

**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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Понежева Жанна Бетовна

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент Понежева Жанна Бетовна

Официальные оппоненты:

Бургасова Ольга Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Шахмарданов Мурад Зияудинович – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2024 г. в _____ на заседании диссертационного совета Д 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.cgie.ru.

Автореферат разослан «__» _____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад].

Одной из причин неблагоприятного течения COVID-19 является развитие бактериальных осложнений [Feldman С.,2021; Harte E.,2023]. Среди пациентов, особенно пожилого возраста, наличие сопутствующих заболеваний и применение иммуносупрессивной терапии способствуют возникновению этих осложнений [Wang L.,2021; Patton M.J.,2023; Somers E.C.,2021; Кудрявцева Н.А.,2023]. Исследования показывают, что бактериальные пневмонии развиваются у 16% госпитализированных, с частотой от 4,8% до 42,8%, особенно у пациентов с тяжелыми формами заболевания [Chong W.,2021].

Доказано в ходе пандемии, что при тяжелой форме COVID-19 развивается иммунная недостаточность, а состояние иммуносупрессии способствует реактивации условно-патогенной и/или патогенной флоры [Авдеева М.Г.,2021] с развитием бактериальных осложнений, что затрудняет раннюю диагностику этих состояний из-за отсутствия специфических симптомов. При этом стандартные лабораторные биомаркеры могут быть повышены в результате системного воспалительного ответа на фоне инфицирования вирусом SARS-CoV-2 [Казаков С.П.,2022; Pickens С.О.,2021].

Пандемия также способствовала росту множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов [Акимкин В.Г.,2021; Hu S.,2023]. Согласно данным исследования [Langford В. J.,2023] 60,8% бактериальных инфекций были вызваны резистентными к антибиотикам патогенами. 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 и сопряжено с высокой летальностью [Эсауленко Н.Б.,2021].

Своевременная диагностика развития бактериальных осложнений и быстрая верификация этиологии с определением антибиотикочувствительности являются ключевыми для адекватного лечения. Изучение структуры возбудителей и их антибиотикорезистентности, а также выявление прогностических критериев неблагоприятного течения COVID-19 необходимо для оптимизации алгоритма диагностики и персонализированной тактики ведения пациента.

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 [Garcia-Vidal С.,2021; Harte E.,2023; Vardi T.,2021]. 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: инвазивные процедуры, наличие диабета и применение антибиотиков [He Y.,2020]. Итальянские ученые установили, что колонизация кишечника карбапенем-устойчивыми энтеробактериями является предиктором суперинфекции [Falcone M.,2021]. У пациентов с тяжелыми формами COVID-19 риск бактериальной инфекции увеличивается в 4,42 раза согласно многофакторному анализу [Nasir N.,2021], а в другом исследовании факторами риска определены лимфопения и дыхательная недостаточность [Ripa M.,2021].

Вопрос о влиянии терапии COVID-19 на развитие бактериальных осложнений остается дискуссионным. Ряд исследований [Shah R.,2022; Guaraldi G.,2020; Kumar G., 2021; Somers E.C.,2021; Sandhu,2022] указывают на повышенный риск бактериальных осложнений при использовании генно-инженерных биопрепаратов и глюкокортикостероидов, в то время как другие не подтверждают такое влияние [Peng J.,2022; Rubio-Rivas M.,2021; Rodríguez-Baño J.,2021; Gupta S.,2021; Gordon A.C.,2021; Langford B.J.,2022].

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. Использование доступных интегральных гематологических индексов, таких как ИСЛ, Индекс Рейса, ЛГИ, а также маркеров системного воспаления (МП, СИ, СЛР, АИС, СИР), может помочь в оценке уровня эндогенной интоксикации и активности воспалительных процессов [Гребенникова И.В.,2022; Khadzhieva M.B.,2023]. 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, МII 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, а 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, и 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 с индексом массы тела ≥ 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 возбудителей: *Staphylococcus aureus* (40,6%), *Klebsiella pneumoniae* (31,2%), *Acinetobacter baumannii* (25%) и *Escherichia coli* (18,75%). Штаммы *Staphylococcus aureus* продемонстрировали чувствительность к основным группам антимикробных 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 значимых 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 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 г.); 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, а также 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 стационара. В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 18 до 80 лет, госпитализированные с диагнозом (U07.1) «Коронавирусная инфекция COVID-19, среднетяжелой и тяжелой формы» в период с 1.09.2021-1.04.2022

года. Все пациенты при поступлении 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 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 представлен на рисунке 1.

Дизайн исследования

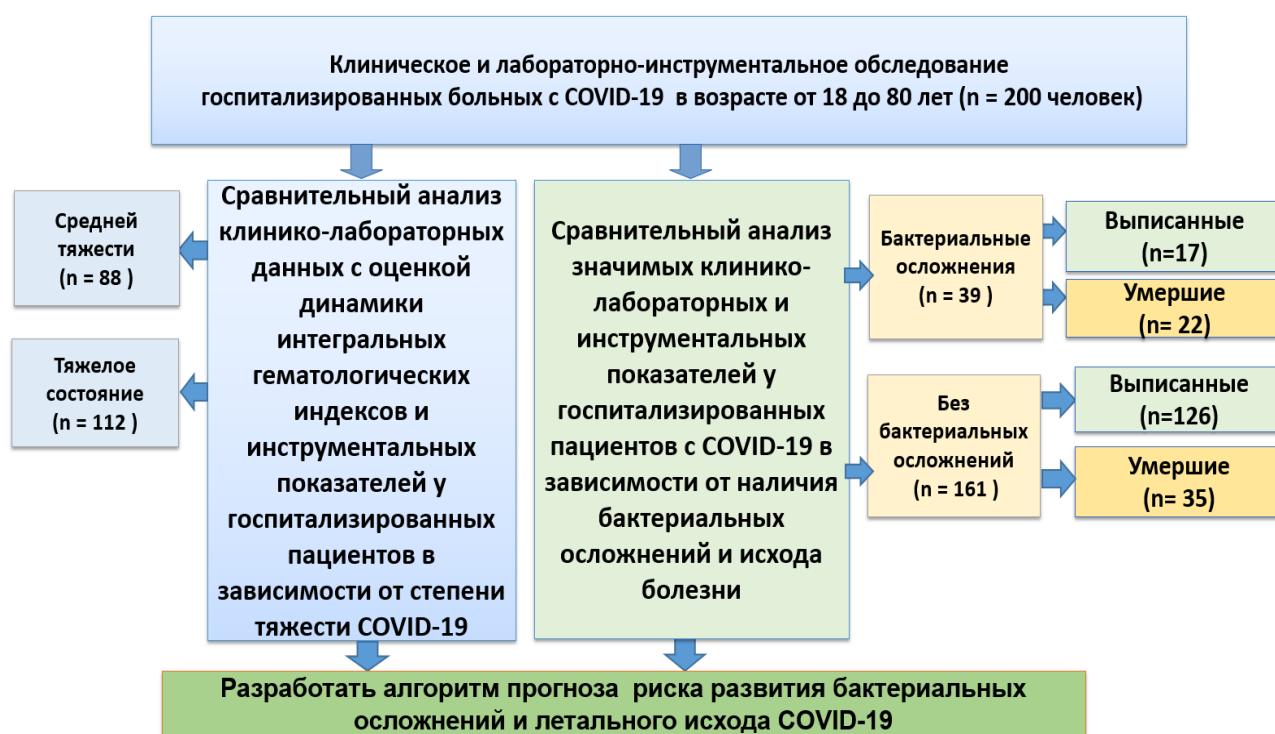


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Описание методов исследования

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, а также диагностика осложнений бактериальной этиологии проводились в рамках действующих временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Проведение лабораторных и инструментальных исследований осуществлялось на базе ММКЦ «Коммунарка». Общеклиническое исследование крови выполнялось на гематологических анализаторах «SYSMEX XN 1001/1002», показатели свертывающей

системы крови на коагулометре «ACL TOP 500 CTS» и биохимический анализ крови – на анализаторе «Sapphire 500».

Объем выполненной работы и методы исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Методы и объем проведенных исследований

Направление исследования	Методы исследования	Объем работ
Работа с медицинской документацией	История болезни (форма 003/у)	200 человек
Сбор жалоб и анамнеза	Госпитализированные пациенты с COVID-19	200 человек
Общие лабораторные исследования при поступлении и в динамике на 3-5 сут., 6-7 сутки и на момент выписки/летального исхода	Клинический анализ крови	1 раз в 3-5 дней
	Биохимический анализ + ферритин, ЛДГ, СРБ	1 раз в 3-5 дней
	Коагулограмма	1 раз в 3-5 дней
	Определение П-6 и прокальцитонина	1 раз в 3-5 дней
Молекулярно-генетические исследования	ПЦР на РНК SARS-CoV-2	200 человек
Интегральные гематологические индексы	ИСНЛ, ИСНМ, ТЛИ, ИСЛМ, ИИР, ИСЛ, ЛИИ Рейса, ЛИ, индекс Гаркави, ЛГИ, ЯИС	1 раз в 3-5 дней
Показатели системного воспаления	SIRI, SI, CLR, MI, AISI	1 раз в 3-5 дней
Микробиологические исследования с применением масс-спектрометрии и оценкой антибиотикочувствительности	Кровь	30 проб
	Мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, эндотрахеальный аспират	52 пробы
	Моча	42 пробы
Инструментальные методы исследования	Пульсоксиметрия	ежедневно
	КТ органов грудной клетки	при поступлении и по показаниям
	Эндотрахеобронхоскопия	86 человек

Для опосредованной оценки иммунного статуса и динамического наблюдения за течением системного воспалительного процесса производился расчет и интерпретация интегральных гематологических индексов (ИГИ) по следующим формулам:

Индекс Гаркави = лимфоциты ÷ с/я нейтрофилы. Норма: 0,3-0,5 у.е.

ИСЛ по Н.И. Яблчанскому = (п/я нейтрофилы + с/я нейтрофилы + миелоциты + метамиелоциты + эозинофилы + базофилы) ÷ (лимфоциты + моноциты). Норма: 1,96 ± 0,44.

ЛИ = лимфоциты ÷ нейтрофилы (п/я + с/я + метамиелоциты + миелоциты). Норма: 0,41.

ЛИИ в модификации Б.А.Рейса = (п/я нейтрофилы + с/я нейтрофилы + миелоциты + метамиелоциты) ÷ (лимфоциты + эозинофилы + моноциты). Норма: 1,6 ± 0,5 у.е.

ЛГИ = (лимфоциты × 10) ÷ (п/я нейтрофилы + с/я нейтрофилы + миелоциты + метамиелоциты + эозинофилы + базофилы). Норма: 4,56 ± 0,37 у.е.

ЯИС = (п/я нейтрофилы + метамиелоциты + миелоциты) ÷ с/я нейтрофилы. Норма: 0,06

ИИР по Д.О. Иванову = (лимфоциты + эозинофилы) ÷ моноциты». Норма: 3,8-6,5.

ИСЛМ = лимфоциты ÷ моноциты. Норма: 5,34 ± 0,59 у.е.

ТЛИ = тромбоциты ÷ лимфоциты. Норма: 106 -150 у.е.

ИСНМ по В.М. Угрюмовой = нейтрофилы ÷ моноциты. Норма: 11,83 ± 1,31 у.е.

ИСНЛ = нейтрофилы ÷ лимфоциты. Норма: 2,47 ± 0,65 у.е.

Также по формулам рассчитывались показатели системного воспаления (ПСВ):

Индекс системного воспалительного ответа (SIRI) = нейтрофилы × моноциты ÷

лимфоциты.

Индекс системного воспаления (SII) = нейтрофилы × тромбоциты ÷ лимфоциты.

Совокупный системный индекс воспаления (AISI) = нейтрофилы × моноциты × тромбоциты ÷ лимфоциты.

Мультивоспалительный индекс (MII) = ИСНЛ × СРБ.

Соотношение С-реактивного белка к лимфоцитам (CLR) = СРБ ÷ лимфоциты.

Микробиологическое исследование различных биологических сред (бронхоальвеолярного лаважа, эндотрахеального аспирата, мокроты при глубоком откашливании, мочи, крови) выполнялось в микробиологической лаборатории на базе ММКЦ «Коммунарка». Выделение микроорганизмов проводилось на автоматических баканализаторах фирмы «Bio Merieux» BacT/ALERT 3D 60 и BacTEC FX Top «Becton Dickinson». Масс-спектрометр «MALDI Biotyper» компании Bruker Daltonics GmbH (Германия) использовался для определения спектра возбудителей. С помощью диско-диффузионного метода по Кирби-Бауэру определяли антибиотикочувствительность, дублируя/чередую с автоматизированным методом на анализаторе «VITEK 2 XL» компании «Bio Merieux». Валидация и интерпретация результатов чувствительности к антибиотикам выполнялась согласно европейскому стандарту EUCAST v.13.

Статистический анализ выполняли с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и программы StatTech v. 4.2.6 (разработчик ООО "Статтех", Россия). Количественные данные описывались в виде среднего значения или с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR). Сравнение 2 групп проводилось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для анализа динамики количественных показателей использовали критерий Уилкоксона. Для оценки взаимосвязи между фактором риска и исходом рассчитывали относительный риск (RR). Расчет доверительных границ к частотам и определение достоверности различий (метод Хи-квадрат Пирсона) производился с помощью интернет-платформы <https://1mgmu.com/progi1/www-risk.aspx>.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная клинично-лабораторная характеристика больных COVID-19 в зависимости от тяжести состояния в момент госпитализации

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 была 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)). Среди пациентов, поступивших в тяжелом состоянии чаще было выявлено ожирение (43,7%, $p=0,003$), в том числе крайняя его степень с ИМТ более 40 кг/м^2 (24,1%, $p < 0,05$) и дыхательная недостаточность (96%, $p < 0,001$).

При анализе интегральных коэффициентов наблюдалось повышение индекса Рейса $>5,67$, ИСНМ $>17,1$, ИСЛ $>5,7$, ТЛИ >269 , ИСНЛ $>8,5$ и снижение ЛГИ $<1,16$, ЛИ $<0,12$, индекса Гаркави $<0,11$ у пациентов, госпитализированных в тяжелом состоянии. ИИР и ИСЛМ были снижены у больных независимо от степени тяжести. Показатели системного воспаления при поступлении были достоверно ($p < 0,001$) выше у тяжелых пациентов (SIRI $>3,2$, SII >1710 , CLR >158 , MII >1036 и AISI >592).

Методом построения ROC-кривой была проанализирована значимость ИГИ и ПСВ в роли маркеров тяжелой формы коронавирусной инфекции: ИСЛ, ИСНЛ, ЛИИ Рейса, MII, SII и CLR обладают хорошим диагностическим потенциалом (Рисунок 2).

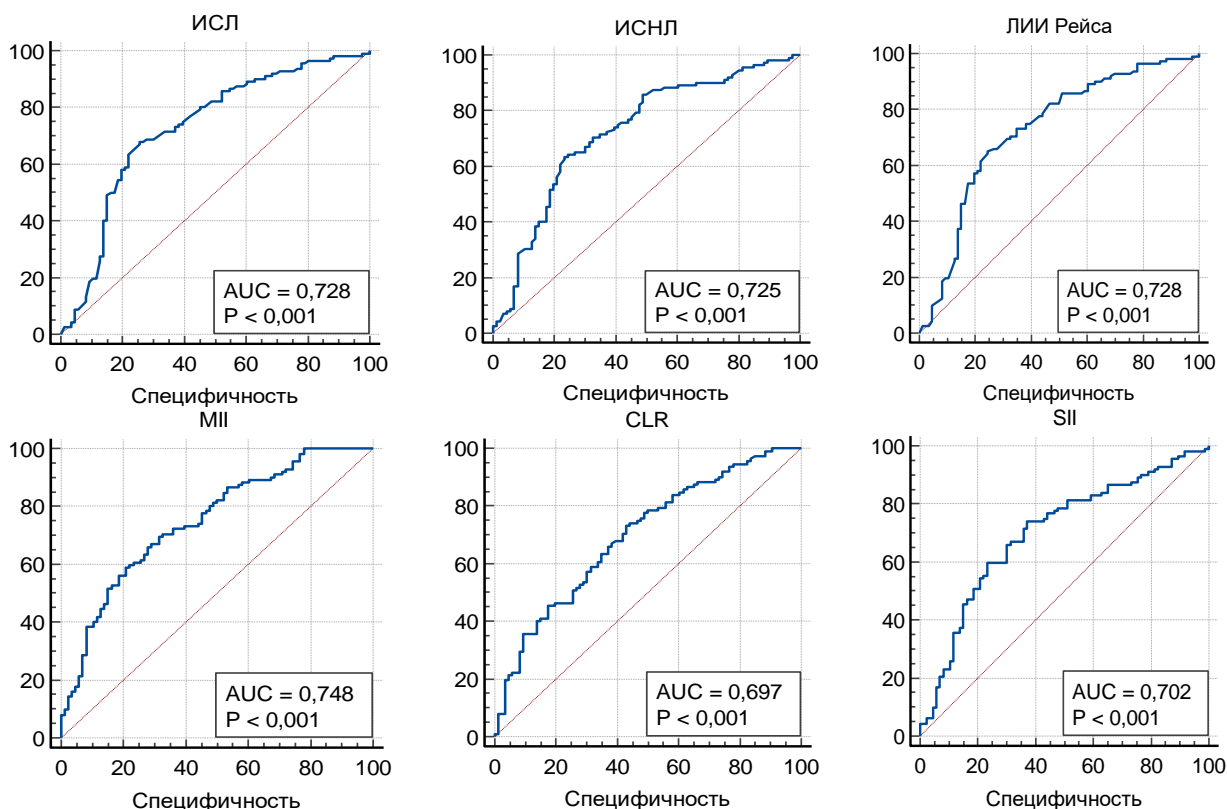


Рисунок 2 - Результаты ROC-анализа интегральных показателей как маркеров тяжести заболевания при COVID-19

Определение прогностических критериев развития бактериальных осложнений у госпитализированных пациентов с COVID-19

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

В большинстве (в 61%) случаев осложнения бактериальной этиологии были диагностированы в период с 3 по 5 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.

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 у 7,5% больных.

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 faecalis*, *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 faecalis*.

Нозологическая структура бактериальных осложнений и их возбудители представлены на рисунке 3.

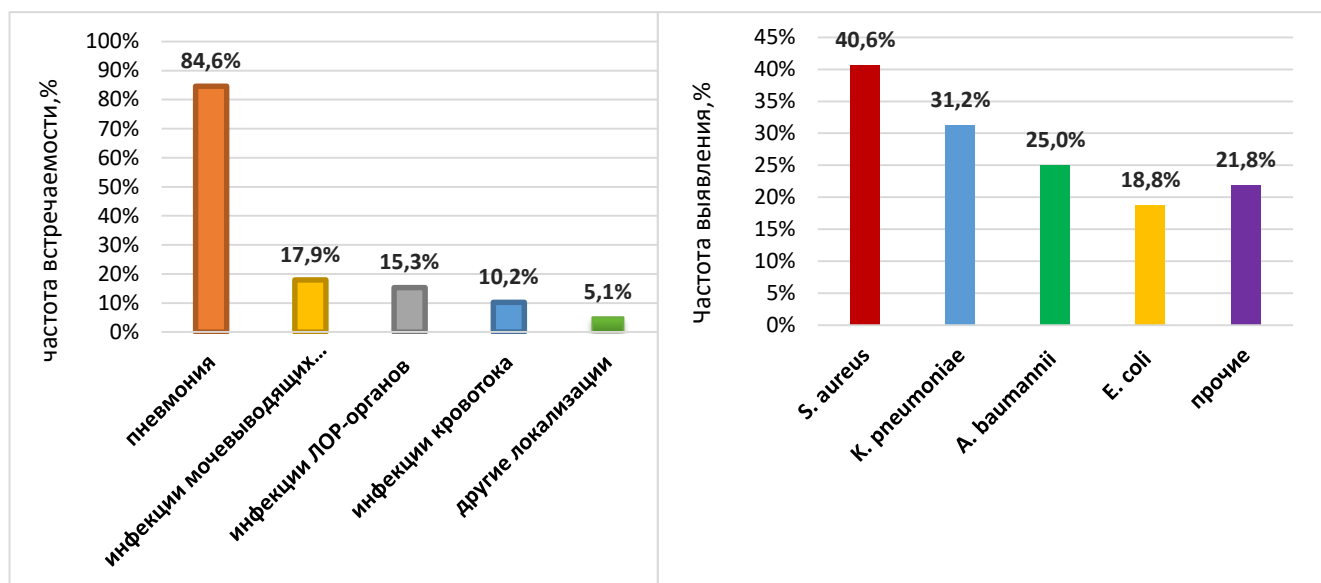


Рисунок 3 - Структура бактериальных осложнений и спектр возбудителей у госпитализированных пациентов с COVID-19

При определении антибиотикочувствительности наиболее частых возбудителей выявлено, что 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 ($p=0,01$) развивались у пациентов, госпитализированных в тяжелом состоянии (25%), чем в состоянии средней тяжести (12,5%) и установлено, что риск развития данных осложнений выше в 2 раза у тяжелых пациентов (RR:2,0 95%ДИ: 1,056-3,790).

При сравнительном анализе не было получено гендерных и возрастных различий в зависимости от наличия бактериальных осложнений (БО). Среди пациентов с БО значимо ($p=0,01$) чаще выявлены полиморбидность (в 56,4% случаев), СД (56,4%, $p<0,001$) и ожирение 3 степени (33,3%, $p=0,007$), смотри рисунок 4А.

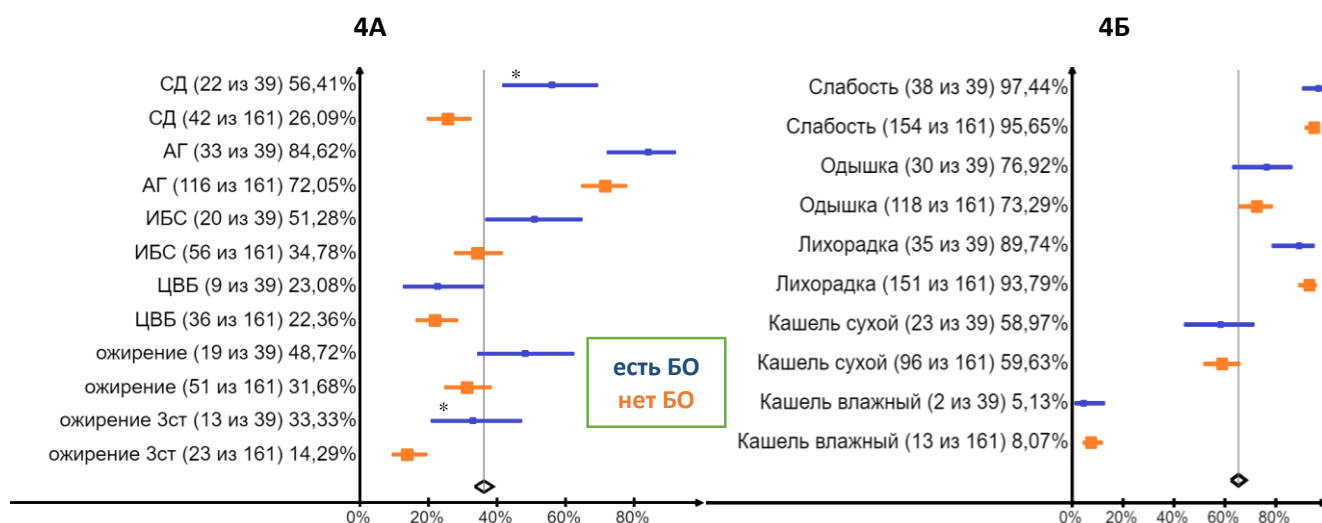


Рисунок 4 - Структура коморбидной патологии (4А) и клинические симптомы (4Б) у госпитализированных пациентов с COVID-19 в группах сравнения. Примечание: * - различия показателей статистически значимы

Показано, что риск развития бактериальных осложнений выше при наличии СД (RR:2,75; 95%ДИ:1,57-4,80) и ожирения с ИМТ>40 кг/м²(RR:2,27;95%ДИ:1,30-3,98).

Пациенты описывали острое начало заболевания COVID-19, характеризующееся лихорадкой, слабостью, одышкой и сухим кашлем, при этом клинический симптомокомплекс не отличался в зависимости от наличия бактериальных осложнений (Рисунок 4Б). При сравнительном анализе физикальных показателей выявлены достоверно более выраженное тахипное (p=0,006) и выше оценка по шкале NEWS-2 (p=0,004) среди лиц, у которых впоследствии развивались БО.

Потребность в различных видах респираторной поддержки при поступлении в стационар была у большинства пациентов и не отличалась между группами. В динамике прогрессирование дыхательной недостаточности вплоть до потребности в ИВЛ достоверно чаще (p<0,001) отмечалось среди пациентов с бактериальными осложнениями (в 61,5% случаев), что повышало риск их развития в 3,6 раз (RR:3,64;95% ДИ:2,06– 6,45).

По данным КТ ОГК установлено, что поражение легких от КТ -1 до КТ- 4 у всех пациентов выявлено более чем в 90% случаев. Обширное легочное поражение (КТ-4) достоверно чаще (p=0,03) выявлено среди пациентов с БО (Рисунок 5).

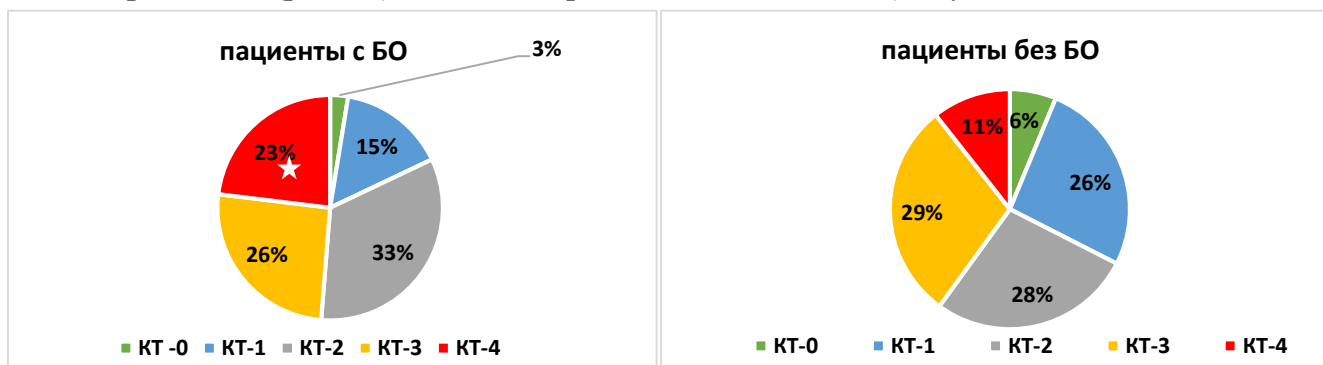


Рисунок 5 - Поражение легких у больных COVID-19 в зависимости от наличия бактериальных осложнений. Примечание: * - различия показателей статистически значимы

Таблица 2 - Интегральные гематологические индексы и показатели системного воспаления пациентов с COVID-19 в зависимости от наличия бактериальных осложнений

Показатель	Норма	Пациенты с БО (n=39)	Пациенты без БО (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
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*
MI	-	1258,18 [283,69; 2957,67]	589,34 [138,73; 1192,11]	0,009*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы

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, ИСНЛ, CLR, МП и достоверное снижение индексов Гаркави, ЛИ, ЛГИ по сравнению с показателями пациентов без БО (Таблица 2).

При расчете относительного риска определены предикторы развития бактериальных осложнений: повышение показателей МП >1400 (RR: 2,571; 95%ДИ: 1,495-4,422), CLR > 250 (RR: 2,870; 95%ДИ:1,678-4,907), лимфопения <10% (RR: 1,941; 95%ДИ:1,102-3,419), 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).

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. 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 (RR: 2,595; 95% ДИ:1,735- 3,881).

Динамика значимых лабораторных показателей у пациентов с развитием бактериальных осложнений

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.

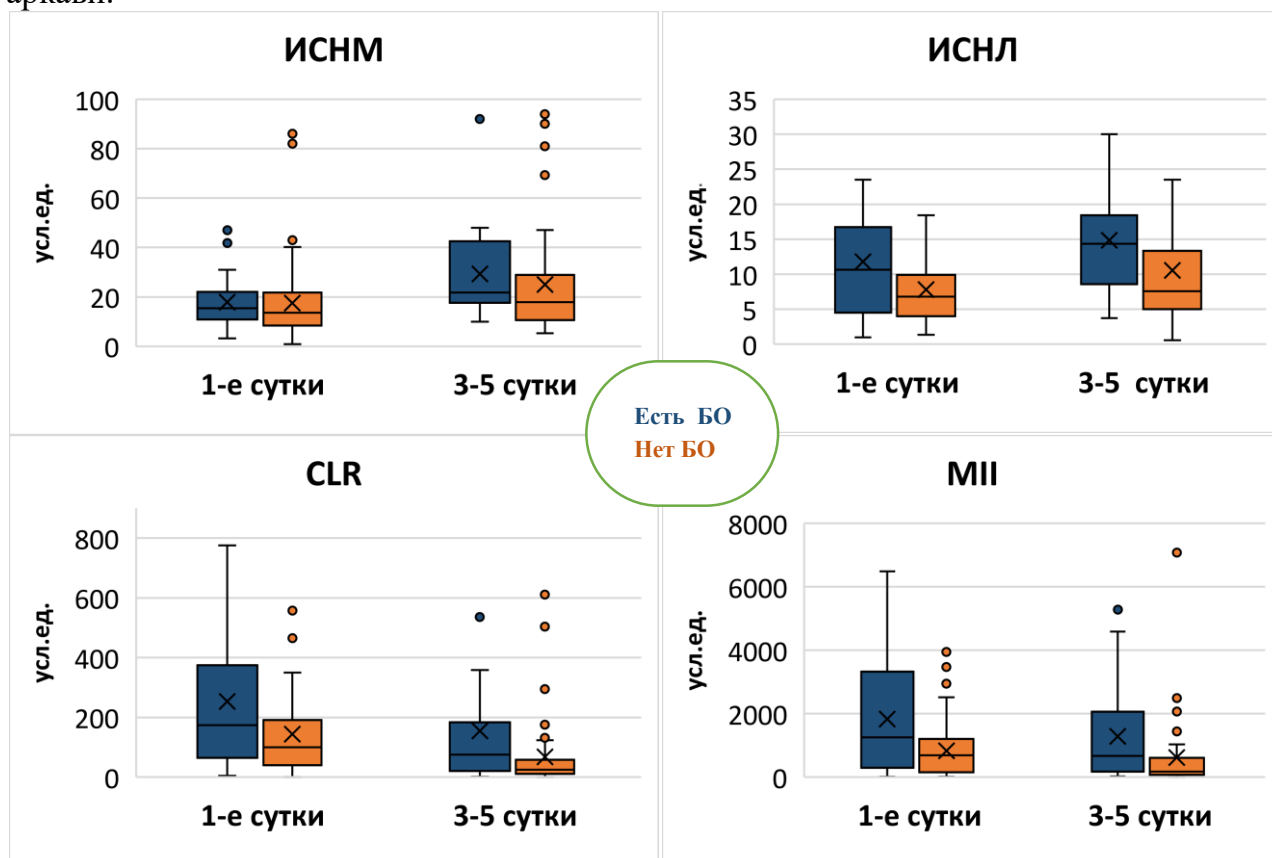


Рисунок 6 - Динамика значимых интегральных гематологических показателей у пациентов с COVID-19 в группах сравнения

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 БО (Рисунок 6).

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 исследования (Рисунок 7).

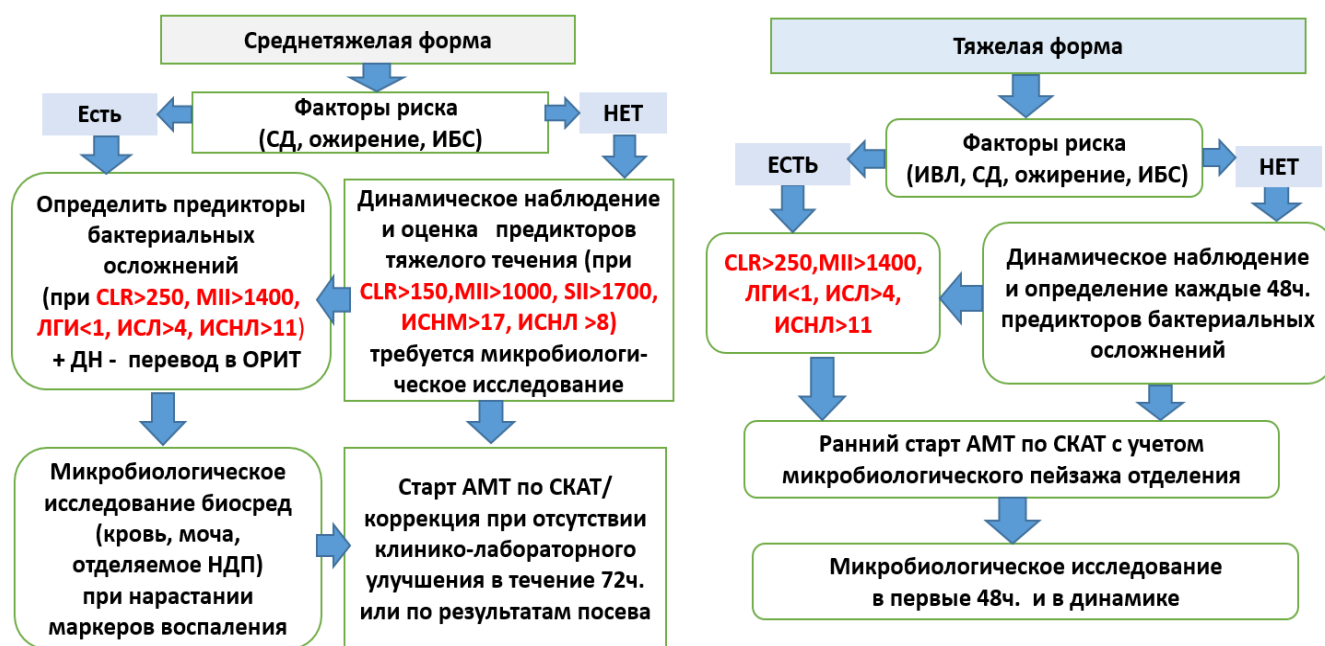


Рисунок 7 - Алгоритм прогноза развития бактериальных осложнений и тактики ведения госпитализированных пациентов с COVID-19

Согласно предложенному алгоритму при среднетяжелой форме коронавирусной инфекции и наличии факторов риска развития БО обязательна оценка значимых маркеров системного воспаления, и при превышении указанных значений гематологических коэффициентов требуется обязательное микробиологическое исследование с решением 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 АМТ после взятия микробиологического анализа из предполагаемого локуса инфекции (кровь, отделяемое из нижних дыхательных путей (НДП), моча).

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

Определение прогностических показателей риска летального исхода у госпитализированных больных COVID-19

Летальность в группе больных COVID-19 без осложнений бактериальной этиологии составила 21,7%, а у больных с развитием БО – 56,4%.

Среди умерших пациентов с коронавирусной инфекцией без бактериальных осложнений выявлено достоверно больше лиц среднего возраста (45,71%, $p < 0,001$), а доля лиц молодого возраста значимо больше (28,5%, $p < 0,001$) 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.

Умершие больные с COVID-19 достоверно ($p = 0,001$) чаще имели полиморбидный фон (в 62,8% случаев), что повышало риск летального исхода в 3 раза (RR:3,0; 95% ДИ:1,686 –5,653). Вероятность 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), при наличии ожирения с ИМТ>30 кг/м² в 2,5 раза (RR:2,5; 95% ДИ:1,667 –3,809), а при ожирении с ИМТ>40 кг/м² риск увеличивается в 5,6 раз (RR:5,6; 95% ДИ:2,647 – 11,843). Также установлено, что пациенты среднего возраста с летальным исходом в 68,7% случаев имели ожирение 2-3 степени и СД.

Фактором риска летального исхода при COVID-19 у пациентов с БО является только ИБС (RR: 2,036; 95% ДИ: 1,073 – 3,864), смотри рисунок 8.

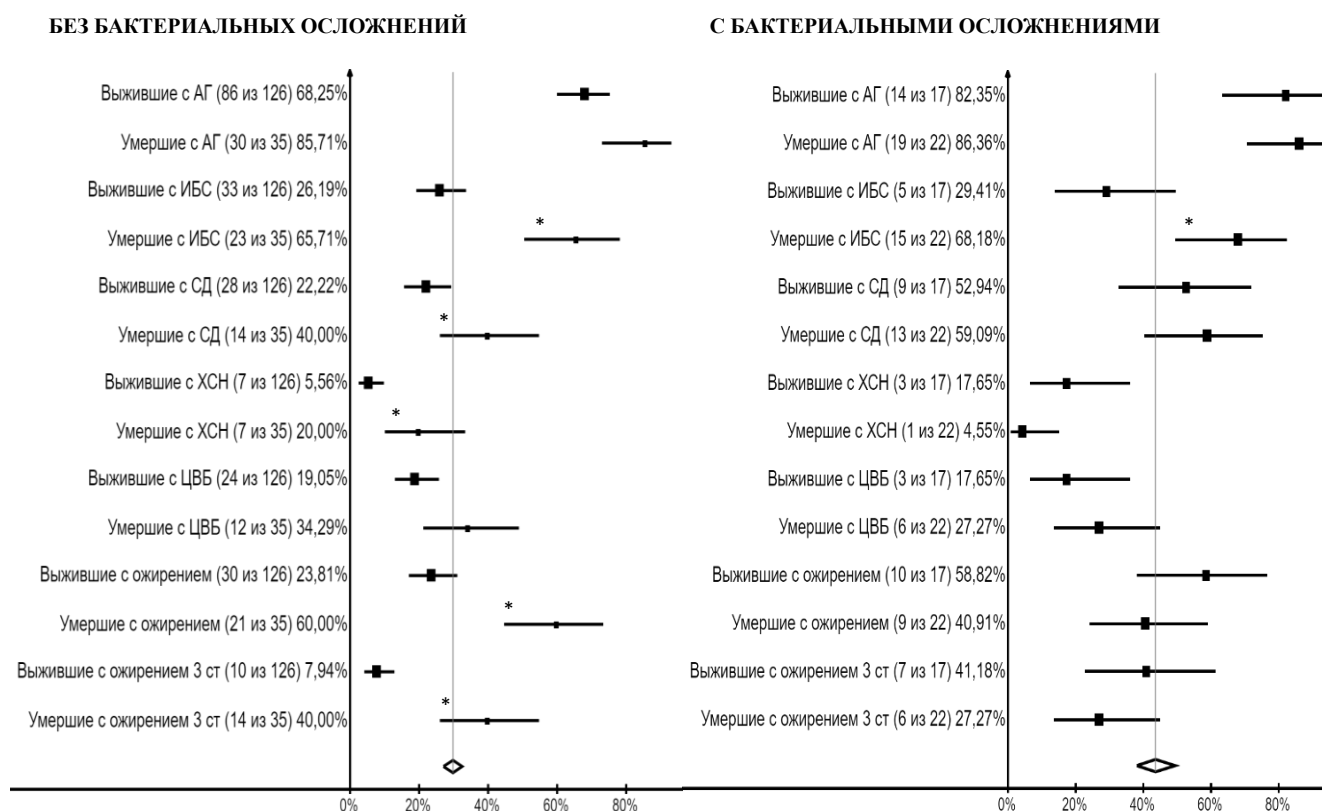


Рисунок 8 - Структура сопутствующей патологии у пациентов с COVID-19 в зависимости от исхода болезни. Примечание: * – различия показателей статистически значимы

В группе пациентов с БО развитие ОРДС и ОПП выявлено только среди умерших (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: 2,54; 95% ДИ:1,60 – 4,03), в 3,4 раза с ОРДС (RR: 3,42; 95% ДИ:1,83 – 6,39) и в 1,9 раз при развитии сепсиса (RR: 1,92; 95% ДИ: 1,12-3,28).

Наиболее частыми осложнениями среди умерших пациентов с COVID-19 без БО были ОРДС - в 91,4%, отек мозга - в 31,4%, ОПП - в 22,9% и ТЭЛА - в 14,3%. Расчет относительного риска показал, что вероятность смерти выше при развитии ОПП (RR: 4,47; 95% ДИ: 2,82– 7,09), ОРДС (RR: 41,37; 95% ДИ: 13,50 – 126,79) и ТЭЛА (RR: 3,66; 95% ДИ: 2,07– 6,47).

При помощи ROC-анализа была определена диагностическая значимость 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 9).

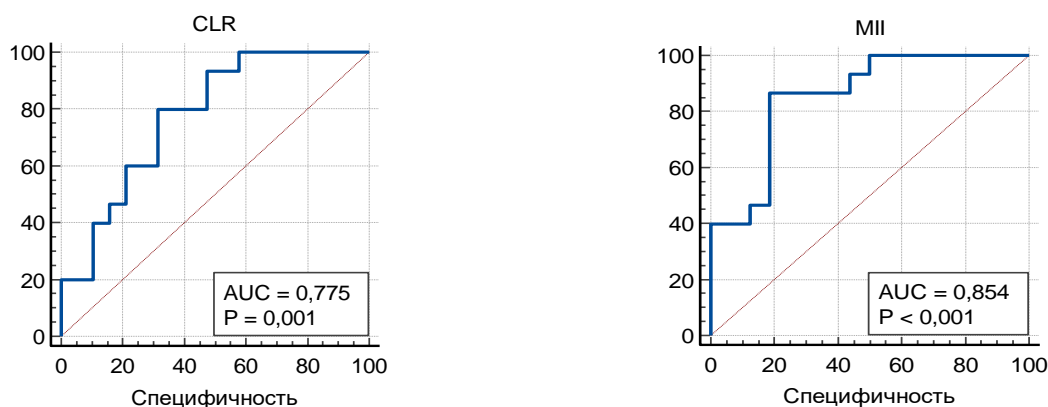


Рисунок 9 - Результаты ROC-анализа показателей МП и CLR как маркеров развития сепсиса у больных COVID-19 с бактериальными осложнениями

Была проанализирована значимость методом построения ROC-кривой показателей МП и ИСНМ 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 10).

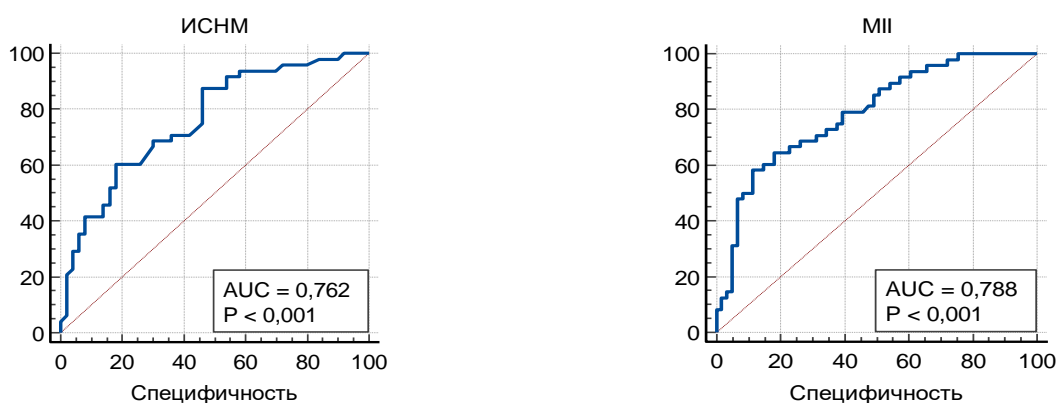


Рисунок 10 - Результаты ROC-анализа показателей МП и ИСНМ в динамике как предикторов летального исхода

Вероятность риска летального исхода выше у больных COVID-19 с показателями ИСНМ >20 (RR: 1,9; 95% ДИ: 1,08 – 3,42) и МП>450 в динамике на фоне терапии (RR: 2,7; 95% ДИ: 1,71 – 4,22). Умершие больные COVID-19 с БО были достоверно (p<0,001) дольше на ИВЛ, чем пациенты без БО (6 суток и 1 сутки, соответственно). Летальный исход наступал на 7,5 сутки (IQR 4,25 - 13) стационарного лечения у больных COVID-19

с осложнениями бактериальной этиологии и на 4 сутки (IQR 3-6) - при отсутствии данных осложнений.

Анализ терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов и оценка ее влияния на развитие бактериальных осложнений и исход заболевания

При анализе применяемой терапии на амбулаторном этапе было выявлено, что пациенты в среднетяжелом состоянии достоверно ($p < 0,05$) чаще получали терапию, чем больные тяжелой формой COVID-19 (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 среднетяжелой формой (13,3% и 24,0%, соответственно), смотри Рисунок 11.

Расчет относительного риска (RR:1,44; 95%ДИ:1,05-1,98) и риска шанса (OR: 2,17; 95%ДИ:1,18-3,99) выявил увеличение вероятности развития тяжелой формы COVID-19 и летального исхода (RR:1,74; 95%ДИ:1,01-3,00 и OR:2,11; 95%ДИ:1,104-4,27) у госпитализированных больных при отсутствии ПВТ на амбулаторном этапе.

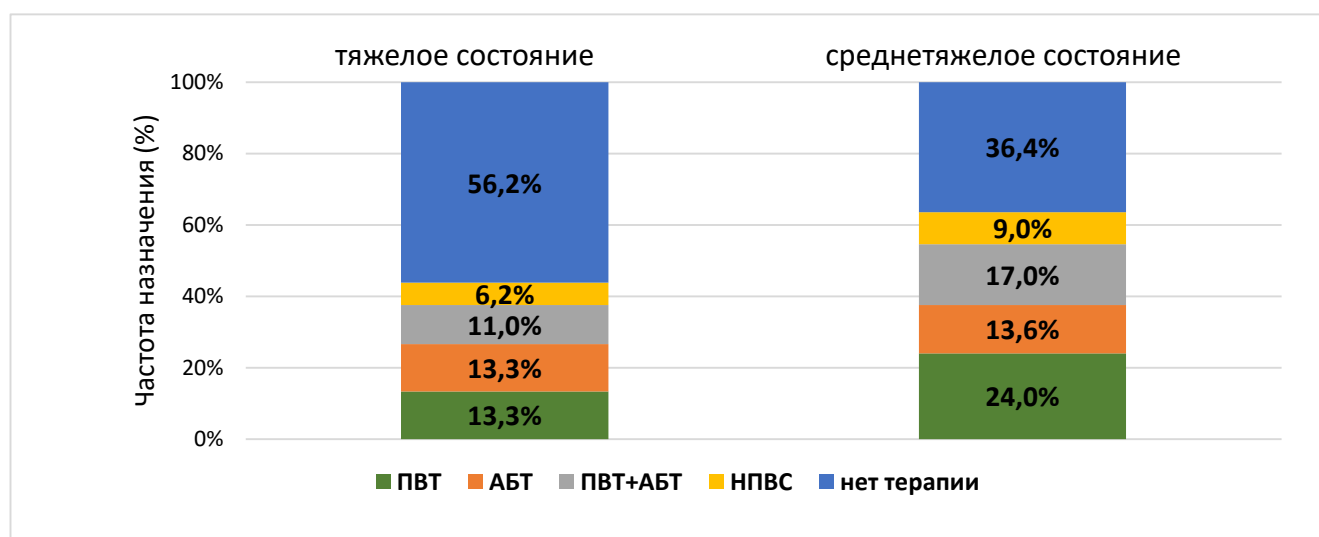


Рисунок 11 - Схемы лечения и частота назначения терапии пациентам с COVID-19 на амбулаторном этапе в зависимости от степени тяжести состояния

Госпитализированные пациенты получали лечение согласно действующим ВМР «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», и в большинстве случаев терапия была комплексная: в 40% с включением в схему противовирусной терапии, генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и глюкокортикостероидов (ГКС), в 36% - ГИБП и ГКС, в 4% - ПВТ и ГКС. Из группы ГИБП в 62,4% назначался ингибитор ПЛ - 6 (левилимаб), в 21,7% применялся антагонист рецептора ПЛ - 6 (тоцилизумаб), в 11,8% - моноклональное АТ против ПЛ - 6 (олокизумаб) и несколько ГИБП – в 4,1%.

В ходе сравнительного анализа фармакотерапии в стационаре не выявлено достоверных отличий в зависимости от наличия бактериальных осложнений, за исключением частоты назначения АМТ (пациенты при развитии БО получали антибиотики в 89,7 % и пациенты без БО - в 25,4%), смотри Рисунок 12.

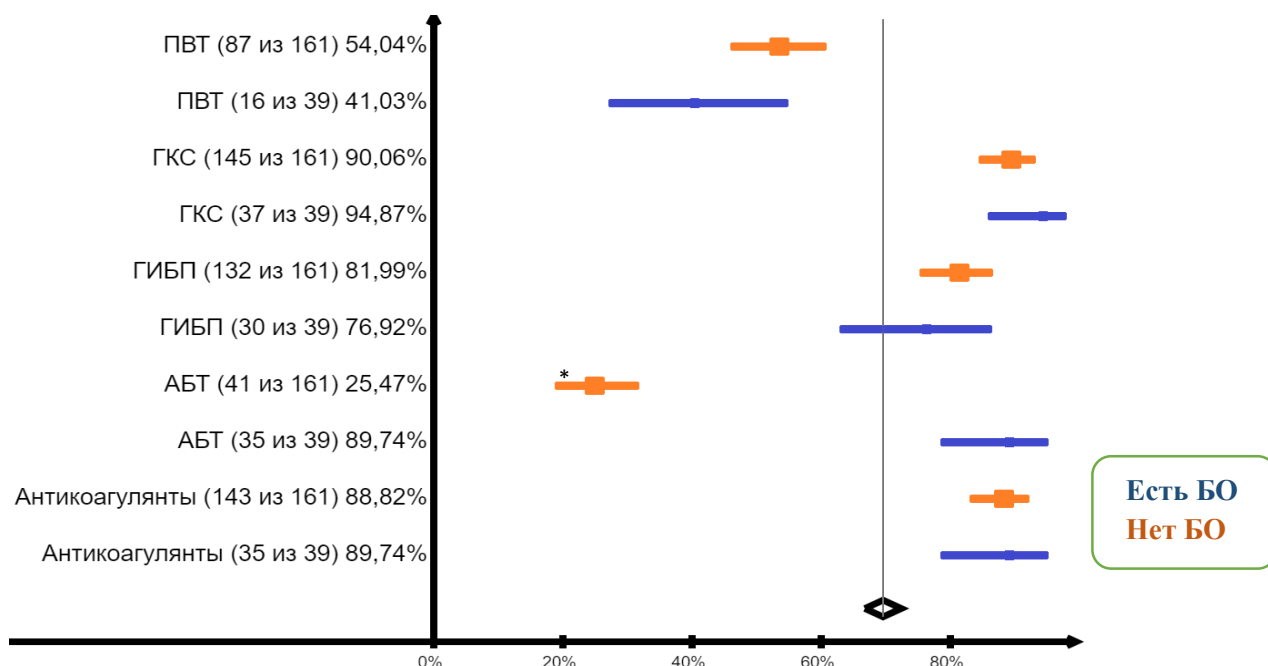


Рисунок 12 - Анализ терапии COVID-19 у госпитализированных пациентов в зависимости от наличия бактериальных осложнений

В ходе сравнительного анализа схем патогенетической терапии (ГКС и ГИБП) в зависимости от наличия осложнений бактериальной этиологии достоверных отличий не выявлено. Большинство госпитализированных пациентов с COVID-19 получали терапию с применением как ГКС, так и ГИБП (Рисунок 13).

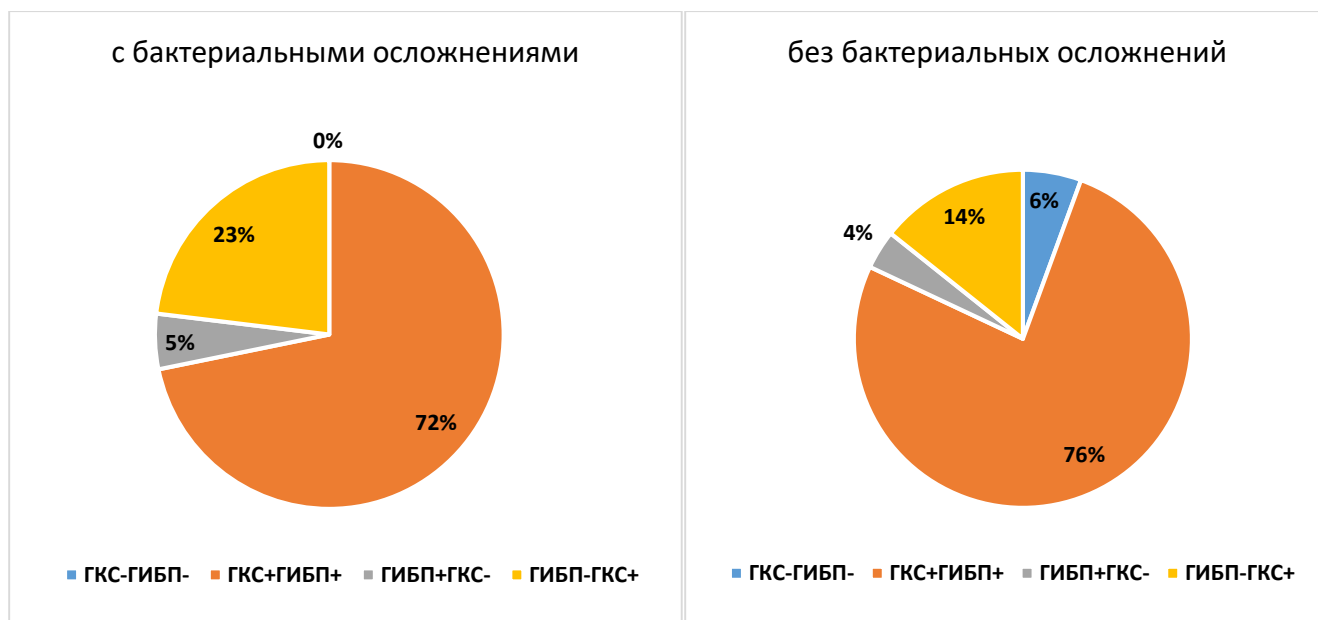


Рисунок 13 - Схемы патогенетической терапии в группах сравнения. Примечание: терапия ГКС была (ГКС+), терапия ГКС отсутствовала (ГКС-), терапия ГИБП была (ГИБП+), терапия ГИБП отсутствовала (ГИБП-)

Большинство умерших пациентов в обеих группах получали ГИБП+ГКС. Антимикробная терапия проводилась достоверно чаще ($p=0,004$) в группе умерших

больных с БО, где применялись карбапенемы (в 77,2%), в том числе в комбинации с полимиксином или тигециклином (Таблица 3).

Таблица 3 - Анализ схем терапии COVID-19 у пациентов с летальным исходом в зависимости от наличия бактериальных осложнений

Группы препаратов	Препараты и схемы	Умершие с БО (n=22)	Умершие без БО (n=35)	Достоверность, p
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*
ГКС	дексаметазон	20 (90,9%)	34 (97,1%)	0,553
Схемы патогенетической терапии	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

Таким образом, по результатам проведенного анализа различных схем лечения COVID-19 в стационаре установлено, что терапия не влияет на вероятность возникновения бактериальных осложнений у госпитализированных больных. Анализ терапии на амбулаторном этапе подтвердил, что назначение ПВТ в ранние сроки оказывает положительное влияние на течение и исход COVID-19.

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 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, МИ>1400, ЛГИ<1, ИСЛ>4, ИСНЛ>11. В качестве маркера развития сепсиса у пациентов с COVID-19 определен мультивоспалительный индекс (МИ)>645 с высокой чувствительностью (87%) и специфичностью (81%). Подтверждена значимость ИСНМ как предиктора летального исхода COVID-19 с показателем более 20 (RR: 1,92; 95% ДИ: 1,082 – 3,422) и показателя МИ >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 (МИ) 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

- 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 анамнезе, 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 публикаций по теме диссертации работ

1. Клинико-лабораторные особенности бактериальных осложнений COVID-19 у госпитализированных больных / **Е.А. Бурдакова**, А.А. Гришаева, Н.Т. Шапиева [и др.] // Медицинский оппонент. – 2022. – 3, №19. – с.46-50.

2. Клинико-лабораторная характеристика тяжелых форм новой коронавирусной инфекции / Ж.Б. Понежева, А.А. Гришаева, Л.К. Алимова, **Е.А. Бурдакова** [и др.] //Терапия. – 2022.-№3 - с. 7–13.

3. Клинико-лабораторные особенности ко-инфекции COVID-19 и менингококковой инфекции. / Л.К. Алимова, А.А. Гришаева, **Е.А. Бурдакова** [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – 20, №3. – с.98-103.

4. Возможности профилактики и патогенетической терапии новой коронавирусной инфекции / Ж. Б. Понежева, А. А. Гришаева, **Е.А. Бурдакова** [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 70-76.

5. Клинические и лабораторные особенности коронавирусной инфекции, вызванной геновариантом «Omicron», у амбулаторных пациентов / С. В. Николаева, Ю. А. Шаравина, Х.Г. Омарова, Н.Т. Шапиева, **Е.А. Бурдакова** [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2023. – Т. 18, № 2(104). – С. 25-32.

6. Оценка интегральных гематологических индексов у госпитализированных пациентов с COVID-19 / **Е.А. Бурдакова**, Н.С. Мартынова, Л.К. Алимова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. - 2024. –Т. 20, №11 – С. 22–26.

7. Клинико-лабораторные особенности тяжелого течения COVID19 у больных молодого возраста / Л.К. Алимова, **Е.А. Бурдакова**, А.М. Домкина, Ж.Б. Понежева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского [Москва, 24–26 мая 2021 г.] – Москва. – 2021.- с. 228.

8. Клинико-лабораторные особенности течения Clostridium Difficile-ассоциированной диареи у больных COVID-19 / А.А. Гришаева, Л.К. Алимова, **Е.А. Бурдакова** [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского [Москва, 24–26 мая 2021 г.] – Москва. – 2021.- с. 53.

9. Сравнительный анализ течения COVID-19 в разные периоды подъема заболеваемости. / Н.Т. Шапиева, Л.К. Алимова, **Е.А. Бурдакова** [и др.] // Инфекционные болезни в современном

мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского [Москва, 28–30 марта 2022 г.] – Москва: Медицинское маркетинговое агентство, – 2022. - с. 182.

10. Случаи фульминантного миокардита с летальным исходом у пациентов молодого возраста с COVID-19 / Л.К. Алимова, **Е.А. Бурдакова**, А.А. Гришаева [и др.] // Современные тенденции развития инфектологии, медицинской паразитологии, эпидемиологии и микробиологии: Сборник тезисов международной научно-практической конференции [Ургенч, 04–05 апреля 2023 года.] – Ургенч: Ташкентская медицинская академия, 2023. – С. 58.

11. Гришаева А.А. Клинико-патогенетические особенности тяжелых форм COVID-19 / А.А. Гришаева, Л.К. Алимова, **Е.А. Бурдакова**, Ж.Б. Понежева // Сборник материалов 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: Амирит. – 2023 – с. 72-74.

12. А.А. Гришаева. Бактериальные осложнения у больных COVID-19 на разных этапах пандемии / А.А. Гришаева, Л.К. Алимова, **Е.А. Бурдакова**, Ж.Б. Понежева // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 3 S1. – С. 46-47.

13. **Е.А. Бурдакова**. Случаи инвазивного листериоза у больных с COVID-19 / **Е.А. Бурдакова**, Л.К. Алимова, А.М. Домкина, Ж.Б. Понежева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: Сборник трудов XV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского [Москва, 27–29 марта 2023 года.] – Москва. -2023. – С. 43-44.

Список используемых сокращений

АМТ – антимикробная терапия	БО – бактериальные осложнения
ЛГИ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс	ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром
ВМР – временные методические рекомендации	ПВТ – противовирусная терапия
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты	СКАТ – стратегия контроля антимикробной терапии
ГКС - глюкокортикостероиды	ПСВ – показатели системного воспаления
ИГИ – интегральные гематологические индексы	ТЛИ – тромбоцитарно -лимфоцитарный индекс
ИИР – индекс иммунореактивности	СД – сахарный диабет
ИСЛ – индекс сдвига лейкоцитов	СРБ – С-реактивный белок
ИСНМ – индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов	CLR - отношение С-реактивного белка к лимфоцитам
ИСНЛ - индекс соотношения нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов	ЯИСЭ - ядерный индекс степени эндотоксикоза
ИСЛМ – индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов	SIRI – индекс системного воспалительного ответа
ИВЛ – искусственная вентиляция легких	SI – индекс системного воспаления
КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки	AISI – совокупный системный индекс воспаления
ЛИ – лимфоцитарный индекс	ЯИС – индекс ядерного сдвига
ЛИИм – лейкоцитарный индекс интоксикации в модификации Рейса	МII – мультивоспалительный индекс
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии	ОПП – острое повреждение почек
п/я – палочкоядерные	с/я – сегментоядерные