



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.12.2.030>



Кирычков Ю.Ю.¹✉, Малышко Н.Г.², Валентюкевич В.В.²

¹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

²Областная инфекционная клиническая больница, Гродно, Беларусь

Клинико-эпидемиологические факторы различного исхода тяжелых форм коронавирусной инфекции (COVID-19) в инфекционном стационаре Республики Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: разработка цели, метода исследования, применение статистических методов анализа данных – Кирычков Ю.Ю.; оптимизация подачи материала, формирование рубрики «Результаты и обсуждение» – Малышко Н.Г.; работа с литературными источниками, их перевод на русский язык, систематизация материала – Валентюкевич В.В.

Подана: 31.03.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: kirychyu@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Определить влияние демографических, клинико-эпидемиологических, лабораторно-диагностических и лечебных факторов на исходы коронавирусной инфекции (COVID-19) в системе здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. Проведен анализ электронных и печатных медицинских карт при сплошной выборке пациентов с диагнозом «COVID-19, тяжелое течение, внегоспитальная 2-сторонняя интерстициальная пневмония» отделения интенсивной терапии областной инфекционной больницы г. Гродно (Республика Беларусь) в период с 1 февраля по 30 сентября 2021 года. За этот период в ретроспективное когортное исследование включены 84 пациента (мужчин – 37, женщин – 47, средний возраст – $62,1 \pm 1,59$). Изучено влияние на исходы лечения демографических, клинико-эпидемиологических, лабораторно-диагностических, этиотропных, антибактериальных паттернов у выживших и умерших от COVID-19 пациентов в отделении интенсивной терапии.

Результаты. Статистические различия по возрасту, коморбидной патологии в виде: ИБС, инфекции мочевыводящих путей, острого повреждения почек / хронической болезни почек (ОПП/ХБП), а также рост ферритина и С-реактивного белка от исходного уровня указывают на неблагоприятный прогноз и увеличение смертности при данном заболевании. Использование при интенсивной терапии тоцилизумабом 400 мг/сутки ассоциируется с благоприятным исходом данной инфекции. Применение парентеральных (20 видов антибиотиков) и энтеральных (4 вида антибиотиков) антибактериальных препаратов у пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19), не вызвало ни по одному виду примененного лекарственного препарата достоверного увеличения выживаемости.

Заключение. Полученные статистические различия по исходам течения сепсиса при коронавирусной инфекции позволяют выявить наиболее значимые

демографические, клинико-эпидемиологические, лабораторные, лечебные факторы интенсивной терапии для прогноза вирусно-бактериальной пневмонии при данном виде инфекционной патологии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, антибиотикорезистентность, эпидемиология, лабораторно-диагностические показатели, исходы сепсиса

Yuri. Y. Kiryachkov¹ ✉, Natalia G. Malyshko², Vera V. Valentyukevich²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Regional Infectious Diseases Clinical Hospital, Grodno, Belarus

Clinical and Epidemiological Factors of Different Outcomes of Severe Coronavirus Infection (COVID-19) in an Infectious Hospital in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: development of the purpose, research method, application of statistical methods of data analysis – Kiriachkov Yu.; optimization of the presentation of the material, formation of the rubric for discussing the results obtained – Malyshko N.; work with literary sources, their translation into Russian, systematization of the material – Valentyukevich V.

Submitted: 31.03.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: kirychyu@yandex.ru

Abstract

Purpose. To determine the influence of demographic, clinical-epidemiological, laboratory-diagnostic and therapeutic factors on the outcomes of coronavirus infection (COVID-19) in the healthcare system of the Republic of Belarus.

Materials and methods. The analysis of electronic and printed medical records was carried out with a continuous sample of patients of the intensive care unit in the period from February 01 to September 30, 2021 of the regional Infectious diseases hospital of Grodno, RB. During this period, 84 patients were included in a retrospective cohort study (husband – 37, women – 47, average age – 62.1 ± 1.59), who are in the intensive care unit with a diagnosis of COVID-19, severe course, out-of-hospital 2-sided interstitial pneumonia. The influence of demographic, clinical-epidemiological, laboratory-diagnostic, etiotropic, and antibacterial patterns on treatment outcomes in survivors and deceased patients from COVID-19 in the intensive care unit was studied.

Results. Statistical differences in age, comorbid pathology in the form of: coronary artery disease, urinary tract infection, AKI / CKD (acute kidney injury / chronic kidney disease), the growth of ferritin and C-reactive protein from the baseline level indicates an unfavorable prognosis and an increase in mortality in this disease. The use of tocilizumab 400 mg/day in intensive therapy is associated with a favorable outcome of this infection. The use of parenteral (20 types of antibiotics) and enteral (4 types of antibiotics) antibacterial drugs in patients who survived (group 1) and died (group 2) during intensive therapy of coronavirus infection (COVID-19) did not cause a significant increase in survival for any type of drug used.

Conclusion. The obtained statistical differences in the outcomes of sepsis in coronavirus infection make it possible to identify the most significant demographic, clinical-epidemiological, laboratory, therapeutic factors of intensive therapy for the prognosis of viral-bacterial pneumonia in this type of infectious pathology.

Keywords: coronavirus infection, antibiotic resistance, epidemiology, laboratory diagnostic indicators, sepsis outcomes

■ ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавируса с проявлениями тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) была впервые зарегистрирована в Ухане, Китай, в декабре 2019 года, распространилась по всему миру с беспрецедентной скоростью и оказывает глубокое и все еще проявляющееся воздействие на здоровье и социально-экономическое положение. Клинические наблюдения показывают, что COVID-19 очень неоднороден: от бессимптомного и легкого до тяжелого и вызывающего смерть. Факторы хозяина, включая возраст, пол и сопутствующие заболевания, определяют тяжесть и прогрессирование заболевания. В то же время важно выявление наиболее значимых прогностических лабораторных показателей и вариантов интенсивной терапии, определяющих исходы данного инфекционного заболевания, что имеет решающее значение не только для понимания патогенеза COVID-19, но и для разработки предпочтительных методов интенсивной терапии [1, 2].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить влияние демографических, клинико-эпидемиологических, лабораторно-диагностических и лечебных (этиотропные, антибактериальные) факторов на исходы коронавирусной инфекции (COVID-19) в системе здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн: тематическое исследование.

Проведен анализ электронных и печатных медицинских карт при сплошной выборке пациентов отделения интенсивной терапии в период с 1 февраля по 30 сентября 2021 года областной инфекционной больницы г. Гродно, Республика Беларусь. За этот период в ретроспективное когортное исследование включены 84 пациента (мужчин – 37, женщин – 47, средний возраст – $62,1 \pm 1,59$), находящихся в отделении интенсивной терапии с диагнозом «COVID-19, тяжелое течение, внегоспитальная 2-сторонняя интерстициальная пневмония». Изучено влияние на исходы лечения демографических, клинико-эпидемиологических, лабораторно-диагностических, этиотропных, антибактериальных паттернов у выживших и умерших от COVID-19 пациентов в отделении интенсивной терапии, а именно:

1. Пол, возраст, ИМТ (индекс массы тела).
2. Показатели распространенности ряда заболеваний и состояний – наличие дистресс-синдрома легких, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), сердечной недостаточности (IIБ–III стадии по Стражеско – Василенко и III–IV функциональный класс Нью-Йоркской кардиологической ассоциации NYHA),

артериальной гипертензии 3-й стадии, рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей, острого повреждения почек / хронической болезни почек (ОПП/ХБП), эпизодов желудочно-кишечного кровотечения, диабета 1-го или 2-го типа, ишемической болезни сердца (ИБС), ожирения, злокачественной опухоли) у всех обследованных за выделенный промежуток времени.

3. Изучены данные влияния уровня гемоглобина в г/л (g/l), количество лейкоцитов $\times 10^9$ ед/л, тромбоцитов $\times 10^9$ Ед/л, сывороточного альбумина в г/л (g/l), общего белка в г/л, креатинина в мкмоль/л, мочевины в ммоль/л, билирубина в ммоль/л; АСТ, АЛТ, ЛДГ, КФК в ед/л, С-реактивного белка в мг/л, АЧТВ в сек., МНО в норм. ед., ферритина в мкг/л, фибриногена в г/л, D-димера в мкг/л, интелейкина-6 в пг/мл, прокальцитонина в нг/мл.
4. Изучено влияние на исходы лечения применения противовирусного препарата (ремдесивира Jubi-R 200 мг) и моноклональных антител (тоцилизумаб – 400 мг в/в).
5. Оценка вида, продолжительности, общего количества использованных симпатомиметиков, глюкокортикоидов, режимов инвазивной и неинвазивной ИВЛ.
6. Оценка вида, продолжительности применения, общего количества парентеральных (ванкомицин, меропенем, имипенем/целастин, сультасин, амоксиклав, цефоперазон/сульбактам, цефтриаксон, гентамицин, колистат, левофлоксацин, инванз, амикацин, бакперазон, цефепим, цефотаксин, метрогил, цiproфлоксацин, кларитромицин, цефтазидим, флуконазол – всего 20 видов) и энтерально использованных антибиотиков (ванкомицин, цiproфлоксацин, амоксиклав, левофлоксацин – всего 4 вида).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы MedCalc Software, версия 18.10.2. Достоверными признавались различия при $p \leq 0,05$. «Нулевая» гипотеза оценивалась с применением критериев Пирсона (χ^2 – хи-квадрат), анализа дисперсий выборок (Anova-analysis of variance).

Исследование выполнено согласно Хельсинкской декларации, Основам законодательства Республики Беларусь об охране здоровья граждан.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 84 обследуемых пациентов были выделены две клинические группы пациентов. Первую группу ($n=54$, средний возраст $55,8 \pm 1,85$ года; мужчин – 28, женщин – 26) составили пациенты с благоприятным результатом развития и интенсивной терапии COVID-19 (выжившие). Вторую группу ($n=30$, средний возраст $73,4 \pm 1,76$ года, мужчин – 9, женщин – 21) составили пациенты с неблагоприятным результатом развития и интенсивной терапии COVID-19 (умершие). Статистические различия по возрасту статистически значимы, что указывает на влияние данного фактора на смертность при данном заболевании ($p < 0,001$). Различия по гендерному принципу между 1-й и 2-й группами статистически незначимы ($p > 0,05$). В 1-й группе пациентов (выжившие) ИМТ составил $31,34 \pm 0,86$ кг/м², что свидетельствует об ожирении 1-й степени, и таких пациентов в группе было 53,3%. Близкие к этому результаты получены по 2-й группе пациентов (умершие), где ИМТ составил $32,06 \pm 1,12$ кг/м², и таких пациентов было 53,7%. Из общего количества пациентов, включенных в данное исследование ($n=84$), 46 пациентов страдали ожирением 1-й степени и выше (ИМТ более 30

кг/м²) и составили 54,76%. По данным ВОЗ, на 9,44 млн жителей Республики Беларусь приходится 2,5 млн человек, страдающих ожирением, – это 26,6% (World Health Organization. Global Health Risk: mortality and burden of disease attributable to selected major risks (2009)). Как видно, среди заболевших COVID-19 доля пациентов с ожирением превышает общепопуляционные данные более чем в 2 раза.

При анализе клинико-эпидемиологических данных пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19), получены статистические различия, указывающие, что наличие сердечной недостаточности IIБ–III стадии (NYHA 4-й ф. кл.), коморбидной патологии в виде: ИБС, инфекции мочевыводящих путей, острого повреждения почек / хронической болезни почек (ОПП/ХБП), а также развитие при COVID-19 сепсиса, дистресс-синдрома легких, септического шока ассоциируются с неблагоприятным прогнозом.

Анализ гематологических, биохимических данных пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19), показал, что увеличение количества лейкоцитов, креатинина, мочевины в конце лечения и уменьшение сывороточного альбумина и общего белка – прогностические неблагоприятные факторы исхода данного заболевания. Данные острой фазы воспаления пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19), также имеют диагностические различия: рост ферритина и С-реактивного белка от исходного уровня ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Коагулографические показатели и ферменты крови пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19), указывают на рост D-димеров, АЧТВ и МНО у пациентов с неблагоприятным прогнозом и свидетельствуют о значительном и разнонаправленном нарушении гемостаза при данной инфекции.

Применение некоторых этиотропных, симпатомиметических, гормональных препаратов и разновидностей искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19), показало, что только использование при интенсивной терапии тоцилизумабом 400 мг/сутки ассоциируется с благоприятным исходом данной инфекции. Применение же ремдесивира Jubi-R 200 мг/сутки, а также достоверно более частое использование стероидов, симпатомиметиков, инвазивной ИВЛ не приводит к благоприятному исходу заболевания.

Наконец, применение парентеральных (20 видов антибиотиков) и энтеральных (4 вида антибиотиков) антибактериальных препаратов у пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19), не вызвало ни по одному виду примененного лекарственного препарата достоверного увеличения выживаемости (табл. 1–9).

Таблица 1
Данные по ИМТ (индексу массы тела), возрасту, полу пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19), M±m
Table 1
Data on BMI (body mass index), age, gender of patients who survived (group 1) and died (group 2) in intensive care of coronavirus infection (COVID-19), M±m

Показатель	M±m		Достоверность (отличия между 1-й и 2-й группами)
	1-я группа (выжившие, n=54)	2-я группа (умершие, n=30)	
Мужчины/женщины	28/26	9/21	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	31,34±0,86	32,06±1,12	p>0,05
ИМТ среди мужчин, кг/м ²	31,8±1,14	29,0±1,99	p>0,05
ИМТ среди женщин, кг/м ²	30,67±1,26	33,3±1,31	p>0,05
Возраст в годах	55,8±1,85	73,46±1,76	p<0,001
Число дней в отделении интенсивной терапии	8,36±0,87	10,1±1,13	p>0,05
Sofa, в баллах при поступлении в ОРИТ	2,73±0,31	3,61±0,44	p>0,05

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистические различия.

Таблица 2
Клинико-эпидемиологические данные пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19)
Table 2
Clinical and epidemiological data of patients who survived (group 1) and died (group 2) during intensive therapy of coronavirus infection (COVID-19)

Показатель	Абсолютное число случаев в 1-й группе (n=54)	Абсолютное число случаев во 2-й группе (n=30)	χ ² различия между 1-й и 2-й группами	Достоверность (отличия между 1-й и 2-й группами)
Артериальная гипертензия 3-й стадии	11	7	0,101	p>0,05 (0,752)
Желудочно-кишечное кровотечение	0	1	1,82	p>0,05
Сердечная недостаточность IIБ–III стадии (NYHA 4-й ф. кл.)	15	26	26,76	p<0,001
Сахарный диабет	8	4	0,064	p>0,05 (0,8)
ИБС	29	27	11,43	p<0,001
Инфекция мочевыводящих путей	1	5	6,38	p<0,012
ОПП/ХБП	7	15	13,68	p<0,001
Сепсис	3	11	13,44	p<0,00047
Дистресс-синдром легких	44	30	5,11	p<0,05 (0,024)
Септический шок	0	5	9,57	p<0,00046
Ожирение	29	17	0,068	p>0,05 (0,794)
ХОБЛ	3	4	1,52	p>0,05 (0,024)
Злокачественная опухоль	4	3	0,17	p>0,05

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистические различия.



Таблица 3
Некоторые гематологические, биохимические данные пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19), $M \pm m$
Table 3
Some hematological, biochemical data of patients who survived (group 1) and died (group 2) in intensive care of coronavirus infection (COVID-19), $M \pm m$

Показатель	$M \pm m$				Достоверность отличия	
	1-я группа (выжившие, n=54)		2-я группа (умершие, n=30)		от исходного (1-я группа – *, 2-я группа – **)	отличия между 1-й и 2-й группами (исходно – *, окончание лечения – **)
	Исх.	Окончание лечения	Исх.	Окончание лечения		
Гемоглобин (г/л)	130,3±4,78	117,5±5,1	120,2±8,83	121±4,61	p>0,05*; p>0,05**	p>0,05*; p>0,05**
Количество лейкоцитов в крови (10 ⁹ ед/л)	6,43±4,78	7,97±0,47	11,3±8,83	15,7±1,86	p>0,05*; p>0,05**	p>0,05*; p<0,01**
Количество тромбоцитов в крови (10 ⁹ ед/л)	198±4,78	227,3±14,1	191±8,83	190,1±20,8	p>0,05*; p>0,05**	p>0,05*; p>0,05**
Билирубин в крови (ммоль/л)	17,43±4,78	11,4±2,13	17,2±8,83	16,9±3,89	p>0,05*; p>0,05**	p>0,05*; p>0,05**
Креатинин в крови (мкмоль/л)	120,1±8,83	78,3±3,83	108,2±8,83	156,5±19,3	p<0,05*; p>0,05**	p>0,05*; p<0,001**
Общий белок (г/л)	62,4±0,92	55,1±0,9	61,6±2,2	48,2±0,92	p<0,001*; p<0,001**	p>0,05*; p<0,001**
Сывороточный альбумин (г/л)	41,9±0,77	36,6±0,74	37,1±1,61	31,03±0,82	p<0,001*; p<0,001**	p<0,01*; p<0,001**
Мочевина (мкмоль/л)	8,02±8,83	10,7±2,19	8,69±8,83	21,7±2,65	p>0,05*; p<0,001**	p>0,05*; p<0,01**

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистические различия.

Таблица 4
Некоторые данные острой фазы воспаления пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19), $M \pm m$
Table 4
Some data on the acute phase of inflammation of patients who survived (group 1) and died (group 2) during intensive therapy of coronavirus infection (COVID-19), $M \pm m$

Показатель	$M \pm m$				Достоверность отличия	
	1-я группа (выжившие, n=54)		2-я группа (умершие, n=30)		от исходного (1-я группа – *, 2-я группа – **)	отличия между 1-й и 2-й группами (исходно – *, окончание лечения – **)
	Исх.	Окончание лечения	Исх.	Окончание лечения		
Ферритин (мкг/л)	489,1±66,9	727,9±73,1	292,4±34,3	842,6±87,6	p<0,05*; p<0,001**	p<0,05*; p>0,05**
Интерлейкин (пк/мл)	32,9±7,8	–	28,1±11,1	–	–	p>0,05*
С-реактивный белок крови (СРБ, мг/л)	74,3±11,8	27,4±8,98	50,8±8,94	69,3±13,8	p<0,01*; p>0,05**	p>0,05*; p<0,05**
Прокальцитонин в крови (нг/мл)	2,83±2,53	0,055±0,004	0,49±0,32	0,805±0,39	p<0,05*; p>0,05**	p>0,05*; p>0,05**

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистические различия.

Таблица 5
Некоторые коагулографические показатели и ферменты крови пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19), M±m
Table 5
Some coagulographic parameters and blood enzymes of patients who survived (group 1) and died (group 2) during intensive therapy of coronavirus infection (COVID-19), M±m

Показатель	M±m				Достоверность отличия	
	1-я группа (выжившие, n=54)		2-я группа (умершие, n=30)		от исходного (1-я группа – *, 2-я группа – **)	отличия между 1-й и 2-й группами (исходно – *, окончание лечения – **)
	Исх.	Окончание лечения	Исх.	Окончание лечения		
АЧТВ (сек.)	30,8±0,76	28,01±0,7	30,9±1,58	35,9±2,6	p<0,05*; p>0,05**	p>0,05*; p<0,05**
МНО (норм. ед.)	1,08±0,03	1,08±0,03	1,1±0,06	1,5±0,12	p>0,05*; p<0,05**	p>0,05*; p<0,01**
Фибриноген (г/л)	4,12±0,19	3,24±0,18	3,85±0,22	3,91±0,35	p<0,001*; p>0,05**	p>0,05*; p>0,05**
D-димер крови (мкг/л)	962,9±1672	364,7±43,8	839,1±157,2	1488,9±193,8	p<0,001*; p<0,01**	p>0,05*; p<0,001**
АЛТ (ед/л)	54,7±9,17	68,6±10,1	41,02±4,92	64,5±15,4	p>0,05*; p>0,05**	p>0,05*; p>0,05**
АСТ (ед/л)	58,3±5,05	45,8±4,26	62,3±8,83	80,6±20,1	p<0,05*; p>0,05**	p>0,05*; p<0,05**
ЛДГ (ед/л)	625,3±82,2	550,2±106,8	660,5±106,9	917,4±99,4	p>0,05*; p<0,05**	p>0,05*; p<0,001**
КФК (ед/л)	287,2±82,2	217,7±106,9	310,1±106,9	282,4±99,4	p>0,05*; p>0,05**	p>0,05*; p>0,05**

Примечание: жирным шрифтом отмечены статистические различия.

Таблица 6
Данные применения некоторых этиотропных, симпатомиметических, гормональных препаратов и разновидностей искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19)
Table 6
Data on the use of certain etiotropic, sympathomimetic, hormonal drugs and types of artificial lung ventilation (ventilator) in patients who survived (group 1) and died (group 2) during intensive therapy of coronavirus infection (COVID-19)

Вид лекарственного препарата (дозировка, кратность) или метода лечения	Абсолютное число случаев применения антибактериального препарата и % слу- чаев в группах пациентов		Хи-квадрат и достовер- ность различия между 1-й и 2-й группами
	1-я группа (выжившие, n=54)	2-я группа (умершие, n=30)	
Ремдесивир Jubi-R 200 мг/сутки	0 (0%)	5 (16,6%)	9,5 (p=0,036; p<0,002) значимо, но неэффективно
Тоцилизумаб 400 мг/сутки	39 (72,2%)	15 (50%)	4,148 (p=0,042; p<0,05) значимо и неэффективно
Стероиды (глюкокортикоиды)	45 (0%)	30 (100%)	5,6 (p=0,0182; p<0,05) значимо, но неэффективно
Применение ВПО (высокопоточной оксигенотерапии, Airvo)	20 (37%)	13 (43,3%)	0,321 (p=0,752; p>0,05) не значимо



Окончание таблицы 6

Применение неинвазивной масочной вентиляции (Виан-3 турбо)	41 (75,9%)	23 (76,6%)	0,101 ($p=0,101$; $p>0,05$) не значимо
Применение инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ)	0 (0%)	25 (83,3%)	9,57 ($p=0,002$; $p<0,05$) значимо, но неэффективно
Применение симпатомиметиков	4 (7,4%)	28 (93,3%)	60,37 ($p<0,001$) значимо, но неэффективно

Примечания: жирным шрифтом отмечены статистические различия; значимо и эффективно – статистические различия достоверны и свойственны группе выживших; значимо, но неэффективно – статистические различия достоверны и свойственны группе умерших.

Таблица 7

Данные парентерального применения антибактериальных препаратов у пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19)

Table 7

Data on parenteral use of antibacterial drugs in patients who survived (group 1) and died (group 2) during intensive therapy of coronavirus infection (COVID-19)

Вид антибактериального препарата (дозировка, кратность)	Абсолютное число случаев применения антибактериального препарата и % случаев в группах пациентов		Хи-квадрат и достоверность различия между 1-й и 2-й группами
	1-я группа (выжившие, n=54)	2-я группа (умершие, n=30)	
Ванкомицин (гликопептид) 1,0 г 2 раза/сутки в/в	3 (5,5%)	0 (0%)	1,728 ($p=0,189$; $p>0,05$)
Колистат (полипептид циклический) 3 млн МЕ 2 р. в/в	4 (7,4%)	14 (46,6%)	17,655 ($p<0,001$) значимо, но неэффективно
Сультасин (ампициллин 500 мг + сульбактам 250 мг) 0,5–1,5 г 3 раза/сутки в/в	3 (5,5%)	2 (6,6%)	0,43 ($p=0,837$; $p>0,05$)
Меропенем (карбапенем) 1–2 г 2 раза/сутки в/в	16 (29,6%)	23 (76,6%)	17,155 ($p<0,001$) значимо, но неэффективно
Имипенем/циластатин (бета-лактамный антибиотик) 500+500 мг в/в 2–4 раза/сутки	3 (5,5%)	1 (3,3%)	0,21 ($p=0,647$; $p>0,05$)
Линезолид (антибиотик класса оксазолидинонов) 600 мг 2 раза/сутки в/в	1 (1,8%)	0 (0%)	0,182 ($p=0,454$; $p>0,05$)
Амоксиклав – амоксициллин + клавулановая кислота (полусинтетический пенициллин) 1,2 г препарата (1000 мг + 200 мг) 3 раза/сутки в/в	1 (1,8%)	1 (3,3%)	0,012 ($p=0,67$; $p>0,05$)
Кларитромицин (макролид) – Clarithromycin 500 мг 2 раза/сут в/в	1 (1,8%)	2 (6,6%)	1,298 ($p=0,255$; $p>0,05$)
Цефоперазон/сульбактам (цефалоспорины III поколения + ингибитор бета-лактамаз) 2 г 2 р/сут в/в	2 (3,7%)	0 (0%)	1,138 ($p=0,287$; $p>0,05$)
Бакперазон (Васперазон – цефалоспорины III поколения + ингибитор бета-лактамаз) 1–2 г 2 р/сут в/в	1 (1,8%)	0 (0%)	0,562 ($p=0,454$; $p>0,05$)
Цефтриаксон (цефалоспорины III поколения) 2 г 2 р/сут в/в	4 (7,4%)	7 (23,3%)	4,298 ($p=0,039$; $p<0,05$) значимо, но неэффективно

Окончание таблицы 7

Цефепим (Cefepime) (β-лактамы антибиотик) 2 г 3 р/сут в/в	8 (14,8%)	12 (40%)	6,743 (p=0,385; p>0,05) значимо, но неэффективно
Цефотаксим – Cefotaxime (цефалоспорины III поколения) 2 г 3 р/сут в/в	4 (7,4%)	7 (12,9%)	4,298 (p=0,039; p<0,01) значимо, но неэффективно
Цефтазидим – Ceftazidime (цефалоспорины III поколения) 1 г 2 раза/сут в/в	1 (1,8%)	0 (0%)	0,562 (p=0,454; p>0,05)
Инванз (эртапенем – карбапенем) 500 мг – 1 г 1–2 раза/сут в/в	0 (0%)	3 (10%)	5,6 (p=0,018; p<0,05) значимо, но неэффективно
Гентамицин сульфат (Gentamicin – аминогликозид) 80 мг 3 р/сут в/в	1 (1,8%)	0 (0%)	0,56 (p=0,454; p>0,05)
Амикацин сульфат (аминогликозид) 250 мг 3 р/сут в/в	3 (5,5%)	0 (0%)	1,72 (p=0,189; p>0,05)
Флуконазол (противогрибковое средство) 200 мг 1 р/сут в/в	33 (61,1%)	24 (80%)	3,15 (p=0,076; p>0,05)
Ципрофлоксацин (фторхинолон) 200 мг 2 раза/сут в/в	2 (3,7%)	0 (0%)	1,13 (p=0,287; p>0,05)
Левифлоксацин (фторхинолон) 500 мг 2 раза в/в	1 (1,84%)	6 (20%)	9,315 (p=0,004; p<0,01) значимо, но неэффективно
Метрогил – Metrogyl (противомикробное средство) 500 мг 3 раза/сут в/в	2 (3,7%)	0 (0%)	1,13 (p=0,287; p>0,05)

Примечания: жирным шрифтом отмечены статистические различия; значимо и эффективно – статистические различия достоверны и свойственны группе выживших; значимо, но неэффективно – статистические различия достоверны и свойственны группе умерших.

Таблица 8
Данные энтерального применения антибактериальных препаратов у пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19)

Table 8
Data on the enteral use of antibacterial drugs in patients who survived (group 1) and died (group 2) during intensive therapy of coronavirus infection (COVID-19)

Вид антибактериального препарата (дозировка, кратность)	Абсолютное число случаев применения антибактериального препарата и % случаев в группах пациентов		Хи-квадрат и достоверность различия между 1-й и 2-й группами
	1-я группа (выжившие, n=54)	2-я группа (умершие, n=30)	
Ванкомицин (гликопептид) 125–250 мг 3–4 раза/сут	4 (7,4%)	1 (3,3%)	0,572 (p=0,45; p>0,05)
Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin) 250 мг 2 раза/сутки	1 (1,8%)	0 (0%)	0,562 (p=0,454; p<0,05)
Амоксиклав (Амоксиклав) – бета-лактамы антибиотик + ингибитор бета-лактамаз 625 мг 3 раза/сутки	1 (1,8%)	0 (0%)	0,562 (p=0,454; p>0,05)
Левифлоксацин (фторхинолон) 500 мг 2 раза/сут	1 (1,8%)	0 (0%)	0,562 (p=0,454; p>0,05)



Таблица 9

Общие данные о применении антибактериальных препаратов у пациентов, выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при интенсивной терапии коронавирусной инфекции (COVID-19)

Table 9

General data on the use of antibacterial drugs in patients who survived (group 1) and died (group 2) during intensive therapy of coronavirus infection (COVID-19)

Показатель	Абсолютное число и % случаев в группах пациентов		Критерий Фишера (F) или Хи-квадрат (χ^2), достоверность различия между 1-й и 2-й группами
	1-я группа (выжившие, n=54)	2-я группа (умершие, n=30)	
Частота парентерально примененных антибактериальных препаратов	26 (48,1%)	30 (100%)	23,3 ($p<0,001$) значимо, но не-эффективно
Частота энтеральных антибактериальных препаратов	6 (11,1%)	1 (3,3%)	1,52 $P=0,217$ ($p>0,05$)
Курсы в/в антибактериальной терапии (более 3 суток)	4 (7,4%)	5 (16,6%)	2,06 $P=0,152$ ($p>0,05$)
Курсы энтеральной антибактериальной терапии (более 3 суток) на одного пациента	2 (3,7%)	0 (0%)	1,13 $P=0,287$ ($p>0,05$)
Койко-дни	8,36 $\pm$ 0,87	10,1 $\pm$ 1,13	$p>0,05$

Примечания: жирным шрифтом отмечены статистические различия; значимо, но неэффективно – статистические различия достоверны и свойственны группе умерших.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) привела к беспрецедентным глобальным социальным и экономическим последствиям и большому количеству смертей. Было выявлено множество факторов риска прогрессирования COVID-19, включая пожилой возраст, мужской пол, сопутствующие заболевания, такие как гипертония, диабет, ожирение, хронические заболевания легких, болезни сердца, печени и почек, опухоли, клинически выраженные иммунодефициты [3]. Полученные на когорте пациентов отделения интенсивной терапии инфекционного стационара Республики Беларусь данные указывают на статистически достоверное и наибольшее влияние на исходы COVID-19 возраста, тяжелой степени сердечной недостаточности и ИБС, ХБП, что в первую очередь следует учитывать при проведении интенсивной терапии. Кроме того, ожирение (ИМТ >30 кг/м²) – предиктор большей заболеваемости и смертности от COVID-19 в сравнении с популяционными данными в Республике Беларусь и более сильный фактор неблагоприятного исхода в сравнении с полом пациентов. Лабораторные параметры для мониторинга прогрессирования заболевания включают лактатдегидрогеназу, прокальцитонин, С-реактивный белок, провоспалительные цитокины, ферритин, количество лейкоцитов, уровень креатинина, мочевины, сывороточного альбумина, общего белка. Рост D-димеров, АЧТВ и МНО у пациентов в процессе интенсивной терапии ассоциирован с неблагоприятным прогнозом. Сходные результаты по выявлению высокочувствительных лабораторных маркеров получены также в ряде научных работ, что позволяет

более точно отслеживать динамику заболевания и успех проводимого лечения [4–6]. Из этиотропной и патогенетической терапии наиболее благоприятные результаты получены по применению моноклональных антител IgG1 к рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) человека – тоцилизумаба 400 мг/сутки. Использование ремдесивира Jubi-R 200 мг/сутки (ингибитор синтеза вирусной РНК) в проведенном исследовании не ассоциировалось с благоприятными исходами заболевания. Сходные результаты обнаружены экспертами ВОЗ по результатам проспективного рандомизированного исследования SOLIDARITY, в котором ремдесивир, гидроксихлорохин, лопинавир/ритонавир, интерферон бета-1а не снижают госпитальную летальность у пациентов с COVID-19 [7]. Достоверно более частое использование стероидов, симпатомиметиков, инвазивной ИВЛ не привело к благоприятному исходу заболевания. Применение 20 видов парентеральных и 4 видов энтеральных антибиотиков не ассоциируется с выживаемостью при интенсивной терапии исхода COVID-19. Полученные данные важны для проведения более эффективной интенсивной терапии и алгоритмов лечения [8].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Seeland U., Coluzzi F., Simmaco M. Evidence for treatment with estradiol for women with SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2020;25;18(1):369. doi: 10.1186/s12916-020-01851-z.
2. Yoshida Y., Gillet S.A., Brown M.J. Clinical characteristics and outcomes in women and men hospitalized for coronavirus disease 2019 in New Orleans. *Biol Sex Differ.* 2021;5;12(1):20. doi: 10.1186/s13293-021-00359-2.
3. Gao Y.D., Ding M., Dong X. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* 2021;76(2):428–455. doi: 10.1111/all.14657.
4. Zeng Z., Yu H., Chen H. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care.* 2020;27;24(1):525. doi: 10.1186/s13054-020-03255-0.
5. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730–1741. doi: 10.1111/all.14238.
6. Alam J.M., Asghar S.S., Ali H. Profiling of inflammatory biomarkers in mild to critically ill severe acute respiratory syndrome coronavirus-19 (SARS Covid-19) patients from Karachi, Pakistan. *Pak J Pharm Sci.* 2021;34(1 (Special)):429–433.
7. WHO Solidarity Trial Consortium. Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;11;384(6):497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184.
8. Mouffak S., Shubbar Q., Saleh E., El-Awady R. Recent advances in management of COVID-19: A review. *Biomed Pharmacother.* 2021;143:112107. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112107.