

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-778>

УДК 616.98:578.834.1]-036.21-079.7(470.345)

Козлов Евгений Дмитриевич, e-mail: dr.kozlov@yandex.ru.

Клинико-лабораторные факторы, определявшие прогноз пациентов с COVID-19 в Республике Мордовия: ретроспективное одноцентровое исследование

Л.А. Балыкова, О.А. Радаева, Е.Д. Козлов, В.А. Поршина, В.В. Куляпкин, И.О. Бабушкин

Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва (МГУ им. Н.П. Огарёва),
430005, Российская Федерация, Республика Мордовия, Саранск, ул.
Большевистская, 68

Аннотация

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, оказала сильное влияние на глобальное здравоохранение и общество и стала одной из самых смертоносных в истории. Знание факторов риска летального исхода критически важно в формировании организационно-методических и клинических решений для ограничения прогрессирования заболевания и снижения числа летальных исходов. Однако до сих пор не ясно, могут ли общепризнанные факторы риска быть одинаково полезны в выявлении групп риска на разнопрофильной популяции пациентов малых городов.

Цель: оценить значимость демографических, клинических и лабораторных характеристик в прогнозировании летального исхода пациентов с COVID-19, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильного ковидного госпиталя города Саранска.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное обсервационное исследование. Проанализированы медицинские карты 153 стационарных пациентов (из них 134 выздоровевших и 19 погибших) с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (НКИ), находившихся на лечении в ОРИТ ГБУЗ РМ «РКБ имени С.В. Каткова» в период с 24.03.2020 по 31.12.2020 гг. Демографические, клинико-лабораторные и рентгенологические характеристики, осложнения и терапия сравнивали между умершими и выздоровевшими пациентами. Показатель смертности в стационаре был основной конечной точкой. Факторы риска летального исхода анализировали с помощью модели логистической регрессии.

Результаты. Многофакторный регрессионный анализ показал, что в исследуемой популяции, включавшей пациентов как терапевтического, так и хирургического профиля, более высокому риску смерти в стационаре были подвержены пациенты, имевшие в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС), хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ), острую хирургическую патологию, креатинин плазмы при поступлении в ОРИТ больше 106 мкмоль/л. А наличие лихорадки на момент госпитализации имело защитный эффект в отношении внутрибольничной смертности. Мы также выявили, что умершие пациенты при поступлении в ОРИТ имели более низкие показатели сатурации кислорода, чаще получали инвазивную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и бóльшие дозы дексаметазона в лечении.

Заключение. В настоящем исследовании установлены предикторы летального исхода у госпитализированных в ОРИТ пациентов с COVID-19 в Республике Мордовия, которые несколько отличаются от таковых в более крупных городах и свидетельствуют о большом вкладе сопутствующих заболеваний в негативный исход. Мы не выявили значимого вклада многих предложенных лабораторных маркеров в прогнозирование летального исхода. Представленные данные могут помочь организаторам и практикующим врачам в оптимизации организационно-методических и клинических подходов к оказанию

медицинской помощи пациентам для снижения риска негативного исхода COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; интенсивная терапия; факторы риска; негативный прогноз; анализ смертности; сопутствующая патология.

Финансирование: авторы заявляют об отсутствии стороннего финансирования исследования.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарёва (протокол № 123 от 30.01.2024 г.).

Для цитирования: Балыкова Л.А., Радаева О.А., Козлов Е.Д., Поршина В.А., Куляпкин В.В., Бабушкин И.О. Клинико-лабораторные факторы, определявшие прогноз пациентов с COVID-19 в Республике Мордовия: ретроспективное одноцентровое исследование. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.*

Clinical and laboratory factors determining negative outcomes of inpatients with COVID-19 in the Republic of Mordovia: a retrospective single-center study

Larisa A. Balykova, Olga A. Radaeva, Evgeniy D. Kozlov, Veronika A.

Porshina, Vladyslav V. Kulyapkin, Ilya O. Babushkin

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «National Research Ogarev Mordovia State University» (MRSU),
68, Bolshevistskaya str., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russian Federation

Abstract

The COVID-19 pandemic, caused by the SARS-CoV-2 virus, had a profound impact on global health, and society and become one of the deadliest in history. Knowledge of risk factors for mortality is critically important in the formation of organizational, methodological and clinical decisions to limit disease progression and reduce the number of fatal outcomes. However, it is still unclear whether generally accepted risk

factors can be equally useful in identifying risk groups in a diverse population of patients in small cities.

Aim: To evaluate the utility of demographic, clinical, and laboratory characteristics in the prediction of negative outcome of patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (ICU) of the multidisciplinary COVID-19 hospital in the city of Saransk.

Material and Methods. Medical records of 153 patients (including 134 recovered and 19 dead) with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection treated in the intensive care unit of the S.V. Katkov Republican Clinical Hospital between March and December of 2020 were included in this retrospective, single-center, clinical trial. Demographic, clinical, and laboratory characteristics, complications and therapeutic interventions were compared between deceased and recovered patients. The primary endpoint was in-hospital all-cause mortality. Risk factors for mortality were analyzed using logistic regression.

Results. Multivariate regression analysis showed that in the population studied, included both therapeutic and surgical patients, a history of coronary artery disease, chronic non-specific lung disease, acute surgical conditions, plasma creatinine at ICU admission $\geq 106 \mu\text{mol/L}$ had a negative effect on in-hospital mortality, whereas fever at admission had a protective effect. Patients who died had lower oxygen saturation upon the admission to ICU and were more likely to receive invasive mechanical ventilation and higher doses of dexamethasone in treatment.

Conclusion. The present study identified predictors to mortality of patients with COVID-19, treated in the ICU of a Mordovia Republic hospital (Russia), which were somewhat different from those previously reported for larger cities and indicate a large contribution of concomitant diseases to the negative outcome. We did not identify a significant contribution of many proposed laboratory markers to predicting mortality. These findings may help authorities and clinicians optimize organizational, methodological, and clinical approaches to medical care of patients to reduce the risk of a negative outcome from COVID-19.

Keywords: COVID-19; intensive care; risk factors; negative outcome; mortality analysis; concomitant diseases.

Finding: the work was carried out without the use of grants or financial support from public, non-profit and commercial organizations.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Ogarev Mordovia State University, Saransk (protocol No. 123 from January 30, 2024).

For citation: Balykova L.A., Radaeva O.A., Kozlov E.D., Porshina V.A., Kulyapkin V.V., Babushkin I.O. Clinical and laboratory factors determining negative outcomes of inpatients with COVID-19 in the Republic of Mordovia: a retrospective single-center study. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*.

Введение

Пандемия COVID-19 завершилась, но масштаб последствий еще предстоит оценить. На начало октября 2023 г. зарегистрировано свыше 670 млн случаев заболевания и более 6,8 млн смертей во всем мире, в том числе 22,1 и 0,4 млн в России соответственно [1]. Число незарегистрированных случаев, вероятно, намного выше. Это делает пандемию COVID-19 одной из самых масштабных и смертоносных в истории [2].

Клинический спектр COVID-19 широко варьирует от бессимптомной инфекции до тяжелого поражения легких с дыхательной недостаточностью и риском смерти [3]. Тяжелое и критическое течение имели примерно 14 и 5% госпитализированных пациентов с COVID-19 соответственно [3]. Это бросило вызов системе здравоохранения, поскольку требовало колоссальных медицинских ресурсов и способствовало большинству смертей [3]. Именно поэтому знание факторов риска тяжелого течения и негативного исхода имеет решающее значение для разработки эффективных индивидуализированных терапевтических стратегий и мер общественного здравоохранения.

Предыдущие исследования показали, что пациенты мужского пола [4–6], пожилого возраста [4–6] и с сопутствующими заболеваниями [4], включая

сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [4–6], хроническую болезнь почек (ХБП) [4, 6], хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) [4, 6], сахарный диабет (СД) [4–6], гипертоническую болезнь (ГБ) [4–6] и злокачественные новообразования (ЗНО) [4], подвержены тяжелому течению и риску смерти. Среди симптомов при поступлении с неблагоприятным прогнозом ассоциировались одышка [4] и лихорадка [7].

А такие показатели, как сниженная сатурация кислорода [8], повышенный индекс динамической оценки органной недостаточности (Sepsis-related Organ Failure – SOFA) [9], отношение нейтрофилов к лимфоцитам (нейтрофилы / лимфоциты) [10], креатинин (выше 133 мкмоль/л) [4], лейкоциты (выше 10 тыс./мкл) [4], сердечный тропонин I [8], С-реактивный белок (СРБ) [8], аспаргат аминотрансфераза (АСТ) (выше 40 ЕД/л) [4], D-димер (выше 1,0 мкмоль/л) [4, 8–10], ферритин [10], а также снижение количества лимфоцитов (менее 0,8 тыс./мкл) [4] и тромбоцитов (ниже 125 тыс./мкл) [4] были признаны маркерами тяжелого течения COVID-19 и риска смерти.

Различные страны разработали в целом схожие клинические протоколы лечения COVID-19 [11, 12]. Методы лечения COVID-19 включают этиотропную, патогенетическую, а также антибактериальную и антимикотическую терапию при осложненных формах инфекции [11, 12]. Вместе с тем важно признать, что к настоящему времени не существует одновременно высокоспецифичного и эффективного лекарства для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) [11, 12].

Также стоит отметить, что многие клинические исследования, послужившие основой создания российских [11] и зарубежных клинических рекомендаций [12], были в основном проведены в крупных эпицентрах COVID-19, тогда как в небольших городах, таких как Саранск, могут иметь место особенности организации медицинской помощи и, соответственно, характера течения и летальности от COVID-19.

Цель: оценить значимость демографических, клинических, биохимических и рентгенологических характеристик в прогнозировании

летального исхода пациентов с НКИ, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) многопрофильного ковидного госпиталя города Саранска.

Материал и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование на базе ГБУЗ РМ «РКБ им С.В. Каткова» (далее – больница Каткова) – многопрофильного лечебно-профилактического учреждения, оказывающего в период эпидемии COVID-19 неотложную медицинскую, терапевтическую, хирургическую и гинекологическую помощь пациентам с НКИ в Республике Мордовия.

Для исследования мы отобрали доступные истории болезни умерших ($n = 20$) и выздоровевших ($n = 134$) пациентов старше 18 лет с лабораторно подтвержденной НКИ, получавших лечение в ОРИТ больницы Каткова в период с 24.03.2020 по 31.12.2020 г. Одна история болезни умершего пациента выбыла из исследования по причине недостаточности данных. Лабораторное подтверждение COVID-19 было основано на обнаружении РНК SARS-CoV-2 методом амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) в мазках из носоглотки / ротоглотки в соответствии с действовавшими на тот момент временными клиническими рекомендациями [13].

Используя медицинские карты стационарного больного (форма № 003/У), мы получили данные о возрасте, поле, индексе массы тела, сопутствующих заболеваниях, длительности заболевания на момент госпитализации, получаемой амбулаторно терапии, маршруте госпитализации, длительности заболевания на момент перевода в ОРИТ, результатах лабораторных и инструментальных исследований, проводимой терапии и осложнениях, а для всех умерших пациентов – результаты патологоанатомического исследования. На основе имеющихся данных мы ретроспективно рассчитали индекс динамической оценки органной недостаточности (SOFA) для оценки тяжести течения заболевания [9, 14]. Клинические исходы (конечные точки) включали

смерть в стационаре, продолжительность пребывания в ОРИТ, продолжительность пребывания в стационаре, продолжительность инвазивной вентиляции легких (ИВЛ) и неинвазивной искусственной вентиляции легких (НИВЛ), а также осложнения, зарегистрированные во время пребывания в стационаре / ОРИТ.

Критерии постановки диагноза, классификация характера течения (легкое, среднетяжелое, тяжелое и критическое), наличие и критерии диагностики осложнений (острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острое почечное повреждение (ОПП), сепсис, шок, острая сердечная недостаточность (ОСН), полиорганная недостаточность (ПОН)). Показания для госпитализации / перевода пациентов с COVID-19 в ОРИТ основывались на действующих временных методических рекомендациях [13].

Статистический анализ данных выполнялся в пакете Jamovi 2.5.3. Категориальные переменные представлены абсолютными и относительными (в %) частотами. Количественные переменные при отсутствии нормального распределения описывались медианой (*Me*) и межквартильным диапазоном [*Q1–Q3*]. Нормальность распределения оценивалась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для оценки статистической значимости различий количественных показателей в независимых группах выздоровевших и умерших пациентов использовался *U*-критерий Манна – Уитни. Для оценки статистической значимости различий категориальных показателей в независимых группах выздоровевших и умерших пациентов применялись χ^2 -критерий Пирсона или точный критерий Фишера. Для оценки вклада различных показателей в прогнозирование бинарного исхода лечения COVID-19 была построена модель многофакторной логистической регрессии. Для каждого показателя с выявленными статистически значимыми различиями у выздоровевших и умерших пациентов предварительно был выполнен однофакторный анализ. В многофакторную модель были включены показатели, не коррелированные в совокупности (показатель мультиколлинеарности $VIF < 5$). Соответствие модели оценивалось по критерию согласия Хосмера –

Лемешоу и коэффициенту псевдо-детерминации R^2_N Найджелкерка. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

Демографические и исходные клинические характеристики умерших и выздоровевших пациентов

Как показано в **таблице 1**, умершие пациенты были достоверно чаще мужского пола и значительно старше выздоровевших пациентов.

Все умершие пациенты ($n = 19$; 100%) имели два и более сопутствующих заболевания в анамнезе, что было статистически значимо выше, чем в группе выздоровевших пациентов ($n = 107$; 79,9%; $p < 0,05$). Медиана числа сопутствующих заболеваний у умерших пациентов составила 6 [5–7,5], что больше, чем у выздоровевших пациентов (4 [2,0–5,8], $p < 0,001$). Ишемическая болезнь сердца (ИБС), ГБ, ХНЗЛ, ХБП, ЗНО и острая хирургическая патология статистически значимо чаще встречались среди умерших пациентов по сравнению с выздоровевшими.

В отличие от выздоровевших умершие пациенты при госпитализации реже имели лихорадку – повышение температуры выше 38 °С, но чаще предъявляли жалобы на слабость. Среди умерших пациентов медиана времени от появления симптомов до госпитализации составила 3 [1,5–6,0] дня, что было статистически значимо меньше, чем среди выздоровевших пациентов (7 [5–10] дней), что может быть связано с малосимптомным течением COVID-19 и наличием сопутствующих когнитивных расстройств у умерших пациентов (**табл. 1**).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика умерших и выздоровевших пациентов с COVID-19

Table 1. Clinical and demographic characteristics of deceased and recovered patients with COVID-19

Характеристики пациентов	Умершие пациенты, <i>n</i> = 19	Выздоровевшие пациенты, <i>n</i> = 134	Уровень значимости <i>p</i> -value
Возраст, лет	68 [59,5–73,5]	60 [51,3–66,0]	0,007
< 45 лет (years), <i>n</i> (%)	1 (5,3)	19 (14,2)	–
45–65 лет (years), <i>n</i> (%)	5 (26,3)	73 (54,5)	–
65–75 лет (years), <i>n</i> (%)	9 (47,4)	36 (26,9)	–
> 75 лет (years), <i>n</i> (%)	4 (21,1)	6 (4,5)	0,006
Мужской пол, <i>n</i> (%)	12 (63,2)	51 (38,1)	0,037
Индекс массы тела, кг/м ²	29 [26,5–33,1]	32.3 [28,7–36,3]	0,186
Число сопутствующих заболеваний у одного пациента	6 [5–7,5]	4 [2–5,75]	< 0,001
Нет, <i>n</i> (%)	0 (0)	15 (11,2)	0,2183
Гипертоническая болезнь, <i>n</i> (%)	17 (89,5)	84 (62,7)	0,021
Сахарный диабет, <i>n</i> (%)	5 (26,3)	28 (20,9)	0,561
Ишемическая болезнь сердца, <i>n</i> (%)	16 (84,2)	35 (26,1)	< 0,001
Хроническая болезнь почек, <i>n</i> (%)	6 (31,6)	11 (8,2)	0,009
Хроническая сердечная недостаточность, <i>n</i> (%)	13 (68,4)	61 (45,5)	0,085
Хроническое неспецифическое заболевание легких, <i>n</i> (%)	10 (52,6)	8 (6,0)	< 0,001
Онкологическое заболевание, <i>n</i> (%)	4 (21,1)	9 (6,7)	0,036
Острая хирургическая патология, <i>n</i> (%)	9 (47,4)	19 (14,2)	0,002
Количество дней от появления симптомов до госпитализации	3 [1,5–6,0]	7 [5,0–10,0]	< 0,001
Симптомы на момент госпитализации			
Лихорадка, <i>n</i> (%)	8 (42,1)	107 (79,9)	< 0,001
Одышка / затрудненное дыхание, <i>n</i> (%)	15 (78,9)	111 (82,8)	0,677
Кашель, <i>n</i> (%)	17 (89,5)	119 (88,8)	0,931
Слабость, <i>n</i> (%)	19 (100)	109 (81,3)	0,044

Диарея, <i>n</i> (%)	3 (15,8)	36 (26,9)	0,3
Миалгии, <i>n</i> (%)	1 (5,3)	22 (16,4)	0,203
Расстройства обоняния / вкуса, <i>n</i> (%)	2 (10,5)	17 (12,7)	0,789
Артралгии, <i>n</i> (%)	2 (10,5)	25 (18,7)	0,384
Боли в горле, <i>n</i> (%)	0 (0)	11 (8,2)	0,361
Получал противовирусные препараты амбулаторно, <i>n</i> (%)	8 (42,1)	62 (46,3)	0,733
Получал антибактериальные препараты амбулаторно, <i>n</i> (%)	6 (31,6)	69 (51,5)	0,104
Количество дней от начала заболевания до поступления в ОРИТ	8 [5,5–11,5]	11 [7,0–13,0]	0,141
Количество дней от поступления до перевода в ОРИТ	4 [1,0–5,5]	1 [1,0–4,0]	0,042
Маршрут госпитализации больных в ОРИТ			
Из приемного покоя, <i>n</i> (%)	6 (31,6)	73 (54,5)	0,062
Из другого отделения, <i>n</i> (%)	13 (68,4)	61 (45,5)	0,085
Количество койко-дней в ОРИТ	3 [1,0–7,5]	6 [4,0–9,0]	0,007
Течение COVID-19 на момент госпитализации			
Среднетяжелое, <i>n</i> (%)	7 (36,8)	37(27,6)	0,406
Тяжелое, <i>n</i> (%)	7 (36,8)	69 (51,5)	0,232
Крайне тяжелое, <i>n</i> (%)	5 (26,3)	28 (20,9)	0,383
Количество дней от начала заболевания до исхода заболевания (смерть / выздоровление)	17 [9,5–28,0]	25,5 [21,3–32,0]	0,001

Клинико-лабораторная характеристика умерших и выздоровевших пациентов при поступлении в ОРИТ

Путь поступления (маршрут госпитализации) в ОРИТ не различался статистически значимо между умершими и выздоровевшими пациентами (см. табл. 1). Однако среднее время от госпитализации до поступления в ОРИТ у умерших пациентов было статистически значимо больше, чем у выздоровевших пациентов. Умершие пациенты статистически значимо меньше времени проводили в ОРИТ, вероятно, за счет более раннего перевода в отделение. Умершие пациенты чаще выздоровевших переводились в ОРИТ по причине

развития ОРДС и сепсиса. Мы ретроспективно рассчитали индекс SOFA пациентов при поступлении в ОРИТ. Умершие пациенты исходно имели более высокое значение индекса SOFA (5 [2,0–7,5]) по сравнению с выздоровевшими пациентами (3 [1,0–5,0]), $p < 0,001$) (табл. 2). При этом индекс SOFA ≥ 2 имели 17 (89,5%), ≥ 3 – 12 (85,7%), ≥ 4 – 11 (78,6%) умерших пациентов по сравнению с выздоровевшими пациентами (84 (62,7%); 68 (50,7%) и 53 (39,6%) человека соответственно, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ лабораторных показателей умерших пациентов по сравнению с выздоровевшими выявил статистически значимые различия лишь в среднем уровне креатинина и билирубина (см. табл. 2). Умершие пациенты по сравнению с выздоровевшими статистически значимо чаще имели креатинин ≥ 106 мкмоль/л и билирубин > 25 мкмоль/л. Кроме того, у умерших пациентов по сравнению с выздоровевшими пациентами статистически значимо чаще регистрировались анемия (13 (68,4%) и 57 (42,5%) пациентов соответственно, $p = 0,035$) и более низкая сатурация кислорода при поступлении в ОРИТ ($\text{SaO}_2 < 93\%$ имели 14 (73,7%) умерших и 56 (41,8%) выздоровевших пациентов, $p = 0,009$). Это удивительно, но ни отношение нейтрофилов к лимфоцитам, ни СРБ, ни другие общепризнанные маркеры летального исхода достоверно не различались между умершими и выздоровевшими пациентами.

Рентгенологическая картина органов грудной клетки как умерших, так и выздоровевших пациентов на момент поступления также не имела каких-либо статистически значимых отличий (см. табл. 2).

Таблица 2. Клинико-лабораторные характеристики умерших и выздоровевших пациентов с COVID-19 при поступлении в ОРИТ

Table 2. Clinical and laboratory characteristics of deceased and recovered patients with COVID-19 at the time of ICU admission

Характеристики пациентов	Умершие пациенты, <i>n</i> = 19	Выздоровевшие пациенты, <i>n</i> = 134	Уровень значимости <i>p</i> -value
Индекс SOFA при поступлении в палату интенсивной терапии	5 [2,0–7,5]	3 [1,0–5,0]	< 0,001
Уровень SaO ₂ пациентов при поступлении в ОРИТ	88 [83,5–92,5]	94 [88–96]	0,002
Лабораторные показатели при поступлении в ОРИТ (<i>Me</i> , МКР)			
Гемоглобин, × г/л	120 [96,5–139,0]	123 [112,0–140,0]	0,295
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	10,0 [6,6–13,9]	8,9 [6,8–11,9]	0,526
Лимфоциты, %	10,0 [8,0–14,0]	9,5 [5,0–17,8]	0,571
Нейтрофилы, %	86,0 [83,5–87,5]	86,0 [78,0–91,0]	0,710
Нейтрофилы / лимфоциты	8,7 [6,15–11,2]	8,7 [4,51–17,6]	0,699
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	196 [154–294]	222 [175–296]	0,650
АСТ, ЕД/л	28,0 [20,0–43,5]	39,0 [23,3–65,3]	0,763
АЛТ, ЕД/л	42,0 [23,0–72,5]	36,0 [25,0–52,0]	0,103
Креатинин, мкмоль/л	130,0 [108–152]	92,5 [80–124]	< 0,001
С-реактивный белок, мг/л	102,0 [41–134]	70,0 [34–119]	0,562
Билирубин, мкмоль/л	21,1 [16,9–26,1]	13,3 [8,37–17,7]	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	8,0 [6,1–10,7]	9,4 [7,1–15,8]	0,149
Фибриноген, г/л	3,80 [3,59–4,20]	3,75 [3,46–4,00]	0,119
Лактат, ммоль/л	4,3 [4,1–5,1]	3,5 [2,6–5,7]	0,322
Д-димер, нг/мл	500 [500–1000]	325 [250–981]	0,717
Рентгенологические характеристики пациентов при поступлении			
«Матовые стекла», <i>n</i> (%)	18 (94,7)	124 (98,4)	0,346
Консолидация легочной ткани, <i>n</i> (%)	12 (63,2)	87 (69,0)	0,605

Терапия и осложнения во время стационарного лечения у умерших и выздоровевших пациентов с COVID-19

Мы не выявили статистически значимых различий в частоте назначения противовирусных, антибактериальных и противовоспалительных препаратов между умершими и выздоровевшими пациентами (табл. 3). Однако медиана дозы дексаметазона в группе умерших пациентов была статистически значимо выше, чем в группе выздоровевших пациентов (24 [19,5–35,0] против 18,0 [12,0–24,0] мг соответственно, $p = 0,007$). При этом дексаметазон в дозе 20 мг и выше получали 11 (78,6%) умерших и 56 (46,7%) выздоровевших пациентов ($p = 0,024$). Частота назначения и время на НИВЛ не различались между умершими и выздоровевшими пациентами ($p = 0,050$). А вот ИВЛ чаще получали умершие пациенты по сравнению с выздоровевшими при сопоставимой продолжительности данной терапии (см. табл. 3).

Таблица 3. Терапия умерших и выздоровевших пациентов с COVID-19
Table 3. Therapeutical interventions in deceased and recovered patients with COVID-19

Вид терапии	Умершие пациенты, $n = 19$	Выздоровевшие пациенты, $n = 134$	Уровень значимости p -value
Кислородотерапия, n (%)	16 (84,2)	116 (86,6)	0,727
Неинвазивная вентиляция легких, n (%)	6 (31,6)	76 (56,7)	0,050
Медиана дней на НИВЛ	5,5 [4,25–6,75]	6,0 [4,0–7,5]	0,723
Инвазивная вентиляция легких, n (%)	5 (26,3)	11 (8,2)	0,031
Дней на ИВЛ	2,0 [1,0–3,0]	1,0 [1,0–2,5]	0,415
Заместительная почечная терапия, n (%)	2 (10,5)	3 (2,2)	0,117
Эмпирическая антибиотикотерапия, n (%)	15 (78,9)	102 (76,1)	0,786
Противовирусная терапия, n (%)	19 (100)	133 (99,3)	0,706
Умифеновир, n (%)	3 (15,8)	38 (28,4)	0,247
Фавипиравир, n (%)	5 (26,3)	19 (6,7)	0,174
Гидроксихлорохин, n (%)	5 (26,3)	53 (39,6)	0,266
Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты, n (%)	3 (15,8)	16 (11,9)	0,634
Лопинавир + ритонавир, n (%)	3 (15,8)	25 (18,7)	0,762

Противовоспалительная / патогенетическая терапия, <i>n</i> (%)	15 (78,9)	122 (91,0)	0,107
Барицитиниб, <i>n</i> (%)	2 (10,5)	21 (15,7)	0,557
Тоцилизумаб, <i>n</i> (%)	2 (10,5)	18 (13,4)	0,725
Нетакимаб, <i>n</i> (%)	1 (5,3)	7 (5,2)	0,709
Циклофосфамид, <i>n</i> (%)	0 (0)	4 (3,0)	1,0
Дексаметазон, <i>n</i> (%)	14 (73,7)	120 (89,6)	0,050
Средняя суточная доза дексаметазона, мг/сут	24 [19,5–35,0]	18,0 [12,0–24,0]	0,007
Патогенредуцированная плазма, <i>n</i> (%)	8 (42,1)	70 (52,2)	0,589

В исследуемой популяции пациентов выявлены многочисленные легочные и внелегочные осложнения (табл. 4). По сравнению с выздоровевшими пациентами у умерших пациентов достоверно чаще регистрировались такие осложнения, как ОРДС, сепсис, острая сердечная недостаточность (ОСН), подозрение на внутрибольничную инфекцию, расстройство мозговых функций, венозный тромбоз / тромбоэмболизм. Помимо того, обращает на себя внимание высокая частота неконтролируемой гипергликемии как среди умерших ($n = 12$; 63%), так и среди выздоровевших пациентов ($n = 86$; 64%).

Таблица 4. Осложнения во время стационарного лечения у умерших и выздоровевших пациентов с COVID-19

Table 4. Complications during in-patient treatment among deceased and recovered patients with COVID-19

Вид осложнения, <i>n</i> (%)	Умершие пациенты, <i>n</i> = 19	Выздоровевшие пациенты, <i>n</i> = 134	Уровень значимости <i>p</i> -value
ОРДС	10 (52,6)	40 (29,9)	0,048
Сепсис	17 (89,5)	84 (62,7)	0,021
Септический шок	2 (10,5)	2 (1,5)	0,076
Острая сердечная недостаточность	8 (42,1)	11 (8,2)	< 0,001
Нарушения ритма и проводимости	3 (15,8)	7 (5,2)	0,082
Острое почечное повреждение	5 (26,3)	21 (15,7)	0,323
Неконтролируемая гипергликемия	12 (63,2)	86 (64,2)	1,0
Подозрение на внутрибольничную инфекцию	8 (42,1)	14 (10,5)	0,001
Подозрение на ИВЛ-ассоциированную пневмонию	2 (10,5)	0 (0)	0,015
Нарушение мозговых функций	7 (36,9)	12 (9,0)	0,003
Кровотечение	3 (15,8)	4 (3,0)	0,042
Антибиотикоассоциированный колит / псевдомембранозный колит	1 (5,3)	19 (14,2)	0,281
Венозный тромбоз / тромбоэмболизм	5 (26,3)	7 (5,2)	0,001
Острая задержка мочи	2 (10,5)	4 (3,0)	0,17

Умершие по сравнению с выздоровевшими пациентами имели меньшую продолжительность заболевания (медиана времени от начала заболевания до летального исхода составила 17 [9,5–28,0] дней и (25,5 [21,3–32,0] дней соответственно, $p = 0,001$) (см. табл. 1). При этом 11 (58%) пациентов умерли в течение первых двух недель.

Причинами смерти, по данным патологоанатомического исследования ($n = 19$; 100%), стали ОРДС (8; 42,1%), ОН ($n = 5$; 26,3%), инфекционно-

токсический шок ($n = 3$; 15,8%), геморрагический шок ($n = 2$; 10,5%), тромбоэмболия легочной артерии ($n = 2$; 10,5%).

Факторы риска летального исхода среди пациентов с COVID-19 с использованием модели логистической регрессии

Результаты многофакторной логистической регрессии с использованием исходных факторов показали, что ИБС, ХНЗЛ, ЗНО, креатинин плазмы ≥ 106 мкмоль/л были независимыми предикторами негативного исхода, а наличие лихорадки на момент госпитализации – защитным фактором для пациентов с COVID-19, получавших лечение в ОРИТ больницы Каткова (табл. 5).

Таблица 5. Факторы риска смерти пациентов с COVID-19 при лечении в ОРИТ (модель логистической регрессии)

Table 5. Risk factors of mortality among patients with COVID-19 admitted to ICU using a logistic regression model

Параметры	Умершие пациенты, $n = 19$	Выздоровевшие пациенты, $n = 134$	ОШ и 95% ДИ (однофакторный)	ОШ и 95% ДИ (многофакторный)
Пол				
М	12 (63,2)	51 (38,1)	2,79 (1,03–7,55; $p = 0,043$)	2,41 (0,42–13,83; $p = 0,322$)
Ж	7 (36,8)	83 (61,9)		
Возраст, лет	68 [59,5–73,5]	60 [51,3–66,0]	2,86 (1,48–5,52; $p = 0,002$)	0,69 (0,22–2,12; $p = 0,517$)
День болезни на момент поступления	3 [1,5–6,0]	7 [5–10]	0,83 (0,71–0,96; $p = 0,014$)	0,85 (0,70–1,04; $p = 0,111$)
ИБС в анамнезе				
Да	16 (84,2)	35 (26,1)	15,09 (4,14–54,91; $p < 0,001$)	10,82 (1,61–72,88; $p = 0,014$)
Нет	3 (15,8)	99 (73,9)		
ХНЗЛ в анамнезе				
Да	10 (52,6)	8 (6,0)	17,50 (5,54–55,25; $p < 0,001$)	8,61 (1,35–55,01; $p = 0,023$)
Нет	9 (47,4)	126 (94,0)		
Острая хирургическая патология				
Да	11 (57,9)	19 (14,2)	8,32 (2,97–23,36; $p < 0,001$)	8,85 (1,38–56,78; $p = 0,022$)
Нет	8 (42,1)	115 (85,8)		
ХБП в анамнезе				
Да	6 (31,6)	11 (8,2)	5,16 (1,64–16,25; $p = 0,005$)	1,79 (0,22–14,32; $p = 0,583$)
Нет	13 (68,4)	123 (91,8)		

ГБ в анамнезе				
Да	17 (89,5)	84 (62,7)	5,06 (1,12–22,81;	9,91 (0,73–134,07;
Нет	2 (10,5)	50 (37,3)	$p = 0,035$)	$p = 0,084$)
Лихорадка при поступлении				
Да	8 (42,1)	107 (79,9)	0,18 (0,07–0,50;	0,09 (0,01–0,58;
Нет	11 (57,9)	27 (20,1)	$p < 0,001$)	$p = 0,011$)
Индекс SOFA	5 [2,0–7,5]	3 [1–5]	1,38 (1,14–1,69;	1,002 (0,68–1,84;
			$p < 0,001$)	$p = 0,990$)
Индекс SOFA ≥ 2				
Да	17 (89,5)	84 (62,7)	5,06 (1,12–22,81;	1,72 (0,03–91,25;
Нет	2 (10,5)	50 (37,3)	$p = 0,035$)	$p = 0,790$)
Креатинин ≥ 106 мкмоль/л				
Да	16 (84,2)	46 (34,3)	10,20 (2,83–36,83;	8,27 (1,03–66,17;
Нет	3 (15,8)	88 (65,7)	$p < 0,001$)	$p = 0,046$)

Обсуждение

В данном исследовании мы впервые в Республике Мордовия проанализировали демографические, клинические и лабораторно-инструментальные характеристики, терапию, осложнения и причины летальных исходов у пациентов различного профиля с COVID-19, получавших лечение в ОРИТ больницы Каткова в первый год эпидемии, что позволило выявить потенциальные факторы, ассоциированные с негативным исходом заболевания.

В ходе однофакторного регрессионного анализа установлено, что пожилой возраст и пол пациентов были ассоциированы с повышенным риском смерти. Это согласуется с данными других более крупных исследований и метаанализов, которые также указывают на повышенный риск смерти среди пациентов с COVID-19 мужского пола и старшей возрастной группы [4–6]. Однако многофакторный анализ показал очень низкую значимость данных факторов в прогнозировании негативного исхода в анализируемой популяции (см. табл. 5).

Пожалуй, одним из ключевых результатов является то, что наибольший риск смерти от COVID-19 имели пациенты с сопутствующими заболеваниями, такими как ИБС, ГБ, ХНЗЛ, ХБП, онкологические заболевания и острой хирургической патологией. При этом ИБС (ОШ 10,82; 95% ДИ 1,61–72,88; $p = 0,014$), ХНЗЛ (ОШ 8,61; 95% ДИ 1,35–55,01; $p = 0,023$) и острая

хирургическая патология (ОШ 8,85; 95% ДИ 1,38-56,78; $p = 0,022$) были значимыми независимыми факторами летального исхода, согласно результатам многофакторной логистической регрессии (см. табл. 5). Данные других исследований и метаанализов также указывают на более высокий риск летального исхода от COVID-19 у пациентов с сопутствующими заболеваниями, включая вышеуказанные [4–6].

Кроме того, проведенное исследование показало, что наличие лихорадки на момент госпитализации ассоциировалось с лучшей выживаемостью пациентов с COVID-19 (ОШ 0,09; 95% ДИ 0,01-0,58; $p = 0,011$). Данное обстоятельство не согласуется с результатами других исследователей [7, 15] и требует дальнейшего исследования.

Характеристиками тяжелого течения COVID-19 признаны гипервоспалительный синдром (цитокиновый шторм), ОРДС и сепсис с дисфункцией легких, сердца и / или почек [7]. Метаанализ многочисленных исследований продемонстрировал значительную корреляцию между некоторыми лабораторными показателями, тяжестью течения и риском смерти от COVID-19. Эти лабораторные показатели включают: (1) изменение клеточного состава крови: увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов, отношения нейтрофилов к лимфоцитам, снижение количества лимфоцитов; снижение гемоглобина, (2) повышение уровня биохимических показателей: лактатдегидрогеназы, СРБ, прокальцитонина, АСТ, АЛТ, билирубина, креатинина и азота мочевины крови, (3) изменения показателей свертывающей системы крови, включая снижение количества тромбоцитов, увеличение D-димера и фибриногена [15]. Сравнительный анализ лабораторных показателей умерших и выздоровевших пациентов с НКИ, госпитализированных в больницу Каткова, не продемонстрировал достоверных различий между большинством из них, за исключением креатинина и билирубина (см. табл. 2). При этом креатинин ≥ 106 мкмоль/л при поступлении в ОРИТ оказался независимым лабораторным маркером негативного исхода, показавшим свою предиктивную

значимость в ходе многофакторного регрессионного анализа (ОШ 8,27; 95% ДИ 1,03-66,17; $p = 0,046$).

Известным диагностическим предиктором сепсиса и септического шока, отражающим состояние и степень ПОН, является индекс SOFA [14]. В данном исследовании индекс SOFA при поступлении в ОРИТ был достоверно выше среди умерших, чем среди выздоровевших пациентов. Он был сопоставим с данными других исследований: медиана индекса SOFA умерших пациентов в нескольких исследованиях варьировала от 4 до 11 [9, 16], в анализируемой выборке – 5. Однофакторный регрессионный анализ выявил негативное влияние данного фактора на смертность пациентов (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,14-1,69; $p = 0,035$). Однако многофакторный регрессионный анализ показал очень низкую значимость данного показателя.

В проведенном нами исследовании умершие по сравнению с выздоровевшими пациентами достоверно чаще имели такие осложнения, как ОРДС, сепсис, ОШ, подозрение на внутрибольничную инфекцию, кровотечение, нарушение мозговых функций и тромботические осложнения, (см. табл. 4). Выявленные осложнения в целом сопоставимы с данными метаанализа [4], в котором наивысший риск смертности был связан с шоком (ОР 12,6; 95% ДИ 1,25-127,1), за которым следовали суперинфекции (ОР 9,78; 95% ДИ 2,05-46,7), острое повреждение почек (ОР 9,64; 95% ДИ 6,01-15,4), острое повреждение сердца (ОР 8,22; 95% ДИ 4,95-13,7), ОРДС (ОР 6,82; 95% ДИ 2,56-18,2), нарушения сердечного ритма (ОР 4,86; 95% ДИ 1,24-19,0), ОШ (ОР 4,18; 95% ДИ 2,37-7,36), острое повреждение печени (ОР 3,78; 95% ДИ 1,18-12,1) и сепсис (ОР 2,59; 95% ДИ 2,11-3,17).

Мы не выявили какого-либо влияния получаемой этиотропной и биологической терапии на клинические исходы пациентов (см. табл. 3). Однако умершие пациенты по сравнению с выздоровевшими получали бóльшие дозы дексаметазона. Мы полагаем, что это может быть связано с тем, что умершие пациенты имели более тяжелое течение заболевания и требовали более интенсивной терапии для снижения воспаления и поддержания функций

органов. Как известно, дексаметазон является глюкокортикоидом, который используется для снижения гипервоспалительной иммунной реакции организма при различных заболеваниях, включая COVID-19. Однако дексаметазон не является препаратом первой линии для лечения COVID-19 [11, 12], и его эффективность и безопасность все еще обсуждаются в научном сообществе. В исследовании RECOVERY [17] и в самом цитируемом метаанализе [18] было показано, что дексаметазон может снижать смертность пациентов с тяжелым течением COVID-19, которые нуждаются в ИВЛ или кислородотерапии. Согласно другим исследованиям, имеются противоположные результаты, указывающие на повышенный риск смерти [4, 19] и возможные побочные эффекты дексаметазона, включая гипергликемию [20]. У анализируемой нами популяции пациентов отмечалась высокая частота гипергликемии, однако мы не анализировали ее корреляционные связи с терапией дексаметазоном.

Наше исследование имеет некоторые ограничения, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, это ретроспективный дизайн исследования, что может ограничить возможность установления причинно-следственной связи между анализируемыми показателями. Во-вторых, относительно небольшая выборка, поэтому неизвестно, могут ли данные результаты быть применимы к другим популяциям пациентов с НКИ.

Заключение

Проведенный ретроспективный анализ популяции пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ многопрофильного медицинского учреждения Республики Мордовия во время первого года эпидемии, выявил, что умершие достоверно чаще были мужского пола, более старшего возраста, имели большее число сопутствующих заболеваний, а при поступлении в ОРИТ – более высокие значения индекса SOFA, креатинина и билирубина, и более низкую SaO_2 . Независимыми значимыми факторами негативного исхода являлись: наличие в анамнезе ИБС и ХНЗЛ, острая хирургическая патология на момент поступления, отсутствие лихорадки при госпитализации, креатинин

плазмы выше 106 мкмоль/л при поступлении в ОРИТ. Наше исследование также показало, что общепризнанные маркеры негативного исхода COVID-19 не эффективны в прогнозировании летального исхода у данной популяции.

Принимая во внимание природу выявленных факторов риска, необходимо многостороннее управление пациентами, включающее достижение оптимального контроля имеющихся сопутствующих заболеваний на амбулаторном этапе, задолго до поступления пациентов в стационар по поводу какого-либо острого заболевания либо осложнения. Таким образом, представленные результаты могут помочь организаторам здравоохранения и практикующим врачам в выявлении пациентов с негативным прогнозом COVID-19, оптимизации организационно-методических и клинических подходов к оказанию более индивидуализированной терапевтической помощи для снижения риска негативного исхода.

Ввиду ограничений нашего исследования дальнейшие исследования с большим количеством пациентов и контролируемым дизайном могут помочь уточнить данные результаты и определить наиболее эффективные подходы к лечению и управлению пациентами с COVID-19.

Литература / References

1. COVID-19 Dashboard (2019-nCoV) by the Center for Systems Science and Engineering [Internet]. Johns Hopkins University (JHU). URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (15.05.2024).

2. Kloka J.A., Blum L.V., Old O., Zacharowski K., Friedrichson B. Characteristics and mortality of 561,379 hospitalized COVID-19 patients in Germany until December 2021 based on real-life data. *Sci. Rep.* 2022;12(1):11116. DOI: 10.1038/s41598-022-15287-3.

3. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of

72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

4. Shi C., Wang L., Ye J., Gu Z., Wang S., Xia J. et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2021;21(1):663. DOI: 10.1186/s12879-021-06369-0.

5. Albitar O., Ballouze R., Ooi J.P., Sheikh Ghadzi S.M. Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020;166:108293. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108293.

6. Dorjee K., Kim H., Bonomo E., Dolma R. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243191. DOI: 10.1371/journal.pone.0243191.

7. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428–455. DOI: 10.1111/all.14657.

8. Ali A.M., Rostam H.M., Fatah M.H., Noori C.M., Ali K.M., Tawfeeq H.M. Serum troponin, D-dimer, and CRP level in severe coronavirus (COVID-19) patients. *Immun. Inflamm. Dis.* 2022;10(3):e582. DOI: 10.1002/iid3.582.

9. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

10. Smail S.W., Babaei E., Amin K. Hematological, inflammatory, coagulation, and oxidative/antioxidant biomarkers as predictors for severity and mortality in COVID-19: A prospective cohort-study. *Int. J. Gen. Med.* 2023;16:565–580. DOI: 10.2147/IJGM.S402206.

11. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 18 (26.10.2023)» (утв. Минздравом России) [Интернет-ресурс]. КонсультантПлюс. URL:

https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/?ysclid = lw70wb74lv482843922 (15.05.2024).

Temporary guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of the new coronavirus infection COVID-19 (version 18)] [Internet]. Moscow (Russia); Ministry of Health [15.05.2024]. (in Russ.). URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_347896/?ysclid = lw70wb74lv482843922

12. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. National Institutes of Health. URL <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (15.05.2024).

13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 [Internet]. Минздрав России.

Temporary guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of the new coronavirus infection COVID-19 (version 11); Moscow (Russia) [Internet]. (In Russ.). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf (15.05.2024).

14. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

15. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428–455. DOI: 10.1111/all.14657.

16. Cummings M.J., Baldwin M.R., Abrams D., Jacobson S.D., Meyer B.J., Balough E.M. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1763–1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.

17. RECOVERY Collaborative Group; Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L. et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384(8):693–704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.

18. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne J.A.C., Murthy S., Diaz J.V., Slutsky A.S., Villar J., Angus D.C. et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330–1341. DOI: 10.1001/jama.2020.17023.

19. Şengül A., Mutlu P., Özdemir Ö., Satici C., Turan M.O., Arslan S. et al. Characteristics of our hypoxemic COVID-19 pneumonia patients receiving corticosteroids and mortality-associated factors. *Expert Rev. Respir. Med.* 2022;16(8):953–958. DOI: 10.1080/17476348.2022.2102480.

20. Snow T.A.C., Arulkumaran N., Singer M., Choi S.H. Effect of dexamethasone dose on outcomes in acute COVID-19 disease: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 2023;87(6):490–497. DOI: 10.1016/j.jinf.2023.09.008.

Информация о вкладе авторов

Балыкова Л.А. – существенный вклад в концепцию работы, разработка дизайна исследования, интерпретация результатов работы, написание текста рукописи.

Радаева О.А. – разработка дизайна исследования, работа с базой данных; редактирование текста статьи.

Козлов Е.Д. – работа с базой данных; статистический анализ, поиск и анализ литературных источников, подготовка черновика рукописи.

Поршина В.А. – сбор материала, работа с базой данных, статистический анализ.

Куляпкин В.В. – сбор материала, работа с базой данных.

Бабушкин И.О. – сбор материала, работа с базой данных.

Information on author contributions

Balykova L.A. – a significant contribution to the study concept, study design development, study results interpretation, manuscript writing.

Radaeva O.A. – study design development, work with the database; article editing.

Kozlov E.D. – work with the database; statistical analysis, search, and analysis of literary sources, draft making.

Porshina V.A. – collecting material, work with a database, statistical analysis.

Kulyapkin V.V. – collecting material, work with the database.

Babushkin I.O. – collecting material, work with the database.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: the authors do not declare a conflict of interest.

Сведения об авторах

Балькова Лариса Александровна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, проректор по инновационной деятельности в сфере биотехнологии и медицины, профессор кафедры педиатрии, МГУ им. Н.П. Огарёва, Саранск, <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>.

E-mail: larisabalykova@yandex.ru.

Радаева Ольга Александровна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, МГУ им. Н.П. Огарёва, Саранск, <https://orcid.org/0000-0003-1383-2474>.

E-mail: radaevamed@mail.ru.

Козлов Евгений Дмитриевич, старший преподаватель, кафедра амбулаторно-поликлинической терапии, МГУ им. Н.П. Огарёва, Саранск, <https://orcid.org/0000-0001-8373-6109>.

E-mail: dr.kozlov@yandex.ru.

Поршина Вероника Александровна, студент ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», Саранск, <https://orcid.org/0009-0001-7347-9679>.

E-mail: v.porshina@list.ru.

Куляпкин Владислав Витальевич, соискатель, кафедра иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, МГУ им. Н.П. Огарёва, Саранск, <https://orcid.org/0000-0002-7358-6327>.

E-mail: vladislavkulyapkin@gmail.com.

Бабушкин Илья Олегович, ординатор по специальности «Онкология», лаборант, кафедра иммунологии, микробиологии и вирусологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, МГУ им. Н.П. Огарёва, Саранск, <https://orcid.org/0000-0002-0115-4218>.

E-mail: ilbabu1999@gmail.com.

Козлов Евгений Дмитриевич, e-mail: dr.kozlov@yandex.ru.

Information about the authors

Larisa A. Balykova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Vice-rector for Innovation in the Field of Biotechnology and Medicine; Professor, Department of Dediatics, MRSU, Saransk, <https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>.

E-mail: larisabalykova@yandex.ru.

Olga A. Radaeva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology, Microbiology and Virology with a Course of Clinical Immunology and Allergology, MRSU, Saransk, <https://orcid.org/0000-0003-1383-2474>.

E-mail: radaevamed@mail.ru.

Evgeniy D. Kozlov, Senior Lecturer, Department of Outpatient Therapy, MRSU, Saransk, <https://orcid.org/0000-0001-8373-6109>.

E-mail: dr.kozlov@yandex.ru.

Veronika A. Porshina, Student, MRSU, Saransk, <https://orcid.org/0009-0001-7347-9679>.

E-mail: v.porshina@list.ru.

Vladislav V. Kulyapkin, Applicant, Department of Immunology, Microbiology and Virology with a Course in Clinical Immunology and Allergology, MRSU, Saransk, <https://orcid.org/0000-0002-7358-6327>.

E-mail: vladislavkulyapkin@gmail.com.

Ilya O. Babushkin, Resident in Specialty – Oncology; Technical Assistant, Department of Immunology, Microbiology and Virology with a Course in Clinical Immunology and Allergology, MRSU, Saransk, <https://orcid.org/0000-0002-0115-4218>.

E-mail: ilbabu1999@gmail.com.

*Поступила 15.05.2024;
рецензия получена 10.06.2024;
принята к публикации 05.09.2024*

*Received 15.05.2024;
review received 10.06.2024;
accepted for publication 05.09.2024*