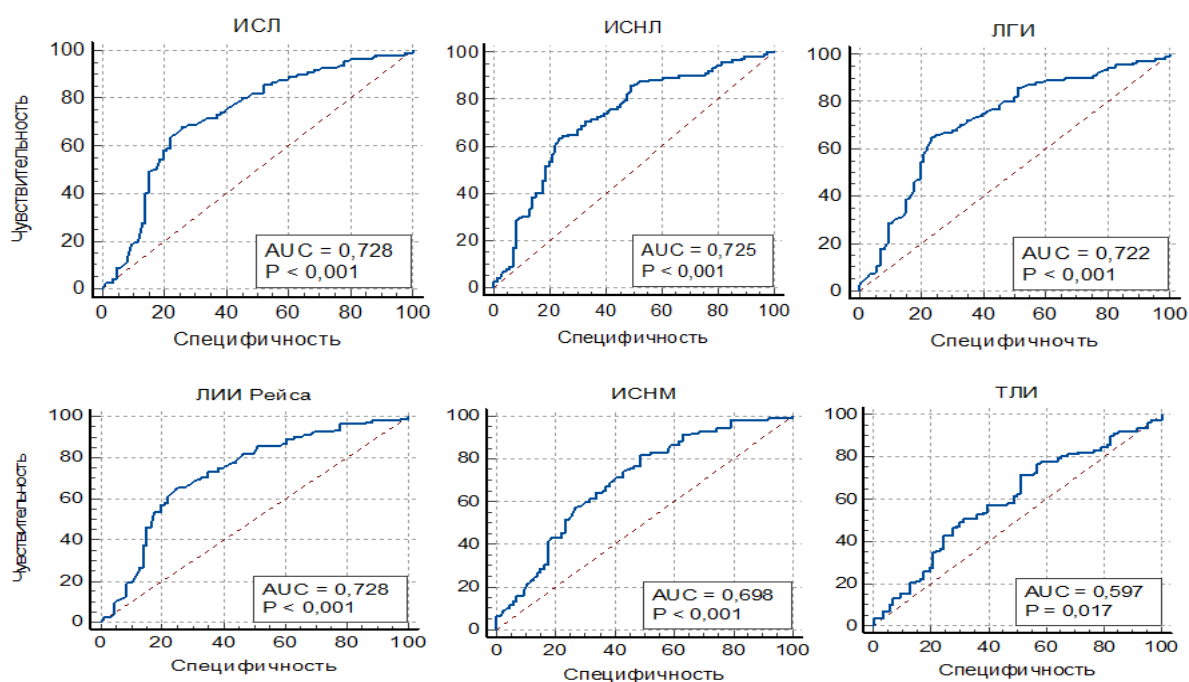
Таблица 7. Анализ интегральных гематологических индексов в зависимости от степени тяжести заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2.

Показатель	Норма (у.е.)	Состояние при поступлении		P
		Тяжелое (n=88)	Средней тяжести (n=112)	
Индекс Гаркави	0,3-0,5	0,11 [0,08; 0,19]	0,21 [0,14; 0,40]	< 0,001*
ЛИ	0,41 ± 0,03	0,12 [0,08; 0,19]	0,23 [0,15; 0,35]	< 0,001*
ИСЛ	1,96 ± 0,44	5,73 [3,64; 8,09]	3,14 [2,07; 4,25]	< 0,001*
ЛГИ	4,56 ± 0,37	1,16 [0,80; 1,90]	2,28 [1,49; 3,47]	< 0,001*
Индекс Рейса	1,6 ± 0,5	5,67 [3,54; 8,09]	3,00 [2,04; 4,21]	< 0,001*
ИСЛМ	5,34±0,59	2,25 [1,32; 3,42]	2,45 [1,68; 3,43]	0,235
ИСНМ	11,83 ± 1,31.	17,10 [11,39; 26,50]	10,14 [7,38; 16,10]	< 0,001*
ИСНЛ	2,47 ± 0,65	8,55 [5,07; 12,29]	4,01 [2,93; 6,75]	< 0,001*
ТЛИ	106 -150	269,73 [190,09; 395,36]	214,91 [152,31; 301,90]	0,019*
ЯИС	0,06	0,06 [0,05; 0,08]	0,06 [0,05; 0,07]	0,775
ИИР	3,8-6,5	2,33 [1,44; 3,60]	2,69 [1,70; 3,55]	0,501

\* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,01$ )



Методом построения ROC-кривой с вычислением площади под ней (AUC) была проанализирована значимость гематологических интегральных показателей в роли маркеров тяжелой формы SARS-CoV-2-ассоциированной инфекции: хорошим диагностическим потенциалом обладают ИСЛ, ИСНЛ, ЛГИ и ЛИИ Рейса. ИСНМ (AUC=0,698) и ТЛИ (AUC=0,597) имеют меньшую значимость (Рисунок 11).



Показатель	Чувствительность	Специфичность	Пороговое значение
ИСЛ	67,9	74,4	4,2
ИСНЛ	65,2	72,1	6,5
ЛГИ	65,2	76,7	1,4
ЛИИ Рейса	65,2	75,6	4,2
ИСНМ	71,4	58,6	12,3
ТЛИ	71,4	48,8	199

Рисунок 11. Результаты ROC-анализа интегральных гематологических показателей у больных COVID-19 как маркеров тяжести заболевания

Используя показатели системного воспаления (ПСВ) можно опосредованно оценить воспалительный процесс, обусловленный инфицированием SARS-CoV-2: совокупный системный индекс воспаления - AISI, индекс мультисистемный - МИ, индекс системного воспалительного ответа - SIRI, индекс системного воспаления - СИ и отношение СРБ/лимфоциты – CLR.

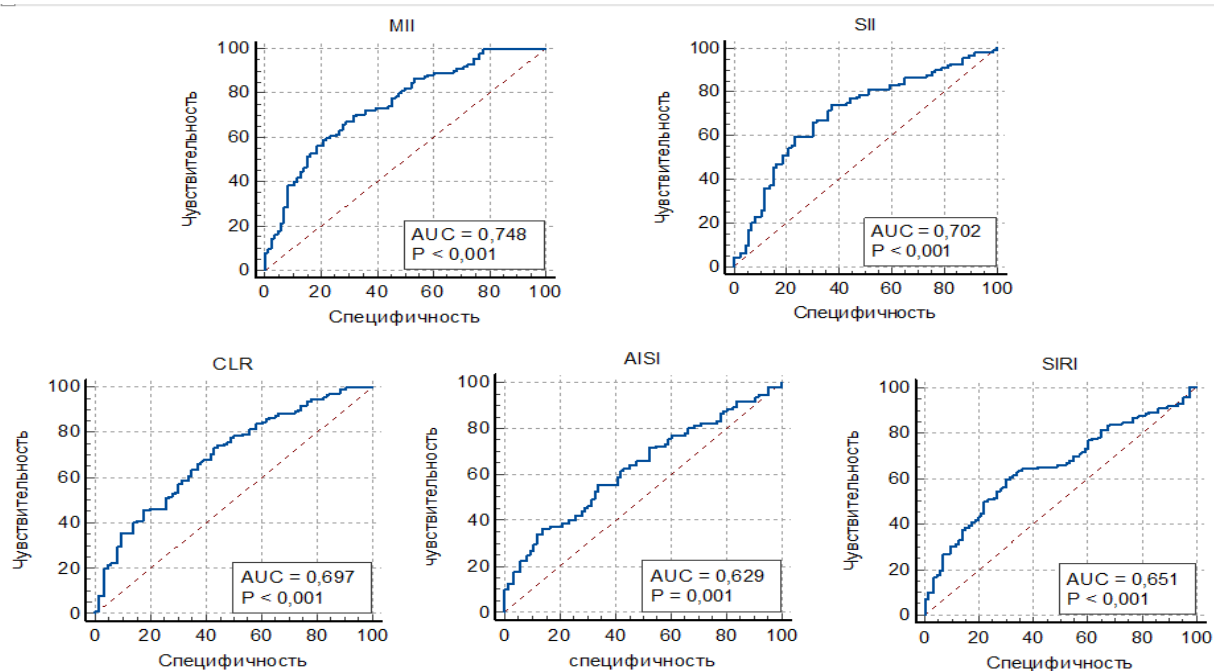
Указанные показатели (SIRI, AISI, СИ, МИ и CLR) при поступлении были достоверно ( $p < 0,001$ ) выше у пациентов с тяжелой формой коронавирусной инфекции, чем у больных среднетяжелой формой (Таблица 8).

Таблица 8. Показатели системного воспаления в зависимости от тяжести состояния пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар

Показатели	Состояние при поступлении		p
	Тяжелое (n=88)	Средней тяжести (n=112)	
SIRI	3,20 [1,52; 5,77]	1,89 [1,07; 3,10]	< 0,001*
SII	1710,88 [1030,79; 2834,01]	879,27 [571,85; 1408,30]	< 0,001*
AISI	592,42 [270,07; 1329,15]	370,26 [190,92; 796,33]	0,002*
CLR	157,99 [74,23; 319,29]	64,63 [19,15; 164,66]	< 0,001*
MII	1036,30 [329,79; 2001,00]	256,20 [50,28; 771,77]	< 0,001*

\* – различия показателей статистически значимы

Диагностическая характеристика ПСВ в качестве маркеров степени тяжести COVID-19 была проанализирована путем построения ROC-кривой с определением площади под ней (AUC): MII, SII и CLR обладают хорошим диагностическим потенциалом (Рисунок 12).



Показатель	Чувствительность	Специфичность	Пороговое значение
SIRI	59,8	69,8	2,5
SII	74,1	62,8	1133
AISI	36,6	86,0	944
CLR	73,2	57,0	81,5
MII	69,6	68,6	531

Рисунок 12. Результаты ROC-анализа показателей системного воспаления как маркеров тяжести заболевания при COVID-19

В биохимическом анализе крови при поступлении у заболевших КВИ отмечалось повышение концентрации «классических» биомаркеров воспаления: СРБ, ферритина, ЛДГ и ИЛ-6. Медианные значения уровня СРБ и активности ЛДГ были значимо ( $p < 0,001$ ) выше при тяжелой форме болезни (Таблица 9).

Таблица 9. Показатели биохимического анализа крови у пациентов с COVID-19 с учетом от тяжести их состояния при поступлении в стационар

Показатели	Референсные значения	Состояние при поступлении		p
		Тяжелое(n=112)	Средней тяжести (n=88)	
ЛДГ, Ед/л	0,0 – 248,0	607,95 [476,25; 833,5]	326,00 [258,00; 434,0]	< 0,001*
СРБ, мг/л	0,0 – 5,0	130,65 [70,50; 201,82]	62,00 [18,75; 125,50]	< 0,001*
Ферритин, мкг/л	10,0 – 250,0	665 [448; 1092]	601 [341; 760]	0,140
Глюкоза, Ммоль/л	4,1 – 5,9	7,06 [6,14; 9,00]	7,00 [6,00; 8,55]	0,368
Мочевина, Мкмоль/л	2,0 – 7,2	6,90 [5,00; 10,00]	6,00 [4,83; 8,00]	0,169
Креатинин, Мкмоль/л	49,0 – 104,0	94,00 [77,00; 121,00]	90,00 [78,25; 114,75]	0,977
Альбумин, г/л	35-52	33,00 [30,00; 36,00]	36,00 [34,00; 39,00]	0,028**
ПКТ, нг/мл	0,00 – 0,05	0,20 [0,09; 0,41]	0,17 [0,07; 0,57]	0,870
ИЛ6, пг/мл	0,0-7,0	79,00 [47,85; 328,00]	130,00 [29,00; 191,00]	0,955

\* – различия показателей статистически значимы

Признаки гиперкоагуляции в виде повышения уровней Д-димера и фибриногена по данным коагулограммы были выявлены у госпитализированных больных COVID-19, при этом более выражено ( $p < 0,001$ ) у пациентов в тяжелом состоянии (Таблица 10).

Таблица 10. Показатели коагулограммы у пациентов в зависимости от степени тяжести заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2

Показатели	Референсные значения	Состояние при поступлении		p
		Тяжелое(n=112)	Средней тяжести (n=88)	
Д-димер	0,0 - 500,0	1207,00 [638,00; 1763,00]	561,00 [365,00; 1068,00]	< 0,001*
Фибриноген	2,0 - 3,93	6,28 [5,00; 7,93]	4,99 [4,33; 6,27]	0,003**

\* – различия показателей статистически значимы

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) выполнялась всем пациентам в момент поступления в стационар для визуализации поражения легочной ткани. Результаты исследования показали, что у 89% госпитализированных больных выявлено поражение легких от КТ-1 до КТ- 4. У среднетяжелых больных объем поражения легких составлял менее 50% (КТ 1-2) в 81% случаев, тогда как у пациентов в тяжелом состоянии значительно чаще ( $p < 0,001$ ) выявлено обширное поражение легочной паренхимы, соответствующее КТ 3-4 (в 68% случаев), смотри Рисунок 13.

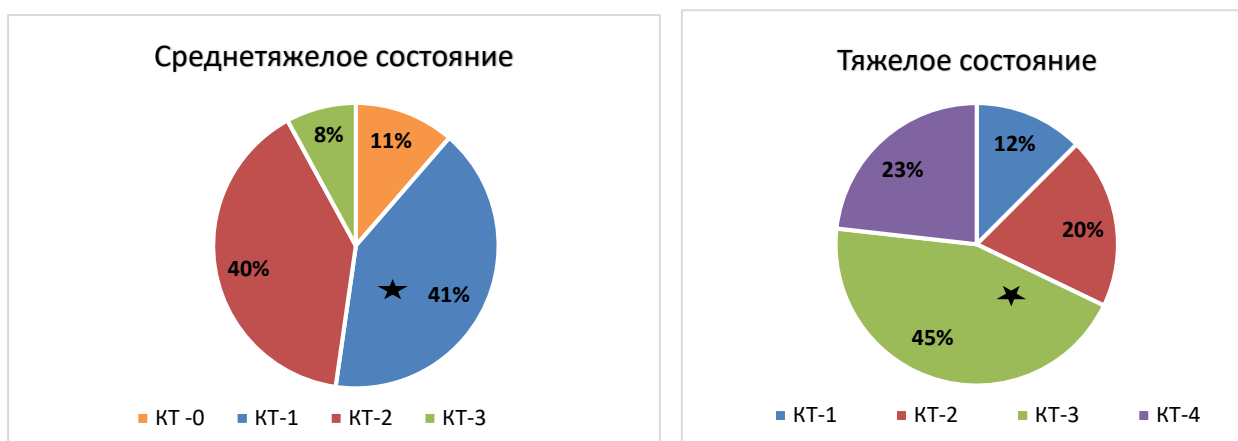


Рисунок 13. Распределение больных COVID-19 по степени поражения легких согласно результатам КТ ОГК в зависимости от тяжести состояния при поступлении. Примечание: \* – различия показателей статистически значимы.

Среди больных, поступивших в среднетяжелом состоянии у 21 пациента (в 23,8%) отмечалось прогрессирование легочного повреждения в среднем на 5 сутки стационарного лечения, при этом у 4 человек максимальное увеличение с 25% до 100% (от КТ-1 до КТ-4), у 5 человек с 25% до 75% (от КТ-1 до КТ-3).

В группе пациентов, поступивших в тяжелом состоянии у 14 пациентов (в 12,5%) отмечалось увеличение объема поражения легких вплоть до тотального.

За время нахождения в стационаре прогрессирование дыхательной недостаточности достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще отмечалось среди пациентов, поступивших в тяжелом состоянии. Потребность в проведении ИВЛ была чаще у пациентов в тяжелом состоянии, чем в среднетяжелом (в 41,1% и в 17% случаев, соответственно,  $p < 0,001$ ) и требовалась в более ранние сроки - на 2 (IQR 2 – 4) и на 7 (IQR 4 - 11) сутки, соответственно,  $p < 0,001$ . Необходимость и виды респираторной поддержки в динамике представлены на рисунке 14.

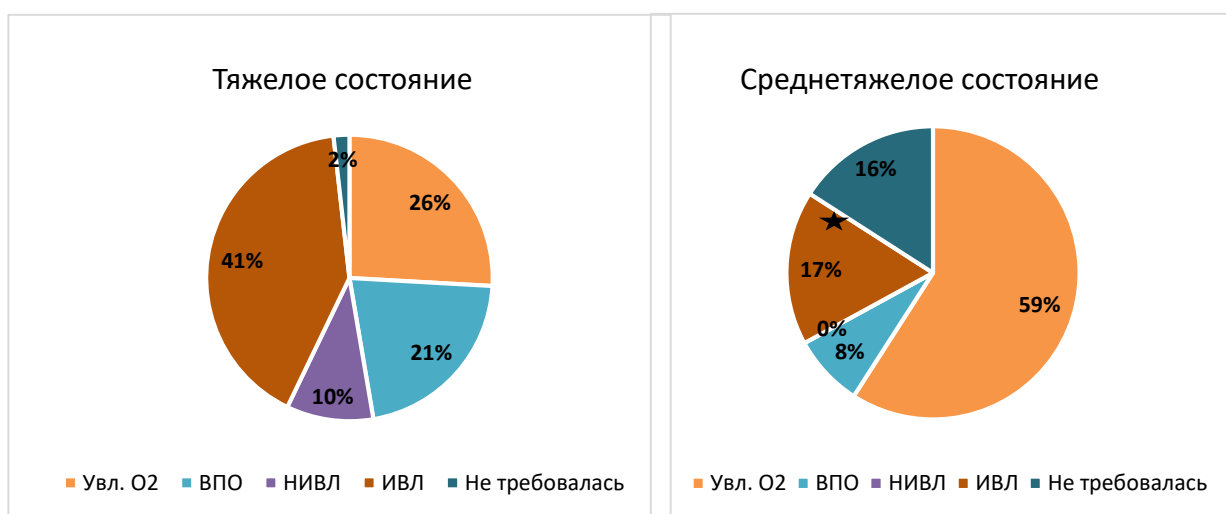


Рисунок 14. Респираторная поддержка в динамике у больных с COVID-19 в зависимости от тяжести состояния. Примечание: \*- различия показателей статистически значимы.

На фоне инфицирования вирусом SARS-CoV-2 развиваются полиорганные нарушения, которые проявляются множественными осложнениями, ухудшающими исход заболевания. У наших больных такие состояния развивались как при тяжелом состоянии, так и при среднетяжелых формах болезни.

В группе пациентов, поступивших в тяжелом состоянии достоверно чаще развивались осложнения бактериальной этиологии ( $p=0,01$ ), ОРДС ( $p<0,001$ ) и тромбозы ( $p=0,01$ ). ОНМК и пневмоторакс имели место только у тяжелых пациентов (Рисунок 15).

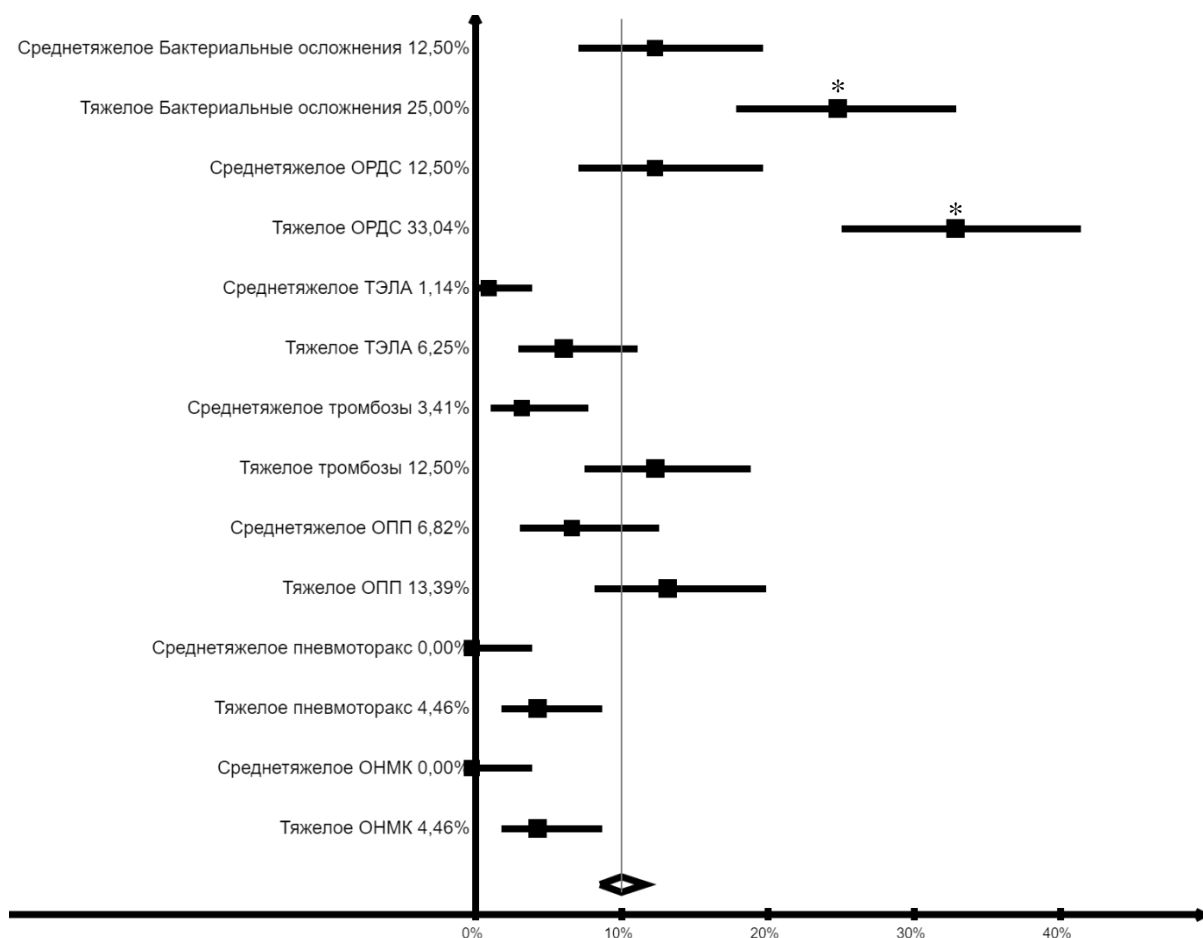


Рисунок 15. Частота и структура осложнений у госпитализированных больных с COVID в зависимости от тяжести состояния. \*- различия показателей статистически значимы

Пациенты, госпитализированные в тяжелом состоянии, имели достоверно ( $p=0,033$ ) большую продолжительность пребывания в стационаре по сравнению с больными в среднетяжелом состоянии (10 дней (IQR 5 - 16,5) и 7 дней (IQR 5 - 12, соответственно).

Большинство пациентов (в 87,5% случаев), поступивших в тяжелом состоянии находились в условиях ОРИТ продолжительностью 5 суток (IQR 2 - 10), при этом в 95% случаев больные госпитализировались в ОРИТ в течение первых 48 часов.

27 пациентов (30,6%), поступивших в среднетяжелом состоянии были переведены в ОРИТ, где находились продолжительностью 6 суток (IQR 2,5-9,5).

Летальный исход наступил в 37,5% случаев у тяжелых больных (n=42) и в 17% случаев - у среднетяжелых пациентов (n=15).

Из 42 больных COVID-19, госпитализированных в тяжелом состоянии, в течение первых 48 часов с момента поступления в стационар зафиксирован летальный исход у 8 пациентов (в 19%), у 15 пациентов (в 35,7%) – на 3-4 сутки, у 7 пациентов (в 16,6%) – на 5-6 сутки, у 8 больных (в 19%) - на 7-10 сутки и у 4 пациентов (в 9,5%) летальный исход наступил позднее 10 суток с момента госпитализации.

Из 15 пациентов, поступивших в среднетяжелом состоянии, летальный исход наступил на 3-5 сутки у 4 пациентов (в 26,7%), на 6-9 сутки - у 6 пациентов (в 40%) и на сроке более 10 суток стационарного лечения у 5 пациентов (в 33,3%).

**Таким образом** в группе наблюдения 88 пациентов (44%) поступили в среднетяжелом состоянии и 112 больных (56%) - в тяжелом состоянии, гендерных различий не получено. Медиана возраста пациентов с COVID-19 в среднетяжелом состоянии был достоверно ( $p=0,001$ ) выше, чем у больных в тяжелом состоянии (65 лет (IQR 55-72) против 60,5 лет (IQR 46,75-66,25)). В обеих группах преобладала доля лиц пожилого возраста (в 47% и в 56,8%). Пациенты среднего возраста достоверно ( $p=0,03$ ) чаще поступали в стационар в тяжелом состоянии.

Пациенты в среднетяжелом состоянии значимо ( $p=0,02$ ) чаще обращались за медицинской помощью и указывали на прием терапии на амбулаторном этапе, чем больные тяжелой формой коронавирусной инфекции.

Среди пациентов, поступивших в тяжелом состоянии чаще было выявлено ожирение ( $p=0,003$ ), в том числе крайняя его степень ( $p=0,043$ ) и дыхательная недостаточность ( $p<0,001$ ).

Необходимость в респираторной поддержке уже в момент обращения в стационар чаще ( $p<0,001$ ) была у тяжелых пациентов (в 97,3% случаев), чем среднетяжелых (в 53,4%). У большинства пациентов, поступивших в среднетяжелом состоянии, по данным КТ ОГК объем поражения легких был до 50% (КТ 1-2), а у тяжелых пациентов чаще отмечалось субтотальное /тотальное поражение легких, соответствующее КТ 3-4.

У пациентов с тяжелым заболеванием значимо ( $p<0,001$ ) чаще определялся лейкоцитоз с нейтрофилезом и лимфопения, а лейкопения - у пациентов при среднетяжелом состоянии. Отмечалось повышение СРБ, Д-димера и активности ЛДГ при тяжелой форме коронавирусной инфекцией.

При анализе интегральных гематологических индексов наблюдалось повышение показателей индекса Рейса, ИСНМ, ИСЛ, ТЛИ и ИСНЛ, при этом более выраженное ( $p<0,001$ ) у пациентов, госпитализированных в тяжелом состоянии. ЛГИ, ЛИ и индекс Гаркави были

снижены более значимо ( $p < 0,001$ ) у пациентов в тяжелом состоянии. Показатели ИИР и ИСЛМ были снижены у больных, не зависимо от степени тяжести. Показатели системного воспаления (SIRI, SII, CLR, MII и AISI) при поступлении были достоверно ( $p < 0,01$ ) выше у тяжелых пациентов.

В группе пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции развивались бактериальные осложнения в 25% случаев, ОРДС в 33% и тромбозы в 12,5% случаев, а при среднетяжелом COVID-19 - бактериальные осложнения в 12,5% случаев, ОРДС в 12,5% и тромбозы в 3,41% случаев.

## ГЛАВА IV. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ РАЗВИТИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

### 4.1 Сравнительная клинико-лабораторная характеристика госпитализированных больных с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от наличия бактериальных осложнений

За время пандемии COVID-19 было продемонстрировано, что наложение бактериальной инфекции значительно утяжеляет заболевание и ухудшает прогноз. В нашем исследовании частота бактериальных осложнений у госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией составила 19,5%.

Осложнения, вызванные бактериальными возбудителями достоверно чаще ( $p=0,01$ ) развивались у тяжелых пациентов (в 25% случаев,  $n=28$ ), чем у больных средней степени тяжести (в 12,5% случаев,  $n=11$ ). Было установлено, что риск развития бактериальных осложнений выше в 2 раза у тяжелых пациентов (RR:2,0 95%ДИ: 1,056-3,790).

Медианное значение сроков возникновения бактериальных осложнений составило 5 суток (IQR 4-7) от момента госпитализации и 13 дней (IQR 10-15) от начала заболевания COVID-19 (Рисунок 16). В большинстве (в 61%) случаев они были диагностированы в период с 3-х по 5-е сутки стационарного лечения, что соответствовало 10-15 дню болезни и, возможно, обусловлено активизацией условно-патогенных микроорганизмов на фоне снижения иммунореактивности, ассоциированной с инфицированием вирусом SARS-CoV-2.



Рисунок 16. Сроки развития бактериальных осложнений у госпитализированных пациентов в зависимости от длительности заболевания COVID-19 и от момента госпитализации



Среди нозологических форм бактериальных осложнений при COVID-19 преобладала пневмония (в 84,6%), в т.ч. с развитием деструктивной пневмонии у 3 пациентов, и по 1 случаю эмпиемы плевры и фибринозно-гнойного плеврита. Инфекция мочевыводящих путей имела место в 17,9 % случаев, инфекция кровотока - в 10,2%, инфекции ЛОР-органов с развитием гнойного отита и полисинусита - в 15,3% случаев. Сепсис был диагностирован у 7,5% больных (n = 15).

Детектировать возбудитель удалось в 82% случаев (n = 32). Микробиологический пейзаж возбудителей бактериальной инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19 представлен широким спектром микроорганизмов, как грамположительных, так и грамотрицательных. Среди верифицированных микроорганизмов преобладали *S. aureus* (40,6%), *K. pneumoniae* (31,2%), *A. baumannii* (25%) и *Escherichia coli* (18,75%). Из других возбудителей (21,8%) определяли *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecilis*, *Streptococcus mitis*, *Proteus mirabilis* и *Streptococcus pneumoniae*.

Наиболее частым этиологическим агентом бактериальных осложнений в ранние сроки (до 5 суток) выявлен *S. aureus*, а позднее 5 суток - *K. pneumoniae* и свыше 7 суток - *A. baumannii* (все пациенты на ИВЛ более 6 суток).

В зависимости от исследуемого локуса в биоматериале, полученном из нижних дыхательных путей и в крови наиболее часто выявляли *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, а в моче - *Escherichia coli* и *Enterococcus faecilis*.

Нозологическая структура бактериальных осложнений и их этиологические патогены представлены на рисунке 17.

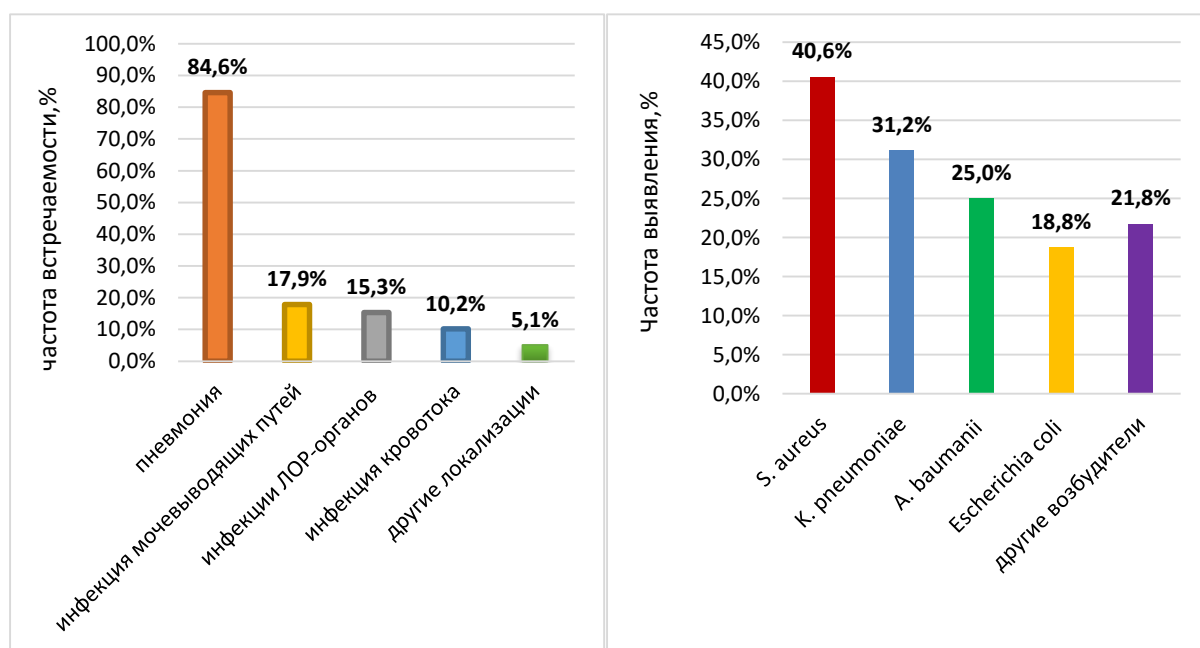


Рисунок 17. Структура бактериальных осложнений и спектр возбудителей у госпитализированных пациентов с COVID-19.

При определении антибиотикочувствительности наиболее частых возбудителей выявлено, что штаммы *S. aureus* были резистентны лишь к бензилпеницилину. В тоже время штаммы *A. baumannii* были чувствительны только к колистину, а *K. pneumoniae* в 70% случаев демонстрировали УПП (Рисунок 18)

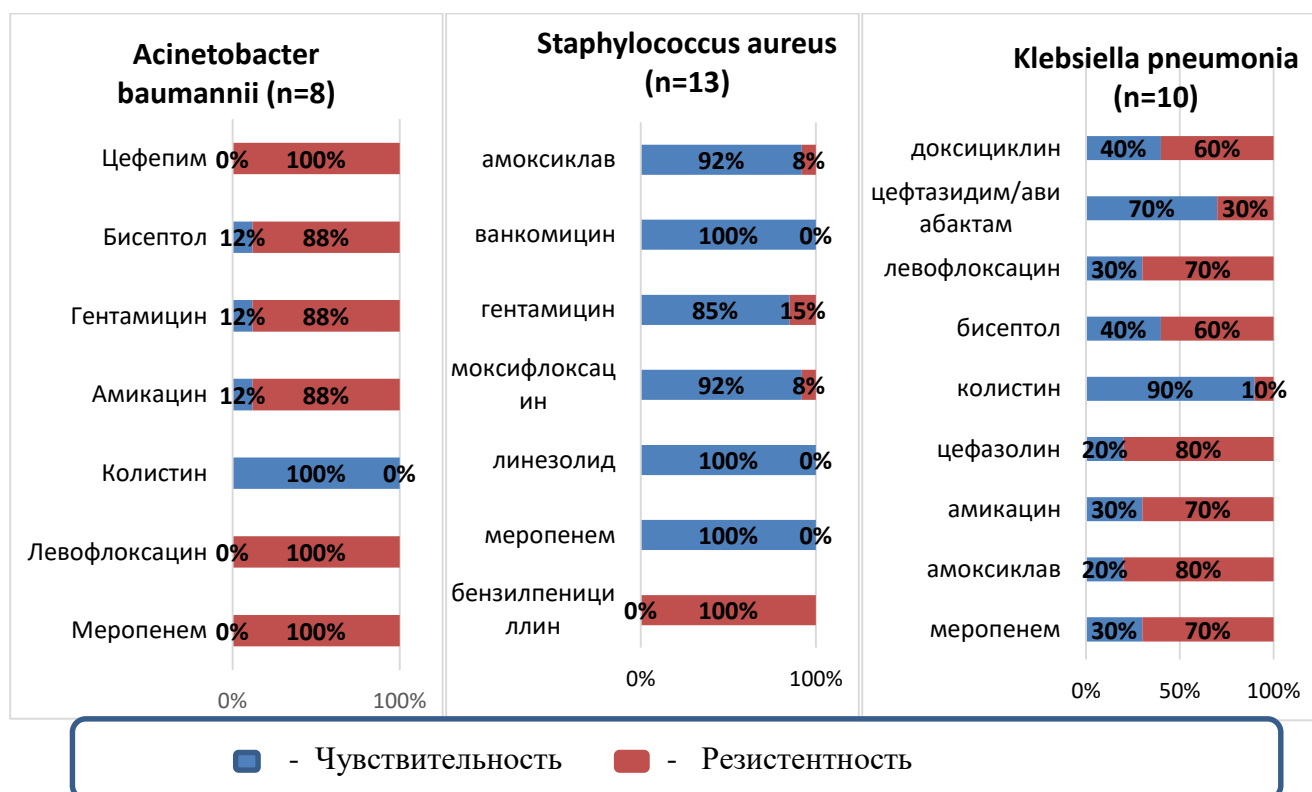


Рисунок 18. Чувствительность и резистентность основных возбудителей бактериальных осложнений у больных COVID-19

Для выявления факторов/предикторов вероятности формирования бактериальных осложнений (БО) у госпитализированных больных COVID-19 был проведен сравнительный анализ клиничко-лабораторных данных, для чего из общего числа исследуемых больных были сформированы две группы: 1-ую группу составляли больные КВИ с осложнениями бактериальной этиологии (n=39), во 2-ую группу включались пациенты с КВИ без данных осложнений (n=161).

При сравнительном анализе гендерной структуры статистических различий между группами не выявлено (Рисунок 19).

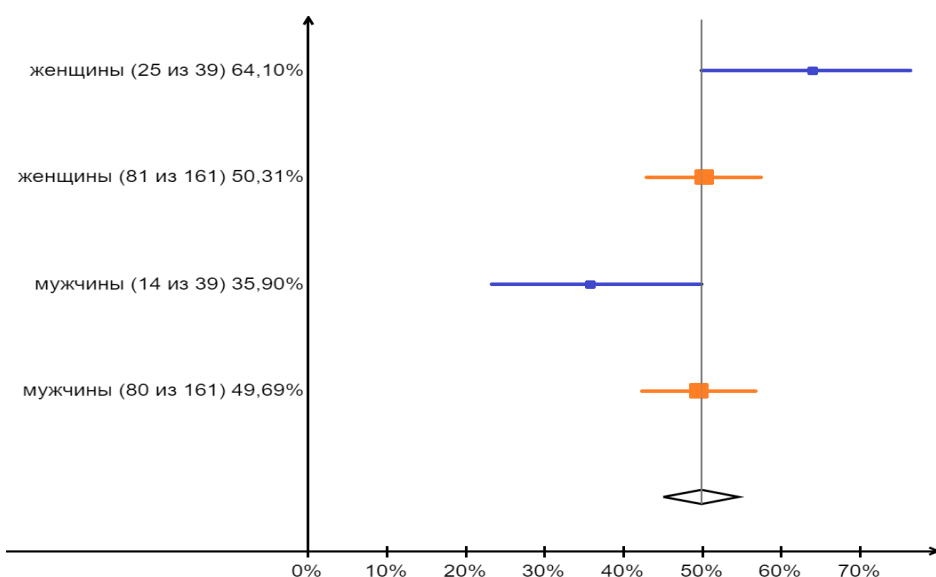


Рисунок 19. Гендерная структура пациентов с COVID-19 в группах сравнения

В возрастной структуре в обеих группах преобладали лица пожилого возраста, а доля лиц молодого возраста (18-44 года) была достоверно ( $p=0,006$ ) больше во 2-ой группе (Рисунок 20).

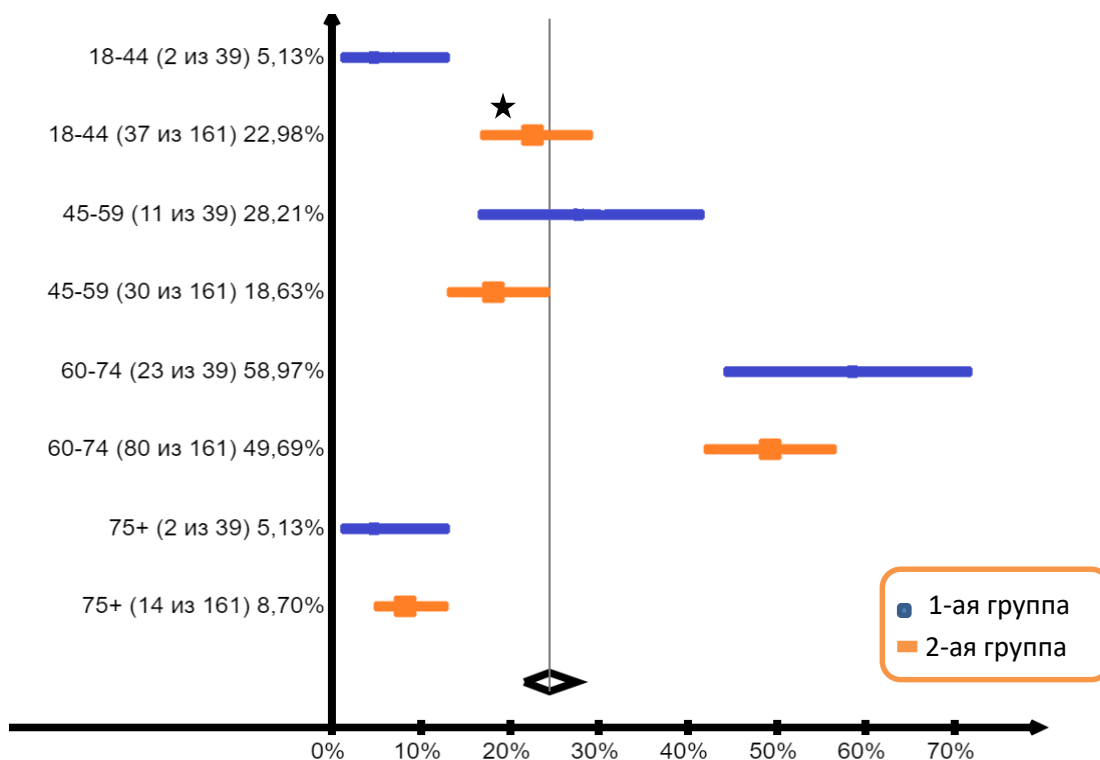


Рисунок 20. Возрастная структура пациентов с COVID-19 в сравниваемых группах. \*- различия показателей статистически значимы  $p=0,006$ .

Сравнительный анализ сопутствующей патологии показал, что в 1-ой группе статистически чаще выявлены сахарный диабет и ожирение 3 степени (Рисунок 21).

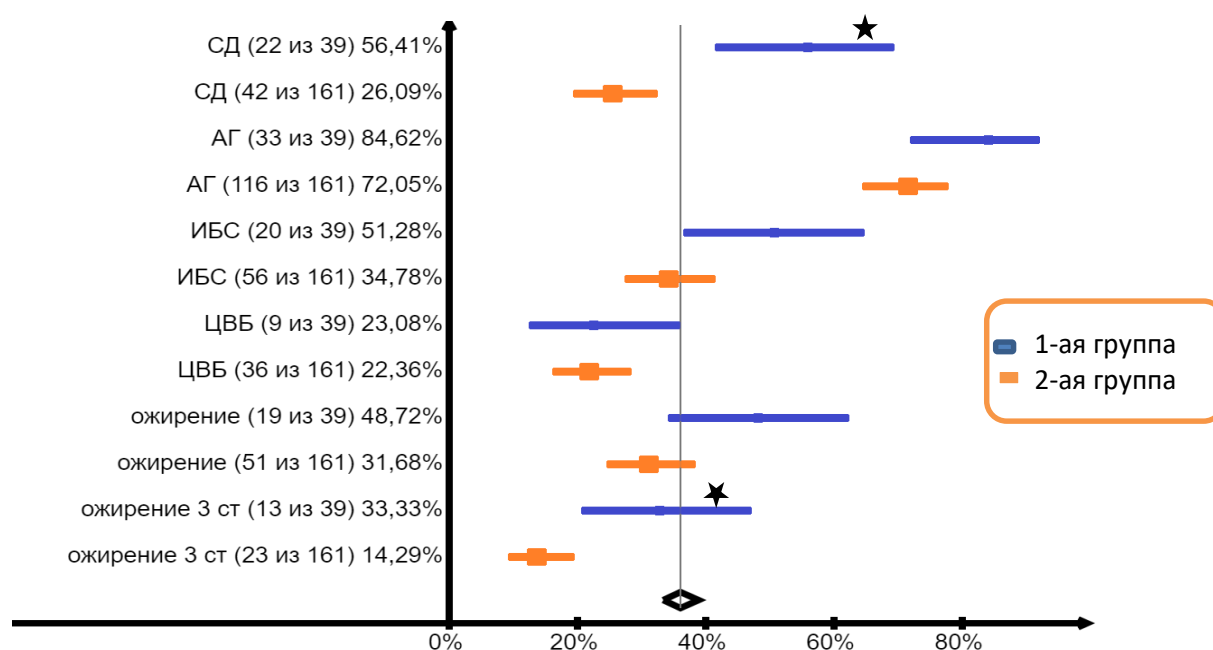


Рисунок 21. Структура коморбидной патологии у больных COVID-19 в сравниваемых группах.

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы.

Больные в 1-ой группе ( $p=0,01$ ) чаще имели полиморбидность (в 56%). Путем вычисления относительного риска (RR) установлено, что вероятность развития бактериальных осложнений выше при наличии у пациентов полиморбидности, СД и ожирения. Пожилой возраст и гендерный фактор не влияли на риск их развития (Таблица 11).

Таблица 11. Определение прогностических факторов развития бактериальных осложнений у госпитализированных больных с COVID-19

Фактор риска	Группы	Частота	RR (95%ДИ) Se Sp	p
Полиморбидность	1-ая группа	22 (56%)	RR: 1,941; ДИ: 1,102-3,419 Se: 0,564 Sp: 0,640	0,01*
	2-ая группа	58 (36%)		
Сахарный диабет	1-ая группа	22 (56,4%)	RR: 2,750; ДИ: 1,573-4,809 Se: 0,564 Sp: 0,739	<0,001*
	2-ая группа	42 (26%)		
Ожирение	1-ая группа	19 (48,7%)	RR: 1,764; ДИ: 1,011-3,078 Se: 0,487 Sp: 0,683	0,045*
	2-ая группа	51 (31,7%)		
Ожирение 3 степени	1-ая группа	13 (33,3%)	RR: 2,278; ДИ: 1,302-3,986 Se: 0,333 Sp: 0,857	0,007*
	2-ая группа	23 (14,3%)		
Предшествующее стационарное лечение	1-ая группа	6 (15,4%)	RR: 1,399; ДИ: 0,659-2,973 Se: 0,154 Sp: 0,894	0,558
	2-ая группа	17 (10,6%)		
Возраст > 65 лет	1-ая группа	21 (53,8%)	RR: 1,547; ДИ: 0,88-2,71 Se: 0,538 Sp: 0,596	0,08
	2-ая группа	65 (40,3%)		
Прием АМТ амбулаторно	1-ая группа	9 (23%)	RR: 0,811; ДИ: 0,412-1,595 Se 0,231 Sp 0,720	0,34
	2-ая группа	45 (28%)		

Примечание: \* достоверность различий статистически значима. Se -чувствительность, Sp – специфичность. RR – относительный риск.

Пациенты из 1-ой группы обращались реже за медицинской помощью и указывали на терапию на догоспитальном этапе в 48,7% случаев, а больные из 2-ой группы – в 62,7% случаев.

Пациенты 1-ой группы и 2-ой группы указывали на прием противовирусных препаратов (ПВТ) в 17,9% и в 18,0% случаев соответственно, на прием антимикробной терапии (АМТ) – в 12,8% и в 13,6% случаев, на прием ПВТ+АМТ – в 10,2% и в 14,2% случаев, только симптоматическую терапию указывали в 5,1% и 7,5% случаев, затруднялись назвать препараты пациенты в 2,6% и в 9,4% случаев. Сравнительный анализ применяемой терапии на амбулаторном этапе не выявил достоверных отличий в зависимости от наличия бактериальных осложнений.

Пациенты описывали острое начало заболевания COVID-19, характеризующееся фебрильной лихорадкой, слабостью, одышкой и сухим кашлем, при этом клинический симптомокомплекс не отличался в сравниваемых группах (Рисунок 22).

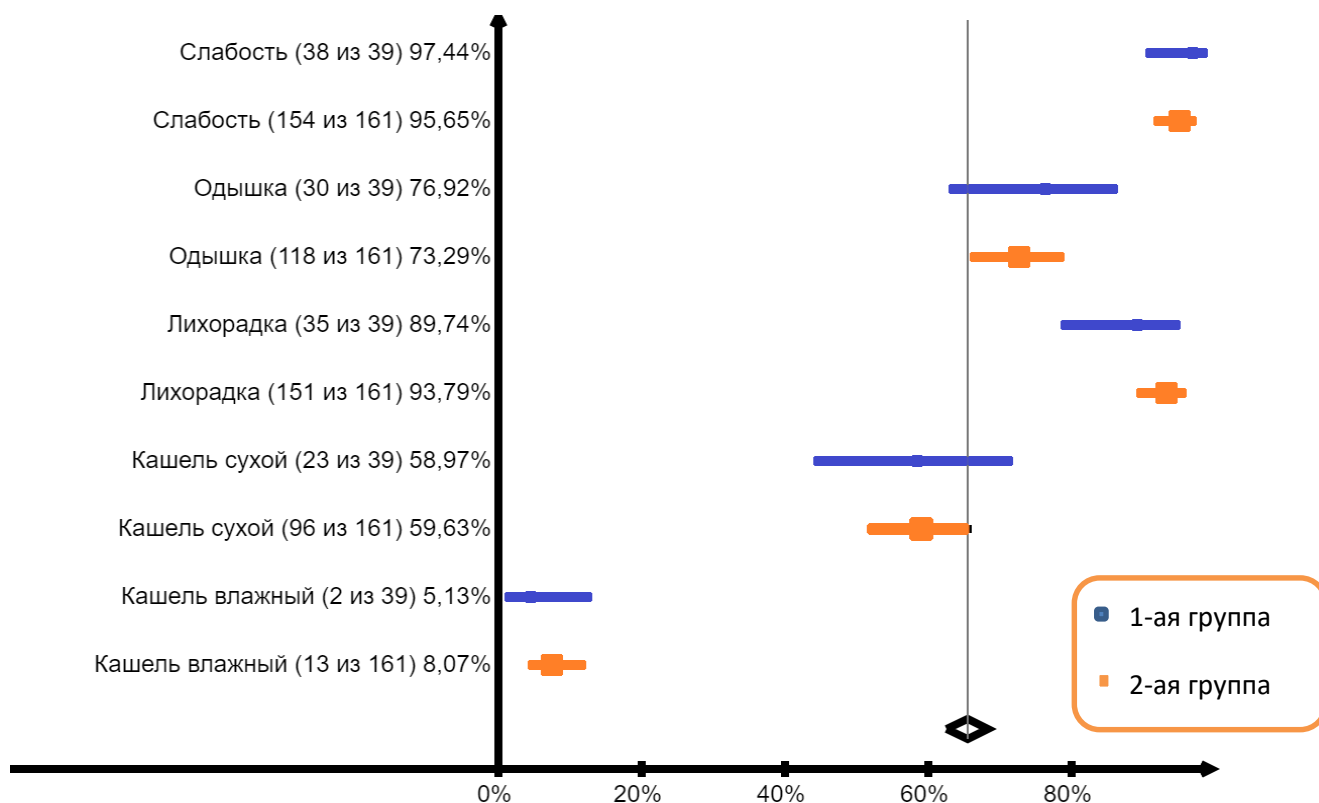


Рисунок 22. Клинические симптомы у госпитализированных пациентов с COVID-19 в группах сравнения

За время наблюдения среди пациентов 1-ой группы у 7 больных (17,9%) зафиксирована повторная «волна» лихорадки, у 18 пациентов (46,1%) удалось получить гнойное отделяемое из различных локусов. Однако в большинстве случаев отсутствовала характерная клиническая симптоматика, указывающая на развитие бактериальных осложнений у госпитализированных больных с КВИ.

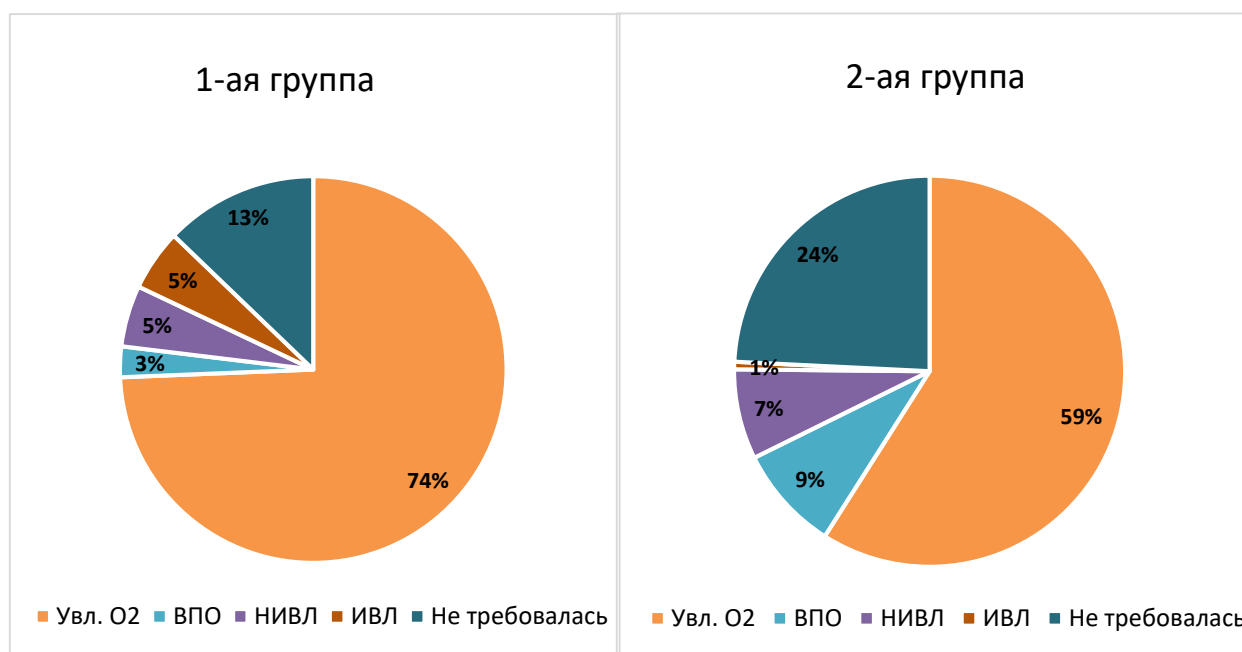
При сравнительном анализе физикальных показателей в 1-ой группе выявлены достоверно более выраженное тахипное и выше оценка по шкале NEWS2 (Таблица 12).

Таблица 12. Основные физикальные данные и сумма баллов по шкале NEWS2 у госпитализированных пациентов с COVID-19 в сравниваемых группах

Показатель	1-ая группа (n=39)	2-ая группа (n=161)	p
ЧСС	90,0 [80,0; 101,0]	90,0 [80,0; 99,0]	0,792
ЧДД	24,0 [21,5; 26,5]	22,0 [20,0; 25,0]	0,006*
SpO2	89,0 [82,5; 90,5]	90,0 [84,0; 94,0]	0,068
NEWS2	7,0 [5,0; 8,0]	5,0 [2,7; 7,0]	0,004*

Примечание: \*- различия показателей статистически значимы.

Потребность в различных видах респираторной поддержки при поступлении в стационар была у большинства пациентов в обеих группах (в 87,18% случаев и в 75,78% случаев, соответственно,  $p=0,08$ ). Виды респираторной поддержки в группах сравнения представлены ниже (Рисунок 23).



При анализе показателей гемограммы более выраженная лимфопения с нейтрофилезом выявлены в 1-ой группе пациентов, чем во 2-ой группе (10% (IQR 7,55 -14,0) против 13% (9,0-20,0), соответственно,  $p=0,004$  и 84% (IQR 78,0 - 88,0) против 79% (IQR 71,0 - 86,0, соответственно,  $p=0,02$ ). Результаты общего анализа крови в группах сравнения представлены в таблице 13.

Таблица 13. Показатели гемограммы у госпитализированных пациентов с COVID-19 в сравниваемых группах

Показатель	Норма	1-ая группа (n=39)	2-ая группа (n=161)	p
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	3,98-9,0	6,90 [5,31; 9,40]	7,10 [5,00; 9,40]	0,985
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,10-5,10	4,80 [4,30; 5,00]	4,70 [4,29; 5,17]	0,998
Гемоглобин, г/л	120-150	140,00 [132,00; 145,00]	142,00 [132,50; 155,50]	0,183
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	180-320	187,00 [155; 224]	213 [162; 279]	0,074
Нейтрофилы, %	48-78	84,00 [78,00; 88,00]	79,00 [71,00; 86,00]	0,020*
Нейтрофилы×10 <sup>9</sup> /л	1,56-6,13	5,52 [4,00; 7,92]	5,49 [3,67; 7,97]	0,634
Лимфоциты,%	19-37	10,00 [7,55; 14,00]	13,00 [9,00; 20,00]	0,004*
Лимфоциты×10 <sup>9</sup> /л	0,76-3,33	0,65 [0,46; 0,95]	0,86 [0,64; 1,27]	0,005*
Моноциты, %	3-11	5,0 [4,0; 7,0]	6,0 [4,0; 8,0]	0,149
Моноциты×10 <sup>9</sup> /л	0,12-0,99	0,38 [0,25; 0,51]	0,43 [0,26; 0,59]	0,212
Палочкоядерные гранулоциты(%)	1,0-6,0	4,00 [4,00; 6,00]	4,00 [3,00; 6,00]	0,722
Сегментоядерные гранулоциты(%)	47,0-72,0	80,00 [74,00; 82,75]	76,00 [71,00; 83,00]	0,191

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы

При помощи ROC-анализа определена диагностическая значимость лимфоцитов и нейтрофилов в роли предикторов формирования бактериальных осложнений, которые оказались чувствительными, но неспецифичными показателями (Рисунок 24).

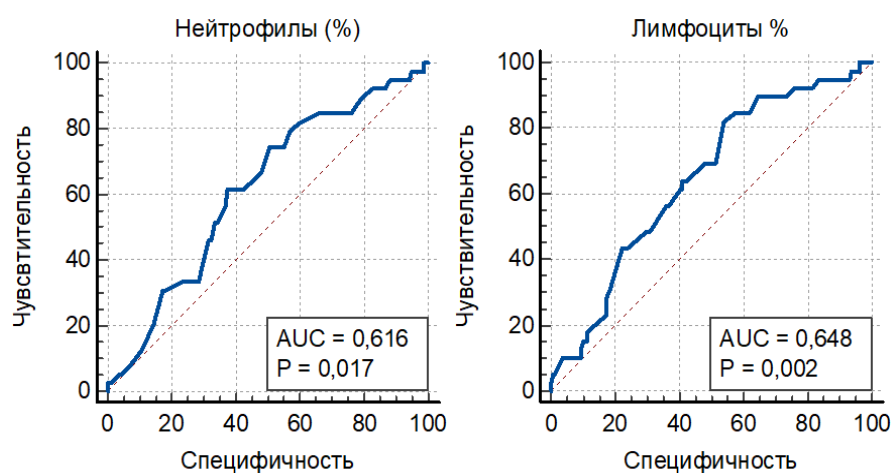


Рисунок 24. Результаты ROC-анализа показателей нейтрофилов и лимфоцитов как предикторов бактериальных осложнений

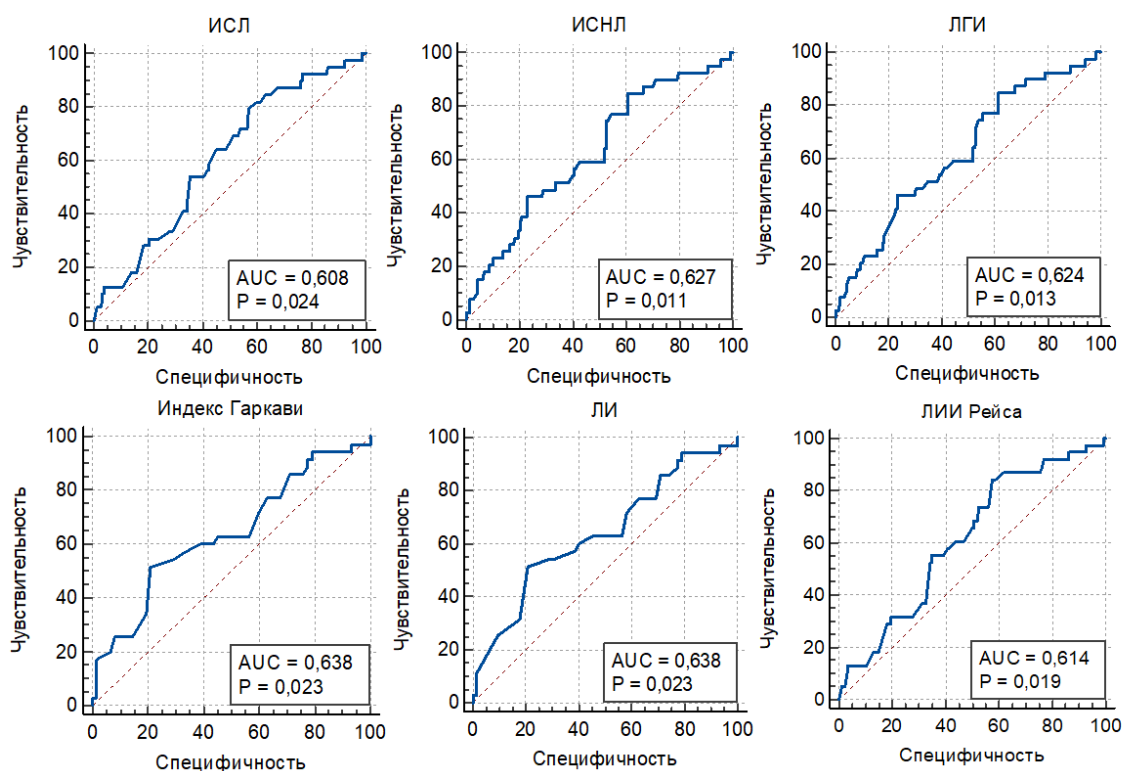
Сравнительный анализ ИГИ при поступлении выявил значимое повышение показателей индексов Рейса, ИСЛ, ИСНЛ у пациентов с БО, а показатели ЛИ, индекс Гаркави и ЛГИ с достоверным снижением (Таблица 14).

Таблица 14. Интегральные гематологические индексы у госпитализированных пациентов с COVID-19 в группах сравнения

Показатель	Референсные значения (у.е.)	1-ая группа (n=39)	2-ая группа (n=161)	p
Индекс Гаркави	0,3-0,5	0,10 [0,08; 0,20]	0,16 [0,11; 0,26]	0,026*
ЛИ	0,41 ± 0,03	0,12 [0,08; 0,19]	0,17 [0,10; 0,30]	0,015*
ИСЛ	1,96 ± 0,44	5,67 [3,55; 8,09]	4,00 [2,54; 6,69]	0,037*
ЛГИ	4,56 ± 0,37	1,16 [0,81; 1,86]	1,64 [1,02; 2,95]	0,014*
Индекс Рейса	1,6 ± 0,5	5,67 [3,35; 8,09]	3,98 [2,51; 6,69]	0,037*
ИСЛМ	5,34±0,59	1,93 [1,22; 3,33]	2,42 [1,64; 3,50]	0,072
ИСНМ	11,83 ± 1,31	15,40 [11,06; 21,62]	13,74 [8,44; 22,41]	0,361
ИСНЛ	2,47 ± 0,65	8,50 [5,37; 12,43]	5,89 [3,39; 9,77]	0,013*
ТЛИ	106 -150	261 [200; 446]	241 [164; 345]	0,126
ЯИС	0,06	0,06 [0,05; 0,08]	0,06 [0,05; 0,07]	0,921
ИИР	3,8-6,5	2,00 [1,33; 3,60]	2,64 [1,67; 3,55]	0,091

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы

При построении ROC-кривой с вычислением площади под кривой (AUC) был проанализирован диагностический потенциал ИГИ в качестве предикторов формирования бактериальных осложнений при COVID-19, площадь под кривой (AUC) у всех показателей оказалась меньше 0,7 (Рисунок 25). ЛИИ Рейса обладает хорошей чувствительностью, но низкой специфичностью, а ИСНЛ, ЛГИ, ЛИ специфичны, но низкочувствительны.





Показатель	Чувствительность	Специфичность	Пороговое значение
ИСЛ	64,1	51,3	4
ИСНЛ	38,5	77,2	10,6
ЛГИ	46,2	74,1	1
ЛИИ Рейса	84,2	42,5	3,3
Индекс Гаркави	60	61	0,13
ЛИ	51,4	79	0,09

Рисунок 25. Результаты ROC-анализа показателей интегральных гематологических индексов как предикторов бактериальных осложнений

Сравнительный анализ ПСВ при поступлении выявил достоверное повышение CLR и МП у пациентов с осложнениями бактериальной этиологии (Таблица 15).

Таблица 15. Показатели системного воспаления у больных коронавирусной инфекцией в группах сравнения

Показатель	1-ая группа (n=39)	2-ая группа (n=161)	p
SIRI	2,72 [1,47; 5,35]	2,07 [1,15; 4,24]	0,133
SI	1490,75 [811,25; 2729,65]	1251,13 [663,72; 2093,45]	0,189
AISI	564,67 [234,37; 1135,11]	486,43 [220,86; 980,98]	0,568
CLR	181,55 [64,07; 354,63]	101,83 [39,01; 203,25]	0,007*
MP	1258,18 [283,69; 2957,67]	589,34 [138,73; 1192,11]	0,009*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,01$ )

Обращает на себя внимание тот факт, что показатели МП и CLR были рассчитаны на основании результатов исследования уровня СРБ и данных гемограммы, при этом уровень СРБ в качестве самостоятельного биомаркера не отличался между группами пациентов (Рисунок 26).

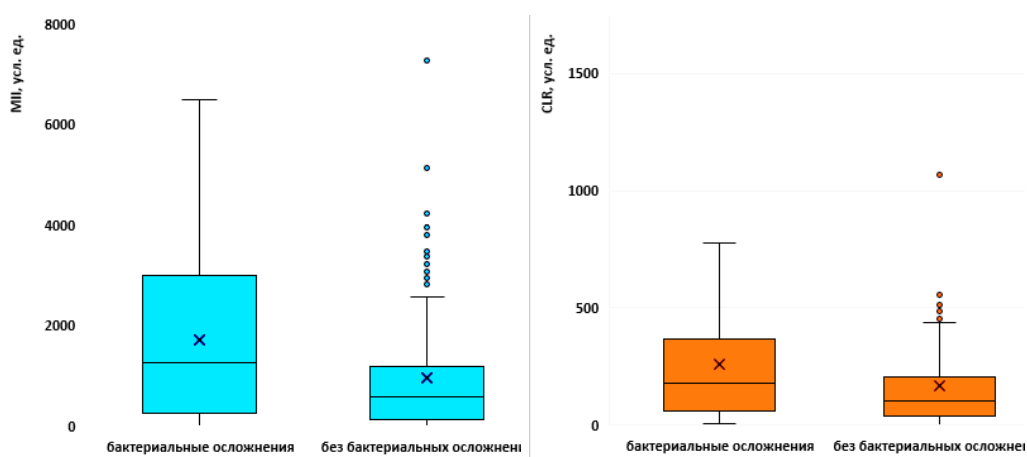


Рисунок 26. Показатели МП и CLR у пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия бактериальных осложнений

При анализе диагностических возможностей воспалительных биомаркеров методом построения ROC-кривых определена высокая специфичность (80%) при низкой

чувствительности (46%) маркеров МП>1403 и CLR>252 в качестве предикторов развития БО при COVID-19, а показатель СРБ не имеет прогностической значимости (Рисунок 27).

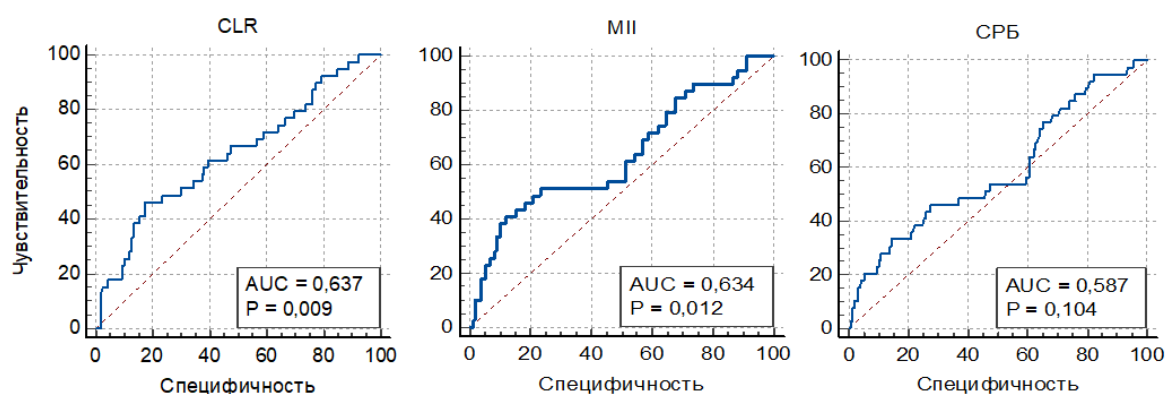


Рисунок 27. Результаты ROC-анализа показателей системного воспаления как предикторов бактериальных осложнений

Методом расчета относительного риска определены предикторы развития бактериальных осложнений: повышение показателей МП >1400, CLR > 250, лимфопения (менее 10%), ИСНЛ > 11, ИСЛ > 4, ЛГИ <1, ЛИ < 0,2 (Таблица 16).

Таблица 16. Анализ предикторов развития бактериальных осложнений у госпитализированных больных с COVID-19

Предиктор	Группы	Частота	RR (95%ДИ) Se; Sp	p
МП > 1400	1-ая группа	18 (46%)	RR: 2,571; ДИ: 1,495-4,422 Se: 0,46 Sp: 0,80	<0,001*
	2-ая группа	32 (20%)		
Лимфопения < 10%	1-ая группа	22 (56,4%)	RR: 1,941; ДИ: 1,102-3,419 Se: 0,564 Sp: 0,640	0,016*
	2-ая группа	58 (36,02%)		
ИСНЛ > 11	1-ая группа	15 (38,46%)	RR: 1,979; ДИ: 1,133-3,456 Se: 0,385 Sp: 0,795	0,018*
	2-ая группа	33 (20,5%)		
CLR > 250	1-ая группа	18 (46,15%)	RR: 2,870; ДИ: 1,678-4,907 Se: 0,462 Sp: 0,826	<0,001*
	2-ая группа	28 (17,39%)		
ИСЛ > 4	1-ая группа	27 (69,23%)	RR: 1,917; ДИ: 1,030-3,565 Se: 0,692 Sp: 0,497	0,024*
	2-ая группа	81 (50,31%)		
ЛГИ < 1	1-ая группа	18 (46,15%)	RR: 2,204; ДИ: 1,237-3,815 Se: 0,462 Sp: 0,764	0,005*
	2-ая группа	38 (23,60%)		
ЛИ < 0,2	1-ая группа	30 (76,92%)	RR: 2,000; ДИ: 1,005-3,978 Se: 0,769 Sp: 0,410	0,027*
	2-ая группа	95 (59,01%)		

Примечание: \* достоверность различий статистически значима; Se -чувствительность, Sp – специфичность. RR – относительный риск.

При анализе результатов биохимического исследования крови и маркеров воспаления отмечается высокая активность лактатдегидрогеназы, повышение СРБ и ферритина у всех пациентов, достоверных отличий в группах сравнения не выявлено (Таблица 17).

Среди пациентов первой группы достоверно чаще выявляли гипергликемию и повышение мочевины и креатинина, вероятно на фоне декомпенсации сопутствующих заболеваний.

Таблица 17. Показатели биохимического анализа крови и маркеров воспаления у госпитализированных пациентов с COVID-19 в группах сравнения

Показатель	Норма	1-ая группа (n=39)	2-ая группа (n=161)	p
ЛДГ, Ед/л	0,0 – 248	572,00 [389,00; 847,00]	471,50 [330,25; 678,00]	0,105
СРБ, мг/л	0,0 – 5,0	105,00 [62,50; 216,50]	93,00 [37,50; 151,65]	0,092
Ферритин, мкг/л	10 – 250	628,50 [420,75; 1462,00]	651,00 [402,50; 1007,00]	0,768
Глюкоза, Ммоль/л	4,1 – 5,9	8,00 [7,00; 18,00]	7,00 [6,00; 8,23]	0,028*
Мочевина, Мкмоль/л	2,0 – 7,2	9,50 [6,00; 12,00]	6,00 [4,80; 8,20]	0,004*
Креатинин, Мкмоль/л	49 – 104	102,00 [86,25; 140,75]	89,00 [76,00; 112,00]	0,026*
Альбумин, г/л	35-52	34,00 [27,50; 37,00]	34,00 [31,25; 38,00]	0,316
ПКТ, нг/мл	0,0 – 0,05	0,30 [0,10; 0,50]	0,19 [0,07; 0,49]	0,209
ИЛ6, пг/мл	0,0-7,0	91,00 [70,00; 122,00]	79,00 [33,90; 211,50]	0,955

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы

При сравнительном анализе объемов легочного поражения согласно результатам КТ ОГК установлено, что поражение легких от КТ -1 до КТ- 4 уже в момент госпитализации у пациентов в 1-ой группе было в 97,4% случаев, а во 2-ой группе – в 93,8% случаев. Обширное легочное поражение (КТ-4) достоверно чаще ( $p=0,03$ ) выявлено среди пациентов с бактериальными осложнениями (Рисунок 28).

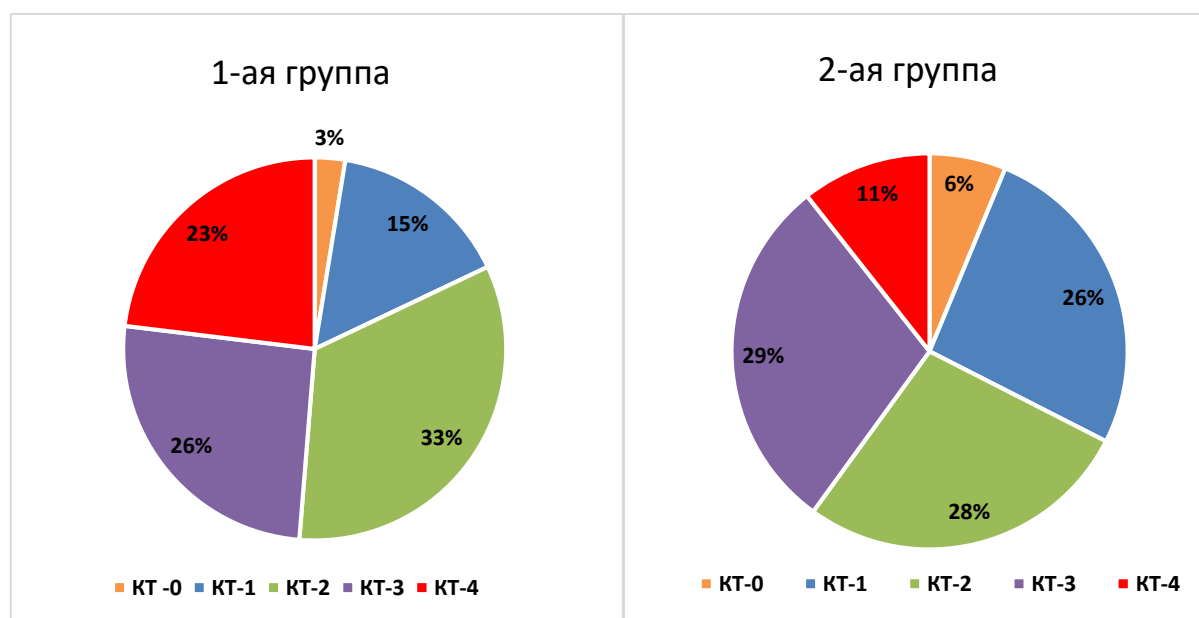


Рисунок 28. Объем поражения легочной ткани по результатам КТ ОГК у госпитализированных пациентов с COVID-19 в сравниваемых группах

За время нахождения в стационаре прогрессирование дыхательной недостаточности вплоть до потребности в ИВЛ достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще отмечалось среди пациентов в 1-ой группе, чем во 2-ой группе (в 61,5% и в 23,% случаев, соответственно).

У пациентов в 1-ой группе потребность в проведении ИВЛ была более продолжительной (6,5 суток (IQR 2,75 – 8) против 1 суток (IQR 1 - 3), соответственно,  $p < 0,001$ ). Расчет относительного риска показал, что применение ИВЛ при COVID-19 повышает риск развития бактериальных осложнений в 3,6 раз (RR:3,646; 95% ДИ: 2,061– 6,451). Необходимость и виды респираторной поддержки в динамике представлены на рисунке 29.

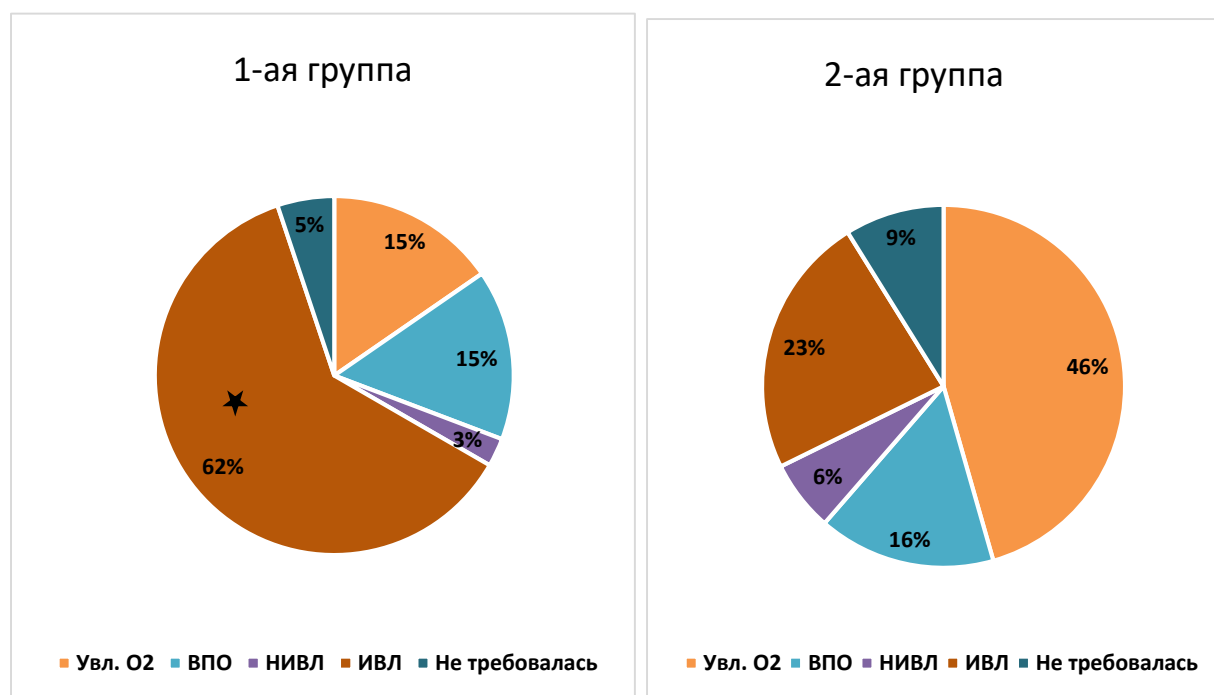


Рисунок 29. Респираторная поддержка у больных COVID-19 в динамике. Примечание: \*- различия показателей статистически значимы ( $p < 0,001$ )

Сравнительный анализ осложнений выявил, что ОРДС ( $p = 0,018$ ) и острое поражение почек (ОПП) ( $p < 0,001$ ) достоверно чаще развивались у пациентов с бактериальными осложнениями (Рисунок 30).

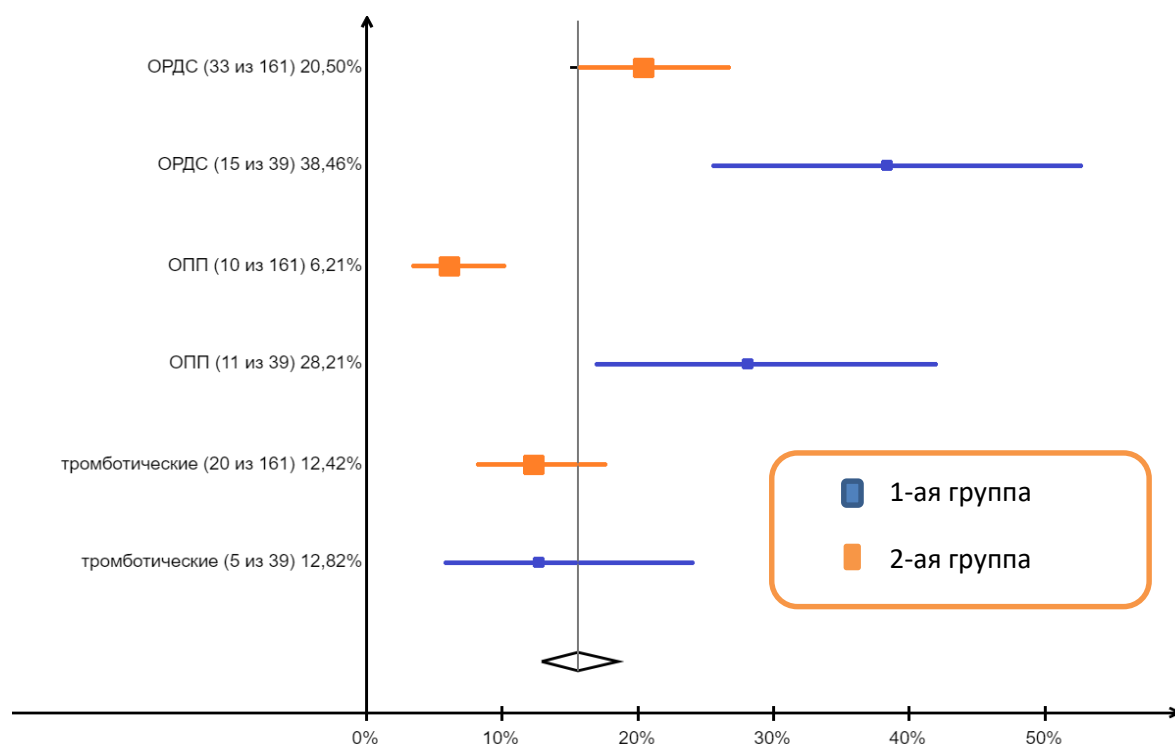


Рисунок 30. Основные осложнения у госпитализированных больных COVID-19 в сравниваемых группах

Длительность стационарного лечения пациентов 1-ой группы составила 13 дней (IQR 6,25 - 19,5), а больные 2-ой группы находились в стационаре 8 дней (IQR 5 – 13).

Большинство пациентов (в 87,2% случаев), у которых были БО, находились в условиях ОРИТ продолжительностью от 2 до 20 суток. Относительный риск смерти у пациентов с развитием бактериальных осложнений выше в 2,5 раза (RR: 2,595; 95% ДИ: 1,735– 3,881).

**Таким образом,** частота развития бактериальных осложнений у впервые госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 19,5%, которые в 61% случаев формировались на 3-5 сутки нахождения в стационаре, что соответствовало 10-15 дню болезни. Среди нозологических форм преобладали пневмония (в 84,6%), инфекция мочевыводящих путей (в 17,9 %), инфекции ЛОР-органов (в 15,3%) и инфекция кровотока (в 10,2%). Сепсис был диагностирован в 7,5% случаев.

Основными детектированными микроорганизмами были *S. aureus* (40,6%), *K. pneumoniae* (31,2%), *A. baumannii* (25%) и *Escherichia coli* (18,75%). Из других возбудителей (21,8%) определялись *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecilis*, *Streptococcus mitis*, *Proteus mirabilis*, и *Streptococcus pneumoniae*. При этом в ранние сроки (до 5 суток) был выявлен *S. aureus*, а позднее 5 суток - *K. pneumoniae* и далее 7 суток - *A. baumannii* у пациентов на ИВЛ.

Штаммы *S. aureus* были чувствительны к основным группам антибиотиков, *K. Pneumoniae* в 70% случаев были резистентны к трем группам АМТ, а *A. Baumannii* чувствительны лишь к колистину.

В нашем исследовании бактериальные осложнения достоверно чаще развивались у пациентов, госпитализированных в тяжелом состоянии (в 25% случаев), чем в среднетяжелом состоянии (в 12,5% случаев).

При сравнительном анализе не было получено гендерных и возрастных различий. Среди пациентов с БО значимо ( $p=0,01$ ) чаще выявлена полиморбидность, СД ( $p<0,001$ ) и ожирение 3 степени ( $p=0,007$ ). Установлено, что при наличии СД и ожирения у пациентов с COVID-19 повышается риск развития бактериальных осложнений более, чем в 2 раза, а при применении ИВЛ - в 3,6 раза.

Сравнительный анализ показателей гемограммы при поступлении выявил лимфопению и нейтрофилез достоверно чаще у пациентов с БО, а также более значимое повышение показателей индексов Рейса, ИСЛ и ИСНЛ, CLR, МП и достоверное снижение индексов Гаркави, ЛИ и ЛГИ по сравнению с показателями пациентов без БО.

При расчете относительного риска определены предикторы развития бактериальных осложнений: повышение показателей МП  $>1400$ , CLR  $> 250$ , лимфопения (менее 10%), ИСНЛ  $> 11$ , ИСЛ  $> 4$ , ЛГИ  $<1$ .

При формировании осложнений бактериальной этиологии увеличивалась длительность стационарного лечения (13 дней (IQR 6,25 - 19,5) и риск летального исхода был выше в 2,5 раза.

#### **4.1.2 Динамика лабораторных показателей у пациентов с развитием бактериальных осложнений**

Диагностика бактериальных осложнений у госпитализированных больных COVID-19 проводилась комплексно согласно критериям, указанным в ВМР [4].

Анализ динамики лабораторных показателей у пациентов в первой группе на 3-5 сутки выявил нарастание количества нейтрофилов и снижение лимфоцитов, при этом лейкоцитоз ( $>9 \times 10^9/\text{л}$ ) отмечался только в 43,5% случаев (Рисунок 31).

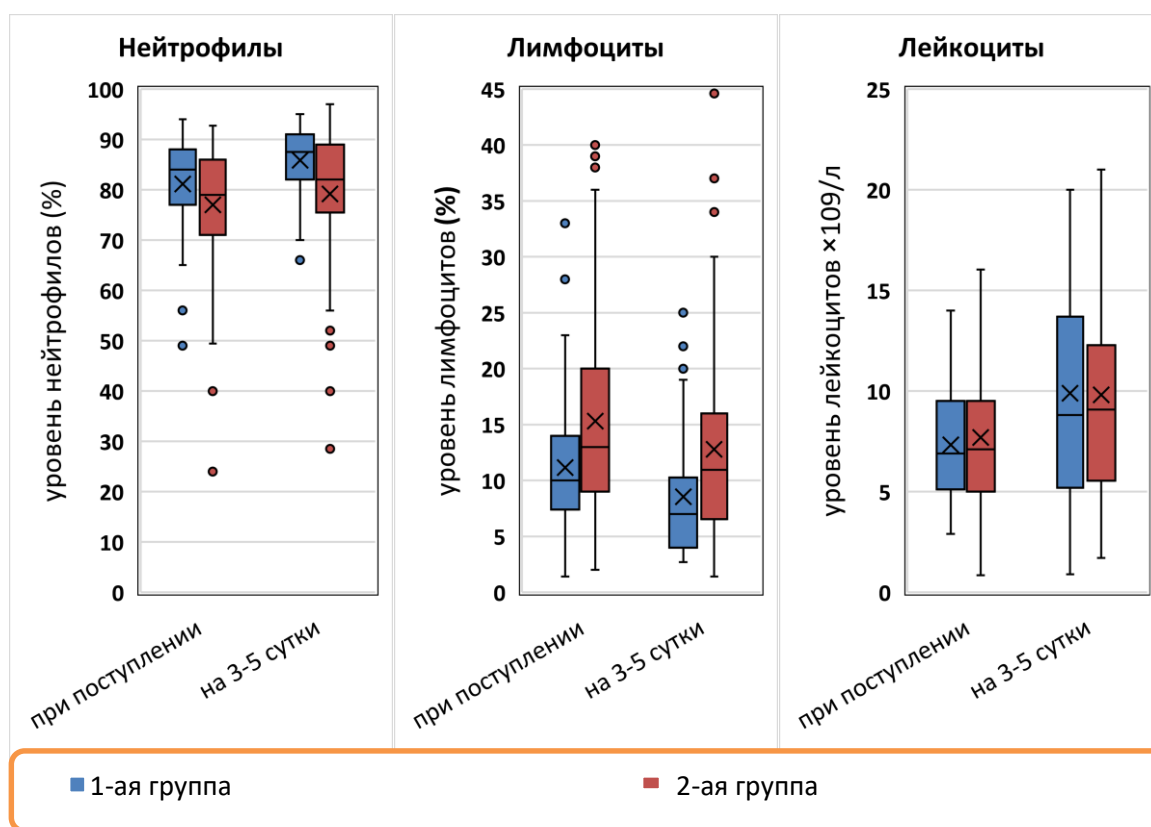


Рисунок 31. Гематологические показатели в динамике у больных COVID-19 в группах сравнения

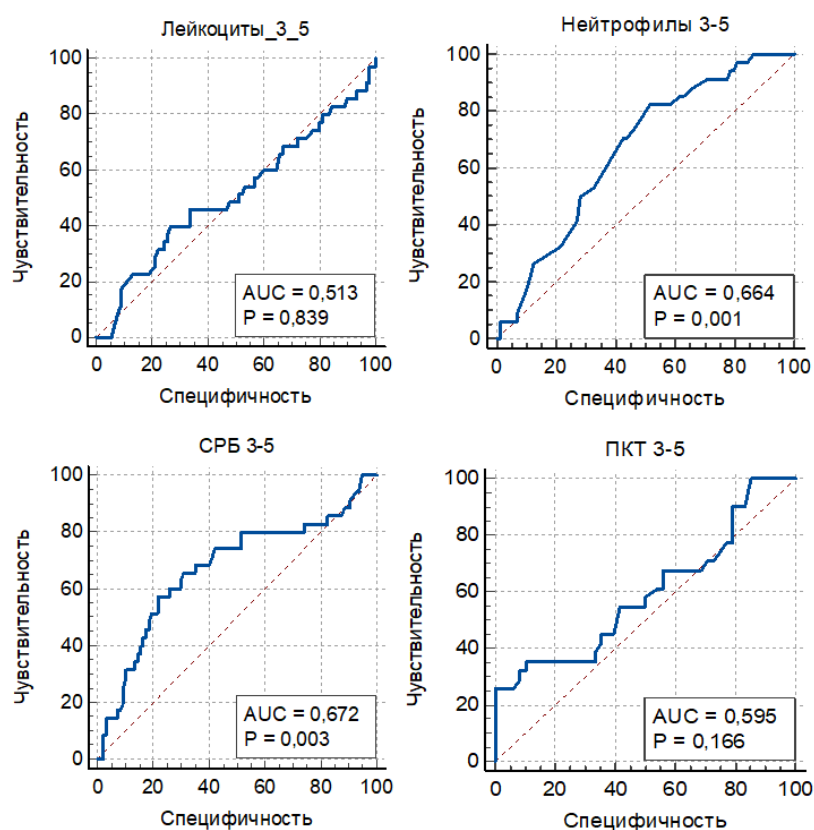
Сравнительный анализ значимых лабораторных показателей гемограммы и стандартных маркеров воспаления в динамике на 3-5 сутки представлен в таблице ниже (Таблица 18).

Таблица 18. Значимые лабораторные показатели в динамике на 3-5-е сутки у пациентов с коронавирусной инфекцией в сравниваемых группах

Показатель	Норма	1-ая группа (n=39)	2-ая группа (n=161)	p
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	3,98-9,0	8,80 [5,30; 13,43]	8,70 [5,65; 11,95]	0,773
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	180-320	220 [161; 250]	261 [194; 357]	0,003*
Нейтрофилы, %	48,0-78,0	87,50 [82,50; 90,75]	82,00 [75,00; 88,00]	0,002*
Нейтрофилы×10 <sup>9</sup> /л	1,56-6,13	7,75 [4,86; 12,09]	7,25 [3,81; 10,91]	0,314
Лимфоциты,%	19,0-37,0	7,00 [4,00; 9,75]	10,95 [6,62; 15,75]	0,004*
Лимфоциты×10 <sup>9</sup> /л	0,76-3,33	0,60 [0,48; 0,95]	0,97 [0,63; 1,42]	0,004*
Моноциты, %	3,0-11,0	3,00 [2,00; 4,00]	5,00 [3,00; 7,10]	0,002*
Моноциты×10 <sup>9</sup> /л	0,12-0,99	0,27 [0,16; 0,39]	0,36 [0,24; 0,57]	0,015*
СРБ, мг/л	0,0 – 5,0	50,00 [23,50; 108,50]	21,00 [9,10; 53,50]	0,002*
ПКТ, нг/мл	0,0– 0,05	0,20 [0,06; 2,95]	0,16 [0,07; 0,49]	0,155
Ферритин, мкг/л	10 – 250	709 [485; 2081]	568 [307; 1377]	0,317

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы

При помощи построения ROC-кривой была проанализирована диагностическая возможность стандартных маркеров воспаления для ранней диагностики БО (Рисунок 32). Нейтрофилы при уровне >81% обладают хорошей чувствительностью, но низкой специфичностью. Показатель СРБ >45 мг/л на фоне применяемой терапии (ГИБП и ГКС) обладает низкой чувствительностью и специфичностью. Лейкоциты и прокальцитонин оказались неинформативны для ранней диагностики бактериальных осложнений при коронавирусной инфекции.



Показатель	Чувствительность	Специфичность	Пороговое значение
Лейкоциты	77	31	11,5
Нейтрофилы	82	48	81
Лимфоциты	73	55	9
СРБ	60	74	45
Прокальцитонин	25	100	2,1

Рисунок 32. Результаты ROC-анализа стандартных маркеров воспаления для ранней диагностики бактериальных осложнений у пациентов с COVID-19

У пациентов с COVID-19 в динамике на фоне развития бактериальных осложнений выявлено увеличение показателей ЛИИ Рейса, ИСНМ, ИСНЛ, ИСЛ, ЯИС при снижении индексов Гаркави, ЛИ, ЛГИ (Таблица 19).



Таблица 19. Интегральные гематологические индексы у госпитализированных пациентов с COVID-19 с бактериальными осложнениями в динамике

Показатель	Норма (у.е.)	При поступлении	В динамике	p
Индекс Гаркави	0,3-0,5	0,10 [0,08; 0,20]	0,08 [0,06;0,12]	0,07
ЛИ	0,41 ± 0,03	0,12 [0,08; 0,19]	0,07[0,05; 0,11]	0,05
ИСЛ	1,96 ± 0,44	5,67 [3,55; 8,09]	9,0 [6,14; 11,5]	<b>0,01*</b>
ЛГИ	4,56 ± 0,37	1,16 [0,81; 1,86]	0,68 [0,54; 1,09]	0,05
Индекс Рейса	1,6 ± 0,5	5,67 [3,35; 8,09]	8,9 [6,14; 11,5]	<b>0,01*</b>
ИСЛМ	5,34±0,59	1,93 [1,22; 3,33]	2,0 [1,02; 3,0]	0,58
ИСНМ	11,83 ± 1,31	15,40 [11,06; 21,62]	21,7 [17,7; 42,2]	<b>0,001*</b>
ИСНЛ	2,47 ± 0,65	8,50 [5,37; 12,43]	14,3 [9,3; 18,4]	0,06
ТЛИ	106 -150	261,4 [200,46; 446,52]	261,6[176; 408]	0,36
ЯИС	0,06	0,06 [0,05; 0,08]	0,07 [0,06; 0,11]	<b>0,007*</b>

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы

Показатели системного воспаления у госпитализированных больных COVID-19 с развитием БО имели разнонаправленную динамику: статистически незначимое повышение медианы SIRI, SII, AISI и снижение CLR и MII на фоне применяемой терапии (Таблица 20).

Таблица 20. Показатели системного воспаления у госпитализированных пациентов с COVID-19 с бактериальными осложнениями в динамике

Показатель	При поступлении	В динамике	p
SIRI	2,72 [1,47; 5,35]	4,4 [2,26;7,02]	0,307
SII	1490,75 [811,25; 2729,65]	3022 [1637,5;3280]	0,122
AISI	564,67 [234,37; 1135,11]	940 [529,2 ;1580,6]	0,395
CLR	181,55 [64,07; 354,63]	72,3 [22,32;178,57]	<b>0,019*</b>
МИИ	1258,18 [283,69; 2957,67]	657,6 [181,22;1895;93]	0,277

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы

Сравнительный анализ наиболее значимых ИГИ в динамике выявил увеличение показателей ИСНМ и ИСНЛ у всех пациентов с COVID-19, однако более выражено у больных с развитием бактериальных осложнений.

Показатели МИИ и CLR в динамике снижались относительно исходных значений, однако у пациентов в 1-ой группе сохранялось их повышение в сравнении с больными 2-ой группы (Рисунок 33).

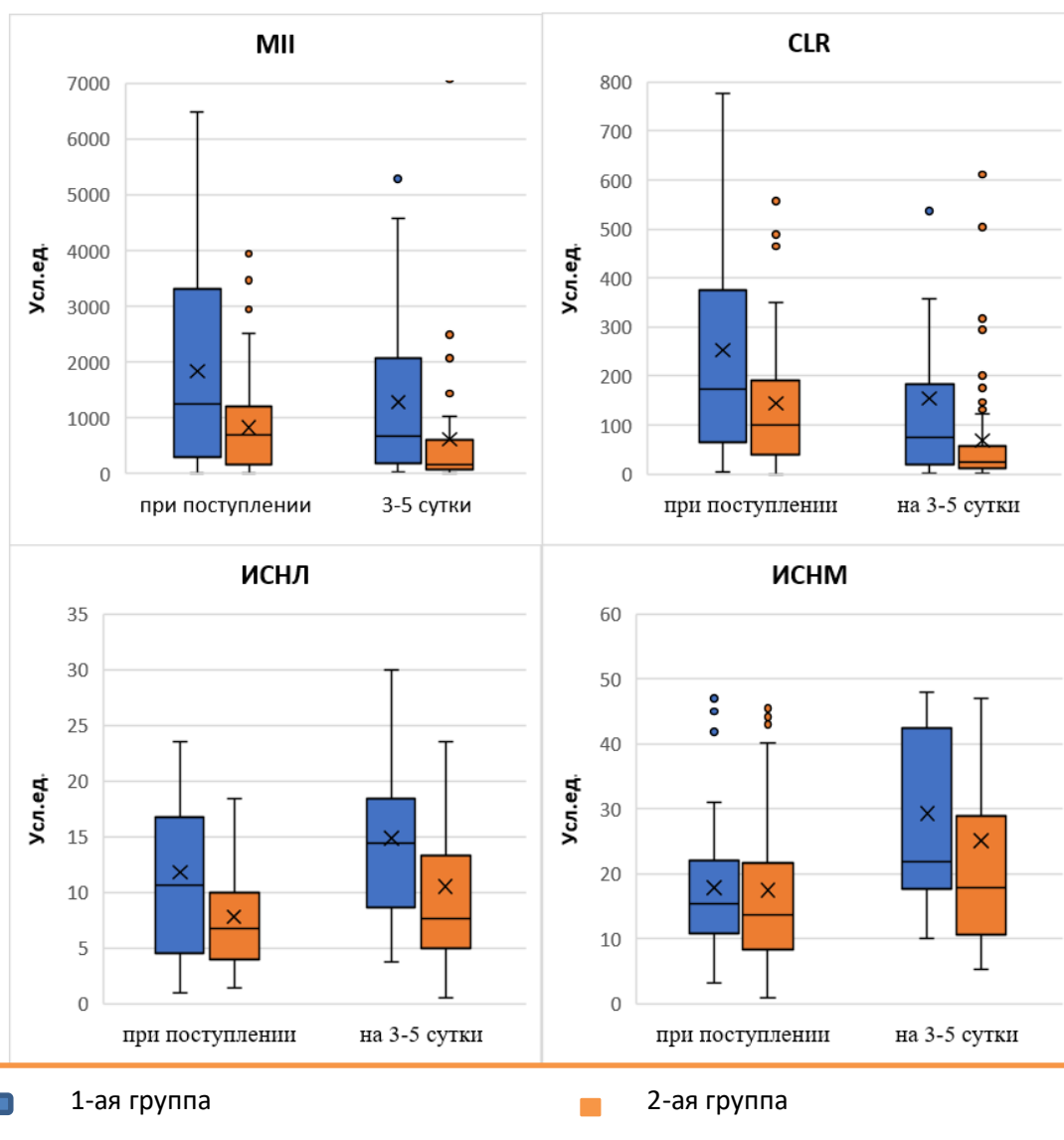


Рисунок 33. Динамика значимых интегральных гематологических показателей у пациентов с COVID-19 в группах сравнения

При помощи ROC-анализа проанализирована значимость некоторых интегральных показателей как маркеров для диагностики бактериальных осложнений. Показатели ИСНЛ  $>12,5$ , ИСНМ  $>24$ , CLR  $>70$  и МП  $> 458$  обладают умеренной специфичностью и низкой чувствительностью (Рисунок 34).

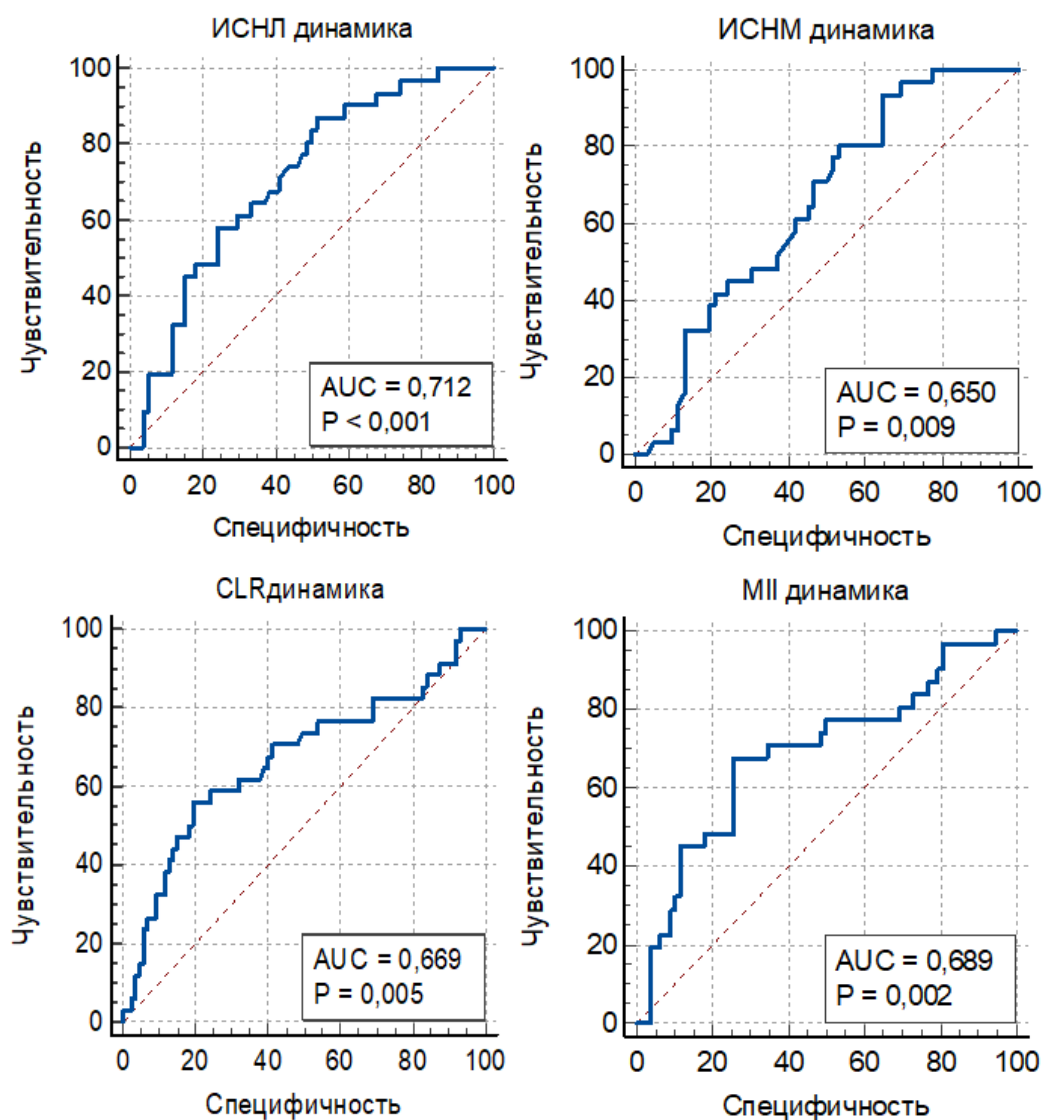


Рисунок 34. Результаты ROC-анализа некоторых интегральных показателей как маркеров бактериальных осложнений

**Таким образом,** анализ гематологических показателей в динамике у госпитализированных пациентов с БО определил нарастание количества нейтрофилов и снижение лимфоцитов на 3-5 сутки стационарного лечения, при этом в 43,5% случаев выявлен лейкоцитоз.

У больных коронавирусной инфекцией в динамике на фоне развития бактериальных осложнений отмечалось повышение интегральных гематологических индексов ЯИС, ИСНЛ, ИСЛ, ИСНМ, ЛИИ Рейса при снижении ЛГИ, ЛИ, индекса Гаркави.

Показатели системного воспаления у госпитализированных больных COVID-19 с развитием осложнений бактериальной этиологии имели разнонаправленную динамику: статистически незначимое повышение медианных показателей SIRI, SII, AISI и снижение MII и

CLR на фоне применяемой терапии, однако эти показатели оставались значимо выше, чем у пациентов без осложнений.

При помощи ROC-анализа определено, что ИСНМ >24, ИСНЛ >12,5, CLR >70 и МП > 458 обладают умеренной специфичностью и низкой чувствительностью как маркеры для диагностики бактериальных осложнений.

#### 4.2 Алгоритм прогноза развития бактериальных осложнений и тактики ведения госпитализированных пациентов с COVID-19

Нами был разработан алгоритм прогноза развития бактериальных осложнений и тактики ведения госпитализированных пациентов с COVID-19 с учетом степени тяжести заболевания на основании результатов, полученных в ходе собственного наблюдательно-аналитического исследования (Рисунок 35).

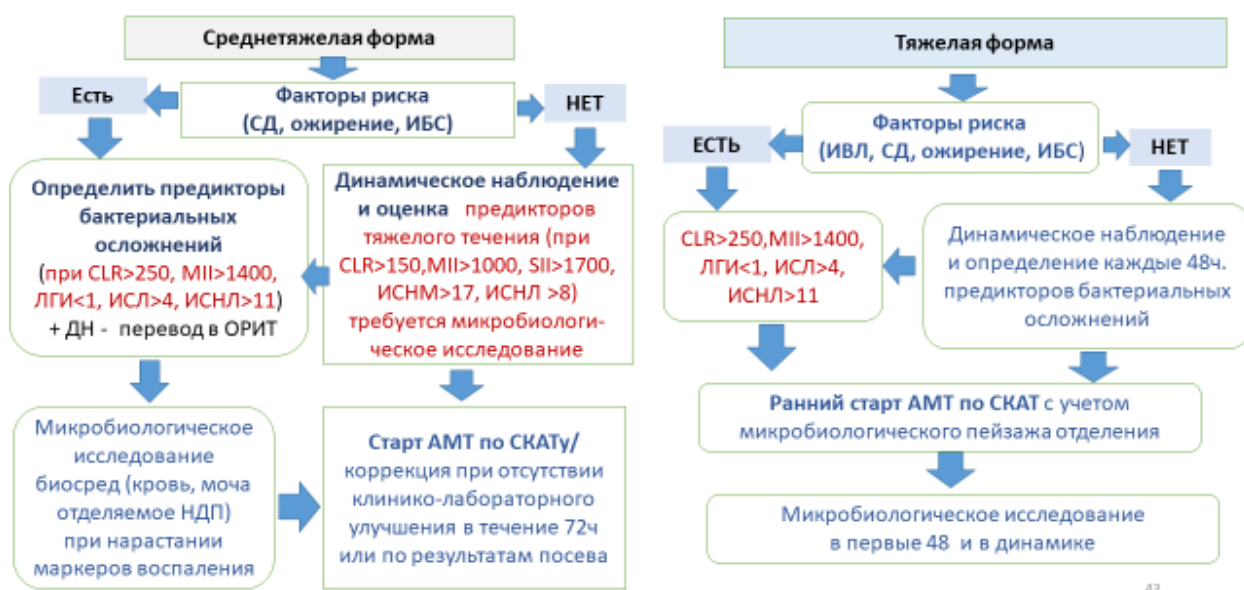


Рисунок 35. Алгоритм прогноза развития бактериальных осложнений и тактики ведения госпитализированных пациентов с COVID-19

Согласно предложенному алгоритму при среднетяжой форме коронавирусной инфекции и наличии факторов риска развития БО обязательна оценка значимых маркеров системного воспаления, и при превышении указанных значений гматологических коэффициентов требуется обязательное микробиологическое исследование с решение вопроса о стартовой АМТ.

При отсутствии факторов риска, но при значимых показателях предикторов требуется обязательное назначение АМТ по СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) с коррекцией по необходимости через 72 ч.

При тяжелых формах COVID-19 у пациентов с факторами высокого риска в сочетании с превышением пороговых значений предикторов неблагоприятного течения рекомендована стартовая терапия АБТ после взятия микробиологического анализа из предполагаемого локуса инфекции (кровь, моча, отделяемое из нижних дыхательных путей).

При отсутствии указанных факторов и предикторов необходимо динамическое наблюдение с оценкой интегральных показателей каждые 72 ч. с дальнейшей коррекцией тактики ведения.

Согласно предложенному алгоритму в группе наблюдаемых пациентов с развитием бактериальных осложнений (n=39) при поступлении в стационар выявлены сочетание факторов с предикторами риска БО у 41%, только факторы – у 28%, только предикторы – в 23% и отсутствовали указанные критерии у 8% больных (Рисунок 36).



Рисунок 36. Распределение пациентов по наличию факторов риска (СД, ожирение) и предикторов развития бактериальных осложнений

Применение разработанного алгоритма демонстрирует свою практическую значимость на представленном ниже клиническом примере.

#### Клинический пример №1.

*Пациент, Л. 71 год, доставлен БСМП в приемное отделение стационара.*

*Предъявляет жалобы на общую слабость, сухой кашель и одышку в покое.*

*По данным анамнеза известно, что четыре дня назад повысилась температуры тела до 38С, появился сухой кашель и одышка. К врачу амбулаторного звена не обращался, самостоятельно принимал парацетамол. В связи с усилением одышки вызвал БСМП, госпитализирован в стационар.*

*Сопутствующие заболевания: ХОБЛ. Сахарный диабет 2 типа. Гипертоническая болезнь II ст. 3 ст. Ожирение 3 ст (ИМТ = 42 кг/м<sup>2</sup>).*

*При поступлении состояние тяжелое. Сознание ясное.*

*Кожные покровы обычной окраски, сыпи нет. Температура тела 37,2 С. ЧДД - 25 в минуту. SpO<sub>2</sub> 88 % на атмосферном воздухе. АД - 165/90 мм. рт. ст. Пульс - 114 уд/минуту. Физиологические отправления в норме.*

*Оценка по шкале NEWS-2: 8 баллов.*

*Результаты лабораторных методов исследования в динамике представлены в таблице 21.*

*Таблица 21. Основные лабораторные показатели при поступлении и в динамике*

<i>Показатели</i>	<i>При поступлении</i>	<i>На 4 сутки</i>	<i>На 7 сутки</i>	<i>Выписка</i>
<i>Лейкоциты (x10<sup>9</sup>/л)</i>	<i>8,45</i>	<i>8,9</i>	<i>15,0</i>	<i>9,6</i>
<i>Тромбоциты (x10<sup>9</sup>/л)</i>	<i>280</i>	<i>245</i>	<i>330</i>	<i>310</i>
<i>Лимфоциты (%)</i>	<i>8</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>30</i>
<i>Моноциты (%)</i>	<i>5</i>	<i>2</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
<i>Нейтрофилы (%)</i>	<i>87</i>	<i>95</i>	<i>90</i>	<i>62</i>
<i>Ддимер (нг/мл)</i>	<i>829</i>	<i>1215</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<i>СРБ (мг\л)</i>	<i>166</i>	<i>252</i>	<i>16,4</i>	<i>4,1</i>
<i>ЛДГ (ЕД\л)</i>	<i>301</i>	<i>299</i>	<i>744</i>	<i>533</i>
<i>ПКТ (нг/мл)</i>	<i>-</i>	<i>2,9</i>	<i>0,6</i>	<i>0,22</i>

*По КТ ОГК– полисегментарно в обоих легких определяются субплевральные и перибронховаскулярные участки инфильтрации по типу «матового стекла», с ретикулярными изменениями в структуре, с вовлечением до 15% паренхимы правого и 40% - левого легкого.*

*Мазок из носо/ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – обнаружен.*

*Выставлен клинический диагноз: «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, КТ 2».*

При поступлении рассчитаны интегральные гематологические индексы и показатели системного воспаления: ИСНМ -17,4, ИСНЛ -10,8, индекс Гаркави -0,09, ЛГИ – 0,9, ИСЛ - 6, МП -1793, CLR -247, SIRI -4,6 SII – 3050 AISI – 1281.

В соответствии с «Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» пациенту было проведено лечение в объеме: Олокизумаб 64 мг п/к однократно при поступлении, дексаметазон по 8 мг 2 раза в сутки в/в капельно, Эноксапарин натрия по 8000 анти-ХА МЕ мг 2 раза в сутки.

На 3-и сутки стационарного лечения в связи с нарастанием дыхательной недостаточности (ЧДД 32 в мин., SpO<sub>2</sub> 75 %) выполнена повторно КТ ОГК: отрицательная динамика в виде увеличения в размерах ранее выявленных участков уплотнения по типу "матового стекла" и появления новых аналогичных инфильтратов. Картина двусторонней интерстициальной пневмонии. КТ-3. Пациент был переведен в ОРИТ, где находился в течение одних суток и получал высокопоточную оксигенацию.

В связи с наличием факторов риска (ожирение и СД) и предикторов (ИСНМ -17,4, ИСНЛ -10,8, ЛГИ – 0,9, ИСЛ -6, МП -1793, CLR -247) развития бактериальных осложнений у данного пациента был выполнен забор биоматериала из нижних дыхательных путей и крови на микробиологическое исследование, после чего начата стартовая эмпирическая терапия согласно СКАТ (меропенем 2.0 в/в 3р/сут).

По результатам микробиологического исследования мокроты и крови получен рост *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, чувствительные к основным антибактериальным препаратам, в том числе к меропенему.

На фоне лечения положительная клинико-лабораторная динамика: купирование дыхательной недостаточности, снижение маркеров воспаления, определены значимые интегральные показатели в динамике: ИСНМ - 8,8, ИСНЛ - 2, ЛГИ – 4,8, ИСЛ - 3, МП -8,2, CLR -1,46, SIRI – 1,4 SII – 653, AISI – 437 (значимое снижение ИСНМ, ИСНЛ, ИСЛ, МП, CLR SIRI, SII, AISI и повышение ЛГИ на фоне терапии).

На 14-сутки от момента госпитализации пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

#### Клинический пример №2.

Пациентка, Ш. 63 лет, БСМП доставлена в приемное отделение. Предъявляет жалобы на общую слабость и одышку в покое.

Пациентка указывает, что 3 дня назад отметила лихорадку до 38 С с появлением одышки и общей слабости. К врачу не обращалась, самостоятельно принимала парацетамол, без эффекта. В связи с усилением одышки вызвала БСМП.

*Хронические заболевания: Гипертоническая болезнь II ст. 3 ст. Сахарный диабет 2 типа.*

*ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз. Ожирение 3 степени (ИМТ= 42 кг/м<sup>2</sup>)*

*При поступлении состояние тяжелое. В ясном сознании.*

*Температура тела 37,0 С. Кожные покровы бледные, акроцианоз.*

*ЧДД - 26 в минуту. SpO<sub>2</sub>- 89 % на атмосферном воздухе. Пульс - 89 ударов в минуту. АД - 160/90 мм. рт.ст.*

*Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Физиологические отправления не нарушены.*

*Оценка по шкале NEWS-2: 7 баллов.*

*Результаты лабораторных методов исследования и некоторые интегральные гематологические показатели в динамике представлены ниже (Таблица 22).*

*Таблица 22. Основные лабораторные показатели и значимые интегральные гематологические индексы в динамике*

<i>Показатели</i>	<i>При поступлении</i>	<i>На 3 сутки</i>	<i>Летальный исход</i>
<i>Лейкоциты (x10<sup>9</sup>/л)</i>	<i>10,9</i>	<i>6,73</i>	<i>17,2</i>
<i>Моноциты (%)</i>	<i>4</i>	<i>6</i>	<i>3</i>
<i>Лимфоциты (%)</i>	<i>9</i>	<i>7</i>	<i>7</i>
<i>Нейтрофилы (%)</i>	<i>86</i>	<i>87</i>	<i>90</i>
<i>Тромбоциты (x10<sup>9</sup>/л)</i>	<i>187</i>	<i>221</i>	<i>188</i>
<i>СРБ (мг\л)</i>	<i>204</i>	<i>233</i>	<i>70</i>
<i>ЛДГ (Ед\л)</i>	<i>885</i>	<i>-</i>	<i>634</i>
<i>Ддимер (нг\мл)</i>	<i>1491</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<i>Мочевина (мМоль\л)</i>	<i>9,5</i>	<i>11,3</i>	<i>23,9</i>
<i>Креатинин (мкмоль\л)</i>	<i>144</i>	<i>140</i>	<i>309</i>
<i>Прокальцитонин (нг\мг)</i>	<i>0,2</i>	<i>0,3</i>	<i>4,7</i>
<i>МП</i>	<i>1938</i>	<i>2895</i>	<i>900</i>
<i>CLR</i>	<i>206</i>	<i>470</i>	<i>58</i>
<i>ИСНЛ</i>	<i>9,5</i>	<i>12,4</i>	<i>12,8</i>
<i>СП</i>	<i>1775</i>	<i>2755</i>	<i>2423</i>
<i>ИСЛ</i>	<i>6,6</i>	<i>6,69</i>	<i>9</i>
<i>ЛГИ</i>	<i>1</i>	<i>0,80</i>	<i>0,77</i>
<i>ИСНМ</i>	<i>21,5</i>	<i>14,5</i>	<i>30</i>



*Результаты КТ ОГК– во всех отделах легких отмечены мелко- и среднекалиберные участки низко- и среднеплотного «матового стекла», занимающие до 20% паренхимы каждого легкого. Картина двусторонней интерстициальной пневмонии, соответствующей КТ1.*

*Мазок из носо/ротоглотки методом ОТ-ПЦР на РНК SARS-CoV-2- обнаружено.*

*Выставлен клинический диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, КТ - 1.*

*В соответствии с «Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» пациентке проводилась комплексная терапия: патогенетическая (Левелимаб 324 мг п/к, Дексаметазон по 8 мг - 2 раза в сутки в/в капельно), противовирусная (Ремдесевир в/в капельно по схеме), антикоагулянтная терапия (Эноксапарин натрия 10000 анти-ХА МЕ - 2 р/сут подкожно).*

*На четвертые сутки стационарного лечения в связи с нарастанием дыхательной недостаточности (ЧДД 36 в мин., SpO<sub>2</sub> 75 %) пациентка была переведена в ОРИТ и начата ИВЛ.*

*На пятые сутки выполнен забор биоматериала из нижних дыхательных путей и крови на микробиологическое исследование*

*Учитывая клиничко-лабораторные данные выставлен диагноз:*

*Основной: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19*

*Осложнения: Острый респираторный дистресс синдром. Сепсис. ОПП.*

*Состояние пациентки с отрицательной динамикой и на пятые сутки стационарного лечения наступил летальный исход.*

*По результатам микробиологического исследования эндотрахеального аспирата и крови - в обеих средах рост Staphylococcus aureus.*

Данный клинический пример демонстрирует значимость факторов риска и предикторов развития бактериальных осложнений (сахарный диабет + ожирение наряду с повышением интегральных гематологических показателей) и необходимость более ранней их диагностики со стартовой антимикробной терапией.

Таким образом, представленный алгоритм прогноза развития бактериальных осложнений и тактики ведения госпитализированных пациентов с COVID-19 позволяет стратифицировать больных с высоким риском развития бактериальных осложнений еще на уровне приемного отделения для оптимизации тактики ведения и лечения данной категории пациентов.

## ГЛАВА V. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ COVID-19

### 5.1 Анализ клинико-anamнестических данных и лабораторных показателей госпитализированных пациентов с COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода заболевания

Для выявления прогностически неблагоприятных факторов и предикторов летального исхода у больных COVID-19 с развитием бактериальных осложнений все пациенты 1-ой группы были ретроспективно распределены в зависимости от исхода: выписанные из стационара (n=17) - в 43,6% случаев (из них 6 (35,3%) мужчин и 11 (64,7%) женщин) и умершие пациенты (n=22) - в 56,4% (из них 8 (36,4%) мужчин и 14 (63,6%) женщин). Статистически значимых отличий по гендерному признаку не установлено (Рисунок 37).

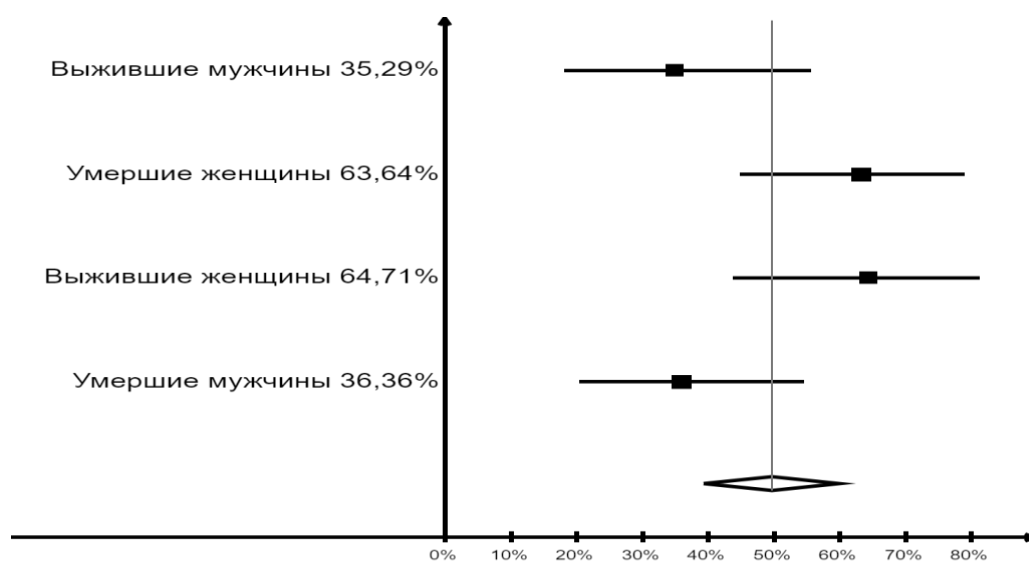


Рисунок 37. Гендерная структура больных COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода заболевания

Медианный возраст умерших больных был выше и составил 67 лет (IQR 56,2 -71,0), а выживших пациентов – 62 года (IQR 49 – 70), однако статистических различий по возрасту не выявлено ( $p=0,321$ ).

Преобладали лица пожилого возраста как среди выживших, так и среди умерших больных первой группы (Рисунок 38).

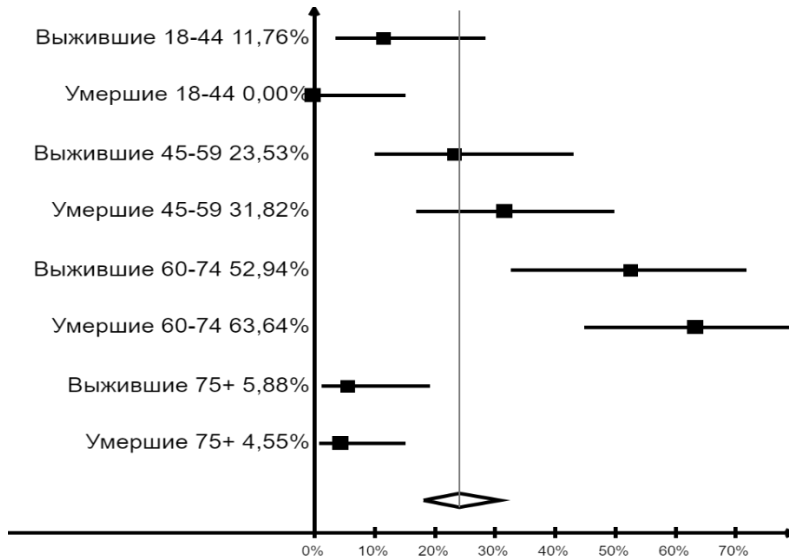


Рисунок 38. Возрастная структура больных COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода заболевания

В группе умерших пациентов достоверно чаще ( $p=0,024$ ) был выявлен сепсис, чем среди выживших (в 54,5% и в 17,6% случаев, соответственно).

Тремя основными этиологическими агентами бактериальных осложнений определены *S. aureus* (40,6%), *K. pneumoniae* (31,2%), *A. baumannii* (25%). Сравнительный анализ частоты встречаемости этих возбудителей не выявил достоверных отличий в зависимости от исхода заболевания (Рисунок 39).

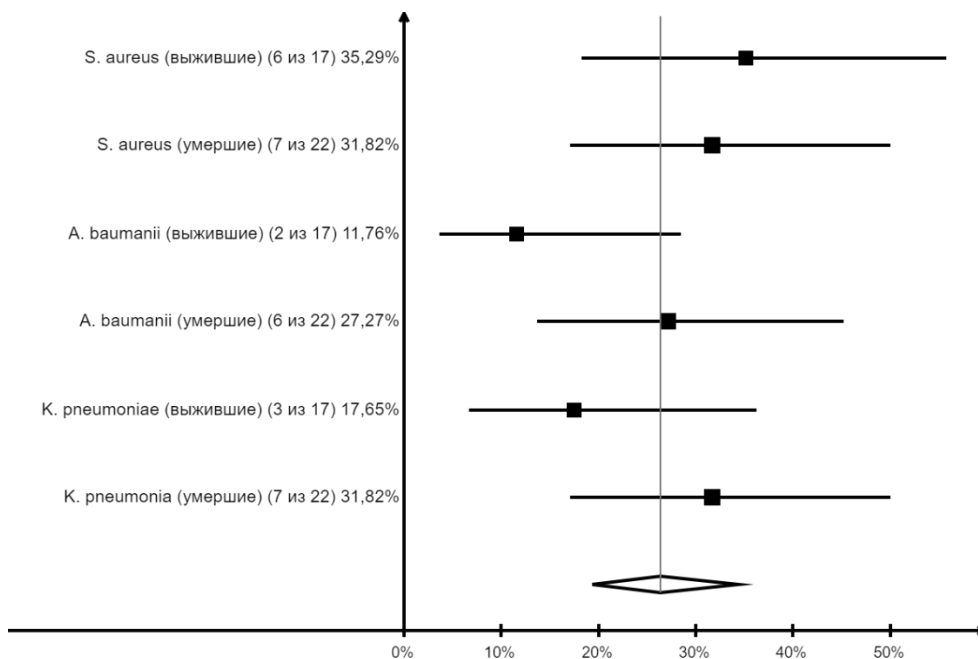


Рисунок 39. Частота встречаемости основных возбудителей бактериальных осложнений у госпитализированных больных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

Пациенты с летальным исходом были госпитализированы на 6,5 сутки болезни (IQR 4,25-8), выжившие больные – на 8 сутки (IQR 5-11).

Среди умерших в 68,2% состояние при поступлении расценено как тяжелое и в 31,8% – как средней тяжести.

Среди выживших в 76,5% больные госпитализированы в тяжелом состоянии и в 23,5% – в состоянии средней тяжести.

Было установлено, что при развитии бактериальных осложнений у пациентов, поступивших в тяжелом состоянии вероятность летального исхода выше в 1,6 раз (RR: 1,667; 95% ДИ: 1,048 – 2,651), а у больных, госпитализированных в среднетяжелом состоянии - выше в 6 раз (RR: 6,125; 95% ДИ: 2,770 – 13,545).

Большинство (в 81,8% случаев) умерших пациентов были госпитализированы в период доминирования геноварианта вируса SARS-CoV-2 «дельта».

Согласно данным эпидемиологического анамнеза, среди умерших пациентов не было лиц, вакцинированных от коронавирусной инфекции, а в группе выживших в 23,5% случаев пациенты были вакцинированы.

Полиморбидность (три и более заболевания) выявлена у 52,9% выживших больных и у 63,6% умерших. Преобладающая соматическая патология - АГ, ИБС, СД и ожирение.

Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний в зависимости от исхода КВИ показал, что ИБС достоверно ( $p=0,018$ ) чаще выявлена среди умерших пациентов (в 68,2% случаев), чем у выживших (в 29,4% случаев), смотри рисунок 40. Было установлено, что у пациентов с ИБС вероятность летального исхода выше (RR: 2,036; 95% ДИ: 1,073 – 3,864).

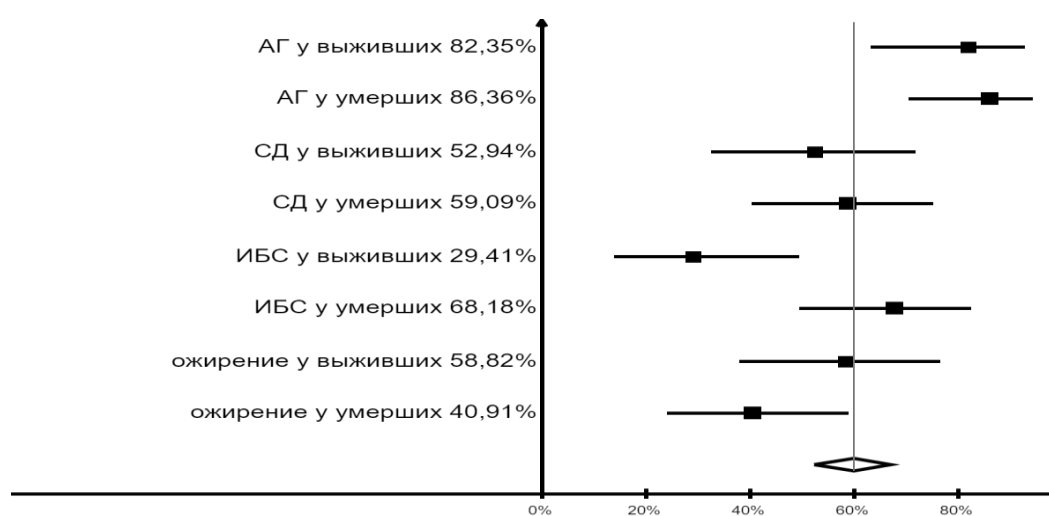


Рисунок 40. Структура сопутствующей патологии у больных COVID-19 с осложнениями бактериальной этиологии в зависимости от исхода заболевания

Заболевание у всех пациентов характеризовалось острым началом с характерными клиническими симптомами: слабостью, лихорадкой, сухим кашлем и одышкой. При сравнительном анализе клинических симптомов не было получено достоверных отличий в зависимости от исхода заболевания.

При поступлении у больных в первой группе выявлены тахикардия, тахипное и снижение уровня насыщения крови O<sub>2</sub> меньше 95% с высокой оценкой по шкале NEWS2 достоверных отличий в зависимости от исхода не выявлено (Таблица 23).

Таблица 23. Физикальные параметры и оценка по шкале NEWS2 больных COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода заболевания

Параметры	Группы пациентов		p
	Умершие (n=22)	Выжившие (n=17)	
ЧСС	91,00 [85,25; 104,25]	89,00 [76,00; 97,00]	0,263
ЧДД	24,50 [22,00; 26,75]	24,00 [21,00; 26,00]	0,599
SpO <sub>2</sub>	89,00 [80,75; 90,00]	86,00 [83,00; 93,00]	0,921
NEWS2	7,00 [5,00; 8,00]	7,00 [4,00; 8,00]	0,823

Среди умерших пациентов респираторная поддержка требовалась в 91 % случаев, с необходимостью проведения ИВЛ в момент поступления в 9,1% случаев. Выжившие больные получали респираторную поддержку в 82,4% случаев.

За время стационарного лечения прогрессирование дыхательной недостаточности, потребовавшей эскалации респираторной поддержки до ИВЛ было достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) в умершим пациентам (в 95,5% случаев), чем выжившим (в 17,6% случаев), смотри рисунок ниже (Рисунок 41).

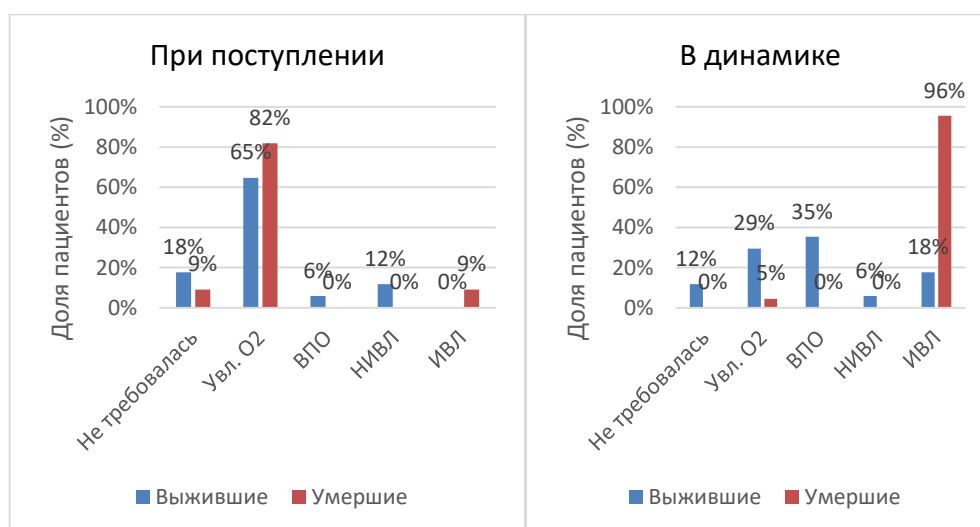


Рисунок 41. Респираторная поддержка в динамике у госпитализированных больных пациентов с COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода заболевания

Сравнительный анализ лабораторных показателей больных COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода выявил достоверно более высокий уровень СРБ при поступлении среди пациентов с летальным исходом, чем у выживших: 160 мг/л (71,7- 248,0) и 66 мг/л (35,0- 151,0), соответственно,  $p=0,025$  (Таблица 24).

Таблица 24. Некоторые лабораторные показатели при поступлении у больных COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода заболевания

Показатели	Группы пациентов		p
	Умершие (n=22)	Выжившие (n=17)	
ЛДГ	525,00 [364,50; 781,50]	609,00 [449,50; 917,50]	0,317
Д-димер	1270,00 [766,50; 1698,50]	1205,50 [796,25; 1374,00]	0,766
Нейтрофилы×10 <sup>9</sup> /л	5,97 [4,34; 7,50]	4,90 [3,87; 8,76]	0,865
СРБ	160,00 [71,75; 248,00]	66,00 [35,00; 151,00]	0,025*
Лимфоциты (%)	9,00 [7,10; 13,50]	11,00 [8,00; 14,00]	0,452
Тромбоциты ×10 <sup>9</sup> /л	185,50 [144,75; 227,75]	190,00 [165,00; 216,00]	0,921
Лейкоциты ×10 <sup>9</sup> /л	7,00 [5,53; 9,00]	6,20 [5,00; 10,00]	0,899
Моноциты (%)	5,00 [4,00; 7,75]	5,00 [4,40; 6,00]	0,638
Ферритин	622,00 [405,50; 1759,50]	635,00 [502,00; 685,00]	0,833
Мочевина	10,00 [6,10; 13,00]	7,40 [5,70; 10,50]	0,283
Креатинин	114,00 [87,00; 144,00]	89,00 [84,50; 126,50]	0,250

\* – различия показателей статистически значимы

Анализ ИГИ у больных в первой группе выявил повышение индексов Рейса, ИСЛ, ИСНЛ, ИСНМ, ТЛИ и показателей МП, СИ, CLR, AISI, SIRI при понижении ИСЛМ, ЛИ, ЛГИ, индекса Гаркави у всех пациентов, достоверных отличий в зависимости от исхода заболевания не выявлено (Таблица 25).

Таблица 25. Интегральные гематологические индексы и показатели системного воспаления у больных COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода заболевания

Показатели	Норма (у.е.)	Группы пациентов		P
		Умершие (n=22)	Выжившие (n=17)	
Индекс Гаркави	0,3-0,5	0,10 [0,09; 0,19]	0,10 [0,06; 0,23]	0,918
ЛИ	0,41 ± 0,03	0,10 [0,08; 0,18]	0,13 [0,07; 0,22]	0,610
ИСЛ	1,96 ± 0,44	5,72 [3,66; 7,95]	4,31 [3,55; 8,09]	0,744
ЛГИ	4,56 ± 0,37	0,99 [0,83; 1,84]	1,29 [0,67; 2,18]	0,620
Индекс Рейса	1,6 ± 0,5	5,67 [3,51; 7,95]	4,00 [3,35; 8,09]	0,629
ИСЛМ	5,34±0,59	1,77 [1,25; 3,22]	2,00 [1,21; 3,27]	0,777
ИСНМ	11,83 ± 1,31	15,20 [10,81; 22,19]	15,80 [11,29; 18,00]	0,887
ИСНЛ	2,47 ± 0,65	10,09 [5,44; 11,96]	7,67 [4,53; 14,83]	0,610
ТЛИ	106 -150	256,53 [217,05; 511,94]	261,46 [189,43; 407,66]	0,713
SIRI	-	2,62 [1,71; 4,56]	3,18 [1,18; 5,48]	0,713
СИ	-	1415,93 [1040,61; 2653]	1553,18 [670,35; 2666]	0,692
AISI	-	546,56 [294,00; 827,87]	580,18 [155,11; 1534]	0,821
CLR	-	266,42 [108,95; 476,00]	143,64 [36,54; 319,05]	0,062
МП	-	1683,12 [422,85; 3321,44]	475,59 [164,82; 2635]	0,089

С помощью построения ROC-кривой была проанализирована диагностическая значимость маркеров воспаления (СРБ и CLR) в качестве предикторов летального исхода COVID-19 у больных с БО (Рисунок 42), прогностическое значение имеет показатель СРБ >151 мг/л с чувствительностью 54% и специфичностью 76% и CLR>320 с высокой специфичностью (82%) при низкой чувствительности (45%).

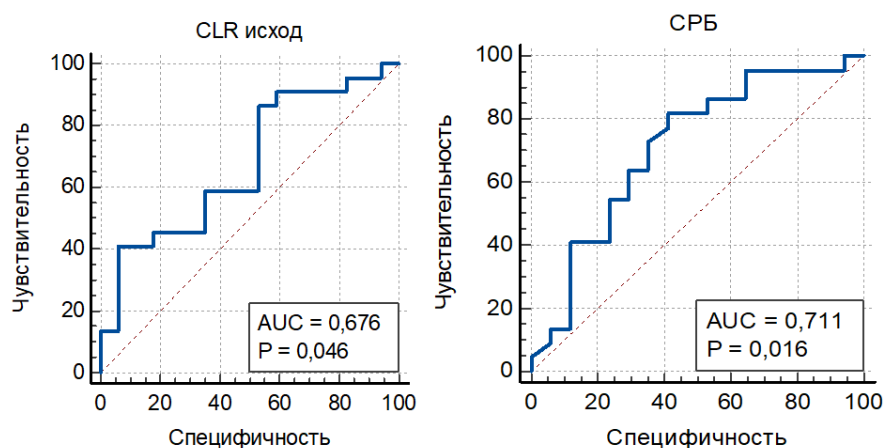


Рисунок 42. Результаты ROC-анализа показателей СРБ и CLR как предикторов летального исхода у больных COVID-19 с бактериальными осложнениями

У всех пациентов в 1-ой группе в динамике на 3-5-е сутки отмечается прогрессирование лимфопении и моноцитопении и нарастание нейтрофилиза. Среди умерших пациентов выявлено значимое повышение уровня мочевины (Таблица 26).

Таблица 26. Некоторые лабораторные показатели в динамике у больных COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода заболевания.

Показатели	Группы пациентов		p
	Умершие (n=22)	Выжившие (n=17)	
Лейкоциты	9,00 [5,42; 12,85]	8,30 [5,40; 13,70]	0,785
ЛДГ	692,50 [512,50; 1386,00]	757,00 [656,50; 1130,50]	0,540
Д-димер	3356,50 [2040,00; 6215,00]	1215,00 [832,00; 4125,00]	0,361
Мочевина	15,00 [10,00; 17,00]	9,00 [6,60; 10,00]	0,029*
Креатинин	123,00 [89,00; 192,25]	81,00 [70,00; 84,00]	0,083
Нейтрофилы×109/л	8,19 [5,90; 11,78]	7,30 [4,84; 12,19]	0,958
Лимфоциты (%)	7,00 [5,00; 11,00]	5,40 [4,00; 9,00]	0,199
Моноциты (%)	3,00 [1,67; 4,00]	3,60 [3,00; 4,00]	0,156
СРБ	61,00 [38,50; 125,50]	27,00 [20,00; 89,00]	0,065
Ферритин	706,00 [540,00; 2481,25]	427,50 [299,00; 1627,75]	0,483

\* – различия показателей статистически значимы

По данным инструментальных исследований поражение легких от КТ-1 до КТ-4 выявлено у выживших пациентов в 100% случаев и среди умерших больных в 95% случаев, достоверных отличий в зависимости от исхода не получено (Рисунок 43).

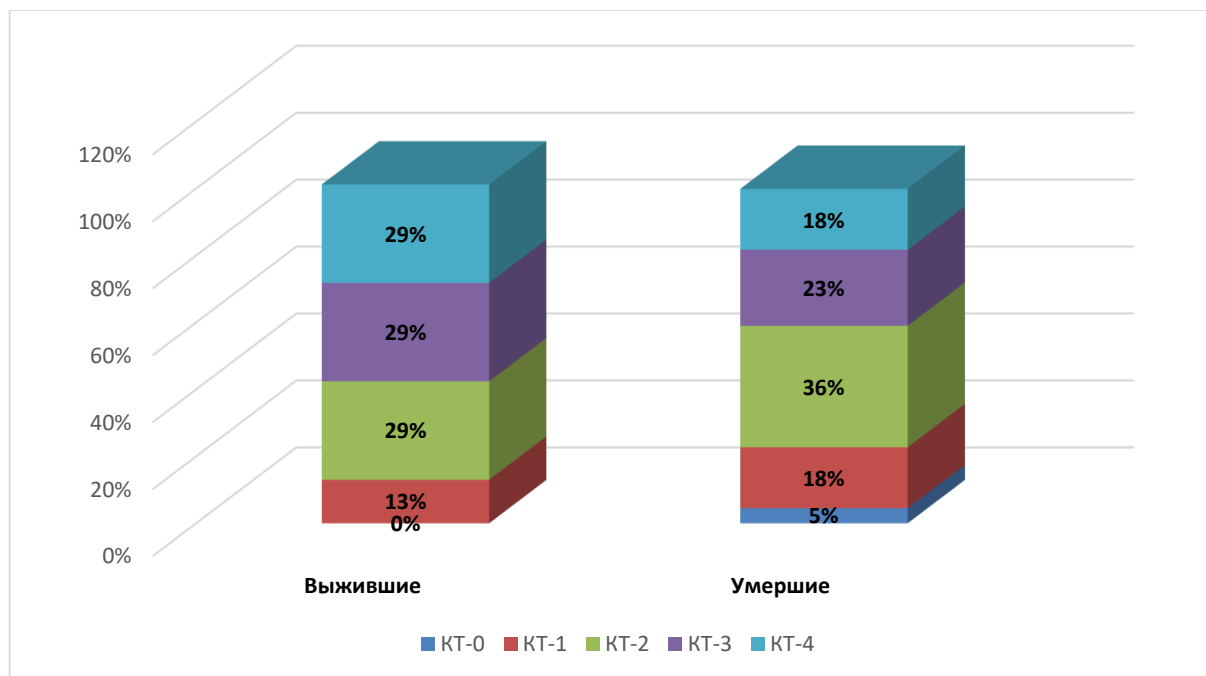


Рисунок 43. Поражение легочной ткани по данным КТ ОГК у больных COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода заболевания

Увеличение объема легочного поражения до субтотального (КТ- 3) и тотального (КТ- 4) наблюдалось в 18% случаев среди пациентов с летальным исходом и в 23,5 % случаев среди выживших.

Развитие ОРДС и ОПП выявлено только у пациентов с летальным исходом (в 68,2% и 50%). Сепсис диагностирован у 54,5% умерших и у 17,6% выживших больных.

При расчете относительного риска установлено, что вероятность смерти выше в 2,5 раза у пациентов с развитием ОПП (RR: 2,545; 95% ДИ: 1,606 – 4,034), в 3,4 раза с ОРДС (RR: 3,429; 95% ДИ: 1,838 – 6,396) и в 1,9 раз при развитии сепсиса (RR: 1,920; 95% ДИ: 1,122-3,284).

При помощи ROC-анализа была определена диагностическая возможность показателей МП и CLR в качестве биомаркеров развития сепсиса у больных COVID-19 с БО и установлено, что МП>645 обладает высокой чувствительностью (87%) и специфичностью (81%), а CLR>123 - чувствительностью 60% и специфичностью 79% (Рисунок 44).



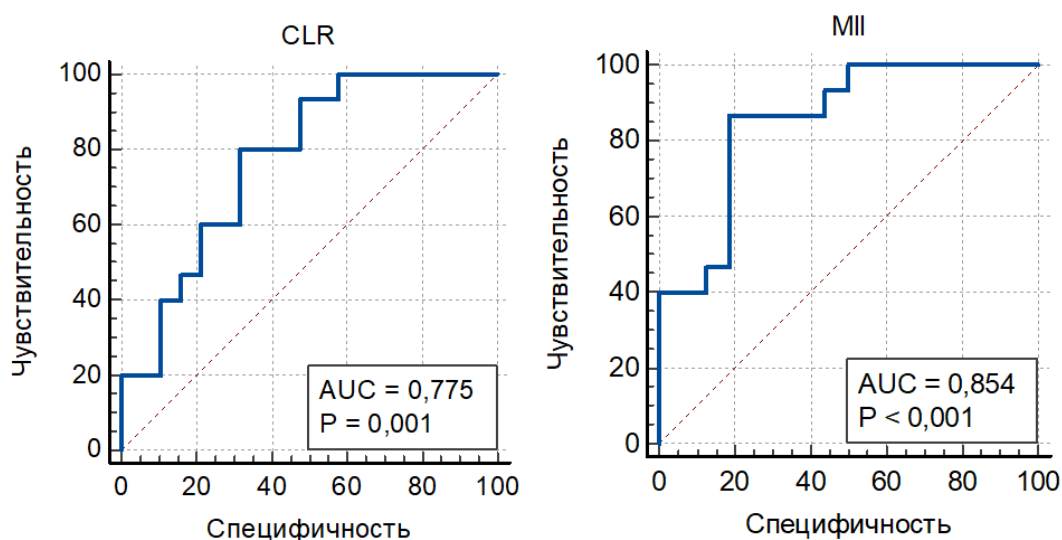


Рисунок 44. Результаты ROC-анализа показателей МП и CLR как маркеров развития сепсиса у больных COVID-19 с бактериальными осложнениями

Летальный исход наступал на 7,5 сутки (IQR 4,25-13) нахождения в стационаре. Пациенты с благоприятным исходом выписывались на 18 сутки (IQR 14-22) от момента госпитализации.

**Таким образом** медианный возраст умерших больных с COVID-19 с бактериальными осложнениями - 67 лет (IQR 56,2 -71). Пациенты с летальным исходом были госпитализированы на 6,5 сутки болезни (IQR 4,25-8), при этом больные поступали в тяжелом состоянии в 68,2% случаев и в 31,8% случаев – в среднетяжелом. Определено, что при развитии бактериальных осложнений у больных COVID-19 в среднетяжелом состоянии риск летального исхода повышается в 6 раз, тогда как у пациентов в тяжелом состоянии - в 1,6 раз.

Полиморбидность выявлена у 52,9% выживших больных и у 63,6% умерших. Фактором риска летального исхода у пациентов COVID-19 с бактериальными осложнениями определена ИБС (RR: 2,036; 95% ДИ: 1,073 – 3,864).

У умерших больных выявлены тахикардия, тахипное и снижение уровня насыщения крови O<sub>2</sub> меньше 95% с высокой оценкой по шкале NEWS2 при поступлении, а прогрессирование дыхательной недостаточности до потребности в ИВЛ выявлено в 95,5% случаев.

У пациентов с летальным исходом по данным лабораторных методов исследования отмечается повышение активности ЛДГ, уровня Д-димера, СРБ и ферритина, а также нейтрофилез с лимфопенией. Выявлено в динамике на 3-5 сутки прогрессирование лимфопении и моноцитопении, нарастание нейтрофилеза, а также повышение уровня мочевины.

У больных COVID-19 с бактериальными осложнениями с летальным исходом выявлены повышение индексов Рейса, ИСЛ, ИСНЛ, ИСНМ, ТЛИ, показателей системного воспаления (МП, СП, CLR, SIRI, AISI) и понижение ИСЛМ, ЛГИ, ЛИ, индекса Гаркави.

В роли маркеров развития сепсиса у больных COVID-19 с бактериальными осложнениями определены показатели  $MP > 645$  с высокой чувствительностью (87%) и специфичностью (81%) и  $CLR > 123$  с чувствительностью 60% и специфичностью 79%.

По результатам КТ ОГК при поступлении выявлено поражение легких от КТ-1 до КТ- 4 в 95,5% случаев среди умерших больных, с дальнейшим прогрессированием в 18% случаев.

Среди пациентов с летальным исходом основными осложнениями были ОРДС (в 68,2% случаев), сепсис (в 54,5% случаев) и ОПП (в 50% случаев) и было установлено, что риск летального исхода выше в 2,5 раза у пациентов с развитием ОПП (RR: 2,545; 95% ДИ: 1,606 – 4,034), в 3,4 раза с ОРДС (RR: 3,429; 95% ДИ: 1,838 – 6,396) и в 1,9 раз при развитии сепсиса (RR: 1,920; 95% ДИ: 1,122-3,284).

Летальный исход наступал на 7,5 сутки (IQR 4,25-13) стационарного лечения.

## **5.2 Анализ клинико-эпидемиологических данных и лабораторных показателей у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания**

За период пандемии определены прогностические критерии тяжелого течения и летального исхода COVID-19, однако причины смерти при исключении заболеваний, ассоциированных с микробными патогенами до сих пор недостаточно изучены, в связи с чем исследуемые пациенты (n=161) ретроспективно были расформированы по группам в зависимости от исхода: группа выживших пациентов (n= 126) - в 78,2% случаев, из них 66 (52,4%) мужчин и 60 (47,6%) женщин и группа умерших больных (n=35) - в 21,7% случаев, из них 21 (60%) женщина и 14 (40%) - мужчин. Достоверных отличий по полу в группах сравнения не выявлено (Рисунок 45).

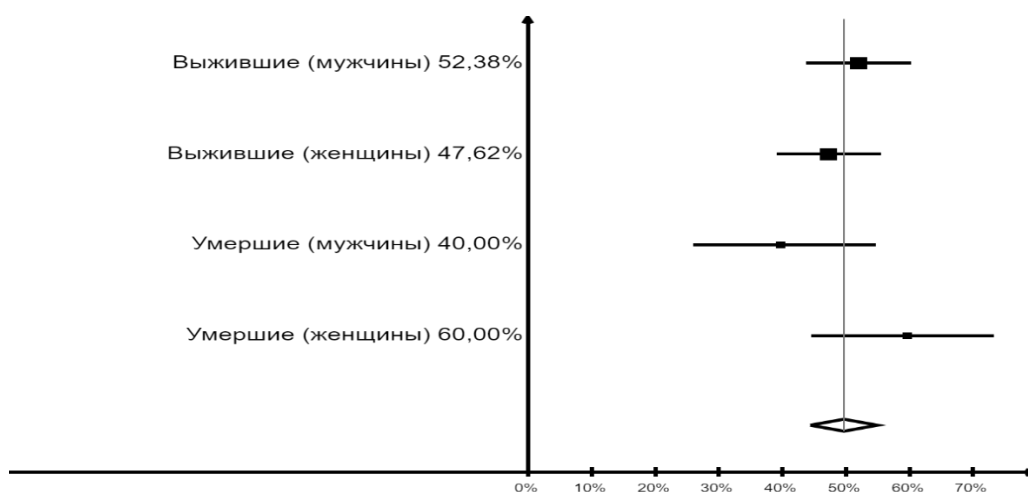


Рисунок 45. Гендерная характеристика госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

Медианный возраст умерших больных составил 62 года (IQR 55 -65,5) и в группе выживших пациентов – 62 года (IQR 43– 70).

При распределении пациентов по возрастным группам согласно ВОЗ выявлено, что среди умерших пациентов достоверно ( $p < 0,001$ ) больше лиц среднего возраста, (45,71%), а в группе выживших - достоверно больше ( $p < 0,001$ ) лиц молодого возраста ( 28,5% ), при этом медианный возраст не отличался (Рисунок 46).

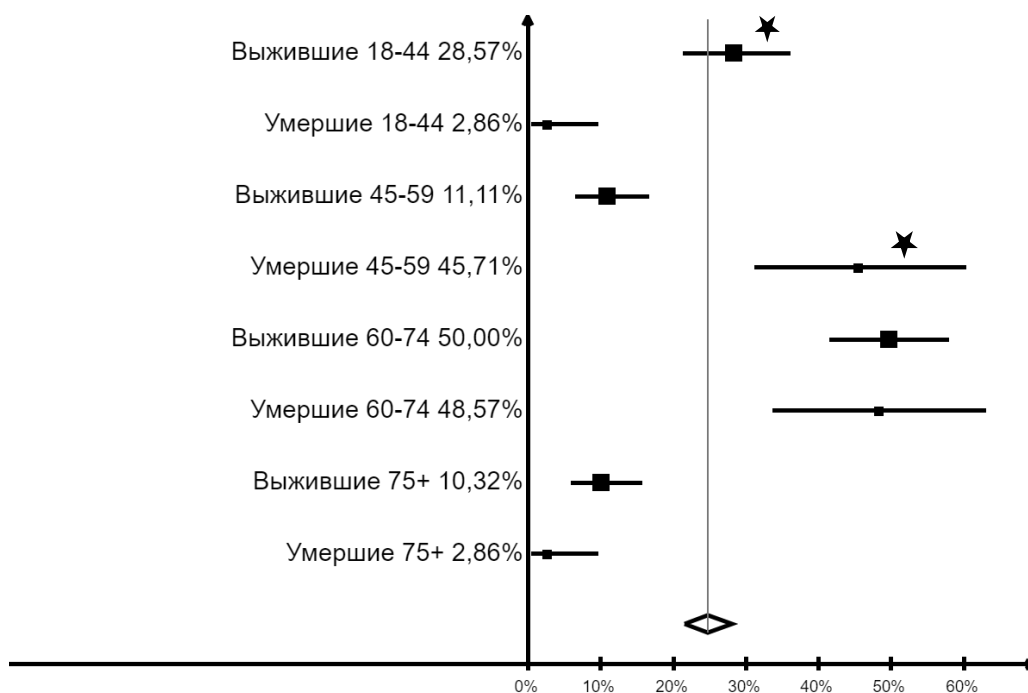


Рисунок 46. Возрастная структура госпитализированных больных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания. Примечание: \* - различия показателей статистически значимые

Пациенты в обеих группах были госпитализированы на 8 сутки (IQR5-9) заболевания.

При поступлении состояние расценивалось как тяжелое в группе умерших пациентов в 77,1%, а в 22,9% – как средней тяжести. Среди выживших 45,2% больных были госпитализированы в тяжелом состоянии и 54,8% – в состоянии средней тяжести.

Заболевание начиналось остро и проявлялось слабостью, лихорадкой, одышкой и сухим кашлем. При сравнительном анализе клинических симптомов установлено, что достоверно ( $p=0,021$ ) чаще одышка выявлена среди умерших пациентов.

У пациентов с летальным исходом достоверно ( $p<0,001$ ) чаще выявлены дыхательная недостаточность в момент госпитализации ( $SpO_2$  меньше 95%), тахипноэ и тахикардия и была высокая оценка по шкале NEWS2 в момент поступления (Таблица 27). Было установлено, что риск смерти в 1,2 раза выше у пациентов с ДН (RR: 1,2828; 95% ДИ: 1,0857-1,5156).

Таблица 27. Основные физикальные показатели и оценка по шкале NEWS-2 у госпитализированных больных COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

Показатели	Группы пациентов		Достоверность различий, p
	Умершие (n=35)	Выжившие (n=126)	
ЧСС	96,00 [83,50; 107,50]	90,00 [79,25; 97,50]	0,026*
ЧДД	26,00 [22,00; 28,00]	21,00 [20,00; 24,00]	< 0,001*
SpO2	86,00 [79,00; 90,00]	90,00 [87,00; 95,00]	< 0,001*
NEWS-2	7,00 [5,00; 8,00]	4,00 [2,00; 7,00]	< 0,001*

\*- различия показателей статистически значимы

В связи с развитием дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 уже при поступлении требовалось проведение респираторной поддержки, при этом пациентам в группе умерших чаще проводилась НИВЛ с эскалацией в динамике до ИВЛ в 100% случаев (Рисунок 47)

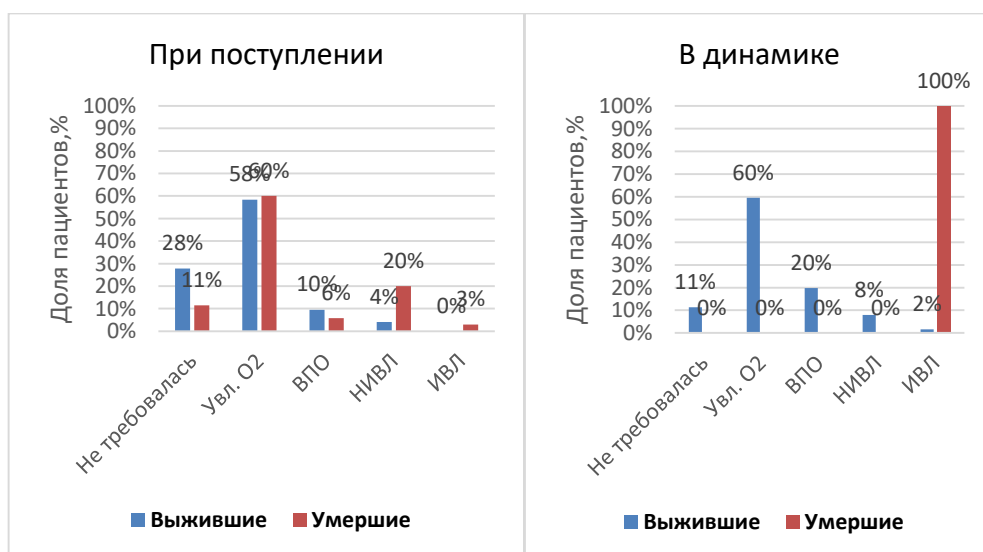


Рисунок 47. Респираторная поддержка в динамике у госпитализированных больных с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

При анализе уровня вакцинации было установлено, что среди умерших пациентов был всего 1 пациент (в 2,9% случаев), вакцинированный от КВИ, а в группе выживших - 20 пациентов (в 15,9% случаев) были вакцинированы, получены статистические различия ( $p=0,043$ ).

В структуре сопутствующей патологии у больных COVID-19 без бактериальных осложнений преобладали АГ, ИБС, ожирение, СД, ЦВБ и ХСН, смотри рисунок 48.

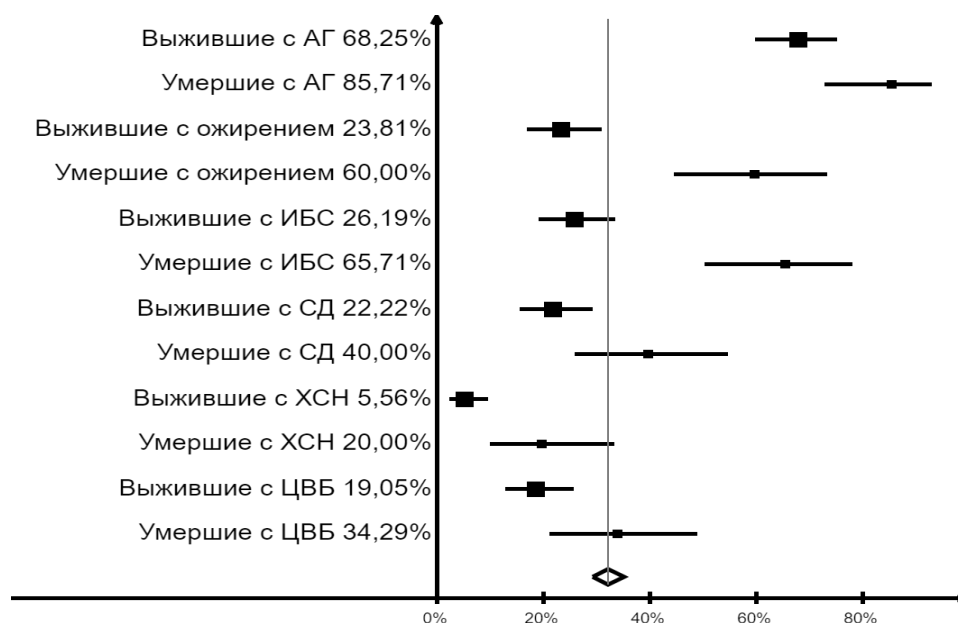


Рисунок 48. Структура сопутствующей патологии у госпитализированных больных с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

При анализе количества сочетанной патологии установлено, что у выживших больных полиморбидность выявлена в 27,7% случаев, а среди умерших – в 62,8% ( $p=0,001$ ). При этом среди умерших больных с полиморбидностью ( $n=22$ ) одновременно 4 и более заболевания было у 63% (Рисунок 49).

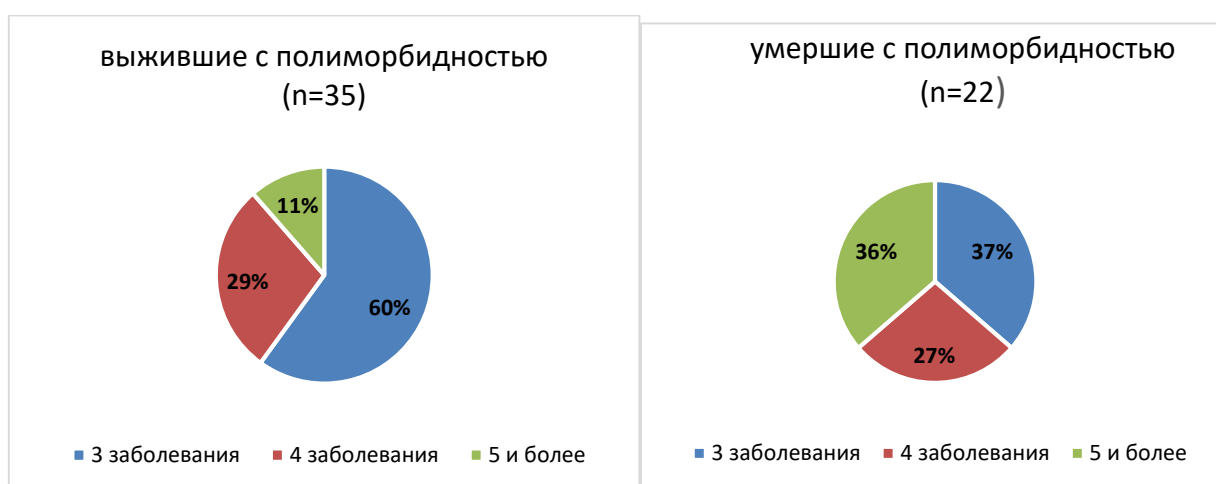


Рисунок 49. Количество сопутствующей патологии у госпитализированных больных COVID-19 с полиморбидностью в зависимости от исхода заболевания

Выявлено, что у пациентов с полиморбидностью (3 и более заболевания) вероятность летального исхода выше в 3 раза (RR:3,0; 95% ДИ:1,686 –5,653).

При расчете относительного риска установлено, что вероятность летального исхода выше у пациентов с ожирением (RR:2,5; 95% ДИ:1,667 –3,809), при ожирении 3 степени риск увеличивается в 5,6 раз (RR:5,6; 95% ДИ:2,647 – 11,843).

Риск летального исхода увеличивается у пациентов с АГ (RR:1,255; 95% ДИ: 1,048–1,503), СД (RR:1,8; 95% ДИ: 1,069 – 3,030), ХСН (RR: 3,6; 95% ДИ:1,353 – 9,577 ), ИБС (RR: 2,5; 95% ДИ:1,718 – 3,663) и ЦВБ (RR:1,8; 95% ДИ:1,004 – 3,224).

При анализе сопутствующей патологии умерших больных среднего возраста (n=16) выявлено, что 11 пациентов (68,7%) имели диабет и ожирение 2-3 степени.

Анализ лабораторных показателей выявил достоверно более высокий уровень активности ЛДГ и значения Д-димера и ИЛ-6, а также нейтрофилез в группе пациентов с летальным исходом (Таблица 28).

Медианные значения других лабораторных показателей при поступлении статистически не различались между группами сравнения ( $p > 0,05$ ).

Таблица 28. Некоторые лабораторные показатели у госпитализированных пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

Показатели	Группы пациентов		p
	Умершие (n=35)	Выжившие (n=126)	
ЛДГ	658,00 [414,50; 905,50]	441,00 [323,50; 574,50]	< 0,001*
Мочевина	9,00 [5,20; 10,50]	5,50 [4,40; 6,97]	< 0,001*
Креатинин	110,00 [83,50; 139,00]	86,00 [75,00; 98,50]	< 0,001*
Д-димер	1390,00 [788,0;3625,0]	655,00 [461,25;1215,50]	< 0,001*
Нейтрофилы×10 <sup>9</sup> /л	6,29 [4,70; 8,72]	5,00 [3,49; 7,55]	0,026*
ИЛ-6	1540,5[1500,25;1580,7]	56,90 [29,00; 130,00]	0,034*
СРБ	102,00 [49,40; 190,00]	89,85 [35,42; 150,00]	0,274
Лимфоциты (%)	12,00 [9,00; 16,00]	14,50 [9,00; 21,50]	0,099
Тромбоциты ×10 <sup>9</sup> /л	195,00 [146,00; 252,00]	217,00 [164,00; 282,00]	0,235
Лейкоциты ×10 <sup>9</sup> /л	7,50 [6,15; 9,90]	6,75 [4,70; 9,30]	0,054
Моноциты (%)	5,70 [3,00; 8,00]	6,00 [4,00; 8,07]	0,417
Ферритин	687,00 [500,00; 1240,00]	633,00 [358,50; 901,00]	0,169

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы

Сравнительный анализ ИГИ и ПСВ выявил статистически значимое ( $p=0,027$ ) повышение ИСНМ среди умерших пациентов (Таблица 29). Расчет относительного риска показал, что при

повышении ИСНМ более 20 риск летального исхода увеличивается почти в 2 раза (RR: 1,92; 95% ДИ: 1,082 – 3,422) с чувствительностью (48%) и специфичностью (71%).

Таблица 29. Интегральные гематологические индексы и показатели системного воспаления у больных коронавирусной инфекцией в зависимости от исхода заболевания

Показатели	Норма (у.е.)	Группы пациентов		p
		Умершие (n=35)	Выжившие (n=126)	
ЛИ	0,41 ± 0,03	0,14 [0,10; 0,23]	0,18 [0,10; 0,32]	0,183
ИСЛ	1,96 ± 0,44	4,88 [3,06; 7,01]	3,78 [2,34; 6,60]	0,114
ЛГИ	4,56 ± 0,37	1,38 [1,02; 2,29]	1,80 [1,01; 3,13]	0,190
ИСНМ	11,83 ± 1,31	16,00 [9,94; 31,00]	13,33 [8,44; 21,50]	0,027*
ИСНЛ	2,47 ± 0,65	6,67 [4,39; 9,77]	5,57 [3,13; 9,76]	0,171
CLR	-	100,22 [47,95; 169,35]	103,00 [30,15; 206,94]	0,947
МП	-	648 [213; 1010]	531 [129; 1209]	0,488

\* – различия показателей статистически значимы

При динамической оценке лабораторных показателей среди умерших пациентов наблюдались лейкоцитоз с нейтрофилезом на фоне лимфопении и моноцитопении. Так же отмечалось повышение активности ЛДГ и уровня ферритина. Д-димер был высокий в обеих группах (Таблица 30).

Таблица 30. Значимые лабораторные показатели в динамике у госпитализированных больных с COVID-19 в зависимости от исхода заболевания

Показатели	Группы пациентов		p
	Умершие (n=35)	Выжившие (n=126)	
Лейкоциты	10,45 [6,70; 15,80]	7,96 [5,10; 10,50]	0,011*
ЛДГ	1161,00 [485,00; 2121,50]	476,90 [316,10; 576,10]	0,010*
Д-димер	65502 [18068; 225972]	10764 [1028; 22966]	0,149
Нейтрофилы×109/л	8,55 [5,48; 14,69]	5,62 [3,16; 8,63]	0,001*
Лимфоциты (%)	8,00 [5,00; 12,00]	12,15 [7,75; 18,50]	0,003*
Моноциты (%)	3,50 [2,00; 5,00]	7,00 [4,50; 8,00]	< 0,001*
СРБ	54,00 [20,50; 102,50]	16,70 [8,62; 31,45]	< 0,001*
ПКТ	0,40 [0,16; 0,73]	0,07 [0,03; 0,12]	< 0,001*
Ферритин	1815,00 [960,50; 4452,50]	443,50 [259,25; 593,90]	< 0,001*

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы

Анализ результатов КТ ОГК показал, что среди умерших пациентов в 54,3% случаев было выявлено поражение легочной ткани распространенностью от 75% до 100% в момент госпитализации (Рисунок 50).

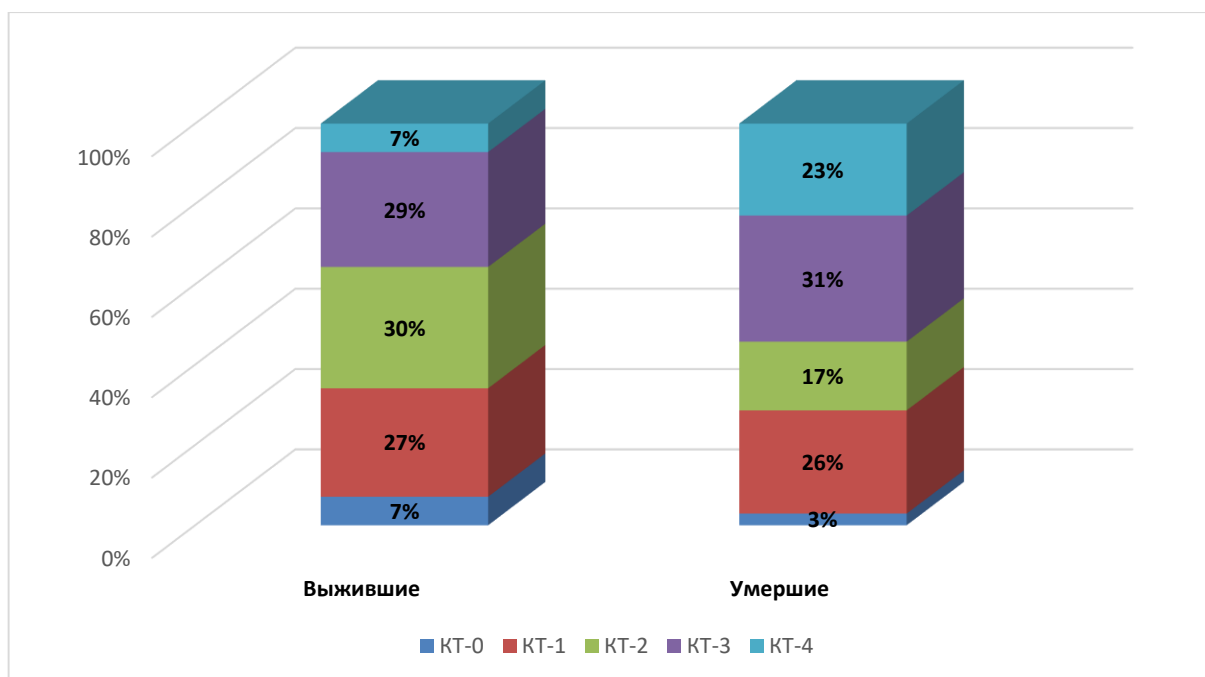


Рисунок 50. Поражение легочной ткани у госпитализированных больных с COVID-19 по данным КТ ОГК в зависимости от исхода заболевания

Прогрессирование поражения легких среди умерших наблюдалось на 4 сутки (IQR 2,5-5,5) у 5 больных (в 14%) до КТ-3 и у 6 больных (в 17%) - до КТ-4.

Наиболее частыми осложнениями у пациентов с летальным исходом были ОРДС - в 91,4% случаев, отек мозга - в 31,4% случаев, ОПП - в 22,9% случаев и ТЭЛА - в 14,3% случаев.

При расчете относительного риска определено, что вероятность смерти выше у пациентов с развитием ОПП (RR: 4,474; 95% ДИ: 2,820– 7,097), ОРДС (RR: 41,374; 95% ДИ: 13,501 – 126,791) и ТЭЛА (RR: 3,667; 95% ДИ: 2,078– 6,471).

Летальный исход наступал на 4 сутки (IQR 3-6) нахождения в стационаре. Пациенты с благоприятным исходом выписывались на 9 сутки (IQR 6-15) от момента госпитализации.

**Таким образом,** среди умерших пациентов с COVID-19 без развития бактериальных осложнений выявлено достоверно ( $p < 0,001$ ) больше лиц среднего возраста (45,71%), а доля лиц молодого возраста (28,5%) значимо больше ( $p < 0,001$ ) среди выживших, при этом медианный возраст не отличался в зависимости от исхода заболевания и составил 62 года (IQR 55 -65,5) у больных с летальным исходом и 62 года (IQR 43– 70) у выживших.

Пациенты были госпитализированы на 8 сутки болезни (IQR 5-9) в большинстве случаев (в 77,1%) в тяжелом состоянии с признаками дыхательной недостаточности, при которой риск летального исхода был выше в 1,2 раза (RR: 1,2828; 95% ДИ: 1,0857-1,5156).

Умершие больные с COVID-19 достоверно ( $p = 0,001$ ) чаще имели полиморбидный фон (в 62,8%), что повышало риск летального исхода в 3 раза (RR: 3,0; 95% ДИ: 1,686 – 5,653). Среди умерших больных с полиморбидностью ( $n = 22$ ) одновременно 4 и более заболеваний было у 63%.



Установлено, что пациенты среднего возраста с летальным исходом в 68,7% случаев имели ожирение 2-3 степени и СД.

Риск летального исхода у пациентов с ИБС выше в 2,5 раза (RR: 2,5; 95% ДИ:1,718 – 3,663), с ХСН в 3,6 раз (RR: 3,6; 95% ДИ:1,353 – 9,577 ), с ожирением в 2,5 раза (RR:2,5; 95% ДИ:1,667 –3,809), а при ожирении 3 степени риск увеличивается в 5,6 раз (RR:5,6; 95% ДИ:2,647 – 11,843).

В группе умерших пациентов выявлено повышение активности ЛДГ, уровня ферритина, СРБ, Д-димера и ИЛ-6, а также нейтрофилез с высоким ИСНМ в момент госпитализации. В динамике на 3-5 сутки отмечается лейкоцитоз с нейтрофилезом на фоне лимфопении и моноцитопении и нарастании уровня ферритина, прокальцитонина, Д-димера, активности ЛДГ и снижение уровня СРБ.

У пациентов с летальным исходом в 54,3% случаев было выявлено субтотальное (КТ-3) и тотальное (КТ-4) поражение легочной ткани уже в момент госпитализации, а в 31 % случаев отмечалось дальнейшее прогрессирование на 4 сутки по данным КТ ОГК.

Наиболее частыми осложнениями были ОРДС (в 91,4% случаев), отек мозга (в 31,4% случаев), ОПП (в 22,9% случаев) и ТЭЛА (в 14,3% случаев).

Летальный исход наступал на 4 сутки (IQR 3-6) от момента госпитализации.

### **5.3 Сравнительный анализ клинико-эпидемиологических данных и лабораторно-инструментальных показателей у больных COVID-19 с летальным исходом в зависимости от наличия бактериальных осложнений**

Был проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей в группах умерших больных COVID-19 в зависимости от наличия осложнений бактериальной этиологии (n=22) или их отсутствия (n=35) для выявления прогностических факторов летального исхода.

По гендерному признаку достоверных отличий не выявлено.

Медианный возраст умерших больных с БО был выше и составил 67 лет (IQR 56-71), умерших без БО - 62 года (IQR55-65), однако статистических различий не выявлено (Рисунок 51)

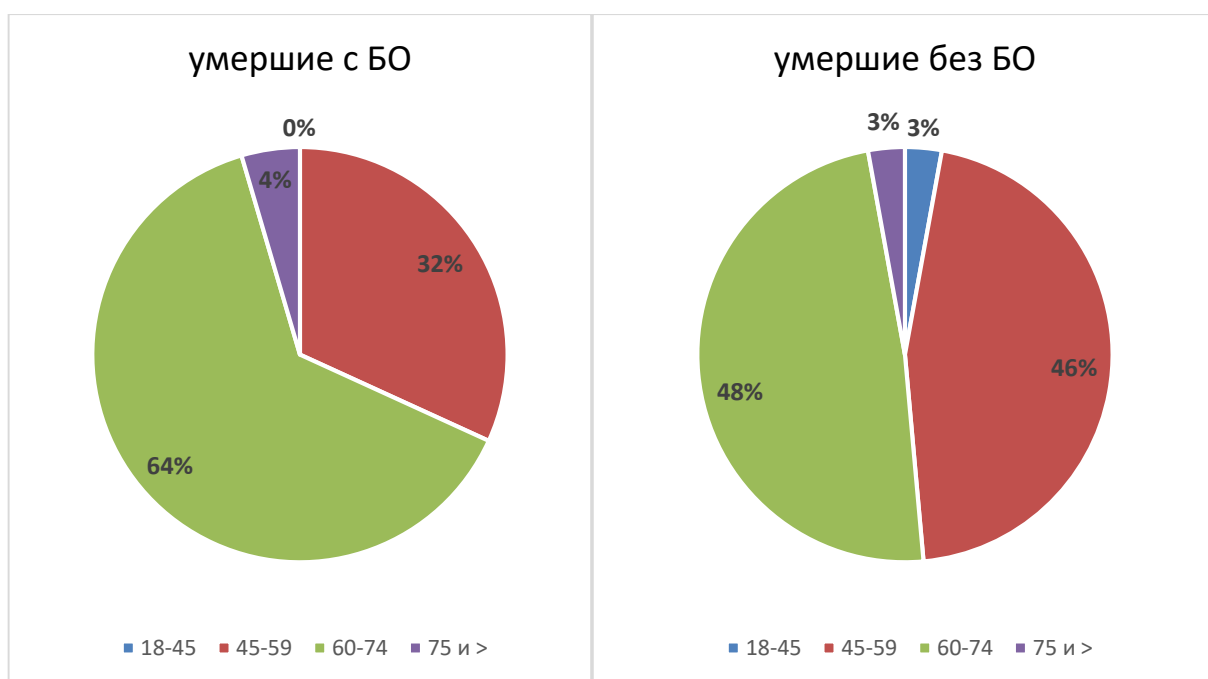


Рисунок 51. Возрастная структура (по ВОЗ) умерших больных COVID-19 в зависимости от наличия бактериальных осложнений

При сравнительном анализе клинической симптоматики не выявлено отличий.

Три и более заболевания выявлены у 63% умерших. Анализ сопутствующей патологии различий не выявил (Рисунок 52).

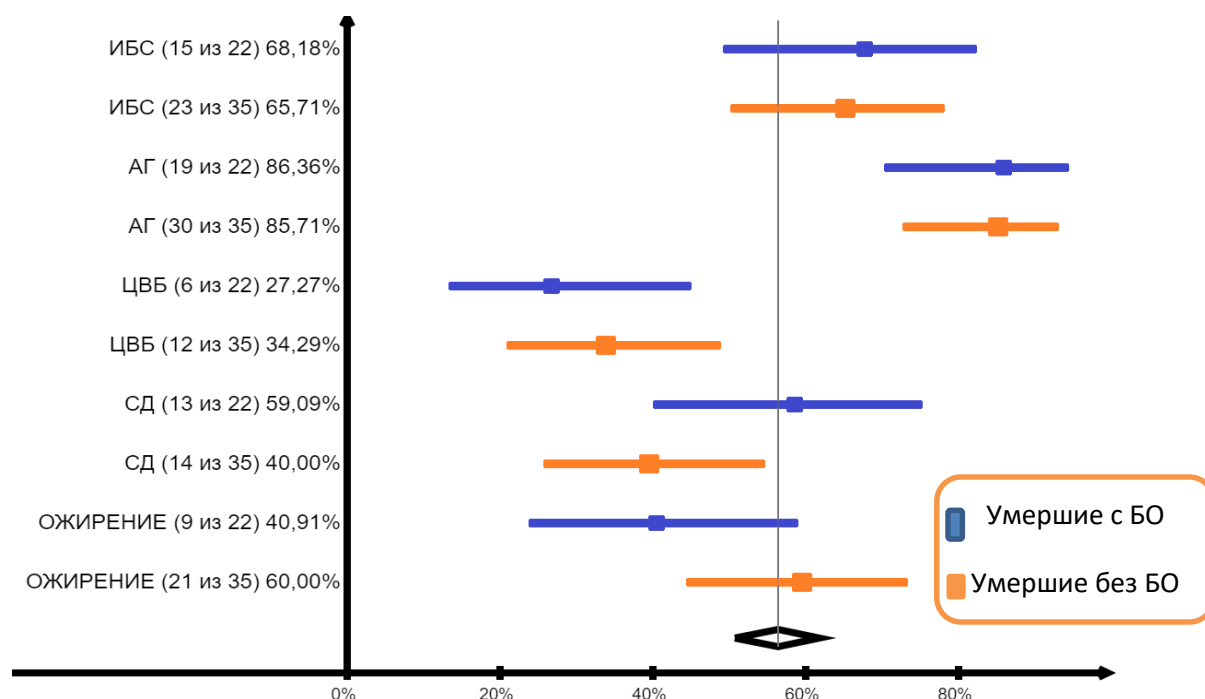


Рисунок 52. Коморбидная патология, выявленная среди умерших больных COVID-19 в зависимости от наличия осложнений бактериальной этиологии

В группе умерших пациентов при поступлении имела место дыхательная недостаточность ( $SpO_2$  меньше 95%), а также высокая оценка по шкале NEWS2 - 7 баллов (IQR:5-8), достоверных отличий в сравниваемых группах не выявлено.

Респираторная поддержка умершим пациентам с COVID-19 требовалась уже в момент поступления приблизительно в 90% случаев. Прогрессирование дыхательной недостаточности, потребовавшей проведения ИВЛ имело место у подавляющего большинства больных (Рисунок 53).

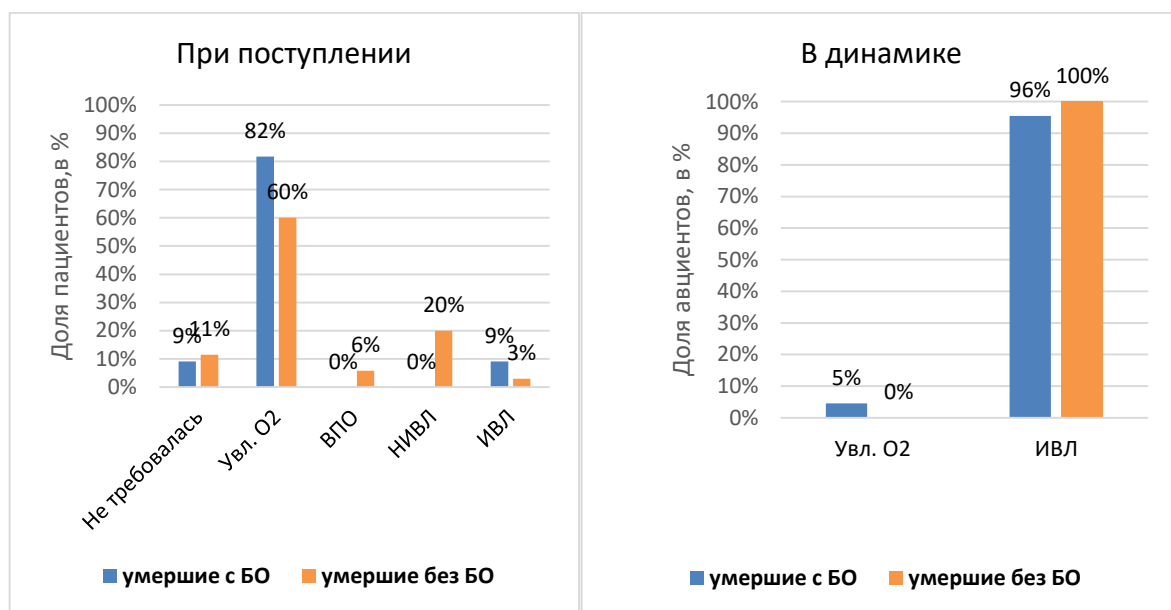


Рисунок 53. Респираторная поддержка в динамике у больных COVID-19 с летальным исходом в зависимости от наличия бактериальных осложнений

Установлено, что умершие больные COVID-19 с БО получали ИВЛ достоверно ( $p < 0,001$ ) дольше - 6 суток (IQR 2-7), чем умершие без БО (1 сутки (IQR 1-2,5)), смотри рисунок 54.

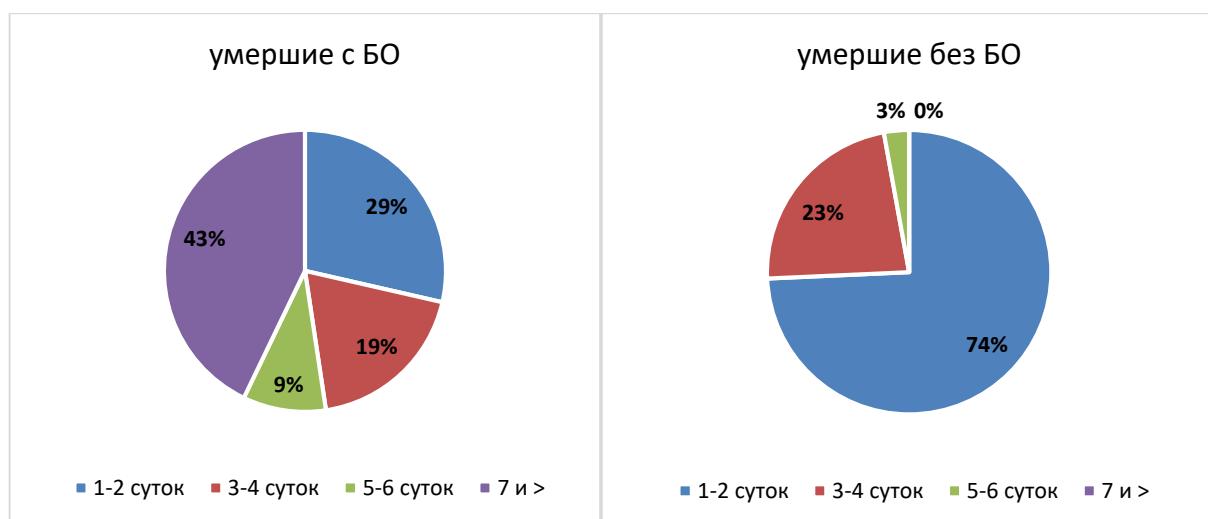


Рисунок 54. Длительность ИВЛ у больных COVID-19 с летальным исходом в зависимости от наличия бактериальных осложнений

При сравнительном анализе показателей гемограммы и стандартных биомаркеров воспаления среди умерших не было выявлено отличий.

Из числа проанализированных ИГИ и ПСВ был достоверно ( $p=0,007$ ) выше CLR среди умерших больных с осложнениями бактериальной этиологии (Таблица 31).

Таблица 31. Интегральные показатели умерших больных COVID-19 в зависимости от наличия бактериальных осложнений

Показатель	Умершие с БО (n=22)	Умершие без БО (n=35)	Достоверность, p
ЛИ	0,10 [0,08; 0,18]	0,14 [0,10; 0,23]	0,176
ИСЛ	5,72 [3,66; 7,95]	4,88 [3,06; 7,01]	0,583
ЛГИ	0,99 [0,83; 1,84]	1,38 [1,02; 2,29]	0,179
Индекс Рейса	5,67 [3,51; 7,95]	4,56 [3,01; 7,01]	0,501
ИСЛМ	1,77 [1,25; 3,22]	2,50 [1,53; 5,45]	0,078
ИСНМ	15,2 [10,8; 22,1]	16 [9,9; 31]	0,550
ТЛИ	256 [217; 511]	204 [131; 333]	0,077
SIRI	2,62 [1,71; 4,56]	3,06 [1,14; 5,79]	0,706
SP	1415 [1040; 2653]	1408 [622; 2577]	0,471
AISI	546,56 [294; 827]	553,52 [177; 1150]	0,896
МП	1683 [422; 3321]	648 [213; 1010]	0,051
CLR	266 [108; 476]	100 [47; 169]	0,007*
ИСНЛ	10,09 [5,44; 11,96]	6,67 [4,39; 9,77]	0,154

Примечание: \* – различия показателей статистически значимы

Были проанализированы диагностические характеристики некоторых интегральных показателей в качестве предикторов летального исхода при помощи построения ROC-кривой и выявлено, что данные маркеры имеют низкую чувствительность и умеренную специфичность (более 70%). Установлено, что у пациентов с уровнем МП >1142 и ИСНМ >20 вероятность смерти выше (Рисунок 55).

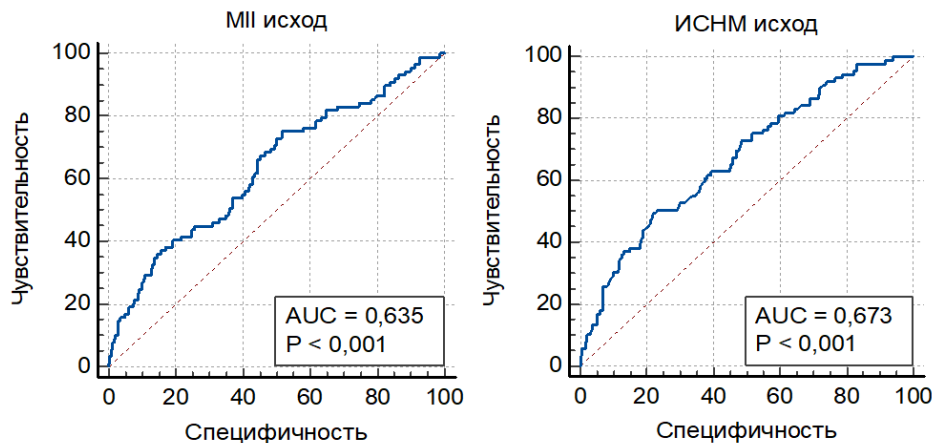


Рисунок 55. Результаты ROC-анализа показателей системного воспаления при поступлении как предикторов летального исхода

При помощи ROC-анализа была проанализирована значимость указанных показателей в качестве предикторов летального исхода в динамике на 3-5 сутки и установлено, что данные маркеры имеют умеренную чувствительность и высокую специфичность более 85% (Рисунок 56).

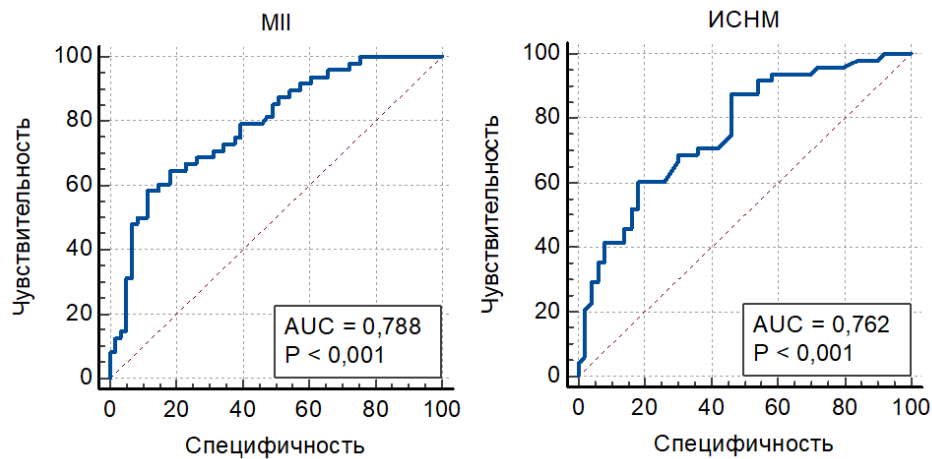


Рисунок 56. Результаты ROC-анализа показателей системного воспаления в динамике как предикторов летального исхода

Было установлено, что вероятность летального исхода выше у больных COVID-19 с ИСНМ >20 (RR:1,9; 95% ДИ:1,08 – 3,42) и при сохранении высокого показателя МП >450 на фоне терапии (RR:2,7; 95% ДИ:1,71 – 4,22).

По данным инструментального исследования (КТ ОГК) при поступлении поражение легких выявлено у большинства умерших пациентов с COVID-19 (Рисунок 57).

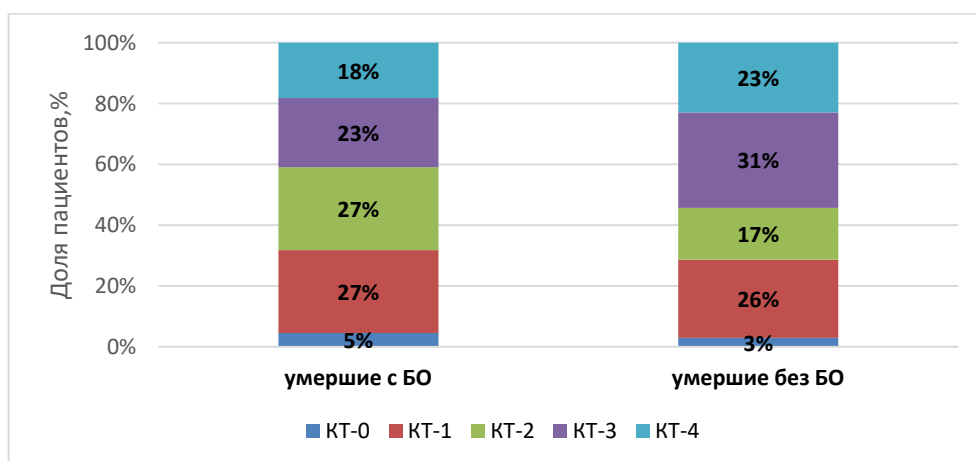


Рисунок 57. Результаты КТ ОГК умерших больных COVID-19 в зависимости от наличия бактериальных осложнений

Наиболее частым осложнением среди умерших пациентов с COVID-19 выявлен ОРДС. Острое повреждение почек и сепсис достоверно чаще развивались у пациентов с COVID-19 с бактериальными осложнениями, смотри рисунок ниже (Рисунок 58).

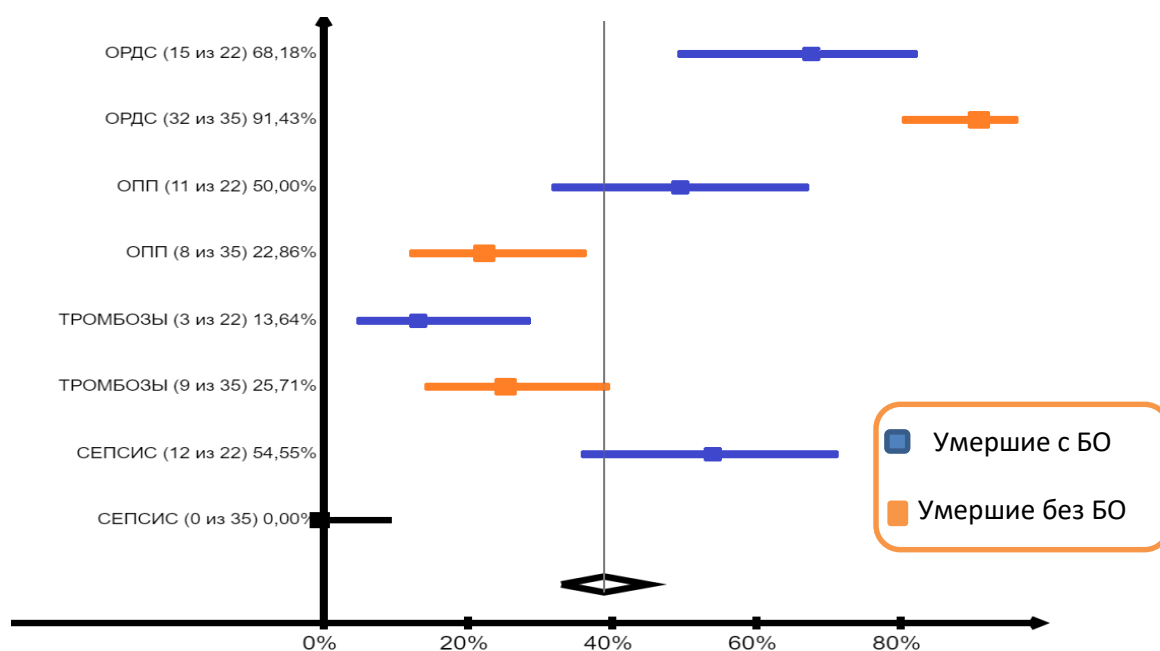


Рисунок 58. Основные осложнения у больных COVID-19 с летальным исходом в зависимости от наличия бактериальных осложнений

Летальный исход наступал на 7,5 сутки (IQR 4,25 - 13) стационарного лечения у больных COVID-19 с БО и на 4 сутки (IQR 3-6) - при отсутствии БО.

В исследуемой когорте умерших пациентов был рассчитан риск летального исхода согласно разработанному алгоритму прогноза исхода COVID-19 у лиц молодого возраста (Таблица 32).

Таблица 32. Протокол оценки рисков летального исхода COVID-19 у лиц молодого возраста

Показатели	Балл
индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) > 9	4
индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ) > 20	1
нейтрофилы > 5 x10 <sup>9</sup> /л	1
СРБ > 120 мг/л	1
0.5 > прокальцитонин < 1 нг/мл	1
прокальцитонин > 1 нг/мл	2
степень АГ: 1-2	1
степень АГ: 3	2
ожирение (ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> )	1
Сепсис	7
ОРДС	7
ТЭЛА	4
0 - 5 баллов - низкий риск летального исхода	
6 - 9 баллов - средний риск летального исхода	
10 и более баллов - высокий риск летального исхода	

Согласно предложенному алгоритму среди умерших больных коронавирусной инфекцией суммарный балл риска летального исхода был значимо ( $p = 0,009$ ) выше у пациентов с БО:15 (IQR 11 – 17), чем у больных без БО:11 (IQR 9 – 15).

Ниже продемонстрированы клинические примеры заболевания COVID-19 с летальным исходом у пациентов с развитием бактериальных осложнений и без них.

#### Клинический пример №1.

Пациент Б., 53 лет, был доставлен бригадой СМП в ОРИТ минуя приемное отделение с жалобами на общую слабость, одышку в покое.

Из анамнеза заболевания: 8 дней назад отметил лихорадку максимально до  $39^{\circ}\text{C}$ , появилась общая слабость. За медицинской помощью не обращался, принимал самостоятельно антибактериальный препарат «сумамед». Вызвал БСМП в связи с появлением одышки, госпитализирован в стационар.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь II ст. 3 ст. Ожирение 3 ст. (ИМТ =  $47,7 \text{ кг/м}^2$ ). Сахарный диабет 2 типа: диабетическая ангиопатия нижних конечностей, диабетическая нефропатия. ЦВБ: хроническая ишемия головного мозга.

При поступлении состояние тяжелое, сознание ясное.

Температура тела  $37,1^{\circ}\text{C}$ .

Кожа физиологической окраски, акроцианоз.

ЧДД - 24 в минуту. SPO<sub>2</sub> - 88 % на атмосферном воздухе. Тоны сердца приглушенные, аритмичные (ритм фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант). АД – 143 / 78 мм.рт.ст.

При пальпации живот безболезненный. Стул регулярный, мочеиспускание не нарушено.

Оценка по шкале NEWS2 = 7 баллов.

Результаты лабораторных методов исследования и некоторые интегральные гематологические показатели в динамике представлены ниже (Таблица 33).

Таблица 33. Основные лабораторные показатели и значимые интегральные гематологические индексы в динамике

Показатели	При поступлении	На 5 сутки	На 10 сутки	Летальный исход
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	4,69	8,52	11,2	4,3
Лимфоциты (%)	11	7	4	15
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	151	213	125	102
Моноциты (%)	5	3	3	4

Нейтрофилы (%)	84	89	93	81
Д-димер (нг/мл)	6348	-	1424	-
СРБ (мг/л)	70,6	6,8	76,4	180
Ферритин (нг/мг)	2635	708	1714	519
ЛДГ (Ед/л)	608	-	327	434
Мочевина (ммоль/л)	26,7	13	22	23
Креатинин (мкмоль/л)	195	102	166	476
Прокальцитонин (нг/мг)	0,5	0.04	0,2	12,8
МП	532	86	1776	972
CLR	135	11	169	276
ИСНЛ	7,6	12,7	23	5,4
СП	1144	2690	2888	546
ИСЛ	5,25	8,9	13,2	4,2
ЛГИ	1,3	0,78	0,43	1,85
ИСНМ	16,8	29,6	31	20.2

По КТ ОГК: полисегментарно визуализируются множественные отдельно расположенные и сливные инфильтраты по типу "матового стекла" различной плотности и неоднородной структуры. Объем пораженной паренхимы каждого легкого 15-20 %, КТ-1.

Мазок из зева и носа методом ОТ- ПЦР на РНК SARS-CoV-2: обнаружено.

Выставлен клинический диагноз: «Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, КТ -1».

Согласно ВМП «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» пациенту было проведено лечение: ГИБП (левилимаб по 324 мг п/к), антикоагулянты (эноксапарин натрия 10000 антиХА МЕ 2р/сутки подкожно), ГКС (дексаметазон по 8 мг - 2 раза в сутки в/в капельно).

На пятые сутки - прогрессирование дыхательной недостаточности (снижение SpO2 до 81% на фоне инсуффляции O2) с потребностью в проведении высокопоточной оксигенации с потоком 50 л/мин, затем на 7-е сутки эскалация до неинвазивной вентиляции легких.

На 10-е сутки выполнено микробиологическое исследование крови и мокроты, получен рост микроорганизмов *Klebsiella pneumoniae* + *Staphylococcus aureus*. Старт антибактериальной терапии согласно СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) меропенемом по 1.0 в/в 3р/сут.



На 19-е сутки дальнейшее прогрессирование ДН, что потребовало эскалации респираторной поддержки до ИВЛ и на 22 сутки от момента госпитализации констатирована биологическая смерть.

Учитывая клинико-лабораторные данные выставлен диагноз:

Основной: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19.

Осложнения: Вирусно-бактериальная пневмония. Острый респираторный дистресс синдром. Сепсис. ОРДС.

По результатам патолого-анатического исследования непосредственная причина смерти – острый респираторный дистресс синдром.

При оценке риска летального исхода при поступлении сумма баллов = 4, в динамике на 5 сутки - 9 баллов и за 48ч до наступления летального исхода выявлен высокий риск (22 балла) (Таблица 34).

Таблица 34. Динамическая оценка рисков летального исхода COVID-19 по протоколу

Показатели	При поступлении	На 5 сутки	На 20 сутки
ИСНЛ > 9	0	4	0
ИСНМ > 20	0	1	1
Нейтрофилы > 5x10 <sup>9</sup> / л	0	1	1
СРБ > 120 мг/л	0	0	1
0,5 нг/мл > прокальцитонин < 1 нг/мл	1	0	0
прокальцитонин > 1 нг/мл	0	0	2
степень АГ: 1-2	0	0	0
степень АГ: 3	2	2	2
ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> )	1	1	1
Сепсис	0	0	7
ОРДС	0	0	7
ТЭЛА	0	0	0
Количество баллов	4	9	22

Данный клинический пример демонстрирует значимость динамической оценки предикторов развития бактериальных осложнений и летального исхода у госпитализированного больного COVID-19 с полиморбидным фоном.

#### Клинический пример №2.

Пациентка Ф., 74 лет, доставлена бригадой СМП напрямую в ОРИТ.

При поступлении жалобы на сухой кашель, общую слабость и одышку при физической нагрузке.

По данным анамнеза известно, что болеет в течение 8 дней, когда повысилась температура тела до 38,7 °С, появились общая слабость и сухой кашель. К врачу не обращалась, самостоятельно принимала НПВС. В связи с усилением одышки вызвала СМП.

Хронические заболевания: Гипертоническая болезнь III ст. 3 ст. Сахарный диабет 2 типа. Ожирение (ИМТ - 31,9 кг/м<sup>2</sup>).

Состояние при поступлении тяжелое, в сознании.

Температура тела 36,3 °С. Кожные покровы бледные, акроцианоз.

ЧДД - 32 в минуту. SPO<sub>2</sub> - 50 % на атмосферном воздухе, переведена на НИВЛ. Пульс 86 уд. в минуту. АД - 118/68 мм. рт. ст.

Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул регулярный, диурез не нарушен.

Оценка по шкале NEWS2 = 8 баллов.

Результаты лабораторных методов исследования и некоторые интегральные гематологические показатели в динамике представлены ниже (Таблица 35).

Таблица 35. Основные лабораторные показатели и значимые интегральные гематологические индексы в динамике

Показатели	При поступлении	На 3 сутки	На 7 сутки	Летальный исход
Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	8,75	10,9	11,6	14,1
Моноциты (%)	4	4	2	5
Лимфоциты (%)	7	11	12	14
Нейтрофилы (%)	89	85	86	81
Ддимер (нг/мл)	1270	4433	-	7345
Тромбоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	176	256	178	109
СРБ (мг/л)	341	84	20,8	266
Ферритин (нг/мг)	2201	1109	1318	1474
ЛДГ (Ед/л)	759	582	450	-
Мочевина (мМоль/л)	11,3	30	25	15,1
Креатинин (мкмоль/л)	159	486	395	238
Прокальцитонин (нг/мг)	0,5	1,03	0,63	1.78
МП	4330	646	147	1542
CLR	559	70	15	135
ИСНЛ	12,7	7,7	7,1	5,8
СИ	2247	1977	1278	630
ИСЛ	8	5,6	6,1	4,2
ЛГИ	0,78	1,29	1,39	1,72
ИСНМ	22	21	43	16

*По КТ ОГК: полисегментарно в легких визуализируются множественные разноплотностные участки инфильтрации по типу "матового стекла". Объем поражения паренхимы правого легкого до 80-85%, левого легкого - до 75%, КТ-4.*

*Мазок из носо/ротоглотки методом ОТ-ПЦР на РНК SARS-CoV-2: обнаружен.*

*Выставлен клинический диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вирус идентифицирован. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, КТ 4. Дыхательная недостаточность 2-3 степени.*

*В соответствии с «ВМП «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» пациентка получала терапию: тоцилизумаб - 800 мг в/в однократно, дексаметазон 12 мг - 2 р/сут в/в капельно, эноксапарин натрия 16000 анти-ХА МЕ 1р/сутки п/к.*

*На 2 –сутки стационарного лечения в связи с нарастанием дыхательной недостаточности (ЧДД 40 в мин., SpO<sub>2</sub> 72 %) пациент был подключен к аппарату ИВЛ.*

*На 7-е сутки выполнено микробиологическое исследование крови и эндотрахеального аспирата, после чего начата стартовая эмпирическая терапия согласно СКАТ (меропенем 2.0 в/в 3р/сут). По результатам посевов из двух локусов получен рост *Acinetobacter baumannii*, чувствительный к гентамицину и колистину, в связи с чем произведена смена АМТ на полимиксин В по 100 мг в/в 2 р/сут.*

*Учитывая клиничко-лабораторные данные выставлен диагноз:*

*Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19.*

*Осложнения: Вирусно-бактериальная пневмония. ОРДС тяжелой степени. Сепсис. ОПП.*

*Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось.*

*На 10-е сутки стационарного лечения наступил летальный исход.*

*При патологоанатическом исследовании установлена непосредственная причина смерти – острый респираторный дистресс синдром.*

*При оценке риска летального исхода при поступлении сумма баллов = 17, при повторной оценке - 21 балл, что соответствует высокому риску (Таблица 36).*

Таблица 36. Оценка рисков летального исхода COVID-19 по протоколу

Показатели	при поступлении	в динамике
ИСНЛ > 9	4	1
ИСНМ > 20	1	1
Нейтрофилы > $5 \times 10^9$ /л	1	1
СРБ > 120 мг/л	1	0
0,5 > прокальцитонин < 1 нг/мл	0	1
прокальцитонин > 1 нг/мл	0	0
степень АГ: 1 - 2	0	0
степень АГ: 3	2	2
ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )	1	1
Сепсис	0	7
ОРДС	7	7
ТЭЛА	0	0
Сумма баллов	17	21

В данном клиническом примере продемонстрировано развитие осложнений бактериальной этиологии у пациентки с тяжелой формой коронавирусной инфекции из группы высокого риска летального исхода, согласно проведенной оценке по протоколу в момент госпитализации.

### Клинический пример №3.

Пациентка, А. 63 лет, доставлена БСМП в приемное отделение стационара с жалобами на лихорадку, общую слабость, одышку и сухой кашель.

Со слов пациентки известно, что 8 дней назад отметила лихорадку до 39 С и сухой кашель. К врачу не обращалась, принимала самостоятельно парацетамол. В связи с появлением одышки и выраженной астенизацией вызвала СМП.

Хронические заболевания - ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст. 3 ст. Ожирение 3 ст (ИМТ = 48,5кг/м<sup>2</sup>). ЦВБ: ХИГМ. ХБП 3 стадии.

Состояние средней тяжести при поступлении. В ясном сознании.

Оценка по шкале NEWS2 = 3 балла.

ЧДД - 20 в минуту, SpO<sub>2</sub> - 93% на атмосферном воздухе.

АД - 137/85 мм.рт.ст. Пульс - 107 уд/минуту.

Температура тела 37,5 °С.

Живот безболезненный во всех отделах, физиологические отправления не нарушены.

Результаты лабораторных методов исследования в динамике представлены в таблице

37

Таблица 37. Основные лабораторные показатели и значимые интегральные гематологические индексы в динамике

Показатели	При поступлении	Летальный исход
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	5,7	10,9
Лимфоциты (%)	26	20
Моноциты (%)	5,4	2
Нейтрофилы (%)	65	78
Д-димер (нг/мл)	1778	-
Тромбоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )	135	221
СРБ (мг/л)	100	54
Ферритин (нг/мл)	573	267
ЛДГ (Ед/л)	528	949
ИСНМ	12	39
МП	250	210
CLR	65	24,7
ИСНЛ	2,5	3,9
SH	328	861
ИСЛ	2	3,5
ЛГИ	4	2,5

По результатам КТ ОГК визуализируются полисегментарно участки низко- и среднеплотного матового стекла, занимающие до 15-20% паренхимы правого и 5-10% левого легкого. Картина 2-сторонней интерстициальной пневмонии, при наличии клинико-лабораторного соответствия, КТ-1.

Мазок из зева и носо методом ОТ-ПЦР на РНК SARS-CoV-2: обнаружен.

Выставлен клинический диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, КТ 1.

Пациентке было проведено лечение: (патогенетическая терапия ГИБП (Левелимаб по 324 мг в/в капельно однократно при поступлении) + ГКС (дексаметазон 16 мг в сутки в/в), антикоагулянтная терапия (Эноксапарин натрия 8000 анти-ХА МЕ мг 2р/сутки), этиотропная терапия (фавипиравир в дозировке в первый день по 1800 мг - 2 р/сутки, затем со 2 по 10 день по 800 мг - 2р/сутки).

На 3 –сутки стационарного лечения в связи с нарастанием дыхательной недостаточности (ЧДД 35 в мин., SpO2 85 %) выполнена повторно КТ ОГК: отрицательная динамика в виде увеличения в размерах ранее выявленных участков уплотнения по типу "матового стекла", а также появления новых аналогичных инфильтратов. Объем поражения легочной ткани справа до 85%, слева до 25%. Картина 2-сторонней интерстициальной пневмонии, Кт-4.

Пациентка была переведена в ОРИТ, где в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания подключена к аппарату ИВЛ.

Состояние пациентки с отрицательной динамикой. На пятые сутки стационарного лечения зафиксирована биологическая смерть.

По результатам патолого-анатического исследования непосредственной причиной летального исхода было развитие острого респираторного дистресс синдрома.

При оценке риска летального исхода при поступлении сумма баллов = 2, при повторной оценке через 72 ч - 12 баллов, что соответствует высокому риску (Таблица 38).

Таблица 38. Оценка рисков летального исхода COVID-19 по протоколу в динамике

Показатели	при поступлении	в динамике
ИСНЛ > 9	0	0
ИСНМ > 20	0	1
Нейтрофилы > $5 \times 10^9$ /л	0	1
СРБ > 120 мг/л	0	0
0,5 > прокальцитонин < 1 нг/мл	0	0
прокальцитонин > 1 нг/мл	0	0
степень АГ: 1 - 2	0	0
степень АГ: 3	2	2
ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )	1	1
Сепсис	0	0
ОРДС	0	7
ТЭЛА	0	0
Количество баллов	2	12

Данный клинический пример демонстрирует прогрессирование заболевания до летального исхода у пациентки с наличием прогностических критериев тяжелой формы коронавирусной инфекции при отсутствии предикторов, указывающих на вероятность формирования осложнений бактериальной этиологии.

#### Клинический пример №4.

Пациентка, К. 64 лет, доставлена бригадой СМП в стационар.

Предъявляла жалобы при поступлении на одышку, сухой кашель и общую слабость.

Со слов пациентки известно, что заболела остро пять дней назад, когда появилась лихорадка до 38,5 С, сухой кашель и общая слабость.

К врачу амбулаторного звена не обращалась, указывает на прием жаропонижающих препаратов. На шестой день болезни у пациентки появилась одышка, вызвала СМП.

Хронические заболевания: ИБС: Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III ст. 3 ст. Ожирение 3 степени (ИМТ = 42,6 кг/м<sup>2</sup>). Сахарный диабет 2 типа.

При поступлении состояние тяжелое, в ясном сознании. Оценка по шкале NEWS2 - 8 баллов.

Кожные покровы обычной окраски, акроцианоз. ЧДД – 28 в минуту. SpO<sub>2</sub> 78 % на атмосферном воздухе. ЧСС 98 ударов в минуту. АД – 134/75 мм. рт ст. Температура тела 36,5 °С.

Результаты лабораторных методов исследования при поступлении и накануне летального исхода представлены в таблице (Таблица 39).

Таблица 39. Основные показатели гемограммы и интегральные гематологические индексы

Показатели	При поступлении	Летальный исход
Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	6,38	7,23
Нейтрофилы (%)	75	85
Моноциты (%)	11	5
Лимфоциты (%)	14	9
Тромбоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	108	215
СРБ (мг\л)	193	393
ЛДГ (Ед\л)	1056	797
ИСНМ	6,8	17
МП	1022	3711
CLR	216	604
ИСНЛ	5,3	9.4
СП	581	2034
ИСЛ	3	6
ЛГИ	1,8	1,0

По КТ ОГК: определяются множественные участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» с вовлечением до 85-90% паренхимы обеих легких. КТ-признаки двухсторонней полисегментарной интерстициальной пневмонии. Кт-4. ОРДС?

Мазок из носо/ротоглотки методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 – обнаружено.

Выставлен клинический диагноз: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19. Двусторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония, КТ - 4. ДН 2-3 степени.

Пациентка госпитализирована в ОРИТ, где начата высокопоточная оксигенотерапия с потоком O<sub>2</sub> 50 л/мин.

Было проведено комплексное лечение пациентки, включающее этиотропную терапию (Ремдесевир в/в капельно по схеме), патогенетическую терапию ГИБП+ ГКС (Левелимаб 324 мг подкожно однократно при поступлении + Дексаметазон по 16 мг в сутки в/в капельно), антикоагулянтную терапию Эноксапарином натрия по 10000 анти-ХА МЕ - 2 р/сутки.

Отмечалась отрицательная динамика состояния. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности и неэффективностью проводимой респираторной поддержки пациентке на 3 сутки лечения в ОРИТ выполнена интубация трахеи и перевод на ИВЛ.

На 4-е сутки стационарного лечения зафиксирован летальный исход. По результатам патологоанатомического вскрытия непосредственной причиной смерти явился острый респираторный дистресс-синдром

При оценке риска летального исхода при поступлении сумма баллов = 11, при повторной оценке – 16 баллов, что соответствует высокому риску (Таблица 40).

Таблица 40. Оценка рисков летального исхода COVID-19 по протоколу в динамике

Показатели	При поступлении	В динамике
ИСНЛ > 9	0	4
ИСНМ > 20	0	0
нейтрофилы > 5x10 <sup>9</sup> /л	0	1
СРБ > 120 мг/л	1	1
0,5 > прокальцитонин < 1 нг/мл	0	0
прокальцитонин > 1 нг/мл	0	0
степень АГ: 1-2	0	0
степень АГ: 3	2	2
ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> )	1	1
Сепсис	0	0
ОРДС	7	7
ТЭЛА	0	0
Сумма баллов	11	16

Данный клинический пример демонстрирует случай тяжелого заболевания COVID-19 у пациентки с полиморбидностью, у которой при поступлении был высокий риск летального исхода согласно предложенному алгоритму.



## **ГЛАВА VI. АНАЛИЗ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ИСХОД КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

### **6.1 Анализ терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов и оценка ее влияния на развитие бактериальных осложнений**

Все госпитализированные в стационар больные получали терапию, рекомендованную действующими ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [4,5,6]. В случае появления убедительных признаков развития бактериальных осложнений пациентам начинали стартовую антимикробную терапию согласно данным локального микробиологического мониторинга и алгоритму СКАТ (стратегии контроля антимикробной терапии) [34] с последующей коррекцией схемы антимикробной терапии (АМТ) при получении результатов микробиологического исследования и антибиотикограммы. Эффективность АМТ оценивали в течение 48 часов и в случае неэффективности проводили ее корректировку.

Госпитализированные пациенты в большинстве случаев (в 97,5%) получали комбинированную терапию, в 40% случаев (n=80) с включением в схему противовирусной терапии (ПВТ), генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и глюкокортикостероидов (ГКС); в 36% случаев (n=72) - ГИБП и ГКС, в 4% (n=8) - ПВТ и ГКС. Противовирусные препараты в виде монотерапии назначались только в 2% случаев (n=4), монотерапия дексаметазоном – в 8% случаев (n=16). Из группы ГИБП в 62,4% случаев назначался ингибитор IL - 6 (левилимаб), в 21,7% случаев применялся антагонист рецептора IL - 6 (тоцилизумаб) и в 11,8% случаев моноклональное АТ против IL - 6 (олокизумаб). В 96,5% случаев генно-инженерные биопрепараты вводились однократно.

Для оценки влияния терапии на развитие бактериальных осложнений был проведен ретроспективно сравнительный анализ применяемой терапии в зависимости от наличия БО. В подавляющем большинстве случаев госпитализированные больные в качестве патогенетической терапии COVID-19 получали ГКС (более, чем в 90%) и ГИБП (около 80%).

Антимикробную терапию в стационаре получали пациенты при развитии БО в 90% случаев и тяжелые пациенты без БО - в 25% случаев (Рисунок 59).

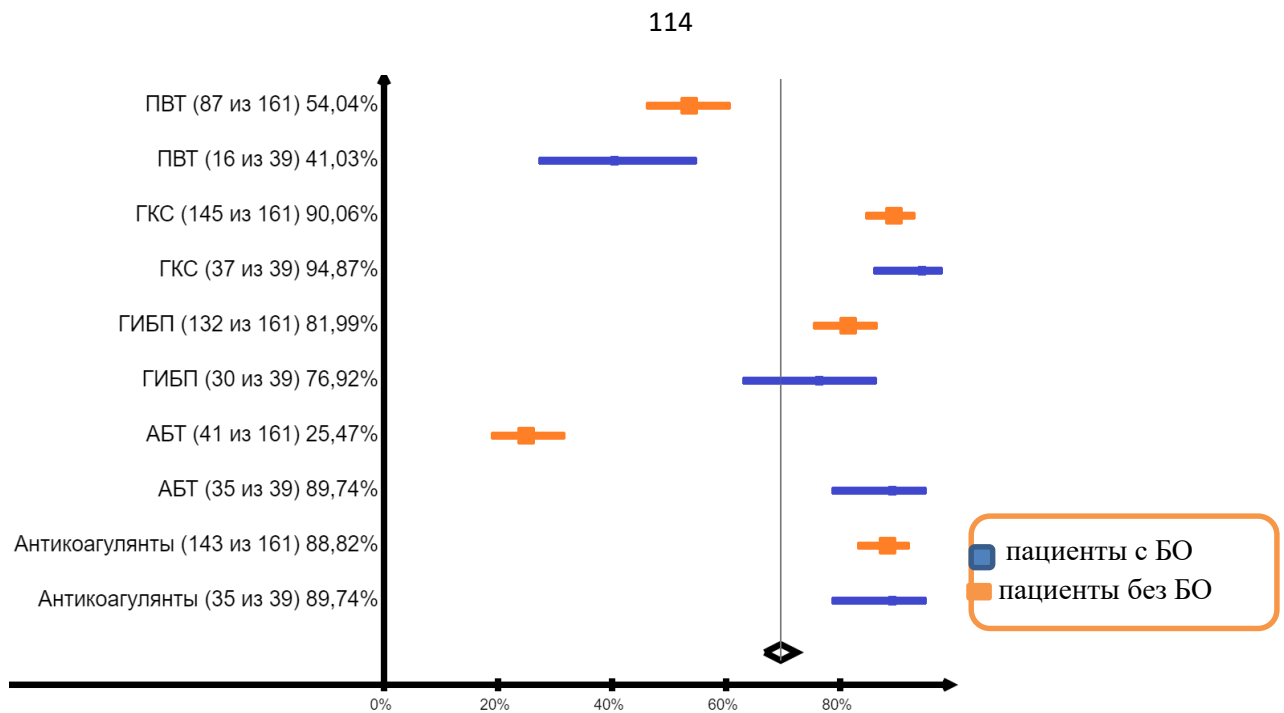


Рисунок 59. Анализ терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов в зависимости от наличия бактериальных осложнений

Проведен анализ схем патогенетической терапии (глюкокортикостероиды и генно-инженерные биопрепараты) в сравниваемых группах. Большинство пациентов с COVID-19 получали комбинированную терапию с применением как ГКС, так и ГИБП. В ходе сравнительного анализа схем терапии не выявлено достоверных отличий в зависимости от наличия БО (Рисунок 60).

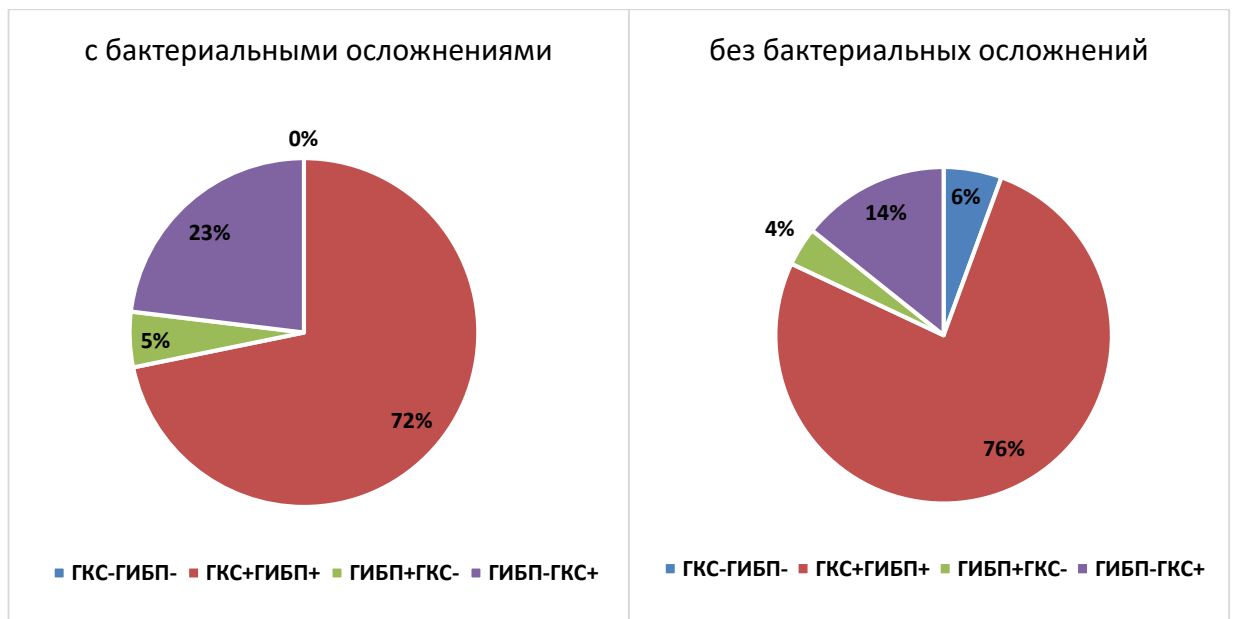


Рисунок 60. Схемы патогенетической терапии в группах сравнения. Примечание: терапия ГКС была (ГКС+), терапия ГКС отсутствовала (ГКС-), терапия ГИБП была (ГИБП+), терапия ГИБП отсутствовала (ГИБП-)

При сравнительном анализе ГИБП, применяемых для патогенетической терапии у госпитализированных больных коронавирусной инфекцией отличий не выявлено (Рисунок 61).

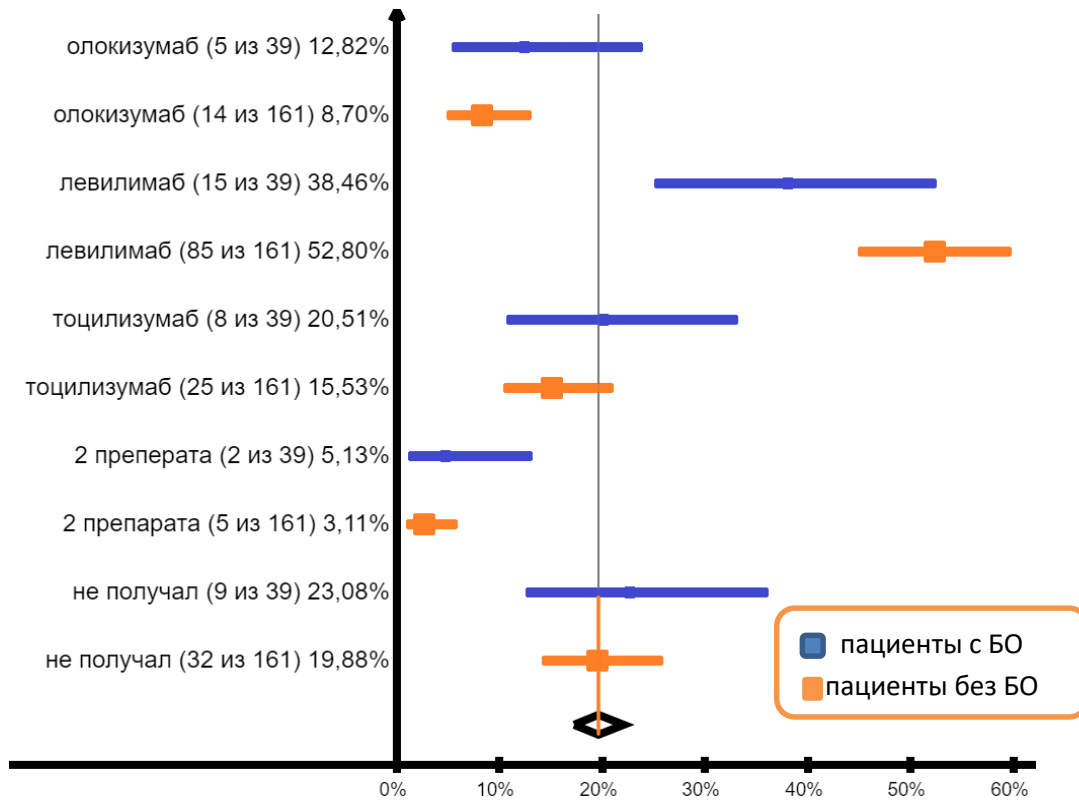


Рисунок 61. Генно-инженерные биопрепараты, применяемые в терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов в зависимости от наличия бактериальных осложнений

Таким образом, по результатам проведенного сравнительного анализа различных схем лечения COVID-19 в стационаре, учитывающего наличие осложнений бактериальной этиологии, не было выявлено значительных различий. Это указывает на то, что терапия не оказывает влияния на вероятность возникновения этих осложнений при коронавирусной инфекции у госпитализированных больных.

## 6.2 Влияние терапии COVID-19, применяемой у госпитализированных больных, на исход заболевания

В ходе исследования ретроспективно был проведен сравнительный анализ применяемой терапии у пациентов с летальным исходом в зависимости от наличия бактериальных осложнений.

Большинство умерших пациентов получали ГИБП+ГКС. Антимикробная терапия проводилась достоверно чаще в группе больных с БО, где применялись карбапенемы (в 77,2%) и в комбинации с полимиксином или тигециклином (Таблица 41).

Таблица 41. Анализ схем терапии COVID-19 умерших пациентов в зависимости от наличия бактериальных осложнений

Группы препаратов	Препараты и схемы	Умершие с БО (n=22)	Умершие без БО (n=35)	Достоверность, р
ГИБП	тоцилизумаб	4 (18,2%)	5 (14,3%)	0,722
	олокизумаб	4 (18,2%)	3 (8,6%)	0,411
	левилимаб	9 (40,9%)	17 (48,6%)	0,572
	2 ГИБП	1 (4,5%)	4 (11,4%)	0,639
ПВТ	Не получали	12(54,5%)	18 (51,4%)	0,861
	фавипиравир	5 (22,7%)	9 (25,7%)	
	ремдесивир	5 (22,7%)	8 (22,8%)	
АМТ	АМТ применялась	18 (81,8%)	15 (42,9%)	0,004*
	Один препарат	8 (44,4%)	13 (86,7%)	0,027*
	Два препарата	9 (50,0%)	2 (13,3%)	0,034*
	3 и более препарата	1 (5,6%)	0 (0,0%)	1,000
АМТ	пенициллины	3 (13,6%)	2 (5,7%)	1,000
	цефалоспорины	2 (9,1%)	0 (0,0%)	0,489
	карбапенемы	17 (77,2%)	13 (37,1%)	0,579
	фторхинолоны	0 (0,0%)	1 (2,8%)	0,455
	полимиксины	5 (22,7%)	1 (2,8%)	0,186
	тигециклин	1 (4,5%)	1 (2,8%)	1,000
ГКС	дексаметазон	20 (90,9%)	34 (97,1%)	0,553
Схемы	Без ГИБП и ГКС	0 (0,0%)	1 (2,9%)	0,249
	ГИБП +ГКС	16 (72,7%)	29 (82,9%)	
	только ГИБП	2 (9,1%)	0 (0,0%)	
	только ГКС	4 (18,2%)	5 (14,3%)	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы

При анализе применяемой терапии на амбулаторном этапе было выявлено, что пациенты в тяжелом состоянии достоверно ( $p=0,02$ ) реже получали ПВТ. Установлено, при отсутствии ПВТ на амбулаторном этапе относительный риск и риск шанса развития тяжелой формы COVID-19 (OR:2,179; 95%ДИ: 1,188-3,998 и RR: 1,448; 95%ДИ: 1,058-1,981) и летального исхода у (OR:2,115; 95%ДИ: 1,1046-4,279 и RR:1,744; 95%ДИ:1,011-3,008) увеличивается в 2 раза.

Для выявления влияния терапии на исход COVID-19 у пациентов без БО был проведен сравнительный анализ фармакотерапевтических схем в зависимости от исхода и установлено, что умершие больные достоверно ( $p=0,008$ ) чаще получали АМТ (Таблица 42).

Таблица 42. Анализ терапии у пациентов с COVID-19 без бактериальных осложнений в зависимости от исхода (n=161)

Показатель	Группы	Частота назначения	<i>p</i>
АМТ	выжившие	26 (20,6%)	<b>0,008*</b>
	умершие	15 (42,9%)	
ПВТ	выжившие	70 (55,5%)	0,29
	умершие	17 (48,6%)	
ГКС	выжившие	111 (88,1%)	0,113
	умершие	34 (97,1%)	
ГИБП	выжившие	103 (81,7%)	0,880
	умершие	29 (82,9%)	

Примечание: \* - различия показателей статистически значимы

Изучение различных групп препаратов у пациентов COVID-19 с БО в ходе сравнительного анализа применяемого лечения в зависимости от исхода заболевания не выявило отличий (Таблица 43).

Таблица 43. Анализ терапии у больных COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода (n=39)

Показатель	Группы	Частота назначения	<i>p</i>
АМТ	выжившие	17 (100,0%)	0,118
	умершие	18(81,8%)	
ПВТ	выжившие	6 (33,3%)	0,51
	умершие	10 (45,4%)	
ГКС	выжившие	17 (100,0%)	0,157
	умершие	20 (90,9%)	
ГИБП	выжившие	12 (70,6%)	0,42
	умершие	18 (81,8%)	

Больные, у которых развивались осложнения, вызванные бактериальными патогенами, получали антимикробную терапию в 90% случаев, при этом в 41% случаев в виде монотерапии, а в 38,5% случаев – в комбинации из двух препаратов и в 10,3% случаев – из трех и более препаратов.

Наиболее часто пациенты получали терапию препаратами из группы карбапенемов (в 72% случаев), а также в комбинации с полимиксином или тигециклином (в 33,3% случаев). При сравнительном анализе групп антибактериальных препаратов у выживших и умерших пациентов установлено, что достоверно ( $p=0,028$ ) чаще получали фторхинолоны выжившие больные, что вероятно объясняется применением данной группы АМТ у пациентов с локальной инфекцией (инфекции ЛОР-органов и инфекция мочевыводящих путей), смотри рисунок 62.

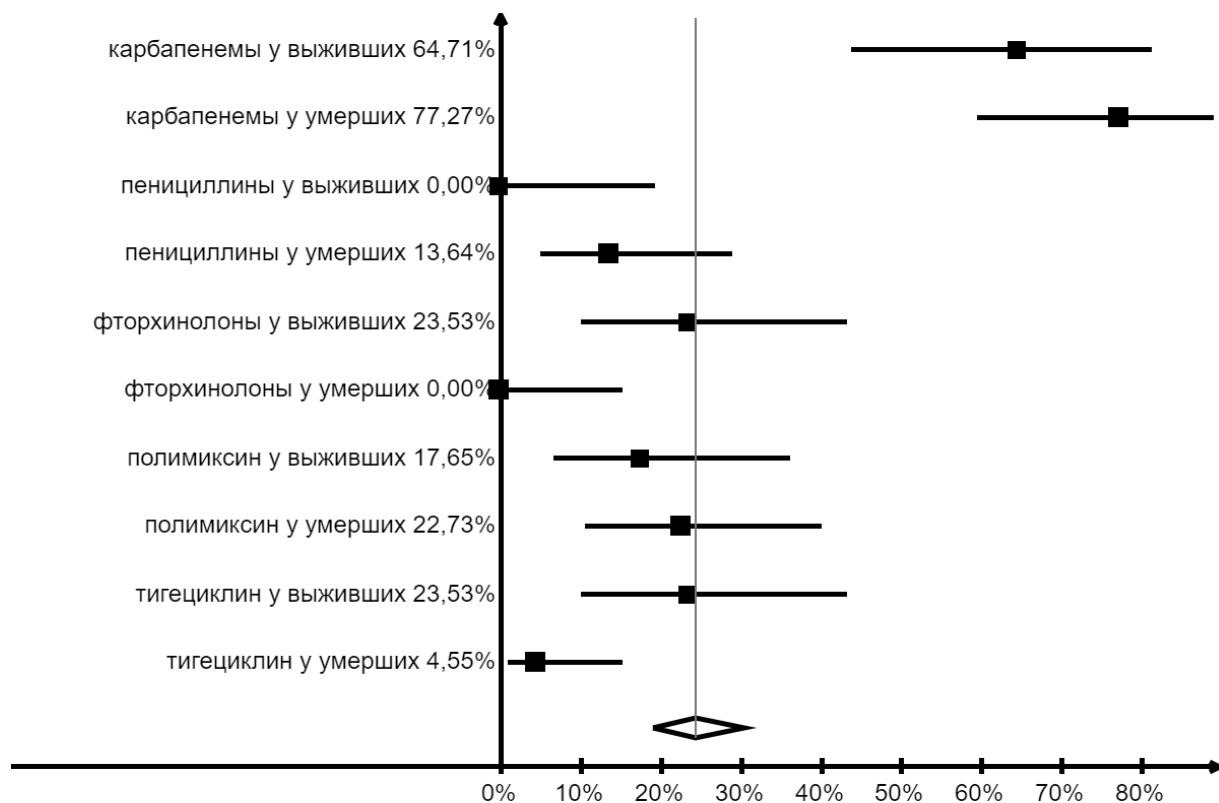


Рисунок 62. Частота назначения различных групп антибиотиков больным COVID-19 с бактериальными осложнениями в зависимости от исхода

В нашем исследовании по результатам микробиологического анализа крови и биоматериала из нижних дыхательных путей в 4% случаев ( $n=8$ ) был выделен полирезистентный возбудитель *Acinetobacter baumannii*. У 7 (87,5%) пациентов наступил летальный исход, 1 (12,5%) - выписан. Все пациенты получали стартовую АТ из группы карбапенемов, а в 53% случаев – в комбинации с тигециклином или полимиксином.

За время функционирования ММКЦ «Коммунарка» в качестве «ковидного» стационара мультидисциплинарной командой специалистов в составе клинических фармакологов, микробиологов и врачей-реаниматологов была проведена динамическая оценка микробного пейзажа возбудителей бактериальной инфекции и их резистентности у пациентов с COVID-19 [38]. Это исследование показало, что структура выделенных возбудителей, а также спектр их антибиотикорезистентности значительно изменялись на протяжении всего периода наблюдения и отличались в зависимости от подразделения стационара, поэтому необходимо проводить локальный микробиологический мониторинг внутри каждого отделения (особенно это актуально для ОРИТ) с коррекцией схем АБТ для каждого отделения.

**Таким образом,** при анализе применяемой терапии на амбулаторном этапе было выявлено, что пациенты в тяжелом состоянии достоверно ( $p=0,02$ ) реже получали ПВТ. Установлено, что отсутствие противовирусного лечения COVID-19 на догоспитальном этапе увеличивает относительный риск прогрессирования заболевания (RR: 1,448; 95%ДИ: 1,058-1,981 и OR: 2,179; 95% ДИ: 1,188-3,998) и летального исхода у госпитализированных больных в 2 раза (RR:1,744; 95%ДИ:1,011-3,008 и OR:2,115; 95%ДИ: 1,1046-4,279).

Проведенный анализ терапевтических подходов у пациентов с бактериальными осложнениями не выявил отличий в применяемых методах лечения в зависимости от исхода коронавирусной инфекции.

Тем не менее, оценка влияния конкретного лекарственного средства на исход заболевания затруднительна в связи с тем, что в большинстве случаев у больных коронавирусной инфекцией использовались комбинированные схемы терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, продолжает оставаться серьезной проблемой для общественного здравоохранения на глобальном уровне. Одним из факторов, способствующих неблагоприятному течению COVID-19, является развитие бактериальной инфекции. Согласно данным литературы, частота бактериальных осложнений у больных COVID-19, госпитализированных в стационар в профильное отделение, может составлять от 3,7% до 21,9% [60], а среди госпитализированных пациентов в отделение интенсивной терапии этот показатель существенно больше и может достигать 40% и выше [144,58]. При этом среди умерших частота бактериальных осложнений выше в 2 раза, чем среди выживших (81,7% против 34,4%). Согласно данным М.В. Бычина (2022), у пациентов с тяжелой формой COVID-19 бактериальные осложнения развиваются примерно в половине процентов случаев – 48,8% пациентов [25].

Тем не менее, диагностика бактериальной инфекции в клинической практике представляет собой сложную задачу, особенно на фоне тяжелого течения COVID-19, поскольку специфическая симптоматика часто отсутствует, а лабораторные биомаркеры могут быть повышены в рамках синдрома системного воспалительного ответа, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2 [103,142,100].

Кроме того, в настоящее время недостаточно информации о клинико-лабораторных характеристиках COVID-19 при наличии бактериальных осложнений, а также не определены прогностические факторы летального исхода в зависимости от наличия этих осложнений. Гришаева А.А. (2022) показала, что стандартные лабораторные показатели, такие как уровень лейкоцитов, нейтрофилов и прокальцитонин, имеют низкую диагностическую ценность в качестве маркеров бактериальных осложнений при тяжелом COVID-19 [12].

Поиск эффективных и доступных биомаркеров для прогнозирования неблагоприятного течения коронавирусной инфекции продолжается. В качестве таких маркеров могут выступать интегральные гематологические индексы (ТЛИ, ИСНЛ, ИСЛ, индекс Рейса, ЛГИ, ЛИ, ИСНМ) и недавно разработанные показатели системного воспаления (MII, SIRI, SII, CLR, AISI). Однако их диагностическая значимость в качестве предикторов развития бактериальных осложнений у пациентов с COVID-19 еще не была изучена.

Практическая значимость данной проблемы для здравоохранения определяет цель настоящего исследования — прогнозирование бактериальных осложнений и летального исхода COVID-19 на основе выявления значимых факторов риска и маркеров системного воспаления у госпитализированных пациентов в ходе сравнительного анализа динамики клинико-лабораторных и инструментальных данных.



Для решения поставленной цели было проведено клиническое исследование, включавшее 200 пациентов с COVID-19 в возрасте от 18 до 80 лет, госпитализированных в многопрофильный ковидный стационар "Коммунарка" в период с 01.09.2021 по 01.04.2022. Из них 112 человек поступили в тяжелом состоянии, а 88 - в состоянии средней тяжести.

В ходе исследования пациенты были разделены на две группы: с коронавирусной инфекцией, осложненной бактериальной инфекцией (n=39), и больные COVID-19 без бактериальных осложнений (n=161).

Частота развития бактериальных осложнений у впервые госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 19,5%. Структура осложнений включала пневмонию (84,6%), инфекции мочевыводящих путей (17,9%), ЛОР-органов (15,3%) и кровотока (10,2%), что согласуется с данными других авторов [143,184,160].

Бактериальные осложнения диагностировались на 3-5 сутки у 61% больных, а с 6 дня и позже - у 39%, из которых 80% находились на ИВЛ более 5 суток.

Среди верифицированных возбудителей преобладали *Staphylococcus aureus* (40,6%), *Klebsiella pneumoniae* (31,2%), *Acinetobacter baumannii* (25%) и *Escherichia coli* (18,75%). При этом штаммы *Staphylococcus aureus* были чувствительны к основному спектру доступных антибиотиков, в то время как *Acinetobacter baumannii* (88%) и *Klebsiella pneumoniae* (70%) проявляли резистентность к 3 и более группам антибиотиков.

Известно, что основными возбудителями бактериальных осложнений при тяжелом COVID-19 являются полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* [25,43]. *Staphylococcus aureus* является наиболее распространенным патогеном, вызывающим внебольничную или раннюю бактериальную ко-инфекцию при COVID-19, согласно крупным международным исследованиям [47,57,55,86,58,85]. Abdulhameed N. (2022) выявил повышенную адгезивность *Staphylococcus aureus* к слизистой оболочке дыхательных путей у больных коронавирусной инфекцией [45].

Таким образом, проведенное исследование дополняет современные представления об особенностях течения COVID-19, осложненного бактериальной инфекцией, и вносит вклад в понимание патогенеза данного состояния.

В нашем исследовании также *Staphylococcus aureus* выявлен возбудителем бактериальных осложнений в ранние сроки (до 5-х суток), а *Klebsiella pneumoniae* позднее 5-х суток и *Acinetobacter baumannii* - более 7-х суток у пациентов на ИВЛ.

Верификация широкого спектра микроорганизмов в ранние сроки стала возможна благодаря применению в стационаре масс-спектрометрического анализа.

Современные исследования по факторам риска, способствующим развитию бактериальных осложнений при COVID-19, продолжают развиваться, оставаясь предметом дискуссий. Мета-анализ, проведенный в 2023 году, выявил, что мужской пол и пожилой возраст связаны с повышенным риском бактериальной инфекции [126]. Другие авторы указывают на такие факторы, как наличие сахарного диабета, использование инвазивных методов лечения, лимфопению и тяжелую форму COVID-19 [143,177,184,191].

В рамках исследования мы сравнивали данные клинико-лабораторного исследования пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия бактериальных осложнений, что позволило выявить факторы риска и предикторы их возникновения.

Результаты показали, что вероятность развития осложнений бактериальной природы возрастает в 2 и более раз у пациентов с COVID-19, госпитализированных в тяжелом состоянии (RR:2,0; 95%ДИ: 1,056-3,790), а также при наличии сахарного диабета (RR: 2,750; 95%ДИ: 1,573-4,809) и ожирения с ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup> (RR: 2,278; 95% ДИ:1,302-3,986). Возраст и гендерный фактор не влияли на риск развития бактериальных осложнений, что согласуется с другими авторами [58,25].

У всех пациентов заболевание характеризовалась выраженной манифестацией с высокой лихорадкой, одышкой, слабостью и сухим кашлем. При сравнительном анализе клинических симптомов не выявлено достоверных отличий в зависимости от наличия бактериальных осложнений, но при анализе физикальных показателей выявлены более выраженное тахипное и выше оценка по шкале NEWS2.

За время наблюдения среди пациентов с бактериальными осложнениями в 17,9% случаев был рецидив лихорадки, в 46,1% случаев было получено гнойное отделяемое из различных локусов. Однако у большинства пациентов отсутствовали специфические симптомы, указывающие на присоединение бактериальных осложнений, что значительно затрудняет их диагностику у госпитализированных пациентов с COVID-19, на это указывают и другие авторы [62,103,196,142,145].

У пациентов с бактериальными осложнениями статистически значимо чаще ( $p < 0,001$ ) регистрируется прогрессирование дыхательной недостаточности, что может привести к необходимости в ИВЛ, а также статистически значимо ( $p < 0,001$ ) увеличить продолжительность ИВЛ. Эти данные согласуются с результатами мета-анализа [159]. Установлено, что у больных COVID-19 при подключении их на ИВЛ в 3,6 раза возрастает риск возникновения бактериальных осложнений (RR: 3,646; 95% ДИ: 2,061–6,451).

Известно, что инфекция COVID-19 активизирует врожденную и адаптивную иммунную систему, приводя к высвобождению цитокинов и первичных адаптационных Т- и В-клеток [98]. Возможен и обратный вариант иммунного ответа, когда наблюдается снижение Т-лимфоцитов,

что способствует развитию вторичных бактериальных осложнений при COVID-19 [23]. Это нарушенное состояние иммунного ответа, чаще наблюдаемое при тяжелом течении заболевания, включает стадию иммуносупрессии, характеризующуюся выраженной и устойчивой лимфопенией, что способствует развитию бактериальных осложнений у пациентов с коронавирусной инфекцией [76,199].

В ходе сравнительного анализа выявлены более выраженные лимфопения и нейтрофилез при поступлении среди больных COVID-19 с бактериальными осложнениями и установлено, что при уровне лимфоцитов менее 10% риск бактериальных осложнений выше (RR: 1,941; 95% ДИ: 1,102 - 3,419).

По количеству лейкоцитов, уровню СРБ и прокальцитонина при поступлении отличий не выявлено, что согласуется с данными отечественных и зарубежных исследований [58,25,163].

Была проанализирована диагностическая значимость стандартных маркеров воспаления для ранней диагностики бактериальных осложнений с учетом построенной ROC-кривой. Нейтрофилы при уровне >81% обладают хорошей чувствительностью, но низкой специфичностью. Лейкоциты, прокальцитонин и СРБ оказались неинформативны для ранней диагностики бактериальных осложнений.

Наличие бактериальных осложнений пролонгирует длительность стационарного лечения (13 дней (IQR 6,25 - 19,5) и повышался риск летального исхода в 2,5 раза (RR: 2,595; 95% ДИ: 1,735– 3,881), чему находится подтверждение в исследованиях по всему миру [89,159,117,56,156,175,144,163,94,174].

Значимым фактором риска летального исхода у больных COVID-19 с бактериальными осложнениями выявлена ишемическая болезнь сердца (RR: 2,036; 95% ДИ: 1,073 – 3,864), у пациентов с COVID-19 - хроническая сердечная недостаточность (RR: 3,6; 95% ДИ: 1,353 – 9,577), ишемическая болезнь сердца (RR: 2,5; 95% ДИ: 1,718 – 3,663), ожирение с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> (RR: 2,5; 95% ДИ: 1,667 – 3,809) и ожирение с ИМТ > 40 кг/ м<sup>2</sup> (RR: 5,6; 95% ДИ: 2,647 – 11,843).

Установлено, что риск летального исхода у больных COVID-19 с бактериальными осложнениями выше в 3,4 раза при развитии ОРДС (RR: 3,429; 95% ДИ: 1,838 – 6,396) в 2,5 раза при остром поражении почек (RR: 2,545; 95% ДИ: 1,606 – 4,034), и в 1,9 раз при развитии сепсиса (RR: 1,920; 95% ДИ: 1,122-3,284).

В нашем исследовании среди умерших пациентов с коронавирусной инфекцией, у которых не формировались вторичные осложнения выявлено достоверно ( $p < 0,001$ ) больше лиц среднего возраста (45,71%), имевших морбидное ожирение 2-3 степени и сахарный диабет.

У пациентов с COVID-19 без бактериальных осложнений риск летального исхода выше при развитии ОРДС (RR: 41,374; 95% ДИ: 13,501 – 126,791), острого поражения почек (RR: 4,474; 95% ДИ: 2,820– 7,097) и тромбоза легочной артерии (RR: 3,667; 95% ДИ: 2,078– 6,471).

Было показано, что для косвенной оценки состояния иммунной системы и выраженности системного воспаления можно применять различные коэффициенты и индексы, рассчитанные по результатам клинического анализа крови и уровня СРБ, в связи с чем в рамках поставленной задачи по определению диагностической значимости гематологических интегральных индексов и маркеров системного воспаления как предикторов неблагоприятного течения и исхода заболевания был проведен расчет и сравнительный анализ данных показателей у пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести состояния, наличия бактериальных осложнений и исхода заболевания.

Тяжелое течение COVID-19 ассоциируется с более высокими уровнями маркеров воспаления и интоксикации. В нашем исследовании у госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдалось повышение следующих интегральных гематологических показателей: индекса Рейса, индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) и сдвига лейкоцитов (ИСЛ), индекса соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ), тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (ТЛИ). Эти изменения были более выраженными ( $p < 0,001$ ) у пациентов, госпитализированных в тяжелом состоянии, что согласуется с результатами исследования Гребенниковой И.В. (2022) [3]. Повышение данных интегральных гематологических индексов указывает на преобладание клеточного иммунного ответа и эндогенную интоксикацию на фоне воспаления. У больных COVID-19 наблюдалось снижение индекса Гаркави, лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ЛГИ) и лимфоцитарного индекса (ЛИ), более выраженное ( $p < 0,001$ ) у пациентов в тяжелом состоянии. Индекс иммунореактивности (ИИР) и индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам (ИСЛМ) были ниже нормы, но не зависели от степени тяжести. Снижение ЛИ, ЛГИ, ИСЛМ и ИИР указывает на лимфопению и неполноценность иммунного ответа при воспалительной реакции.

У госпитализированных пациентов с COVID-19 определялись высокие показатели системного воспаления, таких как индекс системного воспаления (СИ), соотношение С-реактивного белка к лимфоцитам (CLR), индекс системного воспалительного ответа (SIRI), мультивоспалительный индекс (МИ) и совокупный системный индекс воспаления (АISI). Эти показатели были значимо ( $p < 0,001$ ) выше также у пациентов с тяжелыми формами COVID-19, что согласуется с данными других исследований [193,209,102].

При помощи построения ROC-кривой определена диагностическая значимость гематологических интегральных индексов и показателей системного воспаления как маркеров тяжелой формы COVID-19 с площадью под кривой (AUC) 0,7 с пороговыми значениями: индекса Рейса  $> 4,2$ , соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ)  $> 6,5$ , индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛ)  $> 4,2$ , соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ)  $> 12,3$ , мультивоспалительного

индекса (МП) > 531, индекса системного воспаления (СИ) > 1133, соотношения С-реактивного белка к лимфоцитам (CLR) > 81 и лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ЛГИ) < 1,4.

Сравнительный анализ интегральных показателей при поступлении выявил более значимое повышение показателей индекса Рейса, ИСЛ, ИСНЛ, CLR, МП и снижение индекса Гаркави, ЛИ и ЛГИ у пациентов с бактериальными осложнениями.

Путем расчета относительного риска предикторами развития бактериальных осложнений при COVID-19 определены интегральные показатели МП > 1400 (RR: 2,571; 95% ДИ: 1,495-4,422), CLR > 250 (RR: 2,870; 95% ДИ: 1,678– 4,907), ИСНЛ > 11 (RR: 1,979; 95% ДИ: 1,133– 3,456), ИСЛ > 4 (RR: 1,917; 95% ДИ: 1,030– 3,565), ЛГИ < 1 (RR: 2,204; 95% ДИ: 1,237– 3,815).

У пациентов с COVID-19 на фоне развития бактериальных осложнений выявлено еще большее увеличение интегральных гематологических индексов ИСНМ, ИСНЛ, ИСЛ, ЛИИ Рейса, ЯИС при снижении индексов Гаркави, ЛИ, ЛГИ.

Показатели системного воспаления CLR и МП оставались значимо выше у пациентов с бактериальными осложнениями, хотя и снижались на фоне патогенетической терапии COVID-19 относительно исходных значений.

При помощи ROC-анализа определено, что показатели ИСНМ > 24, ИСНЛ > 12,5, МП > 458 и CLR > 70 обладают умеренной специфичностью и низкой чувствительностью как маркеры для диагностики бактериальных осложнений.

Исследование определило диагностическую значимость интегральных показателей воспаления, таких как мультивоспалительный индекс (МП) и соотношение С-реактивного белка к лимфоцитам (CLR) в качестве маркеров развития сепсиса у пациентов с COVID-19, осложненным бактериальной инфекцией. Пороговые значения МП > 645 продемонстрировали высокую чувствительность (87%) и специфичность (81%), а для CLR > 123 - чувствительность 60% и специфичность 79%.

С помощью ROC-анализа и расчета относительного риска были определены предикторы летального исхода COVID-19: индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ) > 20 (ОР: 1,9; 95% ДИ: 1,08 - 3,42) и показатель МП > 450 в динамике на 3-5 сутки на фоне терапии (ОР: 2,7; 95% ДИ: 1,71 - 4,22).

В результате всестороннего анализа полученных в ходе собственного клинического исследования данных, был разработан алгоритм прогноза развития бактериальных осложнений и тактики ведения госпитализированных пациентов с COVID-19, основанный на персонализированном подходе, включающем анализ анамнестических данных для выявления факторов риска (наличие сахарного диабета и ожирения) и динамическую оценку значимых лабораторных показателей – предикторов неблагоприятного течения заболевания.

Одной из задач исследования является изучение эффективности различных схем лечения у госпитализированных пациентов с COVID-19, поскольку до сих пор широко обсуждается вопрос о влиянии иммуносупрессивных препаратов, применяемых в качестве патогенетической терапии COVID-19, на риск развития бактериальных осложнений. Так по данным исследований в ряде стран мира (Италии, США, Испании, Китае, Кении) показано, что применение ингибиторов IL-6 и глюкокортикостероидов повышает вероятность развития бактериальных осложнений [202,177,186,197,144]. Однако другие крупные зарубежные и отечественные исследования это не подтверждают [99,123,154,184]. Рабочая группа ВОЗ (REACT) показала, что риск вторичных инфекций к 28-му дню был сопоставим у пациентов, получавших антагонисты IL-6 (21,9%) и у тех, кто получал обычную терапию или плацебо (17,6%), причем применение антагонистов IL-6 было связано с более низкой смертностью от всех причин в течение 28 дней [52]. Повышения частоты значимых бактериальных инфекций не наблюдалось и при применении ингибиторов рецептора ИЛ-6 (левилимаба) по данным консенсуса отечественных ученых [28].

Исследователи из Южной Кореи не выявили различий по частоте развития бактериальных осложнений у тяжелых пациентов, получавших комбинированную терапию дексаметазоном + тоцилизумабом или монотерапию дексаметазоном [109].

При сравнительном анализе схем фармакотерапии COVID-19 у исследуемых пациентов не было выявлено значимых отличий в зависимости от наличия бактериальных осложнений, что свидетельствует об отсутствии влияния терапии на риск их формирования.

Были проанализированы схемы лечения госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией в зависимости от исхода заболевания и установлено, что при отсутствии противовирусного лечения на амбулаторном этапе относительный риск шанса развития тяжелой формы коронавирусной инфекции (RR: 1,448; 95%ДИ: 1,058-1,981 и OR:2,179; 95%ДИ: 1,188-3,998) и летального исхода у госпитализированных больных (RR:1,744; 95%ДИ:1,011-3,008 и OR:2,115; 95%ДИ: 1,1046-4,279) увеличивается в 2 раза.

Полученные результаты позволили сформулировать следующие выводы.

## ВЫВОДЫ

1. Частота возникновения бактериальных осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19 составляет 19,5%, из них 61% случаев развиваются на 3-5 сутки, а 39% - с 6 дня и позже, при этом 80% пациентов находились на искусственной вентиляции легких более 5 суток. В структуре осложнений преобладают пневмонии (84,6%), инфекции мочевыводящих путей (17,9%), ЛОР - органов (15,3%) и кровотока (10,2%). Наиболее часто выявляемыми возбудителями являются: *Staphylococcus aureus* (40,6%), *Klebsiella pneumoniae* (31,2%), *Acinetobacter baumannii* (25%) и *Escherichia coli* (18,75%). Штаммы *Staphylococcus aureus* проявляют чувствительность к основным группам антибиотиков, в то время как *Klebsiella pneumoniae* (70%) и *Acinetobacter baumannii* (88%) демонстрируют полирезистентность.

2. Сравнительный анализ клинико-лабораторных данных у госпитализированных больных с COVID-19 выявил факторы риска бактериальных осложнений: наличие сахарного диабета в анамнезе, ожирение и применение ИВЛ. Лабораторными предикторами определены лимфопения до 10%, повышение индексов системного воспаления соотношения С-реактивного белка (СРБ) к лимфоцитам (CLR) выше 250 и мультивоспалительного индекса (МИ) более 1400, а также интегральные гематологические коэффициенты: соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) более 11, индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) более 4 и лимфогранулоцитарный индекс (ЛГИ) менее 1 при поступлении. Пожилой возраст и пол не оказали значительного влияния на риск развития бактериальных осложнений.

3. Наличие ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ожирения у госпитализированных пациентов с COVID-19 является фактором риска летального исхода, при этом только ИБС влияет на риск летального исхода в случаях бактериальных осложнений. Основной причиной летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов без бактериальных осложнений выявлен ОРДС в 91,4% случаев. Основной причиной летального исхода COVID-19 у пациентов без бактериальных осложнений является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) в 91,4% случаев, тогда как у пациентов с бактериальными осложнениями ОРДС наблюдается в 68%, сепсис — в 54,5%, и острое поражение почек — в 50% случаев.

4. Определена диагностическая значимость показателей системного воспаления и интегральных гематологических индексов как маркеров тяжелой формы COVID-19 с пороговыми значениями: индекса системного воспаления (СИ) > 1133, мультивоспалительного индекса (МИ) > 531, соотношения С-реактивного белка к лимфоцитам (CLR) > 81, индекса сдвига

лейкоцитов (ИСЛ) > 4,2, соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ) > 12,3, индекса Рейса > 4,2, соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) > 6,5, лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ЛГИ) < 1,4. Выявлены предикторы бактериальных осложнений: CLR>250, МП>1400, ЛГИ<1, ИСЛ>4, ИСНЛ>11. В качестве маркера развития сепсиса у пациентов с COVID-19 определен мультивоспалительный индекс (МП)>645 с высокой чувствительностью (87%) и специфичностью (81%). Подтверждена значимость ИСНЛ как предиктора летального исхода COVID-19 с показателем более 20 (RR: 1,92; 95% ДИ: 1,082 – 3,422) и показателя МП >450 в динамике на 3-5 сутки (RR:2,7; 95% ДИ:1,71 – 4,22).

5. Анализ различных схем фармакотерапии у госпитализированных пациентов показал, что проводимая терапия не оказывает значительного влияния на развитие бактериальных осложнений, однако раннее назначение этиотропной терапии существенно снижает риск неблагоприятного течения (RR: 1,448; 95% ДИ: 1,058-1,981) и летального исхода COVID-19 (RR: 2,28; 95% ДИ: 1,144 – 4,54).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для профилактики неблагоприятного течения COVID-19 рекомендуется начинать противовирусную терапию в течение первых 48 часов с момента появления симптомов.

Пациенты с коронавирусной инфекцией, страдающие от ожирения 3 степени, имеющие в анамнезе сахарный диабет, лимфопению менее 10% и повышенные интегральные показатели, такие как соотношение С-реактивного белка к лимфоцитам (CLR) свыше 250 и мультивоспалительный индекс (МП) выше 1400, а также индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ИСНЛ) более 11, индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ) свыше 4 при снижении лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ЛГИ) ниже 1 на момент госпитализации, относятся к группе риска по развитию бактериальных осложнений.

Рекомендуется использовать персонифицированный алгоритм диагностики и тактики ведения, разработанный в дополнение к основным протоколам лечения COVID-19. Применение этого алгоритма позволит улучшить прогноз течения заболевания, снизить риск развития осложнений и летальных исходов, а также повысить качество оказания специализированной медицинской помощи.



## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты диссертационного исследования открывают новые перспективные направления:

- необходимо совершенствовать тактику персонифицированной диагностики и лечения пациентов с инфекционными заболеваниями. Использование интегральных гематологических индексов и маркеров системного воспаления в качестве предикторов развития осложнений и тяжести течения инфекций позволит оптимизировать подход к ведению пациентов и повысить эффективность терапии.
- Изучение постковидного периода с дальнейшим исследованием динамики интегральных гематологических показателей и маркеров воспаления в отдаленном катамнезе, что позволит глубже понять патогенез постковидного синдрома, особенности иммунного ответа и течения инфекционного процесса на разных этапах.
- Широкое внедрение этих маркеров в клиническую практику инфекционных болезней будет способствовать более детальному изучению патогенеза острых и хронических инфекций. Использование интегральных гематологических индексов и маркеров системного воспаления позволит повысить эффективность диагностики и терапии при различных инфекциях, где также актуальны проблемы прогнозирования осложнений, оценки тяжести состояния пациентов и выбора оптимальной тактики лечения.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- АМТ – антимикробная терапия
- АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2 типа
- АГ – артериальная гипертензия
- БО – Бактериальные осложнения
- ВМР – Временные методические рекомендации
- ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения
- ВПО – высокопоточная оксигенотерапия
- ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
- ГКС - глюкокортикостероиды
- ДИ - доверительный интервал
- ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ИЛ-6 - интерлейкин-6
- ИГИ – Интегральные гематологические индексы
- ИФА - иммунофлюоресцентный анализ
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- ИГ – индекс напряженности и адаптации Гаркави
- ИИР – индекс иммунореактивности
- ИСЛ – индекс сдвига лейкоцитов
- ИСНМ – индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов
- ИСНЛ - индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов
- ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- КВИ – коронавирусная инфекция
- КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛИ – лимфоцитарный индекс
- ЛИИм – лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации Рейса
- ЛГИ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс
- ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром
- ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция
- ОТ- ПЦР – обратнo-транскриптазная полимеразная цепная реакция
- ПВТ – противовирусная терапия
- ПКТ – прокальцитонин

ПСВ – Показатели системного воспаления  
СКАТ – стратегия контроля антимикробной терапии  
ССВР – синдром системной воспалительной реакции  
СРБ – С-реактивный белок  
СД – сахарный диабет  
ТЛИ – тромбоцитарно -лимфоцитарный индекс  
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЧСС - частота сердечных сокращений  
Эхо КГ – эхокардиография  
ЯИС – индекс ядерного сдвига  
ЯИСЭ - ядерный индекс степени эндотоксикоза  
SIRI – индекс системного воспалительного ответа  
SII – индекс системного воспаления  
AISI – совокупный системный индекс воспаления  
CLR - отношение С-реактивного белка к лимфоцитам  
MII - мульти-воспалительный индекс

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ассоциация новых маркеров системного воспаления с риском развития впервые возникшей послеоперационной фибрилляции предсердий при использовании колхицина у пациентов при операциях на открытом сердце / В. А.Шварц, Т. Г. Ле, С. Т. Энгиноев, [и др.] // *Анналы аритмологии*. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 22-33. – DOI: 10.15275/annaritmol.2023.1.3.
2. Влияние скорости клубочковой фильтрации на сывороточную концентрацию прокальцитонина / Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Паршаков А.А., [и др.] // *Лабораторная служба*. -2023. - Т.12, № 1. –С.:27-32.
3. Возрастные аспекты изменения лейкоцитарных индексов при COVID-19 / И. В. Гребенникова, О. В. Лидохова, А. В. Макеева [и др.] // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. – 2022. – № 87. – С. 9-15.
4. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021).
5. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021).
6. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 17 (24.12.2022).
7. Гематологические индексы при COVID-19: ретроспективное исследование / И. В. Гребенникова, О. В. Лидохова, А. В. Макеева [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 87-91. – DOI 10.24412/2075-4094-2022-6-3-5. – EDN GPEXGV.
8. Горелов, А.В. Микробиом при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А.В.Горелов, Д.В. Усенко // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. – 2022. – Т.101, №3. – С.149–156. – DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101- 3-149-156.
9. Горелов, А.В. Эволюция клинико-патогенетических особенностей коронавирусной инфекции COVID-19 / А.В. Горелов, А.А. Плоскирева, А.Д. Музыка // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2022. – Т.6, №11. – С. 626-634. – DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-626-634.
10. Гржибовский, А.М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // *Наука и здравоохранение*. -2016. - №4. – С. 5-31.
11. Григорьев С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипниченко Н.В. // *Журнал инфектологии*. – 2016. – Т.8, № 4. – С. 36-43.

12. Гришаева, А.А. Клинико-иммунологическая характеристика тяжелых форм коронавирусной инфекции COVID-19: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Гришаева Антонина Алексеевна ; ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва, 2023. –119 с. библиогр.: С.62.
13. Зайцев, А. А. Стратегия прокальцитонин-контролируемой антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19 / А. А. Зайцев, И. А. Дронов, Т. В. Кондратьева // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 10. – С. 6-14. – DOI 10.21292/2075-1230-2022-100-10-6-14.
14. Значение системных маркеров воспаления в оценке степени тяжести пациентов COVID-19 / С. П. Казаков, С. Б. Путков, В. П. Мудров [и др.] // Лабораторная медицина. – 2022. – № 13. – С. 7-14. – DOI 10.58953/15621790\_2022\_13\_7.
15. Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике / М. В. Журавлева, Б. А. Родионов, М. А. Лысенко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2021. – Т. 66, № 3-4. – С. 27-34. – DOI 10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34. – EDN NVNCQC.
16. Информационная панель ВОЗ по COVID-19. -URL: <https://covid19.who.int/> (дата обращения:04.12.2023).
17. Кароли, Н.А. Частота и характер бактериальной инфекции у больных COVID-19 / Н.А. Кароли, А.П. Ребров // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2023. - Т.4, №.1 – С. 28-39. – DOI: 10.21886/2712-8156-2023-4-1-28-39.
18. Клиническая интерпретация анализа периферической крови: учебное пособие / Т. С. Агеева, Е. Л. Мишустина, Ф. Ф. Тетенев. – Томск : СибГМУ, 2014 – 72 с.
19. Комплексные показатели воспаления у больных с постковидным синдромом / И.С.Садовский, О.С.Круглова, А.А.Савченко, [и др.] // Российский иммунологический журнал. - 2023. - Т. 26, №1. - С. 77-86.
20. Коронавирус в России. Статистика заражений в Росии на сегодня. - URL: <https://coronavirus-monitor.info/country/russia/> (дата обращения:14.12.2023).
21. Лейкоцитарный индекс интоксикации по В. К. Островскому как критерий оценки бактериальной инфекции / М. И. Громов, А. В. Рысев, Ю. Ф. Журавлев [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2023. – Т. 182, № 2. – С. 53-58. – DOI 10.24884/0042-4625-2023-182-2-53-58.
22. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с "доковидным" периодом: проспективное исследование / М. Г. Авдеева, М. И. Кулбужева, С. В. Зотов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2021. – Т. 28, № 5. – С. 14-28. – DOI 10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28.

23. Мисирова, И. А. Патогенетические аспекты развития новой коронавирусной инфекции COVID-19 / И. А. Мисирова, И. Х. Борукаева, Л. Д. Карданова // *Современные проблемы науки и образования*. – 2023. – № 3. – С. 107. – DOI 10.17513/spno.32637.
24. Мэтт Ф. Тракслер. Биология растений и микробов. Калифорнийский университет, Беркли. - URL: <https://www.plantandmicrobiology.berkeley.edu/users/matt-f-traxler> // (дата обращения: 14.09.2023).
25. Нозокомиальная инфекция у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / М.В. Бычинин, И.О. Антонов, Т.В. Клыпа, [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2022. – Т.18, №1. – С. 4–10. – DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-4-10.
26. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, Б.З. Белоцерковский. - Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016 - 176 с.
27. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. - Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. - 2023. - 368 с.
28. Опыт упреждающей терапии ингибиторами рецептора ИЛ-6 и перспективы ее применения в рамках эволюции COVID-19. Экспертный совет. Резолюция / В.П. Чуланов, Б.А. Бакиров, Н.Н. Везикова, [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т.94, №8. – С. 1028–1035. – DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201788.
29. Особенности клинического течения COVID-19 у лиц старших возрастных групп / Н. А. Кудрявцева, С. А. Чорбинская, А. В. Девяткин [и др.] // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2023. – № 4. – С. 28-36. – DOI 10.48612/cgma/r69d-vd7v-mura.
30. Особенности микробного пейзажа отделяемого дыхательных путей при COVID-19 с учётом стратегий антибактериальной терапии у лиц пожилого и старческого возраста / Ю. В. Евневич, Е. П. Давыдова, С. А. Рукавишникова [и др.] // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2022. – № 4. – С. 39-59. – DOI 10.24412/2312-2935-2022-4-39-59.
31. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19 / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина, [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций*. – 2020. – № 1. – С. 99 – 105.
32. Островский, В. К. Лейкоцитарный индекс интоксикации в диагностике и контроле лечения острых гнойно-деструктивных заболеваний разных локализаций / В. К. Островский, С. В. Макаров, Ю. М. Свитич [и др.] // *Ульяновский государственный университет*. – Ульяновск. - 2018. – 114 с.

33. Пандемия COVID-19: новый виток устойчивости к антибиотикам / В.Г. Акимкин, А.В.Тутельян, Н.И.Шулакова, Е.М.Воронин // Инфекционные болезни. – 2021. – Т.19, №3. – С. 133-138.
34. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / В. Б. Белобородова, Е. Б. Брусина, Р. С. Козлов [и др.] // Издательство "Перо". - Москва. - 2018. – 156 с.
35. Смолякова Р. М. Гематологические интегральные показатели в оценке клеточной реактивности организма при коронавирусной инфекции COVID-19 / Смолякова Р. М., Козырева Е. А., Шпадарук Е. М. // Журнал Белорусского государственного университета. - Экология. – 2021. – Т. 1. - С.:77-84.
36. Сравнительный анализ структуры возбудителей внебольничных и внутрибольничных пневмоний у пациентов в медицинских организациях Ростовской, Тюменской областей и Хабаровского края в современный период пандемии новой коронавирусной инфекции / Н. В. Павлович, О. С. Чемисова, Н. В. Аронова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2023. – № 3. – С. 108-117.
37. Схемы назначения противомикробных препаратов пациентам с COVID-19 в российских многопрофильных больницах в 2021 году: результаты Глобального проекта PPS / С. Авдеев, С. Рачина, Ю. Белькова, [и др.] // Тропическая медицина и инфекционные болезни. – 2022. – Т. 7, № 5. – С. 75 -87.
38. Устойчивость к противомикробным препаратам и модификация противомикробной терапии во время пандемии COVID-19 в крупной больнице третичного уровня / О.М.Ромашов, О.Г.Ни, А.О. Быков, [и др.] // Химиотерапия. – 2021. - №23. - С. 293-303.
39. Фармакоэпидемиологическое исследование COVID-19 в Российской Федерации ЭГИДА-2020 / Н.Ю. Пшеничная, Е.Н. Карева, И.А. Ленева, [и др.] // Терапевтический архив. - 2021. - Т.93, №11. - С. 1306-1315. - DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201206.
40. Шкала NEWS2 в практике работы инфекционного госпиталя для больных COVID-19. Внедрение и результаты / К.Н. Попова, А.А. Жуков, И.Л. Зыкина [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т.18. – № 1. – С. 7-16. DOI: 10.21292/2078-56582021-18-1-7-16.
41. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации / Асланов Б.И., Зуева Л.П., Любимова А.В., [и др.]. // НП «НАСКИ» – Москва. - 2014. – 58 с.

42. Эсауленко, Н. Б. Исследование особенностей микробного пейзажа и резистентности микроорганизмов у больных COVID-19 / Н. Б. Эсауленко, О. В. Ткаченко, С. П. Казаков // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. – 2021. – № 2(4). – С. 54-58.
43. Этиология бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей у пациентов, госпитализированных с COVID-19: ретроспективный анализ / К.И.Карноух, В.Н.Дроздов, Е.В.Ших, [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2022. - Т. 77, №1. - С. 25-32. – DOI: 10.15690/vramn1552.
44. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma / Geng Y, Zhu D, Wu C, Wu J. [et al.] // Int Immunopharmacol. – 2018. - Vol.65. - P.:503-510. - doi: 10.1016/j.intimp.2018.10.002.
45. Abdulhameed Nuri Shamsa, R. Correlation of COVID-19 Receptors with Neutrophils and Their Role in the Adherence of Co-Infected Bacteria / R. Abdulhameed Nuri Shamsa, H.A. Ali Al-Dahhan // Arch Razi Inst. – 2022. - Vol.77, №2. – P. 779-784. - doi: 10.22092/ARI.2022.356974.1951.
46. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients / Shao M., Li X., Liu F., [et al.] // Pharmacol Res. – 2020. - Vol.161. – P. 105107. - doi: 10.1016/j.phrs.2020.105107.
47. An observational cohort study of bacterial co-infection and implications for empirical antibiotic therapy in patients presenting with COVID-19 to hospitals in North West London / Wang L., Amin A.K., Khanna P., [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2021. - Vol.76, №3. – P.796-803. - doi: 10.1093/jac/dkaa475.
48. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis / Langford B.J., So M., Raybardhan S., [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2021. - Vol.27, №4. – P.520–531.
49. Antibiotic use and associated risk factors for antibiotic prescribing in COVID-19 hospitalized patients / Martin A.J., Shulder S., Dobrzynski D., [et al.] // Journal of Pharmacy Practice. – 2023. - Vol.36, №2. – P.256-263. - doi: 10.1177/08971900211030248.
50. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Langford B.J., So M., Simeonova M., [et al.] // Lancet Microbe. -2023. - Vol.4, №3. – P. e179-e191. - doi: 10.1016/S2666-5247(22)00355-X.
51. Application and use of various mass spectrometry methods in clinical microbiology / Emonet S., Shah H.N., Cherkaoui A., [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2010. - Vol.16, №11. – P.1604-13. - doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03368.x.
52. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis / M. Shankar-Hari, C.L. Vale, P.J. Godolphin, [et al.] // JAMA. – 2021. – Vol.326, №6. – P.499-518. - doi: 10.1001/jama.2021.11330.



53. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 / Gupta S., Wang W., Hayek S.S., [et al.] // *JAMA Intern Med.* – 2021. - Vol.181, №1. – P.41-51. - doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
54. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China / Shi S., Qin M., Shen B., [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. - Vol.5, №.7. – P.5:802–810. - 10.1001/jamacardio.2020.0950.
55. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting / Hughes S., Troise O., Donaldson H., [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2020. - Vol.26, №10. – P. 1395-1399. - doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.025.
56. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals with Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing / Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2020. - Vol.71, №.9. – P.2459–2468.
57. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis / Langford B.J., So M., Raybardhan S., [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2020. - Vol.26, №.12. – P.1622-1629. - doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
58. Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia / Elabbadi A., Turpin M., Gerotziafas G.T. [et al.] // *Infection.* – 2021. - Vol.49. – P.559–562. - doi.org/10.1007/s15010-020-01553-x.
59. Bacterial co-infections and antibiotic prescribing practice in adults with COVID-19: experience from a single hospital cluster / Cheng L.S., Chau S.K., Tso E.Y., [et al.] // *Ther. Adv. Infect. Dis.* – 2020.- Vol.7. – P.2049936120978095. - doi: 10.1177/2049936120978095.
60. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019 / Westblade L.F., Simon M.S., Satlin M.J., [et al.] // *Trends Microbiol.* – 2021. - Vol.29, №.10. – P.930-941. - doi: 10.1016/j.tim.2021.03.018.
61. Baran B. The Role of Sequentially Monitored Laboratory Values and Inflammatory Biomarkers in Assessing the Severity of COVID-19 / Baran B., Yetkin N.A., Tutar N. // *Cureus.* – 2024. - Vol.16, №11. - P.: e51458. - doi: 10.7759/cureus.51458.
62. Baseline procalcitonin as a predictor of bacterial infection and clinical outcomes in COVID-19: A case-control study / Atallah N.J., Warren H.M., Roberts M.B., [et al.] // *PLoS ONE.* – 2022.- Vol.17, №1. – P. e0262342. -doi.org/10.1371/journal.pone.0262342
63. Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis / Rubio-Rivas M., Forero C.G., Mora-Luján J.M., [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2021. - Vol.41, №.11. – P.884-906. - doi: 10.1002/phar.2627.
64. Bengoechea, J.A. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? / J.A. Bengoechea, C.G. Bamford // *EMBO Mol Med.*- 2020.- Vol.12, №7. – P.e 12560. - doi: 10.15252/emmm.202012560.

65. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times / Berkel M., Kox M., Frenzel T., [et al.] // *Crit Care*. – 2020. - Vol.24, №1. – P. 600.
66. Biswas, S. Use of MALDI-TOF mass spectrometry for identification of bacteria that are difficult to culture / S. Biswas, J.M. Rolain // *J Microbiol Methods*. -2013.- Vol.92, №1. – P.14-24. - doi: 10.1016/j.mimet.2012.10.014.
67. Borczuk, A.C. The pathogenesis of coronavirus-19 disease / A.C.Borczuk, R.K.Yantiss // *J Biomed Sci*.- 2022.- №29. - P.87.- doi.org/10.1186/s12929-022-00872-5.
68. Can Hematological Ratios Predict Outcome of COVID-19 Patients? A Multicentric Study / Aly M., Meshref T., Abdelhameid M., [et al.] // *J Blood Med*. – 2021. - №12. – P.505-515. - doi: 10.2147/JBM.S316681.
69. Changes and Rate of Change in Neutrophil-Lymphocyte Ratio ( $\Delta$ NLR) as an Early Prognostic Marker for the Severity of Outcomes in Patients With COVID-19 and Its Applicability in Other Viral and Bacterial Diseases / Jasti N., MN L., Pothireddy N., [et al.] // *Cureus*. – 2023. - Vol.15, №7. – P. e41774. -doi:10.7759/cureus.41774.
70. Characterization of bacterial and fungal infections in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and factors associated with health care-associated infections / Kubin C.J., McConville T.H., Dietz D., [et al.] // *Open Forum Infect. Dis*. – 2021. - Vol.8, №6. – P. ofab201. - doi: 10.1093/ofid/ofab201.
71. Cimolai, N. The complexity of co-infections in the era of COVID-19 / N. Cimolai // *SN Compr. Clin. Med*. – 2021. - Vol.3, №7. – P.1–13. - doi: 10.1007/s42399-021-00913-4.
72. Circulating biomarkers of inflammaging as potential predictors of COVID-19 severe outcomes / Sabbatinelli J., Maticchione G., Giuliani A., [et al.] // *Mech Ageing Dev*. – 2022. - Vol.204. – P. 111667. - doi: 10.1016/j.mad.2022.111667.
73. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / Wang D., Hu B., Hu C., [et al.] // *JAMA*. – 2020. - Vol.323, №11. – P.1061–1069. - doi: 10.1001/jama.2020.1585.
74. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China / Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., [et al.] // *N Engl J Med*. - 2020. - Vol.382, №18. – P.1708–1720. - doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
75. 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. –
76. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, China / Huang C., Wang Y., Li X., [et al.] // *Lancet*. – 2020. - Vol.395, №10223. – P. 497–506. - doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
77. Clinical impact of rapid bacterial identification by MALDI-TOF MS combined with the  $\beta$ -LACTA™ test on early antibiotic adaptation by an antimicrobial stewardship team in bloodstream

infections / A. Mizrahi J. Amzalag, C. Couzigou, [et al.] // *Infect Dis (Lond)*. – 2018. – Vol.50, №9. – P. 668-677. - doi: 10.1080/23744235.2018.1458147.

78. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Lansbury L., Lim B., Baskaran V., [et al.] // *J Infect*. – 2020. – Vol.81, №2. – P.266 – 275. - doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.

79. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study / Russell C.D., Fairfield C.J., Drake T.M., [et al.] // *Lancet Microbe*. – 2021. - Vol.2, №8. – P. e354-e365. - doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.

80. Community acquired co-infection in COVID-19: A retrospective observational experience / Lehmann C.J., Pho M.T., Pitrak D., [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2021. - Vol.2, №8. – P.1450-1452. - doi: 10.1093/cid/ciaa902.

81. Comparison of biomarker based Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) and conventional methods in the identification of clinically relevant bacteria and yeast / Kassim A., Pflüger V., Premji Z., [et al.] // *BMC Microbiol*. – 2017. - Vol.17, №1. – P.128. - doi: 10.1186/s12866-017-1037-z.

82. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease / Fatima S.A., Asif M., Khan K.A., [et al.] // *Ann Med Surg (Lond)*. - 2020. - Vol.60. – P.413–416. - doi: 10.1016/j.amsu.2020.11.027.

83. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up / Wang L., He W., Yu X., [et al.] // *J Infect*. -2020. - Vol.80, №6. – P. 639-645. - doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.019.

84. COVID 19: a clue from innate immunity / Birra D., Benucci M., Landolfi L., [et al.] // *Immunol Res*.- 2020.- Vol.68, №3. – P. 161-168. - doi: 10.1007/s12026-020-09137-5.

85. COVID-19 bacteremic co-infection is a major risk factor for mortality, ICU admission, and mechanical ventilation / Patton M.J., Orihuela C.J., Harrod K.S., [et al.] // *Crit Care*. – 2023. - Vol.27, №1. – P.34. - doi: 10.1186/s13054-023-04312-0.

86. COVID-19 SEMICYUC Working Group and the LIVEN-Covid-19 Investigators. Negative predictive value of procalcitonin to rule out bacterial respiratory co-infection in critical covid-19 patients / Carbonell R., Urgelés S., Salgado M., [et al.] // *J Infect*. – 2022. - Vol.85, №4. – P.374-381. - doi: 10.1016/j.jinf.2022.06.024.

87. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis / Huang I., Pranata R., Lim M.A., [et al.] // *Ther Adv Respir Dis*. – 2020. - №14. - P.1753466620937175. - doi: 10.1177/1753466620937175.

88. Current Status of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in Clinical Diagnostic Microbiology / Tsuchida S., Umemura H., Nakayama T., [et al.] // *Molecules*. – 2020. - Vol.25, №20. – P. 4775. - doi: 10.3390/molecules25204775.
89. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients / Kooistra E.J., van Berkel M., van Kempen N.F., [et al.] // *Crit Care*. – 2021. - Vol. 25, №1. – P. 281. - doi: 10.1186/s13054-021-03717-z.
90. Dexamethasone modulates immature neutrophils and interferon programming in severe COVID-19 / Sinha S., Rosin N.L., Arora R. [et al.] // *Nat Med*. – 2022. - Vol.28, №1. – P. 201–211. - doi.org/10.1038/s41591-021-01576-3.
91. Diagnostic yield of bacteriological tests and predictors of severe outcome in adult patients with COVID-19 presenting to the emergency department / Kaal A., Snel L., Dane M., [et al.] // *Emerg Med J*. – 2021. - Vol.38, №9. – P. 685–91.
92. Distribution and reference interval establishment of neutral-to-lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) in Chinese healthy adults / Wang J., Zhang F., Jiang F., [et al.] // *J Clin Lab Anal*. – 2021. - Vol.35, №9. – P. e23935. - doi: 10.1002/jcla.23935.
93. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19 / Ye, W., Chen, G., Li, X. [et al.] // *Respir Res*. – 2020. - Vol.21, №1. – P.169. - doi.org/10.1186/s12931-020-01428-7.
94. Dynamic Changes of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Inflammation Index, and Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Independently Predict Invasive Mechanical Ventilation Need and Death in Critically Ill COVID-19 Patients / Moisa E., Corneci D., Negoita S., [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. - Vol.9, №11. – P.1656. - doi.org/10.3390/biomedicines9111656.
95. Dynamic NLR and PLR in Predicting COVID-19 Severity: A Retrospective Cohort Study / Asperges E., Albi G., Zuccaro V., [et al.] // *Infect Dis Ther*. – 2023. - №12. – P. 1625–1640. - doi.org/10.1007/s40121-023-00813-1.
96. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 / Ding X., Yu Y., Lu B., [et al.] // *Clin Chem Lab Med*.- 2020. - Vol.58, №8. – P.1365-1371. - doi: 10.1515/cclm-2020-0411.
97. Dysbiosis and structural disruption of the respiratory microbiota in COVID-19 patients with severe and fatal outcomes / Hernández-Terán, A., Mejía-Nepomuceno, F., Herrera, M.T. [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. - Vol.11, №1. – P.21297. - doi.org/10.1038/s41598-021-00851-0.

98. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China / Chuan Q., Luoqi Z., Ziwei Hu, [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2020. – Vol.71, №15. – P.762–768. - doi.org/10.1093/cid/ciaa248.
99. Efficacy and secondary infection risk of tocilizumab, sarilumab and anakinra in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / Peng J., Fu M., Mei H., [et al.] // *Rev Med Virol*. – 2022. - Vol.32, №.3. – P. e2295. - doi: 10.1002/rmv.2295. Epub 2021 Sep 24.
100. Elevated procalcitonin is positively associated with the severity of covid-19: A meta-analysis based on 10 cohort studies / Shen Y., Cheng C., Zheng X., [et al.] // *Med*. – 2021. - Vol.57, №.6. – P.594. - doi: 10.3390/medicina57060594.
101. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study / Vaughn V.M., Gandhi T.N., Petty L.A., [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2021. - Vol.72, №.10. – P. e533–e541.
102. Evaluation of individual and combined NLR, LMR and CLR ratio for prognosis disease severity and outcomes in patients with COVID-19 / Ben Jemaa A., Salhi N., Ben Othmen M., [et al.] // *Int Immunopharmacol*. – 2022. - Vol.109. – P.108781. - doi: 10.1016/j.intimp.2022.108781.
103. Feldman, C. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19 / C. Feldman, R. Anderson // *Pneumonia*. – 2021. - Vol.13, №1. – P.5. - doi.org/10.1186/s41479-021-00083-w.
104. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands / Karami Z., Knoop B.T., Dofferhoff A.S.M., [et al.] // *Infect Dis. (Lond)*. – 2021. - Vol.53, №2. – P. 102-110. - doi: 10.1080/23744235.2020.1839672.
105. Fois A.G. The Systemic Inflammation Index on Admission Predicts In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients / Fois A.G., Paliogiannis P., Scano V. // *Molecules*. – 2020. - Vol.25, №23. - P.:5725.- doi: 10.3390/molecules25235725.
106. Haemogram indices are as reliable as CURB-65 to assess 30-day mortality in Covid-19 pneumonia / Bardakci O., Das M., Akdur G., [et al.] // *Natl Med J India*. – 2022.- Vol. 35, №4. – P.221-228. - doi: 10.25259/NMJI\_474\_21.
107. Hariyanto, I. Tocilizumab administration is associated with the reduction in biomarkers of coronavirus disease 2019 infection / I. Hariyanto, T. Kurniawan // *J Med Virol*. - 2021. - Vol.93, №3. – P. 1832–1836.
108. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department / Tong-Minh, K., van der Does, Y., Engelen, S. [et al.] // *BMC Infect Dis*. – 2022. - Vol.22, №.1. – P. 165. - doi.org/10.1186/s12879-022-07144-5.

109. Hong J.Y. Severity-Adjusted Dexamethasone Dosing and Tocilizumab Combination for Severe COVID-19 / Hong J.Y., Ko J.H., Yang J. // *Yonsei Med J.* -2022. - Vol.63, №5. - P.:430-439. - doi: 10.3349/ymj.2022.63.5.430.
110. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study / Confalonieri M., Urbino R., Potena A., [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. - Vol.171, №3. – P.242–8.
111. Imaging of Pulmonary Superinfections and Co-Infections in COVID-19 / Naranje P., Bhalla A.S., Jana M., [et al.] // *Curr Probl Diagn Radiol.* – 2022. - Vol.51, №.5. – P.768-778. - doi: 10.1067/j.cpradiol.2021.09.009.
112. Immune dysfunction leads to mortality and organ injury in patients with COVID-19 in China: insights from ERS-COVID-19 study / Li D., Chen Y., Liu H., [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2020. - Vol.5, №.1. – P. 62.- doi: 10.1038/s41392-020-0163-5.
113. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2 / Catanzaro M., Fagiani F., Racchi M., [et al.] // *Signal Transduct Target Ther.* – 2020. - Vol.5, №1. – P.84. - doi: 10.1038/s41392-020-0191-1.
114. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China / Tan M., Liu Y., Zhou R., [et al.] // *Immunology.* – 2020. - Vol.160, №.3. – P.261-268. - doi: 10.1111/imm.13223.
115. Impact of dexamethasone on the incidence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated COVID-19 patients: a propensity-matched cohort study / Scaravilli V., Guzzardella A., Madotto F., [et al.] // *Crit Care.* – 2022. - Vol.26, №.1. – P.176. - doi: 10.1186/s13054-022-04049-2.
116. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia / Huang A.M., Newton D., Kunapuli A., [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2013. - Vol.57, №9. – P.1237-45. - doi: 10.1093/cid/cit498.
117. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study / Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* - 2021. - Vol.27, №1. – P. 83-88. - doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
118. Increased susceptibility to intensive care unit-acquired pneumonia in severe COVID-19 patients: a multicentre retrospective cohort study / Llitjos J.F., Bredin S., Lascarrou J.B., [et al.] // *An. Intensive Care.* – 2021. - Vol.11, №.1. – P.20. - doi.org/10.1186/s13613-021-00812-w.
119. Inflammatory cell indexes as preoperative predictors of hospital stay in open elective thoracic surgery / Paliogiannis P, Ginesu G.C., Tanda C, [et al.] // *ANZ J Surg.* -2018. - Vol.88, №6. - P.:616-620.- doi: 10.1111/ans.14557.

120. Innate immune deficiencies are associated with severity and poor prognosis in patients with COVID-19 / Peyneau M., Granger V., Wicky P.H., [et al.] // *Sci Rep.* – 2022. - Vol.12, №.1. – P.638. - doi: 10.1038/s41598-021-04705-7.
121. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia / Perez K.K., Olsen R.J., Musick W.L., [et al.] // *J Infect.* – 2014. - Vol.69, №.3. – P.216-25. - doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.005.
122. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs / Perez K.K., Olsen R.J., Musick W.L., [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* – 2013. - Vol.137, №.9. – P.1247-54. - doi: 10.5858/arpa.2012-0651-OA.
123. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 / Gordon A.C., Mouncey P.R., Al-Beidh F. [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. - Vol.384, №.16. – P.1491-1502. - doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
124. Interleukin-6, procalcitonin and neutrophil-to-lymphocyte ratio: Potential immune-inflammatory parameters to identify severe and fatal forms of COVID-19 Sayah W., Berkane I., Guermache I., [et al.] // *Cytokine.* – 2021. - Vol.141. – P.155428. - doi: 10.1016/j.cyto.2021.155428.
125. Karas, M. Laser Desorption Ionization of Proteins with Molecular Masses Exceeding 10 000Daltons / M. Karas, F. Hillenkamp // *Chem.* – 1988. - Vol. 60. - P. 259–280.
126. Leading Pathogens Involved in Co-Infection and Super-Infection with COVID-19: Forensic Medicine Considerations after a Systematic Review and Meta-Analysis / Scendoni R., Bury E., Lima Arrais Ribeiro I., [et al.] // *Pathogens.* – 2023. - Vol.12, №.5. – P.646. - doi.org/10.3390/pathogens12050646.
127. Limited Utility of Procalcitonin in Identifying Community-Associated Bacterial Infections in Patients Presenting with Coronavirus Disease 2019 / May M., Chang M., Dietz D., [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2021. - Vol.65, №.4. – P. e02167-20. - doi: 10.1128/AAC.02167-20.
128. Lippi, G. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID19): A meta-analysis / G. Lippi, M. Plebani // *Clin Chim Acta.* – 2020. - Vol.505. – P.190-191. - doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004.
129. Low rate of bacterial co-infection in patients with COVID-19 / H. Adler, R. Ball, M. Fisher, [et al.] // *Lancet Microbe.* - 2020. - Vol.1, №2. – P. e62. - doi: 10.1016/S2666-5247(20)30036-7.
130. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society / Andre C. Kalil., [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2016. - Vol. 63, №5. – P.e61–e111. - doi.org/10.1093/cid/ciw353.

131. Marik, P.E. The ability of Procalcitonin, lactate, white blood cell count and neutrophil-lymphocyte count ratio to predict blood stream infection. Analysis of a large database / P.E. Marik, E. Stephenson // *J Crit Care*. – 2020. - Vol.60. – P. 135-139. - doi: 10.1016/j.jcrc.2020.07.026.
132. Mohamed, M.M.A. Neutrophil Elastase Inhibitors: A potential prophylactic treatment option for SARS-CoV-2-induced respiratory complications / M.M.A. Mohamed, I.A. El-Shimy, M.A. Hadi // *Crit Care*. – 2020. - Vol.24, №.1. – P.311. - doi.org/10.1186/s13054-020-03023-0.
133. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2 / Manna S., Baidara P., Mandal S.M., [et al.] // *J Infect Public Health*. – 2020. - Vol.13, №.10. – P.1397-1404. - doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.003.
134. Multidrug-resistant infection in COVID-19 patients: A meta-analysis / Hu S., You Y., Zhang S., [et al.] // *J Infect*. – 2023. - Vol.86, №1. – P.66-117. - doi: 10.1016/j.jinf.2022.10.043.
135. Multi-inflammatory Index as a Novel Mortality Predictor in Critically Ill COVID-19 Patients / Gozdas H.T., Kayis S.A., Damarsoy T., [et al.] // *J Intensive Care Med*. – 2022. - Vol.37, №.11. – P.1480-1485. - doi: 10.1177/08850666221100411.
136. Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) and Lymphocyte/Monocyte Ratio (LMR) - Risk of Death Inflammatory Biomarkers in Patients with COVID-19 / Dymicka-Piekarska V., Dorf J., Milewska A., [et al.] // *J Inflamm Res*. - 2023.- Vol.16. – P.2209-2222. - doi: 10.2147/JIR.S409871.
137. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in the diagnosis of bacterial infections in COVID-19 patients. A preliminary analysis from Ecuador / Vélez-Páez J.L., Tercero-Martínez W., Jiménez-Alulima G., [et al.] // *Infez Med*. -2021. - Vol.29, №.4. – P. 530-537. - doi: 10.53854/liim-2904-5.
138. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Platelet-to-lymphocyte Ratio as Markers for Predicting the Severity in COVID-19 Patients: A Prospective Observational Study / Singh Y., Singh A., Rudravaram S., [et al.] // *Indian J Crit Care Med*. – 2021. - Vol.25, №.8. – P.847-852. - doi: 10.5005/jp-journals-10071-23906.
139. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive marker for severe pediatric sepsis / Zhong X., Ma A., Zhang Z., [et al.] // *Transl Pediatr*. - 2021. - Vol.10, №.3. – P.657-665. - doi: 10.21037/tp-21-47.
140. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 / Liu Y., Du X., Chen J., [et al.] // *J Infect*. – 2020. - Vol.81, №.1. – P. e6-e12. - doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
141. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage / Liu J., Liu Y., Xiang P., [et al.] // *J Transl Med*. – 2020. - Vol.18. – P. 206. - doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0.



142. Nonutility of procalcitonin for diagnosing bacterial pneumonia in patients with severe COVID-19 / Cohen A.J., Glick L.R., Lee S., [et al.] // *Eur Clin Respir J.* - 2023. - Vol.10, №1. – P.2174640. - doi: 10.1080/20018525.2023.2174640.
143. Nosocomial infection among patients with COVID-19: a retrospective data analysis of 918 cases from a single center in Wuhan China / He Y., Li W., Wang Z., [et al.] // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2020. - Vol.41, №8. – P. 982-983.
144. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome / Bardi T., Pintado V., Gomez-Rojo M., [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* - 2021. - Vol.40, №3. – P.495-502. - doi: 10.1007/s10096-020-04142-w.
145. NU COVID Investigators. Bacterial Superinfection Pneumonia in Patients Mechanically Ventilated for COVID-19 Pneumonia / Pickens C.O., Gao C.A., Cuttica M.J., [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2021. - Vol.204, №8. – P.921-932. - doi: 10.1164/rccm.202106-1354OC.
146. On Behalf Of The Crems Network Clinical Research In Emergency Medicine And Sepsis. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Early Variation of NLR to Predict In-Hospital Mortality and Severity in ED Patients with SARS-CoV-2 Infection / Abensur Vuillaume L., Le Borgne P., Alamé K., [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. - Vol.10, №12. – P. 2563. - doi: 10.3390/jcm10122563.
147. Opportunistic Infections in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / Kurra N., Woodard P., Gandrakota N., [et al.] // *Cureus.* – 2022. - Vol.14, №3. – P. e23687. - doi:10.7759/cureus.23687.
148. Oviaño, M. MALDI-TOF mass spectrometry in the 21st century clinical microbiology laboratory / M. Oviaño, B. Rodríguez-Sánchez // *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* – 2021. - Vol.39, №4. – P.192-200. - doi: 10.1016/j.eimc.2020.02.027.
149. Patel, R. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry in clinical microbiology / R. Patel // *Clin Infect Dis.* – 2013. - Vol.57. – P.564-72.
150. Performance of MALDI-TOF Mass Spectrometry in the Philippines / Osa M., Belo M.C., Dela Merced Z., [et al.] // *Trop Med Infect Dis.* – 2021. - Vol.6, №3. – P.112. - doi: 10.3390/tropicalmed6030112.
151. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19 / Qu R., Ling Y., Zhang Y.H., [et al.] // *J Med Virol.* – 2020. - Vol.92, №9. – P.1533-1541. - doi: 10.1002/jmv.25767.
152. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / Li X., Liu C., Mao Z., [et al.] // *Crit Care.* – 2020. - Vol.24, №1. – P.647. - doi: 10.1186/s13054-020-03374-8.

153. Predictive values of procalcitonin for coinfections in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Wei, S., Wang, L., Lin, L. [et al.] // *Viol J.* – 2023. - Vol.20, №.1. – P.92. - doi.org/10.1186/s12985-023-02042-x.
154. Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression / Langford B.J., So M., Leung V., [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2022. - Vol.28, №.4. – P.491-501. - doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.008.
155. Predictors and outcomes of healthcare-associated infections in COVID-19 patients / Kumar G., Adams A., Hererra M., [et al.] // *Int J Infect Dis* - 2021. - Vol.104. – P.287-292. - doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.135.
156. Predictors of hospital-acquired bacterial and fungal superinfections in COVID-19: a prospective observational study / Falcone M., Tiseo G., Giordano C., [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2021. - Vol.76, №4. – P.1078-1084. - doi: 10.1093/jac/dkaa530.
157. Predictors of Intensive Care Unit Admission or Mortality in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Istanbul, Turkey / Surme S., Buyukyazgan A., Bayramlar O.F., [et al.] // *Jpn J Infect Dis.* – 2021. - Vol.74, №.5. – P. 458-464. - doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.1065.
158. Predictors of respiratory bacterial co-infection in hospitalized COVID-19 patients / Bolker A., Coe K., Smith J., [et al.] // *Diagn Microbiol Infect Dis.*- 2022.- Vol.102, №1. – P.115558. - doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115558.
159. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis / Musuuza J.S., Watson L., Parmasad V., [et al.] // *PLoS ONE.* – 2021. - Vol.16, №.5. – P. e0251170. - doi.org/10.1371/journal.pone.0251170.
160. Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / Alshaikh F., Godman B., Sindi O., [et al.] // *PLoS One.* – 2022. - Vol.17, №8. – P. e0272375. -doi: 10.1371/journal.pone.0272375.
161. Procalcitonin as a Marker of Etiology in Adults Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia / Self W.H., Balk R.A., Grijalva C.G., [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2017. - Vol.65, №.2. – P. 183-190. doi: - 10.1093/cid/cix317.
162. Procalcitonin Is Not a Reliable Biomarker of Bacterial Coinfection in People With Coronavirus Disease 2019 Undergoing Microbiological Investigation at the Time of Hospital Admission / Relph K.A., Russell C.D., Fairfield C.J., [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases.* – 2022. – Vol. 9, №5. – P. ofac179. - doi.org/10.1093/ofid/ofac179.
163. Procalcitonin Values Fail to Track the Presence of Secondary Bacterial Infections in COVID-19 ICU Patients / Harte E., Kumarasamysarma S., Phillips B., [et al.] // *Antibiotics.* – 2023. - Vol.12, №4. – P.709. - doi.org/10.3390/antibiotics12040709.

164. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors / Han H., Ma Q., Li C., [et al.] // *Emerg Microbes Infect.* – 2020. - Vol.9, №1. – P.1123-1130. - doi: 10.1080/22221751.2020.1770129.
165. Prognostic role of a new index (multi inflammatory index) in patients with metastatic colorectal cancer: results from the randomized ITACa trial / Casadei Gardini A., Scarpi E., Valgiusti M., [et al.] // *Ther Adv Med Oncol.* – 2020. - Vol.12. – P. :1758835920958363. - doi: 10.1177/1758835920958363.
166. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study / Xuan L., Yong S., Hairong W., [et al.] // *Mediators of Inflammation.* - 2016. - Vol. 2016, Article ID 8191254. - doi.org/10.1155/2016/8191254.
167. Prognostic value of inflammatory markers in patients with COVID-19 in Indonesia / Prasetya I.B., Cucunawangsih, Lorens J.O., [et al.] // *Clin Epidemiol Glob Health.* – 2021. - Vol.11. – P.100803. - doi: 10.1016/j.cegh.2021.100803.
168. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / Ulloque-Badaracco J., Ivan Salas-Tello W., Al-Kassab-Córdova A., [et al.] // *Int J Clin Pract.* – 2021. - Vol.75, №.11. – P. e14596. - doi: 10.1111/ijcp.14596.
169. Rapid identification and typing of listeria species by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry / Barbuddhe S.B., Maier T., Schwarz G., [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* – 2008. - Vol. 74, №17. – P.5402-7. - doi: 10.1128/AEM.02689-07.
170. Rapid Spread and Control of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patient Care Units / Patel A., Emerick M., Cabunoc M.K., [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2021. - Vol.27, №.4. – P.1234-1237. - doi: 10.3201/eid2704.204036.
171. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship / Rothe K., Feihl S., Schneider J., [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2021. - Vol.40, №.4. – P.859–869. - doi: 10.1007/s10096-020-04063-8.
172. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. - Vol.384, №.8. – P.693-704. - doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
173. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative Group // *Lancet.* - 2021. - Vol.397, №.10285. – P.1637-1645. - doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0.
174. Risk factors and effect on mortality of superinfections in a newly established COVID-19 respiratory sub-intensive care unit at University Hospital in Rome / Iacovelli A., Oliva A., Siccardi G., [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2023. - Vol.23, №1. – P.30. - doi: 10.1186/s12890-023-02315-9.
175. Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter Case-Control Study / Bhatt P.J.,

Shiau S., Brunetti L., [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2021.- Vol.72, №12. – P. e995-e1003. - doi: 10.1093/cid/ciaa1748.

176. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China / Wu C., Chen X., Cai Y., [et al. ] // *JAMA Intern Med.* – 2020. - Vol.180, №.7. – P.934–943. - doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994.

177. Risk factors for bacterial infections in patients with moderate to severe COVID-19: A case-control study / Nasir N., Rehman F., Omair S.F., [et al.] // *J Med Virol.* – 2021. - Vol.93, №.7. – P.4564-4569. - doi: 10.1002/jmv.27000.

178. Risk factors for developing ventilator-associated lower respiratory tract infection in patients with severe COVID-19: a multinational, multicentre study, prospective, observational study / Reyes L.F., Rodriguez A., Fuentes Y.V., [et al.] // *Sci Rep.* – 2023. - Vol.13, №.1. – P.6553. - doi: 10.1038/s41598-023-32265-5.

179. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease / Razazi K., Arrestier R., Haudebourg A.F., [et al.] // *Crit Care.* – 2020. - Vol.24, №.1. – P.699. - doi: 10.1186/s13054-020-03417-0.

180. Role of NLR, PLR, ELR and CLR in differentiating COVID-19 patients with and without pneumonia / Çakırca T.D., Torun A., Çakırca G., [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2021. - Vol.75, №.11. – P. e14781. - doi: 10.1111/ijcp.14781.

181. SARS-CoV-2 Hospital Foch study group. Carbapenemase-producing Enterobacterales outbreak: Another dark side of COVID-19 / Farfour E., Lecuru M., Dortet L., [et al.] // *Am J Infect Control.* – 2020. - Vol.48, №12. – P.1533-1536. -doi: 10.1016/j.ajic.2020.09.015.

182. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes / Lamers M.M., Beumer J., van der Vaart J., [et al.] // *Science.* – 2020. – Vol. 369, №. 6499. – P. 50-54. - doi: 10.1126/science.abc1669.

183. Secondary Infection Risk in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia Treated With Tocilizumab / Sandhu, Gagangeet M.D.1., Piraino, [et al] // *American Journal of Therapeutics.* – 2022. - Vol.29, №.3. – P. e275-e278. - doi: 10.1097/MJT.0000000000001487.

184. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors / Ripa M., Galli L., Poli A., [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2021. - Vol.27, №.3. – P.451-457. - doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.021.

185. Secondary Infections in Patients with COVID-19 Pneumonia Treated with Tocilizumab Compared to Those Not Treated with Tocilizumab: A Retrospective Study at a Tertiary Hospital in Kenya / Shah R., Shah J., Gohil J., [et al.] // *Int J Gen Med.* – 2022. - Vol.15. – P. 2415-2425. - doi.org/10.2147/IJGM.S356547.

186. Secondary respiratory early and late infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 / Ceballos M.E., Nuñez C., Uribe J., [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2022. - Vol.22, №1. – P.760. - doi.org/10.1186/s12879-022-07743-2.
187. Serial Changes in Blood-Cell-Count-Derived and CRP-Derived Inflammatory Indices of COVID-19 Patients / Khadzhieva M.B., Gracheva A.S., Belopolskaya O.B., [et al.] // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Vol. 13, №4. – P. 746. - doi: 10.3390/diagnostics13040746.
188. Serum Procalcitonin as a Predictive Biomarker in COVID-19: A Retrospective Cohort Analysis / Hussain A., Singh L., McAlister J., [et al.] // *Cureus.* – 2022. - Vol.14, №8. – P. e27816. - doi:10.7759/cureus.27816.
189. Severe respiratory viral infection induces procalcitonin in the absence of bacterial pneumonia / Gautam S., Cohen A.J., Stahl Y., [et al.] // *Thorax.* – 2020. - Vol.75, №11. – P.974-981. - doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214896.
190. Sex-Dependent Performance of the Neutrophil-to-Lymphocyte, Monocyte-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Mean Platelet Volume-to-Platelet Ratios in Discriminating COVID-19 Severity / Fors M., Ballaz S., Ramírez H., [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* - 2022 Vol.9. – P.822556. - doi: 10.3389/fcvm.2022.822556.
191. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia / Chong W., Saha B., Ananthakrishnan Ramani, [et al.] // *Infection.* - 2021.- Vol. 49. - P.591–605. - doi.org/10.1007/s15010-021-01602-z.
192. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma / Hu B., Yang X.R., Xu Y., [et al.] // *Clin Cancer Res.* – 2014. - Vol.20, №23. - P.:6212-22. - doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442.
193. Tahavvori A. Combined systemic inflammatory indexes as reflectors of outcome in patients with COVID-19 infection admitted to ICU / Tahavvori A, Mosaddeghi-Heris R., Ghanbari Sevari F // *Inflammopharmacology.* – 2023. - Vol.31, №5. - P.:2337-2348. -doi: 10.1007/s10787-023-01308-8.
194. The clinical impact of bacterial co-infection among moderate, severe and critically ill COVID-19 patients in the second referral hospital in Surabaya / Asmarawati T.P., Rosyid A.N., Suryantoro S.D., [et al.] // *F1000Research.* – 2021. - №10. – P. 113. - doi.org/10.12688/f1000research.31645.2.
195. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China / Fu J., Kong J., Wang W., [et al.] // *Thromb Res.* – 2020. - Vol.192. – P.3-8. - doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.006.
196. The Diagnostic Value of Kinetics of NLR to Identify Secondary Pulmonary Bacterial Infection Among COVID-19 Patients at Single Tertiary Hospital in Indonesia / Sumardi U., Valentino B., Prasetya D., [et al.] // *Int J Gen Med.* – 2023. - Vol.16. – P.3281-3289. - doi: 10.2147/IJGM.S417569.

197. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis / Yang Z., Liu J., Zhou Y., [et al.] // *J Infect.* – 2020. - Vol.81, №.1. – P. e13-e20. - doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.062.
198. The Impact of Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / Sarkar S., Khanna P., Singh A.K., [et al.] // *J Intensive Care Med.* – 2022. - Vol.37, №.7. – P.857-869. - doi: 10.1177/08850666211045626.
199. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and the Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Predictors of Mortality in Older Adults Hospitalized with COVID-19 in Peru / Ortega-Rojas S., Salazar-Talla L., Romero-Cerdán A., [et al.] // *Disease Markers.* – 2022. - Vol. 2022, Article ID 2497202. - doi.org/10.1155/2022/2497202.
200. The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review / Yitbarek G.Y., Walle Ayehu G., Asnakew S., [et al.] // *SAGE Open Med.* – 2021. - Vol.9. - Article ID 20503121211050755. - doi: 10.1177/20503121211050755.
201. The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Risk Stratification and Prognostication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / Parthasarathi A., Padukudru S., Arunachal S., [et al.] // *Vaccines (Basel).* – 2022. - Vol.10, №.8. – P.1233. - doi: 10.3390/vaccines10081233.
202. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19 / Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P., [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2021. - Vol.73, №.2. – P. e445-e454. - doi: 10.1093/cid/ciaa954.
203. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study/ Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A. [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2020. - Vol.2, №8. – P. e474-e484. - doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9.
204. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19) / Rodríguez-Baño J., Pachón J., Carratalà J., [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* 2021 Vol.27, №.2. – P.244-252. - doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.010.
205. Usul E. Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room / Usul E., Şan İ., Bekgöz B., Şahin A. // *Biomark Med.*-2020. - Vol.14 ,№13. - P.:1207-1215. - doi: 10.2217/bmm-2020-0317.
206. Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting COVID-19 Severity: A Meta-analysis / Wang Y., Zhao J., Yang L., [et al.] // *Disease Markers.* – 2021. - Vol. 2021. - Article ID 2571912. - doi.org/10.1155/2021/2571912.
207. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19 / Maes M., Higginson E., Pereira-Dias J., [et al.] // *Crit Care.* – 2021. - Vol.25, №.1. – P.25. - doi: 10.1186/s13054-021-03460-5.
- Vol.395, №10229. - P.1054–1062. – doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

208. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV). - URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019> // (дата обращения: 14.12.2023).
209. Zinellu A. Aggregate Index of Systemic Inflammation (AISI), Disease Severity, and Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / Zinellu A., Paliogiannis P., Mangoni A.A. // J Clin Med. – 2023. - Vol.12, №14. - P.:4584. - doi: 10.3390/jcm12144584.