

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

На правах рукописи

Стрелкова Дарья Александровна

**КО-ИНФЕКЦИИ И СУПЕРИНФЕКЦИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ
ПАЦИЕНТОВ С COVID-19**

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор РАН

Рачина Светлана Александровна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 10 |
| 1.1. Пандемия COVID-19..... | 10 |
| 1.1.1. SARS-CoV-2 – общая характеристика..... | 10 |
| 1.1.2. Особенности поражения органов и тканей, вызванного SARS-CoV-2..... | 11 |
| 1.1.3. Факторы риска тяжелого течения COVID-19..... | 15 |
| 1.2. Ко-инфекции нижних дыхательных путей у пациентов с COVID-19..... | 18 |
| 1.3. Суперинфекции у пациентов с COVID-19..... | 22 |
| 1.3.1. Общая распространенность, возбудители и клинические варианты суперинфекций у пациентов с COVID-19..... | 22 |
| 1.3.2. Нозокомиальные инфекции кровотока у пациентов с COVID-19..... | 24 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 32 |
| 2.1. Анализ вирусной и бактериальной ко-инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19..... | 32 |
| 2.1.1. Процесс набора пациентов в исследование..... | 32 |
| 2.1.2. Лабораторные методы исследования..... | 33 |
| 2.1.2.1. Клинический анализ крови..... | 33 |
| 2.1.2.2. Биохимический анализ крови..... | 33 |
| 2.1.2.3. Коагулограмма..... | 33 |
| 2.1.2.4. Определение прокальцитонина..... | 34 |
| 2.1.3. Компьютерная томография органов грудной клетки..... | 34 |
| 2.1.4. Этиологическая диагностика..... | 34 |
| 2.1.5. Критерии ко-инфекции..... | 36 |
| 2.2. Изучение развития нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ..... | 37 |
| 2.2.1. Процесс набора пациентов в исследование..... | 37 |
| 2.2.2. Регистрируемые параметры..... | 38 |
| 2.2.3. Лабораторные методы исследования..... | 39 |
| 2.2.3.1. Клинический анализ крови..... | 39 |
| 2.2.3.2. Биохимический анализ крови..... | 40 |
| 2.2.3.3. Коагулограмма..... | 40 |

| | |
|---|----|
| 2.2.3.4. Определение прокальцитонина..... | 40 |
| 2.2.4. Компьютерная томография органов грудной клетки..... | 40 |
| 2.2.5. Этиологическая диагностика..... | 41 |
| 2.2.6. Индекс коморбидности Чарлсона..... | 41 |
| 2.3. Статистический анализ результатов исследования..... | 41 |
| 2.4. Этическая экспертиза..... | 43 |
| 2.5. Личный вклад автора..... | 43 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 45 |
| 3.1. Анализ вирусной и бактериальной ко-инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19..... | 45 |
| 3.2. Изучение развития нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ..... | 49 |
| 3.2.1. Общая характеристика популяции исследования..... | 49 |
| 3.2.2. Пациенты, госпитализированные непосредственно в ОРИТ..... | 55 |
| 3.2.3. Пациенты, переведенные в ОРИТ..... | 63 |
| ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 84 |
| ВЫВОДЫ..... | 91 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 93 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ..... | 94 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 96 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) вызвала международный кризис в области здравоохранения, унеся почти 7 миллионов человеческих жизней [47]. Вирус SARS-CoV-2 воздействует на разные органы и системы, но ключевое значение в течении болезни и прогнозе связано с воздействием на бронхолегочную систему и развитием поражения легких.

Согласно имеющимся данным, бактериальная ко-инфекция у пациентов с COVID-19 встречается реже, чем во время предыдущих вирусных пандемий [98; 100; 138]. В то же время анализ текущей практики свидетельствует о высокой частоте назначения антибактериальных препаратов пациентам с поражением легких, вызванным SARS-CoV-2 [89].

Значимой проблемой терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 является развитие нозокомиальных бактериальных и грибковых инфекций, особенно в случаях тяжелого и крайне тяжелого течения и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), вплоть до таких тяжелых вариантов, как бактериемия/фунгемиа и сепсис.

В литературе описано, что SARS-CoV-2, как и SARS-CoV, может усиливать колонизацию и стимулировать адгезию бактерий к клеткам макроорганизма. Нарушение функции дыхательных путей, сопровождаемое деструкцией клеток и тканей, вызванные инфекцией SARS-CoV-2 в сочетании с бактериальной инфекцией, могут способствовать системной диссеминации вируса и/или бактериальных патогенов, резко увеличивая риск бактериемии и сепсиса. На молекулярном уровне это осуществляется за счет угнетения вирусными протеинами синтеза интерферонов I типа [30; 112].

Отдельно следует отметить воздействие терапии COVID-19 на риск развития нозокомиальных инфекций. Исследования о влиянии глюкокортикостероидов на частоту суперинфекций немногочисленны и противоречивы. В одних работах отмечается возрастание их частоты [145; 152], а в других отсутствие подобного эффекта [144]. В обзоре, изучавшем воздействие антиинтерлейкиновых препаратов на частоту развития суперинфекций при COVID-19 получены противоречивые результаты, так, например, для тоцилизумаба в 9 исследованиях разницы в частоте суперинфекций выявлено не было, а

в 14 сообщалось о возрастании риска суперинфекций от 9 до 63% [92]. В российском мета-анализе 19 исследований увеличения риска развития инфекционных осложнений на фоне приема антиинтерлейкиновых препаратов получено не было [2]. Следует отметить, что в большинстве стран при лечении COVID-19 используются меньшие дозы глюкокортикостероидов, а блокаторы интерлейкинов рекомендуются к применению у пациентов с более тяжелыми вариантами течения COVID-19, чем в России [1; 32; 48].

Нозокомиальная инфекция кровотока – один из наиболее тяжелых вариантов суперинфекций. Инфекции кровотока при COVID-19 ассоциированы с увеличением частоты интубаций, более длительным пребыванием в ОРИТ и более высокой летальностью [31; 33; 130; 132; 182]. Факторы риска развития инфекций кровотока при COVID-19 отличаются по данным разных исследований и требуют дальнейшего изучения.

Степень разработанности темы исследования

Опубликованные исследования ко-инфекции при COVID-19 неоднородны. В отдельных исследованиях для установления ко-инфекции используется идентификация микроорганизмов при полимеразной цепной реакции (ПЦР) респираторного образца[183], или в его культуральном исследовании[60], в некоторых работах дополнительно оценивают клинично-лабораторные параметры и значимость микроорганизма[77]. Объем обследования с целью выявления ко-инфекции в проведенных исследованиях также различается, значительная часть работ носит ретроспективный характер. Указанные различия в дизайне исследований приводит к невозможности сопоставления полученных результатов.

В Российской Федерации не было проведено проспективных исследований распространенности ко-инфекции у госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19. Мазанкова и соавт. изучали распространенность ко-инфекции респираторными вирусами у госпитализированных детей с COVID-19, из 287 испытуемых ко-инфекция наблюдалась у 4,2%[5].

Исследования факторов риска развития инфекций кровотока немногочисленны, отечественные исследования на эту тему отсутствуют. Выполненные зарубежные исследования нельзя полностью экстраполировать на российскую популяцию пациентов, в связи с локальными особенностями оказания медицинской помощи. Также в российских

и зарубежных источниках не описаны разработанные прогностические модели риска развития инфекций кровотока при COVID-19.

Цель исследования:

Определить распространенность и клиническую значимость респираторных ко-инфекций и суперинфекций кровотока у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Задачи исследования:

1. Исследовать частоту бактериальных и вирусных ко-инфекций среди пациентов с COVID-19 и поражением легких в стационаре.
2. Изучить распространенность, сроки развития инфекций кровотока среди больных COVID-19 в ОРИТ и их влияние на прогноз.
3. Проанализировать структуру возбудителей инфекций кровотока и профиль их чувствительности к антибактериальным препаратам у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ.
4. Изучить факторы риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ.
5. Разработать модель для ранней оценки риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ.

Научная новизна

Впервые в России в проспективном исследовании с использованием молекулярных методов исследования (ПЦР в реальном времени), культуральной диагностики, экспресс-тестов на антигенурию *Streptococcus (S.) pneumoniae* и *Legionella (L.) pneumophila* выполнена оценка распространенности ко-инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Впервые изучены частота и структура возбудителей инфекций кровотока в популяции больных COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ и получавших иммуносупрессивную терапию.

Впервые на основании анализа факторов риска разработана прогностическая модель развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные о низкой распространенности ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 подтверждают отсутствие необходимости в рутинном назначении антибактериальных препаратов в ранние сроки госпитализации.

Так как некоторые из факторов риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 в ОРИТ могут поддаваться модификации, устранение или смягчение подобных факторов может способствовать более благоприятному исходу в данной группе пациентов.

Разработанная модель развития инфекций кровотока позволит надежнее прогнозировать риск данного осложнения у пациентов с COVID-19 в ОРИТ.

Методология и методы исследования

Исследование состояло из двух частей. В первой, проспективной части, в рамках клинико-микробиологического наблюдательного исследования, была изучена распространенность ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19. Во второй, ретроспективной части, в рамках исследования случай-контроль, определены значимые факторы риска инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ, и разработана прогностическая модель выявления данного осложнения.

Личный вклад

Автор лично провел анализ литературных источников по обозначенной проблеме, постановка цели и задач, разработка дизайна исследования произведены с участием автора диссертационной работы. Основной объем работы по включению пациентов в проспективный этап исследования, разработка базы данных для ретроспективного этапа исследования и координация ее заполнения производились автором. Автором также лично произведены статистическая обработка данных для проспективного этапа, анализ данных и написание публикаций по теме исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. У госпитализированных пациентов с COVID-19 частота вирусной и бактериальной ко-инфекции является низкой.
2. Инфекции кровотока выступают в качестве распространенного осложнения у пациентов с COVID-19 в ОРИТ, среди возбудителей преобладают грамотрицательные бактерии (58%) и *Staphylococcus (S.) aureus* (15%), развитие инфекций кровотока связано с ростом летальности.
3. К значимым факторам риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ, относятся применение дексаметазона и ингибиторов интерлейкина-6 в предшествующую госпитализацию, большая кумулятивная доза дексаметазона до поступления в ОРИТ, снижение скорости клубочковой фильтрации

(СКФ), повышение глюкозы и аланинаминотрансферазы (АЛТ), наличие сахарного диабета, проведение низкопоточной оксигенотерапии (НПО) по сравнению с высокопоточной оксигенотерапией (ВПО) и неинвазивной вентиляцией легких (НИВЛ) в первые 48 часов госпитализации в ОРИТ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Полученные соискателем научные результаты соответствуют области исследования специальности 3.1.18. Внутренние болезни, следующим пунктам паспорта специальности:

1. Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: дыхания, сердечно-сосудистой системы, пищеварения, почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний.

2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований.

3. Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов.

Степень достоверности и апробация результатов

Апробация результатов научной работы проходила на заседании кафедры госпитальной терапии №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 8 сентября 2023 года. Ранее основные результаты работы были представлены на 32 Европейском конгрессе по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям 23-26 апреля 2022 (Лиссабон, Португалия), конгрессе с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность 2022» 27-28 апреля 2022 года (Москва, Россия) и на XXIV международном конгрессе Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии 25-27 мая 2022 года (Москва, Россия).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 2 статьи в журналах из перечня РУДН/ВАК, и 2 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus/Web of Science, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций с международным участием.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование представлено на 114 страницах текста. Включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, который содержит 184 источника (19 российских и 165 зарубежных). Работа проиллюстрирована 32 таблицами и 21 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Пандемия COVID-19

1.1.1. SARS-CoV-2 – общая характеристика

Новая коронавирусная инфекция — это инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. Эпидемия COVID-19, объявленная 11 марта 2020 года ВОЗ глобальной пандемией [51], за 3 года унесла жизни около 7 млн человек по всему миру [168]. Первые случаи заражения были зафиксированы в китайском Ухане, провинция Хубей, в конце 2019 года [181]. По сравнению с предыдущими вспышками заболеваний, вызванных коронавирусами, возбудитель COVID-19 SARS-CoV-2 оказался значительно более контагиозным и стал причиной мирового кризиса систем здравоохранения [184].

SARS-CoV-2 является представителем семейства коронавирусов, относится к роду *Betacoronavirus* [66]. Ранее было известно о двух других вирусах данного семейства, приведших к эпидемическим вспышкам тяжелых респираторных инфекций в человеческой популяции. SARS-CoV, возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома, в 2002-2003 годах стал причиной смерти 774 человек, преимущественно в Юго-Восточной Азии [153]. MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома, был впервые выявлен в 2012 году в Саудовской Аравии [174], с тех пор периодически продолжают выявляться новые случаи на Ближнем Востоке, за пределом которого наиболее известна вспышка в Южной Корее в 2015 году [43], при этом летальность составляет около 35% [25]. Оба вируса, SARS-CoV и MERS-CoV являются антропозоонозными. Наиболее вероятен переход SARS-CoV от циветт и летучих мышей к человеку [166] и MERS-CoV от верблюдов к человеку [69].

SARS-CoV-2 – это оболочечный одноцепочный рибонуклеиновую кислоту (РНК) содержащий вирус [181]. Последовательность генов SARS-CoV-2 на 79% совпадает с SARS-CoV и на 50% с MERS-CoV [107]. В устройстве SARS-CoV-2 структурными являются четыре белка: спайковый (S), мембранный (M), малый мембранный (E) и нуклеокапсид (N). Также присутствует 16 неструктурных белков и 9 вспомогательных белков [67]. S-белок формирует рецептор вируса для проникновения в клетки человека, с

появлением мутаций в гене, кодирующем его, связано возникновение новых вариантов SARS-CoV-2 [16; 76].

Данные мутации SARS-CoV оказали значительное влияние на течение пандемии. Первоначальным вариантом вируса считается секвенированный в Ухане в январе 2020 года, далее были выявлены варианты альфа (Великобритания), бета (Южная Африка) и гамма (Бразилия), каждый из которых отличался все большей трансмиссивностью и летальностью [106]. Важным этапом в развитии пандемии было появление варианта дельта весной 2021 года в Индии. Данный вариант достиг максимальной трансмиссивности и летальности [55]. Переломным моментом в течении пандемии стало распространение экстремально высоко контагиозного, практически вытеснившего другие варианты, но менее летального варианта омикрон с конца 2021 года [59]. После подъема, связанного с распространением данного варианта, заболеваемость COVID-19 уменьшилась и сохраняется на низком уровне на начало 2023 года [47; 178].

1.1.2. Особенности поражения органов и тканей, вызванного SARS-CoV-2

Типичными входными воротами инфекции при заражении SARS-CoV-2 являются реснитчатые клетки в носоглотке и трахее, а также поддерживающие клетки в обонятельной области слизистой оболочки носа [23; 88]. В случае, если не произойдет элиминации вируса средствами врожденного и приобретенного иммунитета, инфекция может распространить свое течение до нижних дыхательных путей с помощью вдыхания вирусных частиц или путем последовательного движения по трахеобронхиальному дереву. Также нижние дыхательные пути могут стать и непосредственными входными воротами для вируса [70]. В конечном итоге это может привести к инфицированию альвеол, что ведет к воспалению и нарушению газообмена. В перечисленных выше случаях вирус связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) различных клеток организма [96].

Ключевым органом мишенью для SARS-CoV-2 являются легкие, а главные клетки, поражаемые SARS-CoV-2 – это альвеолоциты 2 типа [95]. Поражение легких при COVID-19 может сопровождаться развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности, тяжесть может нарастать вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома

(ОРДС). Критерии ОРДС, согласно Берлинскому определению [137], представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Диагностические критерии ОРДС

| Критерий | Описание |
|---|--|
| Время возникновения | Острое начало: появление или нарастание дыхательной недостаточности в течение одной недели по известной причине или при появлении новых причин |
| Визуализация | Двусторонние инфильтраты при визуализации органов грудной клетки, которые не объясняются выпотом, коллапсом легкого или легочными узелками |
| Этиология | Дыхательная недостаточность не полностью объясняется сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Необходима объективная оценка, чтобы исключить отек легких, если нет факторов риска |
| Степень тяжести дыхательной недостаточности | |
| Легкая | $200 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ мм рт.ст.}$ при РЕЕР или СРАР $\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}$ |
| Средняя | $100 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ мм рт.ст.}$ при РЕЕР $\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}$ |
| Тяжелая | $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ мм рт.ст.}$ при РЕЕР $\geq 5 \text{ см H}_2\text{O}$ |

Примечание: PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови, FiO_2 — фракция кислорода во вдыхаемой смеси, РЕЕР — положительное конечно-экспираторное давление, СРАР — режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением.

Патоморфологическим признаком развития ОРДС является наличие диффузного альвеолярного повреждения, что наблюдается как у пациентов с COVID-19, так и при других вариантах ОРДС [22; 39]. В развитии диффузного альвеолярного поражения выделяют три стадии: экссудативная, стадия организации и фиброзная стадия. На экссудативной стадии происходит инфильтрация макрофагами, образование гиалиновых мембран вдоль альвеолярной стенки и отек и утолщение альвеолярных стенок. На стадии организации в стенках альвеол наблюдается пролиферация фибробластов и инфильтрация плазматическими клетками, гиперплазия альвеолоцитов 2 типа и организация ранее образовавшихся гиалиновых мембран. У выживших пациентов на фиброзной стадии наблюдается спадение и сращение альвеол, приводящее к фиброзу и образованию «сотового легкого» [3; 18; 80].

Важным звеном в патогенезе COVID-19 в целом, и легочного поражения и ОРДС в частности, является ответная гипериммунная реакция организма человека, «цитокиновый шторм» [134]. Исследователи отмечают, что при COVID-19 отмечается повышение уровня следующих провоспалительных цитокинов: интерлейкин-6, интерлейкин-2, интерлейкин-7, интерлейкин-10, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор,

интерферон- γ , индуцируемый белок-10, фактор некроза опухолей- α , моноцитарный хемотаксический белок 1, воспалительный белок макрофагов-1 α и другие [116]. Единых клинико-лабораторных критериев «цитокинового шторма», как при других патологических состояниях, так и, собственно, при COVID-19 разработано не было. Более того, нет однозначного ответа, где проходит разграничение между нормальным иммунным ответом организма и «цитокиновым штормом» [58]. Исследователи предлагают различные прогностические шкалы тяжелого течения и развития «цитокинового шторма» при COVID-19. В частности, среди таких факторов плохого прогноза Щербак и соавт. выделяют мужской пол, возраст старше 40 лет, сохраняющийся положительным результат ПЦР на SARS-CoV-2, низкое абсолютное количество лимфоцитов, отрицательная динамика по шкале NEWS, а также высокие уровни лактатдегидрогеназы, Д-димера, ферритина и интерлейкина-6 [149].

Другим ключевым механизмом поражения легких, а также других органов, при COVID-19 является гиперкоагуляция [21]. Наиболее часто это состояние проявляется развитием венозных тромбозов и потенциально жизнеугрожающих тромбоэмболических событий [56]. С другой стороны, тромбоз микрососудистого русла вносит вклад в собственно поражение легочной ткани при COVID-19 [165].

Помимо патологии легких, многие органы и системы организма человека могут быть вовлечены в течение COVID-19, в значительной мере эта распространенность поражения связана с наличием АПФ2 на мембранах множества видов клеток организма. Основные варианты поражения органов и систем при COVID-19 представлены в Таблице 2 (модифицировано из Gavriatoroulou и соавт.) [62].

Таблица 2 – Поражение органов и систем при COVID-19

| Вариант поражения | Особенности поражения |
|---------------------|--|
| Дыхательная система | <ul style="list-style-type: none"> • Легочный тропизм обусловлен наличием в альвеолоцитах 2 типа АПФ2 • SARS-CoV-2 поражает альвеолы и приводит к воспалению интерстиция • В следствие активация иммунной системы и синтеза провоспалительных факторов может развиться цитокиновый шторм • Может развиваться диффузная легочная внутрисосудистая коагулопатия • Итогом является развитие дыхательной недостаточности и ОРДС |

Продолжение Таблицы 2

| | |
|-------------------------------------|--|
| Почки | <ul style="list-style-type: none"> • АПФ2 в почках обнаруживается в подоцитах, мезангиальных клетках, эпителии капсулы Боумена, щеточной кайме клеток проксимальных канальцев и собирательных трубочках. • Неконтролируемое системное воспаление приводит к поражению почек • Также наблюдается нарушение почечной гемодинамики |
| Система крови | <ul style="list-style-type: none"> • Прямое АПФ2 опосредованное поражение лимфоцитов, развитие лимфопении • Эндотелиальная дисфункция и иммунная дисрегуляция приводит к гиперкоагуляции |
| Нервная система | <ul style="list-style-type: none"> • Прямое воздействие вируса на мозг, распространение вируса гематогенным путем или ретроградно через обонятельные нейроны • Неконтролируемое системное воспаление приводит к цитокин-опосредованному поражению мозга • Возможно поражение центральной нервной системы посредством тромбоэмболических событий на фоне гиперкоагуляции • Поражение вкусовых и обонятельных путей приводит к anosмии и авгезии • Прямое поражение периферической нервной системы и скелетных мышц вирусом |
| Сердечно-сосудистая система | <ul style="list-style-type: none"> • Прямое поражение сердца вирусом может привести к развитию миокардита, декомпенсации хронической сердечной недостаточности, тахикардиям • На фоне системного воспаления возможна декомпенсация имеющихся заболеваний • Эндотелиопатия и гиперкоагуляция могут привести к развитию инфаркта миокарда • Kawasaki-подобный синдром |
| Желудочно-кишечная система и печень | <ul style="list-style-type: none"> • АПФ2 находится в энтероцитах подвздошной и ободочной кишки • Прямое вирусное поражение и апоптоз кишечного эпителия может привести к диарее, тошноте и рвоте • Печень может поражаться за счет прямого действия вируса и лекарственной токсичности |
| Эндокринная система | <ul style="list-style-type: none"> • Продукты жизнедеятельности вируса могут мимикрировать под адренокортикотропный гормон, против данных метаболитов продуцируются антитела, которые связываются в том числе с адренокортикотропным гормоном, что может повлечь за собой относительную надпочечниковую недостаточность • Прямое воздействие вируса на надпочечники • Прямое воздействие вируса на гипофиз и гипоталамус |
| Кожа | <ul style="list-style-type: none"> • Прямое вирусное поражение кожи • Поражение кожи на фоне васкулопатии • Поражение кожи на фоне системного воспаления |

1.1.3. Факторы риска тяжелого течения COVID-19

Тяжесть COVID-19 определяется, главным образом, выраженностью дыхательной недостаточности и потребностью в респираторной поддержке, как в отечественных, так и в зарубежных рекомендациях. Сравнение различных критериев тяжести представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Критерии тяжести COVID-19 по данным различных рекомендаций

| Российские рекомендации | Рекомендации США | Рекомендации ВОЗ |
|--|--|---|
| <p>Легкое течение Температура тела $<38\text{ }^{\circ}\text{C}$, кашель, слабость, боли в горле; Отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.</p> | <p>Легкое течение Наличие различных признаков и симптомов COVID-19 (например, лихорадка, кашель, боль в горле, недомогание, головная боль, мышечная боль, тошнота, рвота, диарея, потеря вкуса и обоняния), при отсутствии одышки или изменений при визуализации грудной клетки.</p> | <p>Легкое течение Пациенты с симптомами COVID-19 без признаков пневмонии и гипоксии</p> |
| <p>Среднетяжелое течение Температура тела $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$; ЧДД >22/мин Одышка при физических нагрузках; Изменения при компьютерной томографии (КТ) (рентгенографии), типичные для вирусного поражения; $\text{SpO}_2 <95\%$; СРБ сыворотки крови >10 мг/л.</p> | <p>Среднетяжелое течение Наличие при клиническом обследовании или визуализации признаков заболевания нижних дыхательных путей при $\text{SpO}_2 \geq 94\%$ на воздухе на уровне моря.</p> | <p>Среднетяжелое течение Пациенты с симптомами пневмонии (лихорадка, кашель, одышка, учащенное дыхание), но без признаков тяжелой пневмонии, $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ на воздухе</p> |

Продолжение Таблицы 3

| | | |
|--|--|--|
| <p>Тяжелое течение ЧДД > 30/мин; SpO₂ ≤ 93%; PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт.ст.; Снижение уровня сознания, ажитация; Нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/час); Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения; Лактат артериальной крови > 2 ммоль/л; qSOFA > 2 балла.</p> | <p>Тяжелое течение Наличие при клиническом обследовании или визуализации признаков заболевания нижних дыхательных путей при SpO₂ <94% на воздухе на уровне моря, PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт.ст., частота дыхания >30 вдохов/мин или объем поражения легочной ткани при визуализации > 50%.</p> | <p>Тяжелое течение Пациент с симптомами пневмонии (лихорадка, кашель, одышка) и хотя бы один признак из следующих: частота дыхания > 30 вдохов/мин или SpO₂ <90% на воздухе</p> |
| <p>Крайне тяжелое течение Стойкая фебрильная лихорадка; ОРДС; Острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких); Септический шок; Полиорганная недостаточность; Изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени или картина ОРДС.</p> | <p>Критическое течение Выраженная дыхательная недостаточность, септический шок и/или полиорганная недостаточность</p> | <p>Критическое течение Наличие ОРДС, сепсиса, септического шока или острого тромбоза</p> |

Примечание: использованы данные следующих документов: Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 от 14.12.2022, Российская федерация [1]; COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health, США [49]; Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021 – World Health Organization (WHO) [105]; ЧДД – частота дыхательных движений, SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови, FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой смеси, КТ – компьютерная томография.

Следует отметить, что российские, американские и международные критерии тяжести течения COVID-19 в целом сходны. Среднетяжелому течению во всех случаях соответствует развитие поражения легких по данным визуализирующего обследования. Для тяжелого течения представлены несколько разные точки отсечения по SpO₂, от менее 94% в американских рекомендациях до менее 90% в критериях ВОЗ. Также у ВОЗ наиболее строгие критерии критического (крайне тяжелого) течения COVID-19: ОРДС, сепсис, септический шок или острый тромбоз, тогда как российские и американские рекомендации также включают выраженную дыхательную недостаточность с потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а российские еще стойкую фебрильную лихорадку.

Среди факторов риска тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 ключевым является пожилой возраст. В мета-анализе Starke и соавт. было изучено изолированное влияние возраста на риск госпитализации (повышение риска на 3,4 % с каждым годом жизни) и внутригоспитальной летальности (повышение риска на 5,7% с каждым годом жизни) при COVID-19.[154] Другим важнейшим демографическим фактором тяжелого течения является мужской пол, и разница между полами сохраняется и после наступления менопаузы у женщин [57].

Наличие хронических заболеваний также ассоциировано с тяжелым течением COVID-19 и плохим прогнозом [75; 103; 104; 135; 177; 180]. В мета-анализе 47 исследований было продемонстрировано, что сахарный диабет связан с 2,2-кратным повышением риска тяжелого течения COVID-19 [164]. По данным Yang и соавт. пациенты с ожирением имеют в полтора раза больший шанс быть госпитализированными в ОРИТ [170]. Hessami и соавт. показали, что нарушения ритма сердца, острое повреждение миокарда, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания в целом и артериальная гипертензия также были связаны с госпитализацией пациентов с COVID-19 в ОРИТ [73]. По результатам мета анализа 58 исследований (44 305 пациентов) с повышением риска смерти при COVID-19 были связаны: артериальная гипертензия (ОШ 1,54, 95% ДИ 1,29-1,85); сахарный диабет (ОШ 1,41, 95% ДИ 1,22-1,63); сердечно-сосудистые заболевания (ОШ 1,91, 95% ДИ 1,52-2,38); заболевания дыхательной системы (ОШ 1,75, 95% ДИ 1,33-2,31); почечная недостаточность (ОШ 2,39, 95% ДИ 1,68-3,40); и злокачественные опухоли (ОШ 1,81, 95% ДИ 1,30-2,52) [160].

Лабораторные маркеры тяжелого течения COVID-19 многообразны. Исследователи отмечают повышение уровня лейкоцитов [118; 125; 176], нейтрофилов [177], АЛТ/ аспаратаминотрансферазы (АСТ) [75; 118; 125; 176; 177; 180], тропонина I и T [75; 118; 180], креатинина [75; 118; 125; 180], мочевины [118], СОЭ [118], СРБ [118; 125; 177], прокальцитонина [118; 125; 176; 180], лактатдегидрогеназы [118; 125; 148; 176; 180], Д-димера [118; 125; 180], интерлейкина-6 [72; 118], ферритина [72; 118], NT-proBNP [177] и снижение уровня тромбоцитов [125; 177], лимфоцитов [118; 125; 148; 177], гемоглобина [118], альбумина [75].

Еще одним независимым фактором тяжелого течения COVID-19 является наличие ко-инфекции другими возбудителями [177][130]. В свою очередь, развитие суперинфекций – одно из тяжелейших осложнений COVID-19, которое потенциально может привести к летальному исходу [79].

1.2. Ко-инфекции нижних дыхательных путей у пациентов с COVID-19

Распространенность ко-инфекций у пациентов с COVID-19 широко варьирует по данным различных исследований. Это связано с различными методами, используемыми для выявления микроорганизмов (к примеру, ПЦР или культуральное исследование для идентификации бактериальных возбудителей), различными популяциями пациентов (все госпитализированные пациенты или находящиеся в ОРИТ), наличием попытки разграничить инфекцию и колонизацию образцов с помощью клинических данных. Также в некоторых исследованиях смешиваются понятия ко-инфекции и суперинфекции, а также учитывают не только инфекции нижних дыхательных путей, но и другие локусы.

За время пандемии опубликовано несколько мета-анализов, посвященных частоте выявления ко-инфекций у пациентов с COVID-19. Основные данные об этих исследованиях представлены в Таблице 4. Мета-анализы Langford и соавт. и Lansbury и соавт. проведены в первые месяцы пандемии, и обладают сравнительно небольшой выборкой пациентов, и показывают распространенность ко-инфекций в 3,5% и 7%, соответственно. В исследовании Langford и соавт. отдельно рассмотрены распространенность ко-инфекции и суперинфекции, в качестве подтверждающего ко-инфекцию теста в большинстве исследований используется культуральное исследование, только в двух – ПЦР, при этом учитывались только респираторные инфекции и инфекции

кровотока [98]. Lansbury и соавт. оценили распространенность бактериальной ко-инфекции по месту госпитализации (ОРИТ/терапевтическое отделение). Авторы отмечают, что сроки выявления микроорганизмов не описаны в большинстве включенных исследований, что говорит о возможном слиянии данных о ко-инфекциях и суперинфекциях [100].

Последующие мета-анализы по распространенности бактериальных ко-инфекций, с кратно большим числом пациентов, показывают схожие данные. В мета-анализ Alshaikh и соавт. вошли только крупные исследования, учитывались бактериальные инфекции разных локусов, но респираторные инфекции превалировали, при этом общая распространенность составила 5,62% [24]. Calderon и соавт. показали более высокую распространенность бактериальных ко-инфекций, однако, после того, как были исключены исследования без указания срока выявления микроорганизмов, частота выявления ко-инфекций снизилась до 4% [38].

В противоречие этим данным вступают результаты одного мета-анализа [119]. Преимуществом исследования является представление данных о распространенности не только бактериальных, но вирусных и грибковых ко-инфекций, однако в этом мета-анализе продемонстрирована неожиданно высокая распространенность всех возбудителей. Musuiza и соавт. сообщают о 19% случаев ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19, при этом наиболее часто выявлялись вирусные ко-инфекции (10%), бактериальные ко-инфекции встречались чаще, чем в предыдущих исследованиях (8%), а частота грибковых ко-инфекций достигала 4% [119]. Если рассмотреть отдельно 10 крупнейших (с выборкой более 500 человек) исследований, включенных в мета-анализ, объединяющих данные 16917 пациентов, то частота вирусных, бактериальных и грибковых ко-инфекций варьировала 0,08-3%, 0-5% и 0-3%, соответственно [34; 60; 77; 86; 101; 123; 126; 142; 167; 179].

В мета-анализе Malekifar и соавт., в котором отдельно изучалась распространенность различных типов вирусных ко-инфекций, частота респираторных вирусных ко-инфекций составила 4,32% [110]. В свою очередь Peng и соавт. исследовали распространенность грибковых инфекций, которая оказалась достаточно высокой (12%), однако, следует отметить, что в данном анализе смешаны исследования ко-инфекции и суперинфекции [131].

Таблица 4 – Сравнение данных мета-анализов по распространенности ко-инфекции при COVID-19

| Авторы | Сроки включения | Число исследований и популяция | Распространенность ко-инфекции |
|--------------------------|-----------------------------|---|---|
| Langford и соавт.[98] | Декабрь 2019 – Апрель 2020 | 24 исследования, 3338 пациентов | 3,5% бактериальных ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19, (95% ДИ 0,4-6,7%) |
| Lansbury и соавт. [100] | Январь 2020 – Апрель 2020 | 30 исследований, 3834 пациента | 7% бактериальных ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19, (95% ДИ 2-13%) 4% бактериальных ко-инфекций у пациентов в терапевтических отделениях, (95% ДИ 1-9%) 14% бактериальных ко-инфекций у пациентов в ОРИТ, (95% ДИ 5-26%) |
| Musuuzi и соавт. [119] | Октябрь 2019 – Февраль 2021 | 118 исследований, из них в 74 описаны ко-инфекции | 19% ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19, (95% ДИ 14-25%) 10% вирусных ко-инфекций, (95% ДИ 6-14%) 8% бактериальных ко-инфекций, (95% ДИ 5-11%) 4% грибковых ко-инфекций, (95% ДИ 2-7%) |
| Calderon и соавт.[38] | Декабрь 2019 – Май 2021 | 85 исследований, более 30000 пациентов, из них в 70 описаны ко-инфекции, из них в 20 четко обозначены сроки выявления ко-инфекции | 11% бактериальных ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19, (95% ДИ 8-16%) 4% бактериальных ко-инфекций, в исследованиях, где описано время выявления патогена (первые 48 часов госпитализации), (95% ДИ 3-6%) |
| Alshaikh и соавт. [24] | Январь 2020 – Июнь 2021 | 22 исследования, 76176 пациентов | 5,62% бактериальных ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19, (95% ДИ 2,26-10,31%) |
| Malekifar и соавт. [110] | Декабрь 2019 – Декабрь 2020 | 33 исследования, 10484 пациентов | 4,32% респираторных вирусных ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19; (95% ДИ 2,78-6,15%) |
| Peng и соавт.[131] | Январь 2020 – Декабрь 2020 | 9 исследований, 2780 пациентов | 12% грибковых инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19, (95% ДИ 7-16%), в мета-анализе смешены случаи ко-инфекции и суперинфекции |

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

По результатам крупных исследований ко-инфекции при COVID-19, спектр ко-патогенов состоял преимущественно из типичных возбудителей внебольничных респираторных инфекций. Garcia-Vidal и соавт. выделяют в качестве основных бактериальных возбудителей ко-инфекции *S. pneumoniae* и *S. aureus*, а среди вирусных – вирус гриппа А [60]. Nebreda-Mayoral и соавт. также отмечают *S. pneumoniae* и *S. aureus* [121]. Husain и соавт. говорят о *Pseudomonas (P.) aeruginosa*, *S. aureus* и *S. pneumoniae* [78]. По данным мета-анализа Musuuza и соавт. среди пациентов с ко-инфекцией наиболее часто выявляемыми бактериями были *Klebsiella (K.) pneumoniae*, *S. pneumoniae* и *S. aureus*. Наиболее часто идентифицируемыми вирусами были грипп типа А, грипп типа В и респираторно-синцитиальный вирус. Что касается грибковых ко-инфекций, грибы рода *Aspergillus* были наиболее частым [119].

Изучению факторов риска наличия ко-инфекции у пациентов с COVID-19 посвящены немногочисленные исследования. В частности, в исследовании Moreno-García и соавт. сатурация на воздухе $\leq 94\%$, уровень ферритина < 338 нг/мл и прокальцитонин выше $0,2$ нг/мл были независимыми факторами риска наличия ко-инфекции у пациентов с COVID-19 при госпитализации в стационар [117]. Giannella и соавт. среди факторов риска выделяют лейкоциты $\geq 7,7/\text{мм}^3$, прокальцитонин $\geq 0,2$ нг/мл и индекс коморбидности Чарльсона ≥ 5 [64]. Orsini и соавт. изучали пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, и в этой группе пациентов факторами риска ко-инфекции были потребность в вазопрессорах и более высокий балл по шкале APACHE III [124].

В свою очередь, наличие ко-инфекции при COVID-19 является фактором риска плохого прогноза. Musuuza и соавт. в мета анализе отмечают, что риск летального исхода при наличии ко-инфекции выше (ОШ = $2,84$; 95% ДИ: $1,42-5,66$) [119]. Patton и соавт. выявили, что ко-инфекция, протекающая с бактериемией, повышает риск перевода в ОРИТ, проведения ИВЛ и смерти [130]. К схожим выводам о повышении риска летального исхода приходят Baskaran и соавт. и Bashir и соавт. [27; 28].

Таким образом, следует отметить, что проведенные исследования ко-инфекций при COVID-19 несколько неоднородные из-за различных подходов к верификации ко-инфекции и различному объему обследования пациентов, большинство проведенных работ ретроспективны. Описанные различия в дизайне исследований вызывают трудности для их сравнения. При этом в российской популяции проспективных исследований, посвященных изучению ко-инфекций при COVID-19, проведено не было.

1.3. Суперинфекции у пациентов с COVID-19

1.3.1. Общая распространенность, возбудители и клинические варианты суперинфекций у пациентов с COVID-19

Изучение общей распространенности суперинфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 является предметом нескольких мета-анализов. Наиболее ранним является исследование Langford и соавт., где общая распространенность бактериальных суперинфекций оценена в 14,3% (95% ДИ 9,6-18,9%) [98]. В более поздних работах частота суперинфекций растет, при этом авторы отмечают, что та же тенденция видна в проанализированных мета-анализах отдельных исследований, что связывают с улучшением материального обеспечения и уменьшением нехватки ресурсов для диагностики инфекций по мере течения пандемии. В частности, Musuuza и соавт. отмечают, что распространенность суперинфекций различной этиологии (бактериальной, вирусной, грибковой) составила 24% (95% ДИ 19%-30%), при этом бактериальная суперинфекция выявлялась в 20% случаев. Среди возбудителей суперинфекций преобладали типичные возбудители нозокомиальных инфекций: *Acinetobacter* spp. (22,0%), *P. aeruginosa* (10,8%), и *Escherichia (E.) coli* (6,9%) [119]. В другом мета-анализе Che Yusof и соавт. частота суперинфекций составила 26,84% (95% ДИ 23,85%-29,83%). При анализе спектра возбудителей, чаще всего встречались *Acinetobacter (A.) baumannii* – 23,25% (95% ДИ 19,27%-27,24%), *E. coli* – 10,51% (95% ДИ 8,90%-12,12%), *K. pneumoniae* – 15,24% (95% ДИ 7,84-22,64%), *P. aeruginosa* – 11,09% (95% ДИ 8,92%-13,27%) и *S. aureus* – 11,59% (95% ДИ 9,71%-13,46%) [173].

Следует отметить, что частота суперинфекций зависит от тяжести COVID-19, места госпитализации (общетерапевтическое отделение или ОРИТ) и проведения ИВЛ. В работе Torrego и соавт. у интубированных пациентов с COVID-19, в среднем на 6,6 день после начала ИВЛ, рост микроорганизмов в бронхоальвеолярном лаваже составил 28,6%. Исследователи не делают вывода о наличии инфекции или колонизации у данных пациентов, однако отмечают, что после данного обследования лечащие врачи инициировали назначение нового антибиотика в 83% случаев [162]. Среди пациентов, госпитализированных в ОРИТ, Soriano и соавт. выявили наличие суперинфекции у половины испытуемых, наиболее часто встречались респираторные суперинфекции, на

которые приходилось 38,5%, затем следовали инфекции кровотока (30,7%), инфекции мочевыводящих путей (28,0%), мягких тканей (1,7%) и брюшной полости (0,8%) [151]. Xia и соавт. зафиксировали частоту суперинфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ в 58%. Респираторные инфекции также были наиболее распространены (69,5%), следом шли инфекции кровотока (22,5%), встречались единичные случаи легочного абсцесса, перитонита, инфекций мочевыводящих путей и целлюлита [169]. Suarez-de-la-Rica и соавт. изучали пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ, при этом распространенность суперинфекций составила 43%, нозокомиальная пневмония и инфекции кровотока встречались с приблизительно равной частотой, при этом возраст пациентов более 65 лет был ассоциирован с развитием суперинфекций, а риск смерти был выше у пациентов старшего возраста и у пациентов с наличием суперинфекций [159]. Risa и соавт. отмечают, что у пациентов с COVID-19 и ОРДС, частота нозокомиальных инфекций в целом составила 61%, пневмония, связанная с проведением ИВЛ была выявлена у 55% пациентов, инфекции кровотока у 20% и инфекции мочевыводящих путей у 17% [143]. De Bruyn и соавт. сообщают о 68% частоте суперинфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ, при этом почти у двух третей пациентов (65,96%) развилась нозокомиальная пневмония, у 29,79% – бактериемия неясного генеза и у 14,89%, – катетер-ассоциированный сепсис [52]. De Santis и соавт. в крупном проспективном исследовании выявили распространенность суперинфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ в 36,3%, при этом наличие бактериемии было ассоциировано с увеличением летальности [53]. В исследовании Zhang и соавт. частота суперинфекций у пациентов с COVID-19 в ОРИТ составила 57,89%, превалировали респираторные суперинфекции, в зависимости от вида респираторной поддержки их распространенность варьировала: у пациентов на высокопоточной оксигенотерапии – 12,90%, у интубированных пациентов – 30,43% и в случае трахеотомии – 92,31% [175]. В работе Vardi и соавт. суперинфекции у пациентов с COVID-19 в ОРИТ были ассоциированы с более высоким баллом по шкале APACHE II. Их общая частота составила 40,7%, при этом чаще выявлялись первичные инфекции кровотока (31%) и катетер-ассоциированные инфекции кровотока (25%), за которыми следовали пневмония (23%), трахеобронхит (10%) и инфекция мочевыводящих путей (8%) [26]. Ramos и соавт. отмечают, что использование глюкокортикостероидов (ОШ 4,9, 95% ДИ 1,4-16,9, p 0,01), тоцилизумаба (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,1-5,9, p 0,03) и антибиотиков широкого спектра действия в течение первых 7 дней после поступления

(ОШ 2,5, 95% ДИ 1,2-5,1, $p < 0,01$) были связаны с развитием суперинфекций, частота которых составила 44,6% [136].

1.3.2. Нозокомиальные инфекции кровотока у пациентов с COVID-19

Как видно из представленных выше исследований, нозокомиальные инфекции встречаются у около 40-60% пациентов с COVID-19 в ОРИТ, при этом инфекции кровотока находятся на первом-втором месте по распространенности с респираторными суперинфекциями.

Изучению инфекций кровотока при COVID-19 посвящен мета-анализ Ippolito и соавт. Было проанализировано сорок шесть исследований, включающих в себя 42 694 пациента. Частота инфекций кровотока составила 7,3% (95% ДИ 4,7-11,1%) среди госпитализированных пациентов с COVID-19 и 29,6% (95% ДИ 21,7%-38,8%) среди пациентов в ОРИТ. Летальность среди пациентов с инфекциями кровотока составила 41% (95% ДИ 30%-52,8%) [81].

Целью значительного числа исследований является сравнение пациентов с инфекциями кровотока с COVID-19 и без данного заболевания. Описание посвященных этому вопросу исследований представлено в Таблице 5. Во многих из этих работ фиксируется увеличение частоты развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, по сравнению с госпитализированными испытуемыми без данного заболевания [29; 35; 129; 150; 158; 163]. Касательно возбудителей инфекций кровотока, отмечается рост доли энтерококков [36; 54; 129] и *Acinetobacter* spp. [36; 129; 147].

Таблица 5 – Анализ сравнительных исследований инфекций кровотока, выявляемых у пациентов с COVID-19 и без

| Авторы и сроки проведения | Дизайн исследования | Популяция исследования | Основные выводы |
|--|---|--|---|
| Вауо и соавт.[29] Март 2020 – Июнь 2020 | Одноцентровое ретроспективное наблюдательное когортное исследование | 2923 пациента с COVID-19 и 29314 пациента без, у них было проведено 5313 посевов крови | Распространенность бактериемии была значимо выше в группе COVID-19 (12,5% против 10,2%). При COVID-19 чаще наблюдалась нозокомиальная бактериемия и был выше уровень контаминации образцов. |

Продолжение Таблицы 5

| | | | |
|--|--|--|---|
| Buetti и соавт.[35] Январь 2020 – Октябрь 2020 | Исследование случай-контроль | 321 пациент с COVID-19 и 1029 пациентов без из 6 ОРИТ во Франции | Распространенность инфекций кровотока была значимо выше в группе COVID-19 (14,9% против 3,4%). COVID-19 повышал риск развития инфекции кровотока в 4,5 раза. |
| Buetti и соавт.[36] Август 2019 – Июнь 2021 | Многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование | По 235 пациентов с COVID-19 и без из 6 ОРИТ во Франции | Время между госпитализацией и развитием инфекции кровотока был одинаковым в группе с COVID-19 и без. У пациентов с COVID-19 чаще встречались первичные инфекции кровотока и из респираторного источника, возбудителями чаще выступали энтерококки и <i>Acinetobacter spp.</i> |
| Devoe и соавт.[54] Октябрь 2019 – Октябрь 2020 | Ретроспективное когортное исследование | 314 пациент с COVID-19, 82 пациента с гриппом, 14332 пациента в контрольной группе | У пациентов с COVID-19 был выше риск развития бактериемии, вызванной энтерококками, но не бактериемии в целом. |
| Pasquini и соавт.[129] Январь 2019 – Июнь 2019, Январь 2020 – Июнь 2020 | Многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование | 26012 пациентов за 2020 год, из них 1182 с COVID-19, 34712 пациентов за 2019 год. Госпитализированные пациенты 4 итальянских больниц | Распространенность инфекций кровотока была значимо выше в группе COVID-19 (8,19 эпизодов на 1000 пациентодней против 2,76). В 2020 году увеличилась частота выявления <i>Enterococcus (E.) faecium</i> , карбапенемрезистентных <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> и коагулазонегативных стафилококков. |
| Segala и соавт.[147] Январь 2018 – Май 2021 | Одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование | 14884 пациента университетской больницы в Риме, у которых был проведен хотя бы один посев крови | Нозокомиальные инфекции кровотока диагностированы у 2534 человек (17%). При сравнении пациентов с COVID-19 и без, у последних был ниже риск инфицирования <i>S. aureus</i> и <i>Acinetobacter spp.</i> , но выше – <i>E. coli</i> . |

Продолжение Таблицы 5

| | | | |
|---|--|---|--|
| Sinto и соавт.[150] Январь 2019 – Декабрь 2020 | Одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование | 60228 пациентов, включая 1311 с COVID-19, госпитализированных в индонезийскую больницу | Распространенность инфекций кровотока была значимо выше в группе COVID-19 (43,5 эпизодов на 1000 пациенто-дней против 30,2). Процент резистентных к антимикробным препаратам возбудителей был примерно одинаков в группах. |
| Sturm и соавт.[158] Январь 2019 – Апрель 2021 | Многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование | 1417036 госпитализаций, среди них 53470 госпитализаций с COVID-19 в 69 больниц в США | У пациентов с COVID-19 вероятность развития нозокомиальных инфекций кровотока была в 3,5 раза выше, чем у пациентов без COVID-19 (9,64 против 2,74 на 10 000 пациенто-дней). |
| Valik и соавт.[163] Январь 2018 – Январь 2021 | Одноцентровое ретроспективное когортное исследование | 133193 госпитализации до пандемии COVID-19, 48791 госпитализация без COVID-19 во время пандемии, 4961 госпитализация с COVID-19 в шведскую больницу | Заболееваемость нозокомиальными инфекциями кровотока возросла в группе COVID-19 по сравнению периодом до пандемии в 3,34 раза. |

Факторы риска развития нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 варьируют по данным различных исследований. Среди них выделяют мужской пол [113; 120], пожилой возраст [120], изменение психического статуса [31] и наличие неврологических симптомов [139], более низкую сатурацию на воздухе при госпитализации [31], септический шок [31], лейкоцитоз [127], первоначальную госпитализацию в ОРИТ [31; 120], более длительное время от госпитализации до поступления в ОРИТ [113], больший балл по шкале SOFA [33], больший балл по шкале SAPS II [113], больший индекс коморбидности Чарльсона [33], наличие сопутствующих заболеваний [127], проведение ИВЛ [127], заместительной почечной терапии [93] и ЭКМО [93], назначение ремдесивира в ходе госпитализации [108] и противовирусных препаратов до поступления в стационар [113]. Что касается иммуносупрессивной терапии, данные исследований о ее влиянии на риск развития нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 противоречивы. Часть авторов указывают на отсутствие данной связи [20; 33; 94], другие отмечают увеличение риска при терапии

глюкокортикостероидами [44; 63; 120], ингибиторами интерлейкина-6 [35; 63] или же при назначении комбинации этих классов препаратов [63; 90; 93]. Анализ исследований, целью которых была идентификация факторов риска развития нозокомиальных инфекций кровотока при COVID-19 представлен в Таблице 6.

Таблица 6 – Факторы риска развития инфекций кровотока при COVID-19: анализ исследований

| Авторы и сроки проведения | Дизайн исследования | Популяция исследования | Основные выводы |
|--|---|--|---|
| Abelenda-Alonso и соавт.[20] Февраль 2020 – Апрель 2020 | Многоцентровое исследование случай-контроль с подбором пар по тяжести состояния | По 100 госпитализированных пациентов с COVID-19 в группах инфекции кровотока и контрольной из трех испанских больниц | Назначение иммуносупрессивных препаратов (тоцилизумаб, глюкокортикостероиды) не повлияло на риск развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19. |
| Bhatt и соавт.[31] Март 2020 – Май 2020 | Многоцентровое исследование случай-контроль | 375 госпитализированных пациентов с тяжелым COVID-19 из трех больниц в США, из них у 128 с инфекцией кровотока, 247 - контрольная группа | У пациентов с инфекциями кровотока чаще встречались изменение психического статуса, более низкая сатурация кислорода на воздухе, септический шок и госпитализация в ОРИТ. |
| Bonazzetti и соавт.[33] Февраль 2020 – Февраль 2021 | Многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование | 537 пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ двух итальянских больниц, из них 265 с инфекцией кровотока | С развитием инфекций кровотока были ассоциированы больший балл по шкале SOFA и больший индекс коморбидности Чарлсона, но не прием иммуносупрессивных препаратов (тоцилизумаб, глюкокортикостероиды) |
| Buetti и соавт.[35] Январь 2020 – Октябрь 2020 | Многоцентровое исследование случай-контроль | По 235 пациентов с COVID-19 и без из 6 ОРИТ во Франции, у 35 пациентов в группе COVID-19 выявлена инфекция кровотока | Значительно повышенный риск инфекций кровотока был обнаружен у пациентов, получавших тоцилизумаб или анакинру, но не глюкокортикостероиды. |

Продолжение Таблицы 6

| | | | |
|---|---|--|---|
| Сона и соавт.[44] Февраль 2020 – Ноябрь 2020 | Одноцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование | 1351 госпитализированный пациент с COVID-19, из них у 51 нозокомиальными инфекцией кровотока | Проведение НИВЛ, ИВЛ и терапия глюкокортикостероидами были независимыми факторами риска развития нозокомиальными инфекции кровотока. |
| Giacobbe и соавт.[63] Февраль 2020 – Апрель 2020 | Одноцентровое ретроспективное исследование | 78 пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19, у 31 пациента инфекции кровотока | Терапия метилпреднизолоном и тоцилизумабом, а также их комбинация, были ассоциированы с развитием инфекций кровотока. |
| Накsteen и соавт.[68] Март 2020 – Апрель 2020 | Многоцентровое ретроспективное когортное исследование | 188 пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, из них у 55 инфекции кровотока | Венозные тромбоэмболические события не являются фактором риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19. |
| Khatri и соавт.[90] Март 2020 – Август 2020 | Многоцентровое ретроспективное когортное исследование | 6520 госпитализированных пациентов с COVID-19, 3,97% пациентов с инфекциями кровотока | Прием комбинации тоцилизумаба с глюкокортикостероидами и анакинры с глюкокортикостероидами был фактором риска развития инфекций кровотока. |
| Kurt и соавт.[93] Март 2020 – Май 2020 | Одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование | 470 пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, из них у 179 инфекции кровотока | Заместительная почечная терапия, экстракорпоральная мембранная оксигенация и лечение комбинацией метилпреднизолона и тоцилизумаба были независимыми факторами риска инфекций кровотока. |
| Kuwahara и соавт.[94] Март 2020 – Август 2021 | Одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование | 144 пациента с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, из них у 24 бактериемия | Терапия тоцилизумабом не повышала риск развития бактериемии у пациентов с COVID-19. |

Продолжение Таблицы 6

| | | | |
|---|---|--|---|
| Lucijanic и соавт.[108] Март 2020 – Июнь 2020 | Исследование случай-контроль | По 876 госпитализированных пациентов с COVID-19, получавших ремдесивир и нет | Терапия ремдесивиром была ассоциирована с повышением риска бактериемии у пациентов с COVID-19. |
| Massart и соавт.[113] Февраль 2020 – Май 2020 | Многоцентровое проспективное когортное исследование | 4010 пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, из них у 780 инфекции кровотока | Более высокий балл по SAPS II, мужской пол, более длительное время от госпитализации до поступления в ОРИТ и противовирусные препараты до поступления были независимо связаны с повышенным риском инфекций кровотока. |
| Nakagawara и соавт.[120] Апрель 2020 – Май 2021 | Многоцентровое ретроспективное когортное исследование | 1914 госпитализированных пациентов с COVID-19, 33 пациента с бактериемией | Возраст, мужской пол, использование глюкокортикостероидов для лечения COVID-19 и госпитализация в ОРИТ повышают риск внутрибольничной бактериемии. |
| Rebold и соавт.[139] Март 2020 – Апрель 2020 | Одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование | 595 госпитализированных пациентов с COVID-19, 25 пациентов с инфекцией кровотока. | Наличие неврологических симптомов было независимо ассоциировано с повышенным риском инфекций кровотока. |
| Palanisamy и соавт.[127] Июль 2020 – Декабрь 2021 | Одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование | 750 пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, из них у 8,5% нозокомиальные инфекции кровотока | Повышение лейкоцитов, ИВЛ и наличие сопутствующих заболеваний были ассоциированы с развитием инфекций кровотока. |

В свою очередь, развитие нозокомиальной инфекции кровотока у пациентов с COVID-19 является фактором риска плохого прогноза, а именно, увеличения срока госпитализации [33; 161] и летального исхода [20; 31; 33; 65; 113; 139; 161] – Таблица 7.

Таблица 7 – Инфекции кровотока как фактор риска плохого прогноза при COVID-19: анализ исследований

| Авторы и сроки проведения | Дизайн исследования | Популяция исследования | Основные выводы |
|--|---|--|---|
| Abelenda-Alonso и соавт.[20] Февраль 2020 – Апрель 2020 | Многоцентровое исследование случай-контроль с подбором пар по тяжести состояния | По 100 госпитализированных пациентов с COVID-19 в группах инфекции кровотока и контрольной из трех испанских больниц | Инфекции кровотока были ассоциированы с повышением риска внутригоспитальной летальности. |
| Bhatt и соавт.[31] Март 2020 – Май 2020 | Многоцентровое исследование случай-контроль | 375 госпитализированных пациентов с тяжелым COVID-19 из трех больниц в США, из них у 128 с инфекцией кровотока, 247 – контрольная группа | Инфекции кровотока были ассоциированы с повышением риска внутригоспитальной летальности. |
| Bonazzetti и соавт.[33] Февраль 2020 – Февраль 2021 | Многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование | 537 пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ двух итальянских больниц, из них 265 с инфекцией кровотока | Инфекции кровотока были ассоциированы с повышением длительности пребывания в ОРИТ и смерти. |
| Sopa и соавт.[44] Февраль 2020 – Ноябрь 2020 | Одноцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование | 1351 госпитализированный пациент с COVID-19, из них у 51 нозокомиальная инфекция кровотока | Инфекции кровотока не были ассоциированы с повышением риска смерти |
| Giannitsioti и соавт.[65] Сентябрь 2020 – Октябрь 2020 | Исследование случай-контроль | По 40 госпитализированных пациентов с COVID-19 с инфекцией кровотока и без | Инфекции кровотока были ассоциированы с повышением риска внутригоспитальной летальности. |
| Massart и соавт.[113] Февраль 2020 – Май 2020 | Многоцентровое проспективное когортное исследование | 4010 пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, из них у 780 инфекции кровотока | Инфекции кровотока были ассоциированы с повышением риска внутригоспитальной летальности. |
| Rebold и соавт.[139] Март 2020 – Апрель 2020 | Одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование | 595 госпитализированных пациентов с COVID-19, 25 пациентов с инфекцией кровотока. | Инфекции кровотока были ассоциированы с повышением риска 30-дневной летальности. |

Продолжение таблицы 7

| | | | |
|--|--|--|---|
| Torgresillas и соавт.[161] Март 2020 – Июнь 2020 | Одноцентровое ретроспективное когортное исследование | 263 пациента с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, из них у 57 инфекции кровотока | Инфекции кровотока были ассоциированы с повышением длительности пребывания в ОРИТ и смерти. |
|--|--|--|---|

Подводя итоги, исследования факторов риска развития инфекций кровотока разнородны, российских исследований на эту тему проведено не было. Проведенные зарубежные работы нельзя однозначно перенести на российскую популяцию пациентов, так как в отечественной практике наблюдалось более частое использование иммуносупрессивных препаратов в более высоких дозах. В литературе не описаны разработки прогностических моделей риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Анализ вирусной и бактериальной ко-инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19

2.1.1. Процесс набора пациентов в исследование

В исследование проспективно были включены взрослые пациенты, госпитализированные с диагнозами «COVID-19, вирус идентифицирован» (код по Международной классификации болезней (МКБ) U07.1) и «COVID-19, вирус не идентифицирован» (код по МКБ U07.2) в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие инфильтрации в легких, выявляемой при КТ органов грудной клетки и соответствующей с высокой степенью вероятности вирусной этиологии пневмонии
- подтвержденная COVID-19 по результатам определения РНК SARS-CoV-2 в респираторном образце или высокая степень ее вероятности: тесный контакт с лицом, положительным на РНК SARS-CoV-2 + клинические, лабораторные данные, характерные для COVID-19 (потеря обоняния/вкуса, отсутствие лейкоцитоза и лимфопения)
- отсутствие предшествующей антибактериальной терапии по поводу данного заболевания (возможен прием не более одной дозы антибиотика за предшествующие 7 дней)
- наличие письменного информированного согласия пациента или его законного представителя на участие в исследовании.

Критерии невключения пациентов в исследование:

- установленные ранее интерстициальные заболевания легких
- Инфицирование вирусом иммунодефицита человека или другой известный иммунодефицит
- госпитализация по любому поводу в предшествующие 30 дней.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- отсутствие подтверждения COVID-19 по результатам определения РНК SARS-CoV-2 в респираторных образцах в ходе госпитализации
- отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

После подписания информированного согласия у пациента собирались анамнестические и демографические данные, сведения о предшествующей терапии на амбулаторном этапе, данные о клинических проявлениях заболевания, результаты физического обследования, данные лабораторных и инструментальных исследований. Фиксировался исход госпитализации.

2.1.2. Лабораторные методы исследования

2.1.2.1. Клинический анализ крови

Проведение клинического анализа крови осуществлялось с помощью гематологического анализатора (Advia 2120i, Siemens, Германия). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: гемоглобин – женщины 120-140 г/л, мужчины 130-160 г/л, лейкоциты – $4-9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $180-320 \times 10^9/\text{л}$ лимфоциты – $1,26-3,20 \times 10^9/\text{л}$.

2.1.2.2. Биохимический анализ крови

Проведение биохимического анализа крови осуществлялось с помощью биохимического анализатора (BS-800M, Mindray, Китай). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: С-реактивный белок – 0-5 мг/л, креатинин – 53-106 $\mu\text{моль/л}$.

2.1.2.3. Коагулограмма

Определение Д-димера производилось с помощью анализатора-коагулометра (Destiny Max, Tcoag Ireland Limited, Ирландия). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: Д-димер – 0-250 нг/мл.

2.1.2.4. Определение прокальцитонина

Определение прокальцитонина производилось полуколичественным методом с помощью экспресс-тестов для определения в образцах сыворотки, плазмы или цельной крови человека методом ИХА (Right Sign, Biotest Biotech, Китай). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: 0-5 мкг/л.

2.1.3. Компьютерная томография органов грудной клетки

КТ органов грудной клетки проводилось с помощью аппарата Aquilion Prime SP, Canon, Япония. Оценка объема поражения легких осуществлялась согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [1]. При этом по величине объема поражения пациенты были разделены на следующие стадии: КТ-1 – до 25% легких поражено, КТ-2 – 25-50%, КТ-3 – 50-75%, КТ-4 – более 75%.

2.1.4. Этиологическая диагностика

В течение 48 часов с момента госпитализации были получены респираторные образцы, свободно отделяемая мокрота или трахеальный аспират (ТА) у интубированных пациентов. Данный материал был использован для бактериологического исследования и ПЦР-исследования. При невозможности получения респираторного секрета получали мазки со слизистой носоглотки и ротоглотки, и в дальнейшем использовали только для ПЦР-исследования. У пациентов, госпитализированных в ОРИТ, дополнительно проводилось культуральное исследование двух образцов венозной крови из разных периферических вен. У всех пациентов собирали образец мочи с целью определения антигенурии *L. pneumophila* 1 серогруппы и *S. pneumoniae*.

Культивирование и идентификация аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов в респираторных образцах производились в соответствии со стандартными методами и процедурами. Качество мокроты оценивали согласно стандартным критериям [61].

Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов выполнялся посев клинического материала на селективные и дифференциально-диагностические среды. Идентификация микроорганизмов проводилась в соответствии со стандартными методами и процедурами и с использованием автоматического анализатора BD Phoenix™ M50; определение чувствительности микроорганизмов и интерпретация результатов – согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2021-01 [9]. Определение чувствительности производилось преимущественно диско-диффузионным методом, в отдельных случаях количественным методом с определением минимальной подавляющей концентрации.

РНК/дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) респираторных вирусов (SARS-CoV-2, вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус человека, аденовирус человека, метапневмовирус человека, другие коронавирусы человека (229Е, HKU1, OC43, NL63), вирус парагриппа человека-1-4, риновирус человека, бокавирус человека), *Mycoplasma (M.) pneumoniae*, *Chlamydia (C.) pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Haemophilus (H.) influenzae*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *Streptococcus (S.) pyogenes* выявляли с помощью наборов ПЦР в реальном времени (АмплиСенс®, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Аналитическая чувствительность идентификации микроорганизмов представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Аналитическая чувствительность наборов для ПЦР

| Микроорганизм | Аналитическая чувствительность, геномных эквивалентов/мл |
|---|--|
| SARS-CoV-2 | 1×10^3 |
| Вирусы гриппа А и В | 1×10^3 |
| Респираторно-синцитиальный вирус человека | 1×10^3 |
| Аденовирус человека | 1×10^3 |
| Метапневмовирус человека | 5×10^3 |
| Другие коронавирусы человека (229Е, HKU1, OC43, NL63) | 1×10^4 |
| Вирус парагриппа человека-1-4 | 1×10^3 |
| Риновирус человека | 1×10^3 |
| Бокавирус человека | 1×10^3 |
| <i>M. pneumoniae</i> | 1×10^3 |
| <i>C. pneumoniae</i> | 1×10^3 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 1×10^3 |
| <i>H. influenzae</i> | 1×10^3 |

Продолжение Таблицы 8

| | |
|----------------------|-------------------|
| <i>K. pneumoniae</i> | 1x10 ³ |
| <i>E. coli</i> | 1x10 ³ |
| <i>P. aeruginosa</i> | 1x10 ³ |
| <i>A. baumannii</i> | 1x10 ³ |
| <i>S. aureus</i> | 4x10 ² |
| <i>S. pyogenes</i> | 4x10 ² |

Образцы крови мониторировали с помощью автоматизированной системы посева крови (ВАСТЕС FX; Becton Dickinson, США), а положительные флаконы культивировали на агаре с овечьей кровью (OXOID, Великобритания) и агаре UriSelect (Bio-Rad, Франция) и инкубировали в течение 24 – 48 часов при 35°C. Для идентификации выделенных микроорганизмов использовали автоматизированную систему Phoenix 100 (Becton Dickinson, США), определение чувствительности производилось преимущественно диско-диффузионным методом, в отдельных случаях количественным методом с определением минимальной подавляющей концентрации.

Определение растворимых в моче антигенов *L. pneumophila*, серогруппы 1 и *S. pneumoniae* проводили с помощью наборов Health&Research (Vegal Farmaceutica S.L., Испания) и BinaxNOW™ (Abbott, США).

2.1.5. Критерии ко-инфекции

Случаи выявления с помощью молекулярно-генетических и культуральных исследований потенциального возбудителя ко-инфекции в респираторных образцах считались значимыми при наличии следующих признаков:

- наличие гнойной мокроты/ТА
- лейкоцитоз (уровень лейкоцитов крови более 10x10⁹/л)
- уровень прокальцитонина более 0,5 мкг/л

Оценка значимости ко-инфекций производилась независимо двумя врачами-исследователями.

2.2. Изучение развития нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ

2.2.1. Процесс набора пациентов в исследование

В ретроспективное исследование случай-контроль были включены взрослые пациенты, с подтвержденной ПЦР инфекцией COVID-19, проходившие лечение трех ОРИТ Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы» в периоды с 14 мая 2021 г. по 30 июля 2021 г. и с 1 октября 2021 г. по 2 марта 2022 г.

Критерии включения пациентов в группу инфекций кровотока:

- подтвержденная COVID-19 по результатам определения РНК SARS-CoV-2 в респираторном образце
- госпитализация или перевод в ОРИТ
- наличие посева крови, соответствующего критериям истинной бактериемии или фунгемии.

Согласно рекомендациям Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи «Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи», первичная инфекция кровотока — это инфекция, возникшая у пациента при отсутствии других очагов инфекции той же этиологии, чаще всего первичные инфекции кровотока связаны с использованием внутрисосудистых устройств. Вторичная же инфекция кровотока — это инфекция, развившаяся у пациента при наличии очага инфекции другой локализации той же этиологии [8]. В данном исследовании были включены как первичные, так и вторичные инфекции кровотока. В частности, для выявления вторичных инфекций кровотока отслеживалась идентификация возбудителя в других образцах (респираторные образцы и моча).

Критерии истинной бактериемии или фунгемии:

- выявление возбудителя в 2 и более гемокультурах, выявление следующих возбудителей хотя бы в одной гемокультуре: *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Streptococcus* (*S.*)

agalactiae, *S. pneumoniae*, *E. coli* и другие энтеробактерии, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, группа бактерий *Bacteroides fragilis*, и грибы рода *Candida*

- решение о значимости гемокультуры принималось независимо двумя специалистами.

Критерии невключения пациентов в группу инфекций кровотока:

- постоянный прием пациентом иммуносупрессивных препаратов
- наличие внебольничной инфекции кровотока (выявление инфекции кровотока менее чем через 48 часов с момента госпитализации у пациентов без предшествующего нахождения в лечебном учреждении)

Критерии включения пациентов в контрольную группу:

- подтвержденная COVID-19 по результатам определения РНК SARS-CoV-2 в респираторном образце, госпитализация или перевод в ОРИТ
- наличие посевов крови исключительно без роста возбудителя

Критерии невключения пациентов в контрольную группу

- постоянный прием пациентом иммуносупрессивных препаратов

Таким образом, были отобраны все пациенты, находящиеся в трех ОРИТ в течение указанного периода времени, у которых проводился посев крови. Из них в группу инфекций кровотока были отобраны все пациенты, посевы крови которых соответствовали критериям истинной бактериемии или фунгемии по мнению двух экспертов, были исключены пациенты с контаминацией образцов. Из оставшихся пациентов с исключительно отрицательными результатами посевов случайным образом была сформирована контрольная группа 1:1.

2.2.2. Регистрируемые параметры

У пациентов регистрировались следующие данные:

- пол, возраст, исходы госпитализации, наличие предыдущей госпитализации
- число и характер возбудителей инфекции кровотока с определением чувствительности к антимикробным препаратам, число эпизодов инфекции кровотока
- выявление того же возбудителя в других локусах (мокрота, ТА, бронхоальвеолярный лаваж, моча, внутрисосудистый катетер)
- сроки заболевания (начало симптомов, госпитализация, перевод в ОРИТ, выписка/смерть)

- сопутствующие заболевания с определением индекса коморбидности Чарлсона [40; 133]
- инвазивные процедуры (катетеризация, интубация трахеи, трахеотомия, сеансы гемодиализа)
- иммуносупрессивная терапия (дексаметазон с указанием максимальной дозы, кумулятивной дозы, дозы до перевода в ОРИТ и до развития инфекции кровотока, пульс-терапия метилпреднизолоном, ингибиторы интерлейкина-6, ингибиторы янускиназ)
- КТ органов грудной клетки при госпитализации, переводе в ОРИТ и выявлении инфекции кровотока
- оценка тяжести дыхательной недостаточности (сатурация при поступлении, вид респираторной поддержки при переводе, при развитии инфекции кровотока и максимальный)
- лабораторные маркеры при поступлении, при переводе в ОРИТ и при выявлении инфекции кровотока (АЛТ, АСТ, альбумин, С-реактивный белок, глюкоза, креатинин, общий белок, лейкоциты, тромбоциты, гемоглобин, лимфоциты, нейтрофилы, Д-димер, международное нормализованное отношение (МНО), прокальцитонин)
- антибактериальная терапия (препараты со сроками их назначения).

2.2.3. Лабораторные методы исследования

2.2.3.1. Клинический анализ крови

Проведение клинического анализа крови осуществлялось с помощью гематологического анализатора (Advia 2120i, Siemens, Германия). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: гемоглобин – женщины 120-140 г/л, мужчины 130-160 г/л, лейкоциты – $4-9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $180-320 \times 10^9/\text{л}$ лимфоциты – $1,26-3,20 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы – $1,8-6,6 \times 10^9/\text{л}$.

2.2.3.2. Биохимический анализ крови

Проведение биохимического анализа крови осуществлялось с помощью биохимического анализатора (BS-800M, Mindray, Китай). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: С-реактивный белок – 0-5 мг/л, креатинин – 53-106 μ моль/л, АЛТ – 0-40 ЕД/л, АСТ– 0-40 ЕД/л, альбумин – 34-50 г/л, глюкоза – 3,5-6,1 ммоль/л, общий белок – 64-82 г/л.

2.2.3.3. Коагулограмма

Определение Д-димера производилось с помощью анализатора-коагулометра (Destiny Max, Tcoag Ireland Limited, Ирландия). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: Д-димер – 0-250 нг/мл, МНО – 0,8-1,3.

2.2.3.4. Определение прокальцитонина

Определение прокальцитонина производилось полуколичественным методом с помощью экспресс-тестов для определения в образцах сыворотки, плазмы или цельной крови человека методом ИХА (Right Sign, Biotest Biotech, Китай). За референсные значения принимались показатели, принятые лабораторией: 0-5 мкг/л.

2.2.4. Компьютерная томография органов грудной клетки

КТ органов грудной клетки проводилось с помощью аппарата Aquilion Prime SP, Canon, Япония. Оценка объема поражения легких осуществлялась согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [1]. При этом по величине объема поражения пациенты были разделены на следующие стадии: КТ-1 – до 25% легких поражено, КТ-2 – 25-50%, КТ-3 – 50-75%, КТ-4 – более 75%.

2.2.5. Этиологическая диагностика

Образцы крови мониторировали с помощью автоматизированной системы посева крови (ВАСТЕС FX; Becton Dickinson, США), а положительные флаконы культивировали на агаре с овечьей кровью (OXOID, Великобритания) и агаре UriSelect (Bio-Rad, Франция) и инкубировали в течение 24-48 часов при 35°C. Для идентификации выделенных микроорганизмов использовали автоматизированную систему Phoenix 100 (Becton Dickinson, США). Тестирование чувствительности к антибиотикам проводилось с использованием рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», версия 2021-01, преимущественно диско-диффузионным методом, в отдельных случаях количественным методом с определением минимальной подавляющей концентрации.

2.2.6. Индекс коморбидности Чарлсона

Расчет индекса коморбидности Чарлсона производился следующим способом: суммировались баллы за возраст пациента (до 50 лет – 0 баллов, 50-59 лет – 1 балл, 60-69 лет – 2 балла, 70-79 лет – 3 балла, от 80 лет – 4 балла) и за наличие сопутствующих заболеваний (по 1 баллу за инфаркт миокарда, застойную сердечную недостаточность, болезнь периферических артерий, цереброваскулярное заболевание, деменцию, хроническое заболевание легких, болезни соединительной ткани, язвенную болезнь, легкое поражение печени, диабет; по 2 балла за гемиплегию, умеренную или тяжелую болезнь почек, диабет с поражением органов, злокачественную опухоль без метастазов, лейкоз, лимфому; по 3 балла за умеренное или тяжелое поражение печени; по 6 баллов за метастазирующие злокачественные опухоли и СПИД).

2.3. Статистический анализ результатов исследования

Для проспективной части исследования выполнена описательная статистика. Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения

\pm стандартного отклонения ($Me \pm Sd$), а количественных признаков, не соответствующих нормальному распределению, в виде медианы и интерквартильного размаха ($Med(Q1; Q3)$). Качественные признаки представлены в виде долей (%) и абсолютных чисел.

В ретроспективной части исследования также для проверки соответствия распределения признаку нормальному закону применялся критерий Шапиро-Уилкса. Количественные переменные представлены как среднее и стандартное отклонение в случае нормального распределения признака в обеих группах исследования, как медиана и интерквартильный размах в противном случае. Для сравнения количественных показателей в двух группах исследования применялся критерий Стьюдента (в случае соответствия распределения признаков нормальному закону) и критерий Манна-Уитни (в противном случае).

Категориальные переменные предоставлены как число случаев, доля от всех пациентов в группе и 95% доверительный интервал этой доли – $n(\%[95\%ДИ])$, рассчитанный по методу Клоппера-Пирсона. Сравнения двух групп по категориальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряжённости критерием хи-квадрат Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц (имелись ячейки со значениями ≤ 5), оценку статистической значимости проводили с помощью точного критерия Фишера. Для выявления ячеек таблицы, давших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали согласованные стандартизованные остатки Хабермана с поправкой на множественные сравнения Холма-Бонферрони.

Для оценки прогностической значимости количественных признаков применялся метод анализа ROC-кривых, точку оптимального разделения групп находили по критерию Юдена (J-индекс). Приводится значение площади под ROC-кривой (AUC) и её 95% доверительный интервал, значимость отличия площади от 0,5 проводили по z-критерию.

Чтобы оценить влияние конкурирующих факторов риска были выделены три конечные точки: пациент выжил, пациент умер (учитывались случаи смерти до развития инфекции кровотока), у пациента была выявлена инфекция кровотока. Расчёт кумулятивной функции риска развития инфекции кровотока и расчёт критерия Файна и Грея применялись для оценки влияния отдельных факторов риска. Для расчёта отношения рисков и 95% доверительного интервала ($HR[95\%ДИ]$) применялась однофакторная модель конкурирующих рисков Файна и Грея. Для получения

согласованных оценок и построения прогнозирующей модели применялась многофакторная модель конкурирующих рисков Файна и Грея. Отбор переменных для включения в модель проводился методом пошагового включения.

Оценка качества построенной модели проводилась с помощью построения ROC-кривых, зависящих от времени и оценки площади под этими кривыми (AUC) [84]. Точка оптимального разделения рассчитанного риска определялась с помощью функции `surv_cutpoint` пакета `survminer` статистической среды R. Номограмма для разработанной модели рассчитывалась с помощью пакета `QHScrnomo` [37].

Отдельно была проведена оценка влияния максимальной респираторной поддержки в первые 48 часов ОРИТ на риск наступления комбинированной конечной точки (летальный исход + развитие инфекции кровотока), а также на риск развития инфекции кровотока только у выживших пациентов. Оценка отношения рисков и 95% доверительного интервала рассчитывалась с помощью однофакторной модели пропорциональных рисков Кокса. Все расчёты проводились как на исходных данных, так и на выборке, сопоставимой по всем показателям, сгенерированной с помощью метода Propensity Score Matching (PSM) [71].

Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты проводились в статистической среде R (v.3.6).

2.4. Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), выписка № 09-23 от 18.05.2023.

2.5. Личный вклад автора

Постановка цели и задач, разработка дизайна и процедур исследования в значительной мере произведены с участием автора диссертационной работы. Автором было осуществлено включение пациентов в проспективный этап исследования, в том

числе сбор анамнеза, осмотр и физическое обследование пациентов, получение биологического материала и его транспортировка, заполнение индивидуальных регистрационных карт пациентов. Разработка базы данных для ретроспективного этапа исследования и координация ее заполнения также проводилась автором. Статистическая обработка данных для проспективного этапа, анализ данных и написание публикаций по теме исследования также осуществлялось автором.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ¹

3.1. Анализ вирусной и бактериальной ко-инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19

В проспективное клиничко-микробиологическое исследование в период с 9 июня 2021 по 15 февраля 2022 г. включено 66 пациентов, госпитализированных в стационар, перепрофилированный для ведения пациентов с COVID-19, в возрасте от 24 до 93 лет (медианный возраст – 67 [59;75] лет), из них 63,6% – женщины. У 57,6% из них при поступлении было выявлено снижение сатурации кислорода на воздухе $\leq 94\%$. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались артериальная гипертензия и сахарный диабет. Основные клиничко-демографические характеристики пациентов представлены в Таблице 9.

Таблица 9 – Основные клиничко-демографические характеристики госпитализированных пациентов с COVID-19, включенных в исследование ко-инфекции

| Характеристика | Значение |
|---|-----------------------|
| Демографические характеристики | |
| Возраст, годы | 67 [59;75] |
| Женщины | 42 (63,6[50,9-75,1]%) |
| Состояние при поступлении | |
| Количество дней от начала симптомов до включения в исследование, дней | 7 [5;9] |
| Сатурация кислорода на воздухе, % | 94 [91;96] |
| Сатурация кислорода на воздухе $\leq 94\%$ | 38 (57,6[44,8-69,7]%) |
| Сопутствующие заболевания | |
| Артериальная гипертензия | 56 (84,8[73,9-92,5]%) |
| Сахарный диабет | 21 (31,8[20,9-44,4]%) |
| Хроническая болезнь почек С3b-C5 | 14 (21,2[12,1-33]%) |
| Фибрилляция предсердий | 10 (15,2[7,5-26,1]%) |
| Ишемическая болезнь сердца | 9 (13,6[6,4-24,3]%) |
| Ожирение | 8 (12,1[5,4-22,5]%) |
| Бронхиальная астма или ХОБЛ | 6 (9,1[3,4-18,7]%) |
| ОНМК | 6 (9,1[3,4-18,7]%) |
| Опухолевые заболевания | 5 (7,6[2,5-16,8]%) |
| Гипотиреоз | 5 (7,6[2,5-16,8]%) |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

¹ Настоящие результаты опубликованы в научно-медицинских журналах: [12; 13; 19; 155–157].

Наиболее часто при поступлении по данным КТ органов грудной клетки объем поражения составлял 25-50%, далее следовали пациенты с объемом поражения менее 25%, их число было близким к количеству пациентов с поражением легких более 50%. Среди лабораторных находок наиболее распространенными были лимфопения и тромбоцитопения, реже встречались анемия и лейкопения. У 64 из 66 пациентов наблюдалось повышение С-реактивного белка различной выраженности. Основные данные лабораторно-инструментального обследования пациентов при поступлении представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Основные лабораторно-инструментальные характеристики госпитализированных пациентов с COVID-19, включенных в исследование ко-инфекции

| Характеристика | Значение |
|--|-----------------------|
| Лабораторные данные при поступлении | |
| Гемоглобин, г/л | 137 [126;145] |
| Анемия | 14 (21,2[12,1-33]%) |
| Лейкоциты, $\times 10^9/L$ | 5,75 [4,6; 7,8] |
| Лейкоцитоз | 3 (4,5[0,9-12,7]%) |
| Лейкопения | 10 (15,2[7,5-26,1]%) |
| Лимфоциты, $\times 10^9/L$ | 1,2 [0,9; 1,6] |
| Лимфопения | 36 (54,5[41,8-66,9]%) |
| Тромбоциты, $\times 10^9/L$ | 184 [144; 231] |
| Тромбоцитопения | 31 (47[34,6-59,7]%) |
| С-реактивный белок, мг/л | 58 [37; 112] |
| Креатинин, $\mu\text{моль/л}$ | 94 [79;120] |
| Д-димер, нг/мл | 259 [164;485] |
| Данные КТ ОГК при поступлении | |
| КТ-1, <25% | 19 (28,8[18,3-41,3]%) |
| КТ-2, 25-50% | 30 (45,5[33,1-58,2]%) |
| КТ-3, 50-75% | 14 (21,2[12,1-33]%) |
| КТ-4, >75% | 3 (4,5[0,9-12,7]%) |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

Получали антибактериальные препараты в ходе госпитализации 19 (28,8[18,3-41,3]%) пациентов. У 77% пациентов респираторная поддержка в ходе госпитализации не превысила НПО, 15,2% потребовалось проведение ИВЛ. Всего в ходе госпитализации 24,2% пациентов потребовалось проведение лечения в ОРИТ, в 9,1% случаев госпитализация закончилась летальным исходом – Таблица 11.

Таблица 11 – Респираторная поддержка и исходы у госпитализированных пациентов с COVID-19, включенных в исследование ко-инфекции

| Характеристика | Значение |
|---|-----------------------|
| Максимальная респираторная поддержка за всю госпитализацию | |
| Респираторная поддержка отсутствовала | 19 (28,8[18,3-41,3]%) |
| НПО | 32 (48,5[36-61,1]%) |
| ВПО | 1 (1,5[0-8,2]%) |
| НИВЛ | 4 (6,1[1,7-14,8]%) |
| ИВЛ | 10 (15,2[7,5-26,1]%) |
| Исходы | |
| Поступление или перевод в ОРИТ | 16 (24,2[14,5-36,4]%) |
| Выписка | 54 (81,8[70,4-90,2]%) |
| Перевод в другую больницу | 6 (9,1[3,4-18,7]%) |
| Смерть | 6 (9,1[3,4-18,7]%) |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

Экспресс тест на антигены *L. pneumophila* 1 серогруппы и *S. pneumoniae* в моче и посеvy крови во всех случаях были отрицательными, как и ПЦР-тесты на другие респираторные вирусы, кроме SARS-CoV-2, и атипичные бактериальные возбудители. Два пациента с тяжелым течением COVID-19 были госпитализированы в ОРИТ и интубированы в 1-й день пребывания в стационаре. В обоих случаях в посеve ТА были выявлены бактерии.

В комбинированных респираторных мазках, при проведении ПЦР-исследования, выявлена высокая распространенность колонизации бактериальными возбудителями. По результатам ПЦР у 22 пациентов была смешанная бактериальная колонизация, у 28 был обнаружен только один возбудитель, а у 16 из 66 пациентов не было обнаружено ДНК или РНК другого возбудителя, кроме SARS-CoV-2. Перечисление выявленных ДНК микроорганизмов представлено в Таблице 12.

Таблица 12 – ДНК бактерий, выявленные при проведении ПЦР комбинированных респираторных мазков у госпитализированных пациентов с COVID-19, включенных в исследование ко-инфекции

| ДНК | Число пациентов |
|----------------------|-----------------|
| <i>S. pneumoniae</i> | 20 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 19 |
| <i>S. aureus</i> | 16 |
| <i>A. baumannii</i> | 15 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 14 |
| <i>H. influenzae</i> | 7 |

Таким образом, описанным критериям ко-инфекции соответствовали 5 пациентов. У трех пациентов, уже при поступлении был зарегистрирован лейкоцитоз, а еще у одного

пациента число лейкоцитов повысилось до $16,3 \times 10^9/\text{л}$ на второй день. В этих случаях положительный результат ПЦР был расценен как ко-инфекция. Всего ко-инфекция была выявлена у 5 из 66 больных (7,6 [2,5-16,8]%) их характеристика представлена в Таблице 13. Как видно из представленных данных, эти пациенты были с преимущественно более тяжелым течением COVID-19: объем поражения по данным КТ ОГК составлял 75% и более, тогда как во всей выборке пациентов превалировали КТ-1 и КТ-2.

Таблица 13 – Характеристика пациентов с бактериальной ко-инфекцией

| Пациент | Возбудители | Коморбидность | КТ ОГК | Лабораторные данные при поступлении | Исход |
|---|---|---|----------------------------|--|---------------------------|
| П1, 58 лет, мужчина ТА, посев и ПЦР | <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> | Артериальная гипертензия, ОНМК в анамнезе с гемиплегией | 2-стороннее поражение, 75% | Лейкоциты: $11 \times 10^9/\text{л}$, Нейтрофилы $9,6 \times 10^9/\text{л}$, Лимфоциты $0,9 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 247 мг/л | Перевод в другую больницу |
| П2, 91 год, женщина ТА, посев | <i>K. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> | Артериальная гипертензия, инфаркт миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий | 2-стороннее поражение, 90% | Лимфоциты $0,7 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 180 мг/л ПРКТ + | Смерть |
| П3, 46 лет, женщина КРМ, ПЦР | <i>K. pneumoniae</i> | Тяжелая анемия | 2-стороннее поражение, 75% | Лейкоциты: $12 \times 10^9/\text{л}$, Нейтрофилы $11 \times 10^9/\text{л}$, Лимфоциты $0,7 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 139 мг/л | Выписка |
| П4, 73 года, мужчина, КРМ, ПЦР | <i>S. pneumoniae</i> | Артериальная гипертензия, инфаркт миокарда в анамнезе, сахарный диабет 2 типа | 2-стороннее поражение, 75% | Лейкоциты: $11,2 \times 10^9/\text{л}$, Нейтрофилы $10 \times 10^9/\text{л}$, Лимфоциты $0,5 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 144 мг/л | Смерть |
| П5, 64 года, мужчина, КРМ, ПЦР | <i>S. pneumoniae</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> | Артериальная гипертензия, морбидное ожирение | 2-стороннее поражение, 80% | Лейкоциты: $16,3 \times 10^9/\text{л}$, | Перевод в другую больницу |

Примечание: КРМ – комбинированный респираторный мазок

3.2. Изучение развития нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ

3.2.1. Общая характеристика популяции исследования

В ретроспективное исследование случай-контроль было включено 470 пациентов, 236 пациентов с инфекциями кровотока, 234 пациента в контрольной группе. Процесс формирования групп пациентов представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Процесс формирования групп исследования

Примечание.

*Причины для исключения пациентов с инфекциями кровотока

N=24 – отрицательный ПЦР на SARS-CoV-2

N=6 – неполные данные

N=4 – внебольничная инфекция кровотока

N=1 – хронический прием иммунодепрессантов.

**Причины для исключения пациентов из контрольной группы

N=35 – отрицательный ПЦР на SARS-CoV-2

N=11 – хронический прием иммунодепрессантов.

Инфекции кровотока развивались у 23,6% пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ. Пациенты группы инфекций кровотока и контрольной группы были сопоставимы по возрасту, 73 (65; 81) и 74 (63; 82,8), $p=0,55$, индексу коморбидности Чарлсона, 4 (3; 6) и 5 (3; 6), $p=0,34$, и доле мужчин, 88 (37,3%) против 88 (37,6%), $p=1,00$. Подробная сравнительная характеристика групп пациентов представлена в Таблицах 14-17. Четверть пациентов (N=115) были госпитализированы непосредственно в ОРИТ, а у 23,6% (n=111) пациентов была предшествующая госпитализация в течение последних

двух недель. Медиана времени развития инфекций кровотока составила 6 (2; 9) суток после поступления в ОРИТ и 9 (6; 13) суток после госпитализации.

Таблица 14 – Основные характеристики 470 пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, демографические данные и сопутствующие заболевания

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=236 | Контрольная группа, N=234 | p |
|---|----------------------------------|---------------------------|--------|
| Демографические данные и анамнез | | | |
| Возраст, года | 73 (65; 81) | 74(63; 82,8) | 0,55 |
| Мужской пол | 88 (37,3[31,1-43,8]%) | 88 (37,6[31,4-44,2]%) | 1,00 |
| Госпитализация за предшествующие 2 недели | 61 (25,8[20,4-31,9]%) | 50 (21,4[16,3-27,2]%) | 0,30 |
| Госпитализация непосредственно в ОРИТ | 48 (20,3[15,4-26]%) | 67 (28,6[22,9-34,9]%) | 0,047 |
| Дексаметазон в предыдущую госпитализацию | 17 (7,2[4,3-11,3]%) | - | <0,001 |
| Ингибиторы интерлейкина-6 в предыдущую госпитализацию | 12 (5,1[2,7-8,7]%) | 1 (0,4[0-2,4]%) | 0,005 |
| Сопутствующие заболевания | | | |
| Индекс коморбидности Чарлсона | 4 (3; 6) | 5 (3; 6) | 0,34 |
| Артериальная гипертензия | 209 (88,6[83,8-92,3]%) | 204 (87,2[82,2-91,2]%) | 0,75 |
| Сахарный диабет | 84 (35,6[29,5-42,1]%) | 59 (25,2[19,8-31,3]%) | 0,014 |
| ХБП, 3А-5 | 63(26,7[21,2-32,8]%) | 74(31,6[25,7-38]%) | 0,28 |
| Деменция | 29 (12,3[8,4-17,2]%) | 51 (21,8[16,7-27,6]%) | 0,009 |
| ОНМК и ТИА | 47 (19,9[15-25,6]%) | 44 (18,8[14-24,4]%) | 0,85 |
| Застойная ХСН | 33 (14[9,8-19,1]%) | 37 (15,8[11,4-21,1]%) | 0,67 |
| Инфаркт миокарда | 28 (11,9[8-16,7]%) | 39 (16,7[12,1-22,1]%) | 0,17 |
| Критическая ишемия нижних конечностей | 4 (1,7[0,5-4,3]%) | 15 (6,4[3,6-10,4]%) | 0,018 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Медианное значение SpO₂ на воздухе при госпитализации в стационар не отличалось в двух группах.

Таблица 15 – Основные характеристики 470 пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, тяжесть дыхательной недостаточности и инвазивные процедуры

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=236 | Контрольная группа, N=234 | p |
|---|----------------------------------|---------------------------|--------|
| Тяжесть дыхательной недостаточности | | | |
| SpO ₂ на воздухе при госпитализации | 93 (90; 95) | 93 (89; 95) | 0,49 |
| Респираторная поддержка в первые 48 часов пребывания в ОРИТ | | | |
| Отсутствовала | - | 4 (1,7[0,5-4,3]%) | <0,001 |
| НПО | 114 (48,3[41,8-54,9]%) | 45 (19,2[14,4-24,9]%) | |
| ВПО и НИВЛ | 99 (41,9[35,6-48,5]%) | 134 (57,3[50,7-63,7]%) | |
| ИВЛ | 23 (9,7[6,3-14,3]%) | 51 (21,8[16,7-27,6]%) | |
| Инвазивные процедуры (в первые 6 дней пребывания в ОРИТ в контрольной группе и до развития инфекции кровотока в группе инфекций кровотока) | | | |
| Центральный венозный катетер | 170 (72[65,8-77,7]%) | 184 (78,6[72,8-83,7]%) | 0,12 |
| Интубация трахеи | 89 (37,9[31,6-44,4]%) | 105 (44,9[38,4-51,5]%) | 0,15 |
| Гемодиализ | 9 (3,8[1,8-7,1]%) | 16 (6,8[4-10,9]%) | 0,21 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

В обеих группах чаще встречался объем поражения легочной ткани КТ-3.

Отмечались тенденции к лимфопении и тромбоцитопении.

Таблица 16 – Основные характеристики 470 пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, лабораторно-инструментальное обследование

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=236 | Контрольная группа, N=234 | p |
|---|----------------------------------|---------------------------|------|
| КТ ОГК в первые 48 часов пребывания в ОРИТ | | | |
| Отсутствует поражение легких | 7 (3[1,2-6]%) | 7(3[1,2-6,1]%) | 0,13 |
| КТ-1, до 25% поражения легких | 15 (6,4[3,6-10,3]%) | 26(11,1[7,4-15,9]%) | |
| КТ-2, 25-50% поражения легких | 66 (28[22,3-34,2]%) | 46(19,7[14,8-25,3]%) | |
| КТ-3, 50-75% поражения легких | 96(40,7[34,4-47,2]%) | 95(40,6[34,2-47,2]%) | |
| КТ-4, более 75% поражения легких | 52(22[16,9-27,9]%) | 60(25,6[20,2-31,7]%) | |

Продолжение Таблицы 16

| Лабораторные данные в первые 48 часов пребывания в ОРИТ | | | |
|--|----------------------|----------------------|-------|
| АЛТ, ед/л | 44 (28,4; 69,7) | 44,5 (29,6; 68,4) | 0,97 |
| АСТ, ед/л | 50,6 (36,5; 73,5) | 49,5 (33; 71,7) | 0,27 |
| Альбумин, г/л | 29 (25; 32) | 28 (25; 32) | 0,66 |
| С-реактивный белок, мг/л | 70,8 (31; 136,6) | 65 (19,3; 127,8) | 0,18 |
| Прокальцитонин, >0,5 нг/мл | 42 (20[15-26]%) | 49 (22[17 - 28]%) | 0,58 |
| Глюкоза, ммоль/л | 8,2 (6,8; 10,9) | 7,6 (6,2; 10,1) | 0,036 |
| Креатинин, μ моль/л | 92,3 (69,6; 133,1) | 88,1 (69,2; 120,7) | 0,15 |
| СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² | 59,3 (37,2; 81,6) | 62,4 (42; 84) | 0,20 |
| Общий белок, г/л | 60 (54; 64) | 58 (52,4; 64,1) | 0,16 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | 9,1 (6,2; 12,7) | 8,7 (6,2; 12,8) | 0,96 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 191,5 (140,8; 249,8) | 191,5 (136,2; 254,2) | 0,96 |
| Гемоглобин, г/л | 131 (119; 144) | 128 (114; 140,8) | 0,12 |
| Лимфоциты, $\times 10^9$ /л | 0,9 (0,64; 1,66) | 1,1 (0,7; 2,07) | 0,031 |
| Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л | 5,2 (3,4; 9) | 5,3 (3,5; 8,1) | 0,77 |
| Д-димер, нг/мл | 815 (474,5; 1912) | 665,5 (351; 1585,5) | 0,011 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

Летальность составила 74,9% (N=352), в том числе 85,6% (N=202) в группе инфекций кровотока против 64,1% (n=150) в контрольной группе (p<0,001).

Таблица 17 – Основные характеристики 470 пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, терапия и исходы

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=236 | Контрольная группа, N=234 | p |
|--|---|----------------------------------|----------|
| Иммуносупрессивная терапия | | | |
| Применение дексаметазона | 229 (97[94-98,8]%) | 219 (93,6[89,6-96,4]%) | 0,12 |
| Максимальная суточная доза дексаметазона, мг | 20 (16; 24) | 20 (16; 24) | 0,12 |
| Кумулятивная доза дексаметазона, мг | 160 (116; 212) | 156 (108; 221) | 0,85 |
| Пульс-терапия метилпреднизолоном | 11 (4,7[2,3-8,2]%) | 10 (4,3[2,1-7,7]%) | 1,00 |
| Ингибиторы интерлейкина-6 и янус-киназ | 134 (56,8[50,2-63,2]%) | 145 (62[55,4-68,2]%) | 0,29 |
| Левелимаб | 98(41,5[35,2-48,1]%) | 107(45,7[39,2-52,3]%) | 0,41 |
| Олокизумаб | 43(18,2[13,5-23,7]%) | 40(17,1[12,5-22,5]%) | 0,84 |
| Тоцилизумаб | 15(6,4[3,6-10,3]%) | 12(5,1[2,7-8,8]%) | 0,71 |
| Исходы | | | |
| Смерть | 202 (85,6[80,5-89,8]%) | 150 (64,1[57,6-70,2]%) | <0,001 |
| Выписка | 17 (7,2[4,3-11,3]%) | 40 (17,1[12,5-22,5]%) | |
| Перевод в реабилитационный центр | 5 (2,1[0,7-4,9]%) | 25 (10,7[7-15,4]%) | |
| Перевод в другую больницу | 12 (5,1[2,7-8,7]%) | 19 (8,1[5-12,4]%) | |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

У 236 пациентов с инфекциями кровотока было получено 288 изолятов микроорганизмов. Преобладали грамотрицательные бактерии, наиболее часто встречались *A. baumannii* и *K. pneumoniae* – структура возбудителей представлена на Рисунке 2.

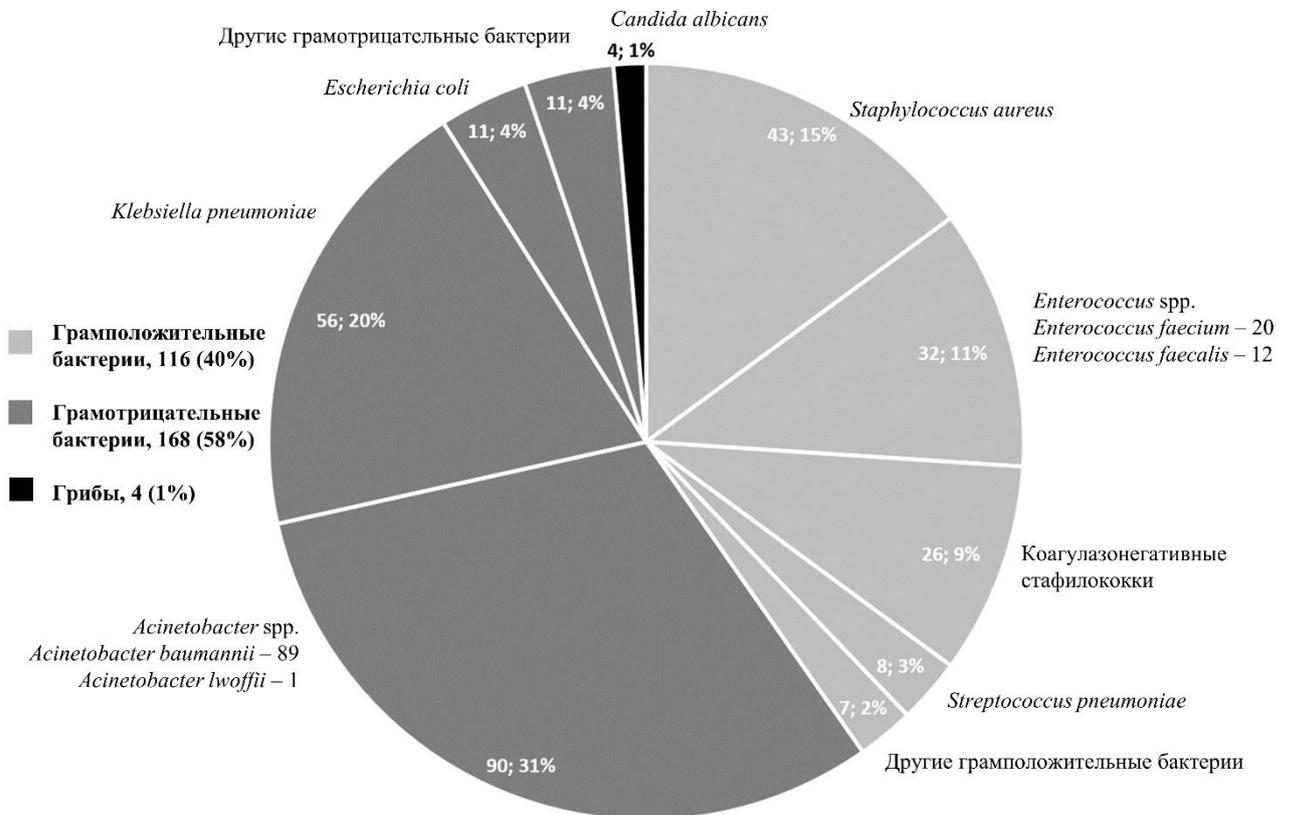
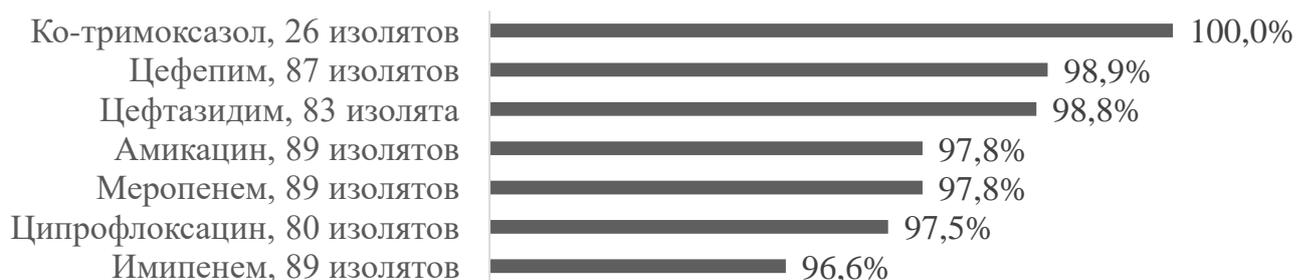


Рисунок 2 – Спектр возбудителей инфекций кровотока
Среди изолятов *A. baumannii* 98% были резистентны к карбапенемам, и 80% изолятов *K. pneumoniae* были резистентны к карбапенемам. 7% изолятов *S. aureus* были метициллинрезистентными, 37,5% изолятов энтерококков были резистентными к ванкомицину, резистентных к линезолиду выявлено не было. Среди изолятов коагулазонегативных стафилококков 57,7% были метициллинрезистентными. У пациентов с инфекциями кровотока, вызванными *A. baumannii* или резистентными к карбапенемам *K. pneumoniae*, летальность была незначимо выше ($p=0,1$) по сравнению с пациентами с инфекциями кровотока, вызванными другими возбудителями (89,3% против 81,8%). Доли резистентных к различным антибиотикам *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *S. aureus* представлены на Рисунках 3-5.

Рисунок 3 – Доли резистентных к антибиотикам изолятов *A. baumannii*, %Рисунок 4 – Доли резистентных к антибиотикам изолятов *K. pneumoniae*, %Рисунок 5 – Доли резистентных к антибиотикам изолятов *S. aureus*, %

Примечание: среди изолятов, чувствительных к ванкомицину, 53,8% имели МПК более или равно двум

Источник инфекции кровотока не был выявлен у значительной части пациентов (47,5%), но, учитывая широкое и длительное использование центральных сосудистых катетеров, весьма вероятно, что это были катетер-ассоциированные инфекции кровотока. Летальность среди этих больных составила 76,8%. Среди известных источников преобладали инфекции дыхательных путей, они встречались у 91 (73,4%) пациента, летальность у этих пациентов достигала 95,6%. Инфекции мочевыводящих путей имели место у 22 пациентов (17,7%), летальность в этой группе составила 81,8%. У 11 пациентов один и тот же возбудитель был выделен как из мочи, так и из дыхательных путей, все они умерли.

Анализ показал, что у пациентов с инфекциями кровотока чаще отмечалось применение дексаметазона (17 пациентов (7,2%) против 0, $p < 0,001$) и ингибиторов интерлейкина-6 (12 пациентов (5,1%) против 1 (0,4%), $p = 0,005$) во время предыдущей госпитализации, более высокий уровень Д-димера (815 (474,5; 1912) нг/мл против 665,5 (351; 1585,5), $p = 0,011$) и глюкозы (8,2 (6,8; 10,9) ммоль/л против 7,6 (6,2; 10,1), $p = 0,036$), более низкий уровень лимфоцитов ($0,9 (0,64; 1,66) \times 10^9/\text{л}$ против $1,1 (0,7; 2,07)$, $p = 0,031$) в первые 48 ч в ОРИТ, сахарный диабет (84 пациента (35,6%) против 59 (25,2%) $p = 0,014$) и НПО (114 пациентов (48,3%) против 45 (19,2%), $p < 0,001$) по сравнению с ВПО или НИВЛ (99 пациентов (41,9%) против 134 (57,3%), $p < 0,001$) в первые 48 часов в ОРИТ. Критическая ишемия конечностей (4 пациента (1,7%) против 15 (6,4%), $p = 0,018$) и деменция (29 пациентов (12,3%) против 51 (21,8%), $p = 0,009$) чаще встречались у пациентов без инфекций кровотока.

Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на две группы: госпитализированные непосредственно в ОРИТ и переведенные в ОРИТ. Основаниями для деления на подгруппы послужили разная частота возникновения инфекций кровотока, а также более длительное пребывание в стационаре и более частое применение иммуносупрессивных препаратов и антибиотиков до поступления в ОРИТ во второй группе, что могло повлиять на риск развития инфекций кровотока.

3.2.2. Пациенты, госпитализированные непосредственно в ОРИТ

В группу пациентов, госпитализированных непосредственно в ОРИТ, вошли 115 пациентов. У пациентов с COVID-19 и инфекциями кровотока чаще применяли

дексаметазон и ингибиторы интерлейкина-6 в предыдущую госпитализацию, уровни глюкозы, Д-димера и креатинина были выше, а уровень прокальцитонина более 2 нг/мл встречался чаще – сравнительная характеристика пациентов представлена в Таблицах 18-21. Все лабораторные показатели определялись в первые 48 часов пребывания пациента в ОРИТ.

Таблица 18 – Основные характеристики 115 пациентов с COVID-19, госпитализированных непосредственно в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, демографические данные и сопутствующие заболевания

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=48 | Контрольная группа, N=67 | p |
|---|---------------------------------|--------------------------|--------|
| Демографические данные и анамнез | | | |
| Возраст, года | 70±13,5 | 69,2±16,1 | 0,79 |
| Мужской пол | 16 (33,3[20,4-48,4]%) | 29 (43,3[31,2-56]%) | 0,38 |
| Госпитализация за предшествующие 2 недели | 21 (43,8[29,5-58,8]%) | 20 (29,9[19,3-42,3]%) | 0,18 |
| Дексаметазон в предыдущую госпитализацию | 10 (20,8[10,5-35]%) | - | <0,001 |
| Ингибиторы интерлейкина-6 в предыдущую госпитализацию | 7 (14,6[6,1-27,8]%) | - | 0,002 |
| Сопутствующие заболевания | | | |
| Индекс коморбидности Чарлсона | 4 (2; 5) | 4 (2; 6) | 0,87 |
| Артериальная гипертензия | 54 (80,6[69,1-89,2]%) | 41 (85,4[72,2-93,9]%) | 0,67 |
| Сахарный диабет | 9 (18,8[8,9-32,6]%) | 12 (17,9[9,6-29,2]%) | 0,91 |
| ХБП, 3А-5 | 12 (25[13,6-39,6]%) | 11 (16,4[8,5-27,5]%) | 0,37 |
| Деменция | 5 (10,4[3,5-22,7]%) | 13 (19,4[10,8-30,9]%) | 0,29 |
| ОНМК и ТИА | 10 (20,8[10,5-35]%) | 12 (17,9[9,6-29,2]%) | 0,88 |
| Застойная ХСН | 6 (12,5[4,7-25,2]%) | 9 (13,4[6,3-24]%) | 1,00 |
| Инфаркт миокарда | 5 (10,4[3,5-22,7]%) | 11 (16,4[8,5-27,5]%) | 0,52 |
| Критическая ишемия нижних конечностей | - | 3 (4,5[0,9-12,5]%) | 0,26 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

Таблица 19 – Основные характеристики 115 пациентов с COVID-19, госпитализированных непосредственно в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, тяжесть дыхательной недостаточности и инвазивные процедуры

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=48 | Контрольная группа, N=67 | p |
|---|---------------------------------|--------------------------|------|
| Тяжесть дыхательной недостаточности | | | |
| SpO ₂ на воздухе при госпитализации | 92,5 (85,8; 95) | 90 (85,5; 95,5) | 0,90 |
| Респираторная поддержка в первые 48 часов пребывания в ОРИТ | | | |
| Отсутствовала | - | 3 (4,5[0,9-12,5]%) | 0,07 |
| НПО | 18 (37,5[24-52,6]%) | 17 (25,4[15,5-37,5]%) | |
| ВПО и НИВЛ | 3 (6,2[1,3-17,2]%) | 14 (20,9[11,9-32,6]%) | |
| ИВЛ | 15 (31,2[18,7-46,3]%) | 15 (22,4[13,1-34,2]%) | |
| Инвазивные процедуры (в первые 6 дней пребывания в ОРИТ в контрольной группе и до развития инфекции кровотока в группе инфекций кровотока) | | | |
| Центральный венозный катетер | 32 (66,7[51,6-79,6]%) | 51 (76,1[64,1-85,7]%) | 0,37 |
| Интубация трахеи | 18 (38,3[24,5-53,6]%) | 29 (43,3[31,2-56]%) | 0,73 |
| Гемодиализ | 3 (6,2[1,3-17,2]%) | 2 (3[0,4-10,4]%) | 0,65 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

Таблица 20 – Основные характеристики 115 пациентов с COVID-19, госпитализированных непосредственно в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, лабораторно-инструментальное обследование

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=48 | Контрольная группа, N=67 | p |
|--|---------------------------------|--------------------------|-------|
| КТ ОГК в первые 48 часов пребывания в ОРИТ | | | |
| Отсутствует поражение легких | 4 (8,3[2,3-20]%) | 5 (7,5[2,5-16,6]%) | 0,14 |
| КТ-1, до 25% поражения легких | 3 (6,2[1,3-17,2]%) | 11 (16,4[8,5-27,5]%) | |
| КТ-2, 25-50% поражения легких | 18 (37,5[24-52,6]%) | 14 (20,9[11,9-32,6]%) | |
| КТ-3, 50-75% поражения легких | 12 (25[13,6-39,6]%) | 25 (37,3[25,8-50]%) | |
| КТ-4, более 75% поражения легких | 11 (22,9[12-37,3]%) | 12 (17,9[9,6-29,2]%) | |
| Лабораторные данные в первые 48 часов пребывания в ОРИТ | | | |
| АЛТ, ед/л | 56 (28,8; 81) | 44 (26,9; 77) | 0,35 |
| АСТ, ед/л | 61 (40,4; 110) | 51,5 (27,1; 89,5) | 0,08 |
| Альбумин, г/л | 28 (23,8; 29) | 26,5 (21,4; 31,4) | 0,54 |
| С-реактивный белок, мг/л | 126,9 (40,4; 204,7) | 67,8 (22,3; 148,4) | 0,08 |
| Прокальцитонин, >0,5 нг/мл | 10 (24[12-39]%) | 19 (29[19-42]%) | 0,51 |
| Глюкоза, ммоль/л | 9 (7,1; 13) | 7,3 (6,5; 8,8) | 0,009 |
| Креатинин, μ моль/л | 110,1 (82,1; 172,3) | 84 (58; 141,2) | 0,010 |
| СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² | 46,3 (26,3; 71,7) | 61,1 (35,8; 92,8) | 0,013 |

Продолжение Таблицы 20

| | | | |
|------------------------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Общий белок, г/л | 65 (57,6; 69,7) | 61 (53,1; 66) | 0,06 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 8,4 (6,2; 12,9) | 8,1 (5,1; 11,4) | 0,21 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 182,5 (142,2; 235,5) | 164 (98; 258) | 0,31 |
| Гемоглобин, г/л | 131 (119,8; 147) | 132 (99; 150) | 0,40 |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 1,07 (0,78; 2,03) | 1,14 (0,75; 1,88) | 0,95 |
| Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ | 4,9 (3,4; 8,4) | 4,7 (2,7; 7,3) | 0,34 |
| Д-димер, нг/мл | 700 (391,5; 2238,2) | 592 (209; 1321,5) | 0,016 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

Таблица 21 – Основные характеристики 115 пациентов с COVID-19, госпитализированных непосредственно в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, терапия и исходы

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=48 | Контрольная группа, N=67 | p |
|--|---------------------------------|--------------------------|------|
| Иммуносупрессивная терапия | | | |
| Применение дексаметазона | 45 (93,8[82,8-98,7]%) | 59 (88,1[77,8-94,7]%) | 0,36 |
| Максимальная суточная доза дексаметазона, мг | 16 (16; 20) | 20 (16;20) | 0,04 |
| Кумулятивная доза дексаметазона, мг | 120 (80; 160) | 128 (89; 194) | 0,34 |
| Пульс-терапия метилпреднизолоном | 2 (3[0,4-10,4]%) | 3 (6,2[1,3-17,2]%) | 0,65 |
| Ингибиторы интерлейкина-6 и янус-киназ | 13 (27,1[15,3-41,8]%) | 32 (47,7[35,4-60,3]%) | 0,03 |
| Левелимаб | 11(22,9[12-37,3]%) | 26(38,8[27,1-51,5]%) | 0,11 |
| Олокизумаб | 3(6,2[1,3-17,2]%) | 5(7,5[2,5-16,6]%) | 1,00 |
| Тоцилизумаб | 2(4,2[0,5-14,3]%) | 5(7,5[2,5-16,6]%) | 0,70 |
| Исходы | | | |
| Смерть | 37 (77,1[62,7-88]%) | 41 (61,2[48,5-72,9]%) | 0,29 |
| Выписка | 6 (12,5[4,7-25,2]%) | 13 (19,4[10,8-30,9]%) | |
| Перевод в реабилитационный центр | 2 (4,2[0,5-14,3]%) | 8 (11,9[5,3-22,2]%) | |
| Перевод в другую больницу | 3 (6,2[1,3-17,2]%) | 5 (7,5[2,5-16,6]%) | |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

Для дальнейшего анализа количественные переменные были дихотомизированы (было указано положение показателя относительно некоторого порогового значения). Пороговые значения для Д-Димера и скорости клубочковой фильтрации были определены согласно границам нормы. Для глюкозы и креатинина был определён пороговый уровень, ассоциированный с развитием инфекций кровотока. Для этого был проведён анализ специфичности и чувствительности для всех возможных точек

отсечения (ROC-анализ) и рассчитан индекс Юдена, который показывает оптимальное значение точки отсечения – Рисунок 6.

Таким образом, было выяснено, что у пациентов с COVID-19 госпитализированных непосредственно в ОРИТ, с развитием инфекций кровотока ассоциирован уровень глюкозы выше 9 ммоль/л и уровень креатинина выше 75 мкмоль/л.

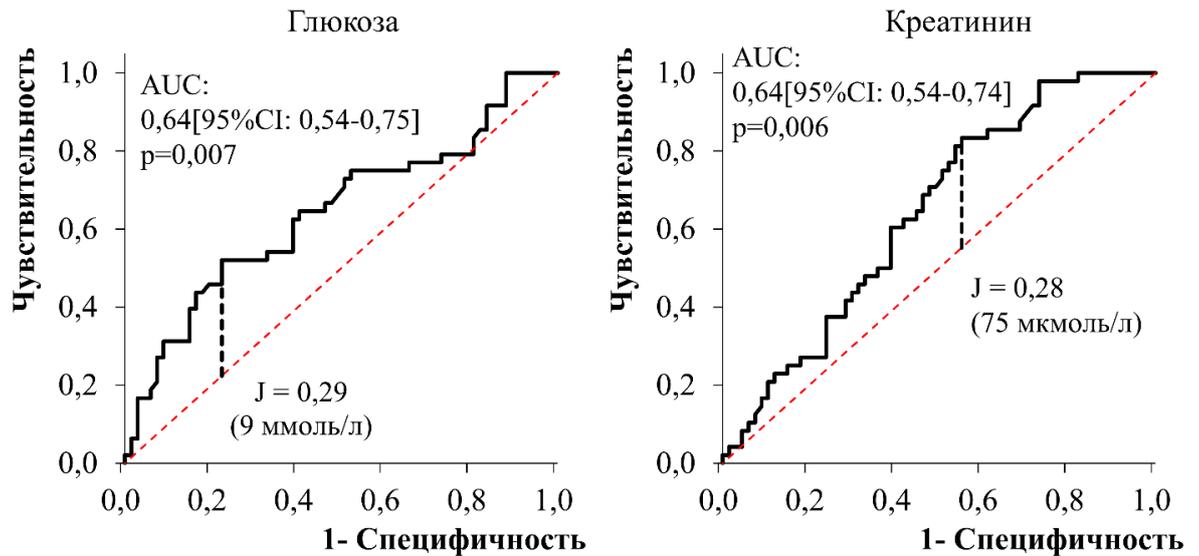


Рисунок 6 – ROC-кривые для взаимосвязи уровня глюкозы и креатинина, измеренных у пациентов с COVID-19, поступивших непосредственно в ОРИТ, с вероятностью развития инфекции кровотока

При проведении дальнейшего анализа необходимо учитывать, что существует вероятность того, что у части пациентов без инфекции кровотока она не успела развиться, так как они умерли до этого. А также, необходимо учитывать время, которое пациенты провели в отделении ОРИТ. В связи с этим для проведения дальнейшего анализа применялись методы анализа выживаемости при конкурирующих рисках, где в качестве основного события рассматривалось развитие инфекции кровотока, а в качестве конкурирующего – летальный исход.

Для оценки риска развития инфекции кровотока с учетом длительности нахождения пациента в ОРИТ и вероятности летального исхода (рассматривается как конкурирующее событие) были рассчитаны кривые кумулятивного риска – Рисунки 7-8. Оценка риска развития инфекции кровотока, соответствующая построенным кривым, в зависимости от наличия/отсутствия указанного фактора риска представлена в Таблице 22. Оценка представлена через 2 дня после госпитализации в ОРИТ, через 6 дней, 10 дней и 14 дней.

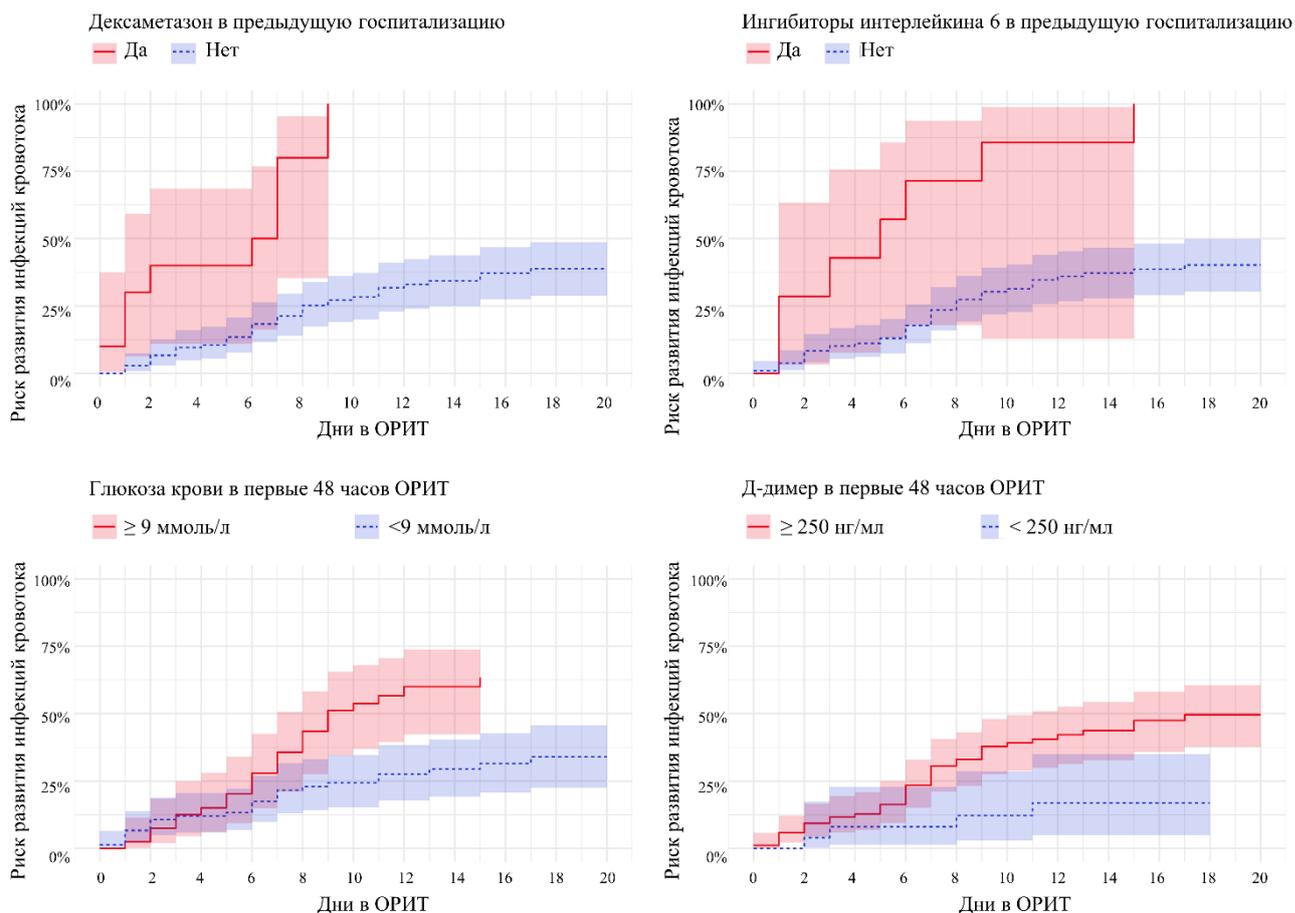


Рисунок 7 – Кривые кумулятивного риска развития инфекции кровотока с учетом длительности нахождения пациента в ОРИТ и вероятности летального исхода (рассматривается как конкурирующее событие) у пациентов с COVID-19, госпитализированных непосредственно в ОРИТ – использование дексаметазона в предыдущую госпитализацию, использование ингибиторов интерлейкина-6 в предыдущую госпитализацию, глюкоза крови и Д-димер в первые 48 часов в ОРИТ

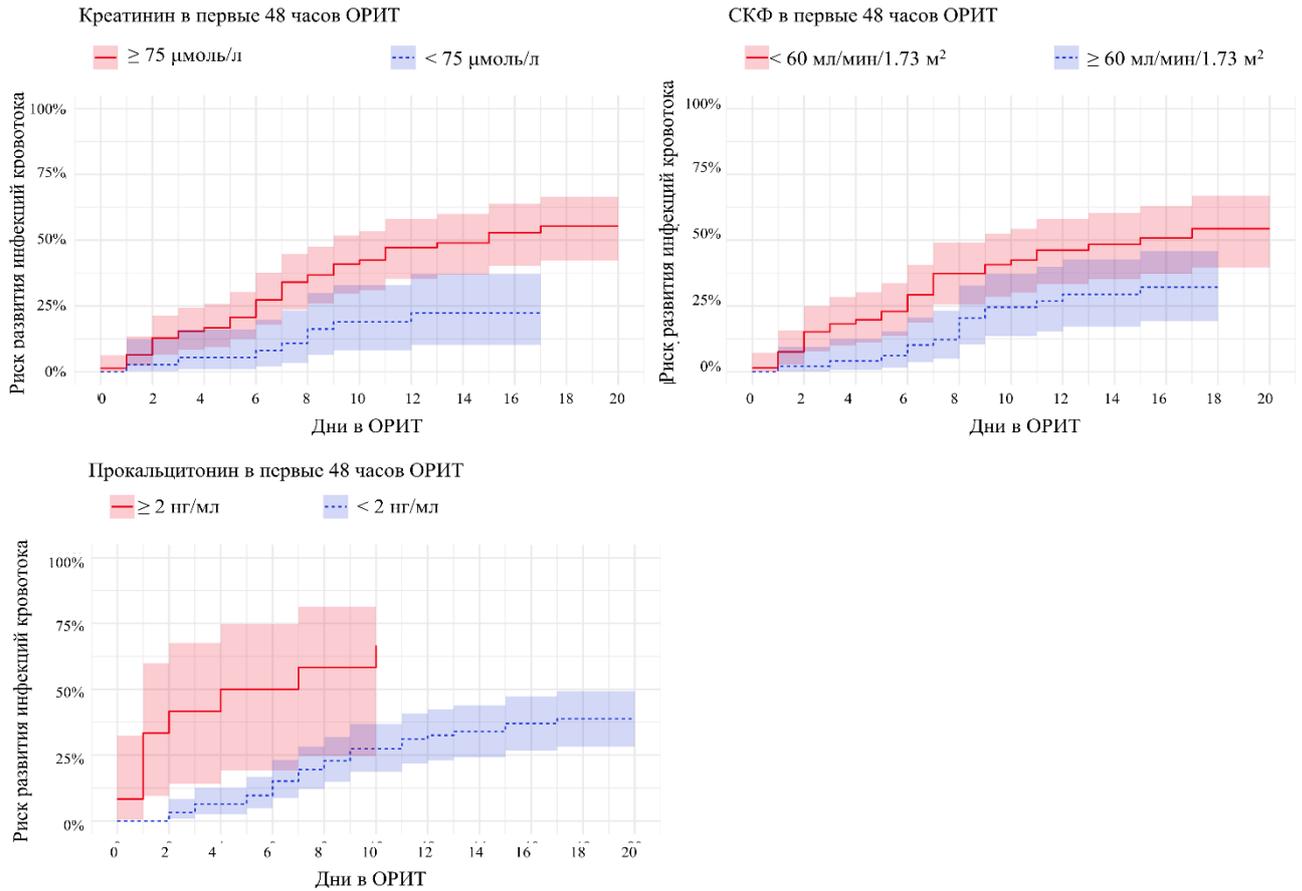


Рисунок 8 – Кривые кумулятивного риска развития инфекции кровотока с учетом длительности нахождения пациента в ОРИТ и вероятности летального исхода (рассматривается как конкурирующее событие) у пациентов с COVID-19, госпитализированных непосредственно в ОРИТ – креатинин, СКФ и прокальцитонин в первые 48 часов в ОРИТ

Таблица 22 – Оценка риска развития инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, госпитализированных непосредственно в ОРИТ, в зависимости от наличия/отсутствия фактора риска

| Факторы риска | Дней в ОРИТ (с момента госпитализации) | | | | P |
|--|--|------------------|------------------|------------------|--------|
| | 2 дня | 6 дней | 10 дней | 14 дней | |
| Дексаметазон в предыдущую госпитализацию | | | | | |
| Да | 40[10,9-68,5]% | 50[16,3-76,7]% | 100% | 100% | <0,001 |
| Нет | 6,7[2,9-12,5]% | 18,3[11,5-26,3]% | 28,3[20-37,3]% | 34,3[25,1-43,7]% | |
| Ингибиторы интерлейкина-6 в предыдущую госпитализацию | | | | | |
| Да | 28,6[3,2-63,4]% | 71,4[17,9-93,6]% | 85,7[12,9-98,8]% | 85,7[12,9-98,8]% | <0,001 |
| Нет | 8,3[4,1-14,5]% | 17,8[11,2-25,6]% | 31,4[22,8-40,3]% | 37,2[27,8-46,6]% | |
| Д-димер | | | | | |
| ≥ 250 нг/мл | 9,3[4,3-16,6]% | 23,4[15-32,9]% | 39,2[28,7-49,4]% | 43,8[32,7-54,3]% | 0,009 |
| < 250 нг/мл | 4[0,3-17,4]% | 8[1,3-22,9]% | 12,2[2,9-28,6]% | 16,9[4,9-34,9]% | |

Продолжение Таблицы 22

| Прокальцитонин | | | | | |
|---------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| ≥ 2 пг/мл | 41,7[14,1-67,6]% | 50[19,2-74,7]% | 66,7[24,6-89]% | 66,7[24,6-89]% | 0,001 |
| < 2 пг/мл | 3,2[0,9-8,3]% | 15,1[8,7-23,2]% | 27,4[18,7-36,8]% | 33,9[24,2-43,9]% | |
| Глюкоза | | | | | |
| ≥ 9 ммоль/л | 7,5[1,9-18,4]% | 28[15-42,6]% | 53,8[36,9-67,9]% | 60[42,3-73,9]% | 0,003 |
| < 9 ммоль/л | 10,7[5-18,9]% | 17,4[9,8-26,9]% | 24,4[15,3-34,7]% | 29,4[19,2-40,3]% | |
| Креатинин | | | | | |
| ≥ 75 мкмоль/л | 12,8[6,5-21,3]% | 27,3[17,8-37,6]% | 42,4[31,1-53,3]% | 49[36,9-59,9]% | 0,002 |
| < 75 мкмоль/л | 2,7[0,2-12,3]% | 8,1[2-19,8]% | 18,9[8,2-33]% | 22,3[10,3-37,1]% | |
| Скорость клубочковой фильтрации | | | | | |
| ≥ 60 мл/мин/1,73 | 15,2[7,7-24,9]% | 29,2[18,7-40,6]% | 42,4[30,1-54,3]% | 48,4[35,2-60,4]% | 0,01 |
| < 60 мл/мин/1,73 | 2[0,2-9,5]% | 10,2[3,7-20,6]% | 29,4[17,1-42,7]% | 32,1[19,2-45,8]% | |

Примечание: Данные выражены в виде количества случаев, доли и 95% ДИ, оценка рассчитана с поправкой на вероятность конкурирующего события (смерти пациента). Представлен риск развития инфекции кровотока и его 95% доверительный интервал. Все лабораторные показатели были измерены при поступлении пациента в ОРИТ. Для расчета значения р применялся критерий Грея.

В качестве количественной оценки силы влияния фактора риска на вероятность развития инфекции кровотока с помощью однофакторной регрессионной модели конкурирующих рисков Файна и Грея было рассчитано отношение рисков (HR, hazard ratio) – Рисунок 9.

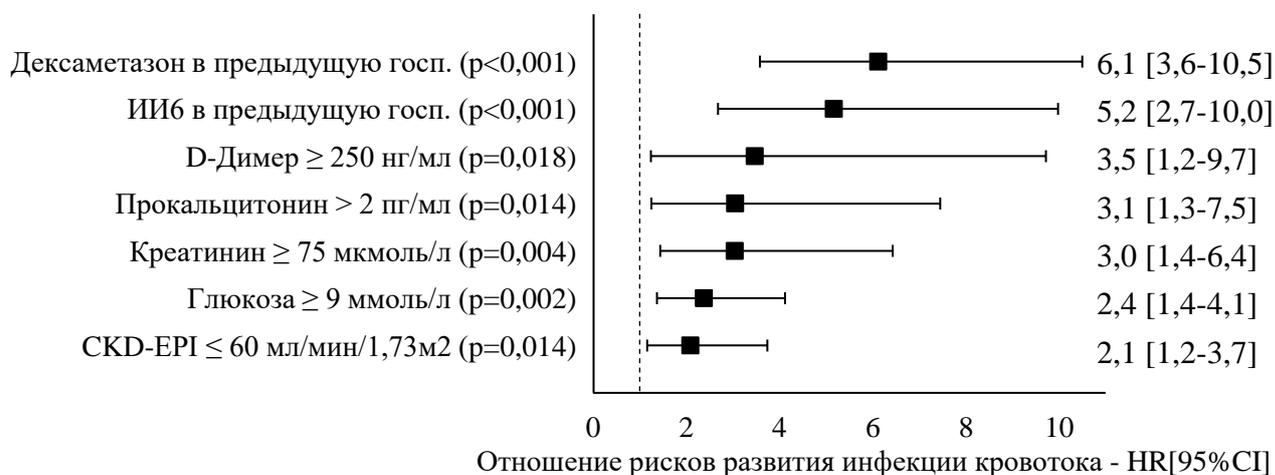


Рисунок 9 – Оценки влияния показателей на риск развития инфекции кровотока
Примечание: для расчёта HR[95%ДИ] применялась однофакторная модель конкурирующих рисков Файна и Грея; ИИБ – ингибиторы интерлейкина-6

Поскольку некоторые факторы могут усиливать влияние друг друга, а некоторые нивелировать, необходимо оценить влияние каждого фактора с учётом взаимосвязи его с другими показателями. Чтобы сделать это, а также выявить факторы риска, обладающие наибольшей предсказательной способностью, была построена многофакторная регрессионная модель конкурирующих рисков Файна и Грея. Отбор переменных в модель осуществлялся методом пошагового включения. На Рисунке 10 представлены отношение рисков для переменных, включенных в модель, остальные переменные были оценены как избыточные (добавление значимо не улучшало качества модели).

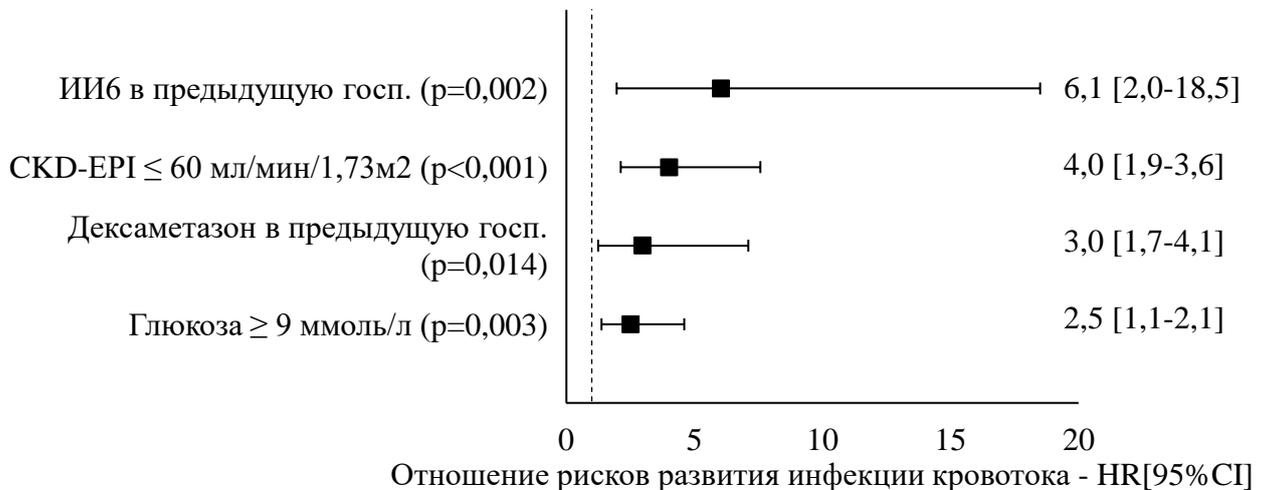


Рисунок 10 – Скорректированные оценки влияния рассматриваемых показателей на риск развития инфекции кровотока

Примечание: для расчёта HR[95%ДИ] применялась многофакторная модель конкурирующих рисков Файна и Грея. Отбор переменных проводился методом пошагового включения

Таким образом, у пациентов с COVID-19, госпитализированных непосредственно в ОРИТ, применение ингибиторов интерлейкина-6 в предыдущую госпитализацию увеличивало риск развития инфекции кровотока в 6,1 раз (HR = 6,1 [95%ДИ: 2,0-18,5]), скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² – в 4 раза (HR = 4,0 [95%ДИ: 2,1-7,6]), применение дексаметазона в предыдущую госпитализацию в 3 раза (HR = 3,0 [95%ДИ: 1,3-7,1]), глюкоза выше 9 ммоль/л – в 2,5 раза (HR = 2,5 [95%ДИ: 1,4-4,6]).

3.2.3. Пациенты, переведенные в ОРИТ

Исходная выборка пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, была случайным образом разделена на обучающую (N=320) и тестовую (N=35). Анализ

факторов риска и построение прогностической модели проводились на обучающей выборке, качество модели проверялось как на обучающей, так и на тестовой выборках.

У пациентов с инфекциями кровотока, по сравнению с пациентами без таковых, кумулятивная доза дексаметазона до перевода в ОРИТ, уровни АСТ, АЛТ и общего белка при поступлении в стационар были выше, уровень лимфоцитов в первые 48 часов в ОРИТ был ниже, а прирост уровня Д-димера с момента поступления до перевода в ОРИТ был выше. У пациентов с инфекциями кровотока чаще наблюдался сахарный диабет и им чаще назначали дексаметазон при предыдущей госпитализации, но у них реже встречались деменция и критическая ишемия нижних конечностей. Кроме того, у пациентов с инфекциями кровотока чаще проводилась НПО по сравнению с ВПО, НИВЛ и ИВЛ в первые 48 часов в ОРИТ. Подробное сравнение представлено в Таблицах 23-26.

Таблица 23 – Основные характеристики 320 пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, демографические данные и сопутствующие заболевания

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=170 | Контрольная группа, N=150 | p |
|---|----------------------------------|---------------------------|-------|
| Демографические данные и анамнез | | | |
| Возраст, года | 73,5 (66; 81) | 75 (66; 82,8) | 0,38 |
| Мужской пол | 65 (38,2[30,9-46]%) | 54 (36[28,3-44,2]%) | 0,68 |
| Госпитализация за предшествующие 2 недели | 35 (20,6[14,8-27,5]%) | 25 (16,7[11,1-23,6]%) | 0,37 |
| Дексаметазон в предыдущую госпитализацию | 6 (3,5[1,3-7,5]%) | - | 0,032 |
| Ингибиторы интерлейкина-6 в предыдущую госпитализацию | 5 (2,9[1-6,7]%) | 1(0,7[0-3,7]%) | 0,22 |
| Сопутствующие заболевания | | | |
| Индекс коморбидности Чарлсона | 5 (3; 6) | 5 (3; 7) | 0,27 |
| Артериальная гипертензия | 153 (90[84,5-94,1]%) | 135 (90[84-94,3]%) | 1,00 |
| Сахарный диабет | 67 (39,4[32-47,2]%) | 43 (28,7[21,6-36,6]%) | 0,043 |
| ХБП, 3А-5 | 46 (27,1[20,5-34,4]%) | 55 (36,7[29-44,9]%) | 0,06 |
| Деменция | 22 (12,9[8,3-18,9]%) | 36 (24[17,4-31,6]%) | 0,01 |
| ОНМК и ТИА | 32 (18,8[13,2-25,5]%) | 28 (18,7[12,8-25,8]%) | 0,97 |
| Застойная ХСН | 23 (13,5[8,8-19,6]%) | 28 (18,7[12,8-25,8]%) | 0,21 |
| Инфаркт миокарда | 20 (11,8[7,3-17,6]%) | 24 (16[10,5-22,9]%) | 0,27 |
| Критическая ишемия нижних конечностей | 4 (2,4[0,6-5,9]%) | 11 (7,3[3,7-12,7]%) | 0,035 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

Таблица 24 – Основные характеристики 320 пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, тяжесть дыхательной недостаточности и инвазивные процедуры

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=170 | Контрольная группа, N=150 | p |
|---|----------------------------------|---------------------------|--------|
| Тяжесть дыхательной недостаточности | | | |
| SpO ₂ на воздухе при госпитализации | 93 (90; 95) | 93 (90; 95) | 0,99 |
| Респираторная поддержка в первые 48 часов пребывания в ОРИТ | | | |
| Отсутствовала | - | 1 (0,7[0-3,7]%) | <0,001 |
| НПО | 88 (51,8[44-59,5]%) | 25 (16,7[11,1-23,6]%) | |
| ВПО и НИВЛ | 25 (14,7[9,7-20,9]%) | 51 (34[26,5-42,2]%) | |
| ИВЛ | 48 (28,2[21,6-35,6]%) | 42 (28[21-35,9]%) | |
| Инвазивные процедуры (в первые 6 дней пребывания в ОРИТ в контрольной группе и до развития инфекции кровотока в группе инфекций кровотока) | | | |
| Центральный венозный катетер | 127 (74,7[67,5-81]%) | 119 (79,3[72-85,5]%) | 0,33 |
| Интубация трахеи | 66 (38,8[31,5-46,6]%) | 63 (42[34-50,3]%) | 0,56 |
| Гемодиализ | 5 (2,9[1-6,7]%) | 10 (6,7[3,2-11,9]%) | 0,12 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

Таблица 25 – Основные характеристики 320 пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, лабораторно-инструментальное обследование

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=170 | Контрольная группа, N=150 | p |
|---|----------------------------------|---------------------------|------|
| КТ ОГК при госпитализации | | | |
| Отсутствует поражение легких | 4 (2,4[0,6-5,9]%) | 7 (4,7[1,9-9,4]%) | 0,71 |
| КТ-1, до 25% поражения легких | 51 (30[23,2-37,5]%) | 46 (30,7[23,4-38,7]%) | |
| КТ-2, 25-50% поражения легких | 80 (47,1[39,4-54,9]%) | 62 (41,3[33,4-49,7]%) | |
| КТ-3, 50-75% поражения легких | 31 (18,2[12,7-24,9]%) | 31 (20,7[14,5-28]%) | |
| КТ-4, более 75% поражения легких | 4 (2,4[0,6-5,9]%) | 4 (2,7[0,7-6,7]%) | |
| КТ ОГК в первые 48 часов пребывания в ОРИТ | | | |
| Отсутствует поражение легких | 3 (1,8[0,4-5,1]%) | 2 (1,3[0,2-4,7]%) | 0,19 |
| КТ-1, до 25% поражения легких | 10 (5,9[2,9-10,6]%) | 14 (9,3[5,2-15,2]%) | |
| КТ-2, 25-50% поражения легких | 43 (25,3[19-32,5]%) | 28 (18,7[12,8-25,8]%) | |
| КТ-3, 50-75% поражения легких | 78 (45,9[38,2-53,7]%) | 61 (40,7[32,7-49]%) | |
| КТ-4, более 75% поражения легких | 36 (21,2[15,3-28,1]%) | 45 (30[22,8-38]%) | |

Продолжение Таблицы 25

| Лабораторные данные при госпитализации | | | |
|--|-----------------------|---------------------|-------|
| АЛТ, ед/л | 44 (29,3; 58,8) | 37 (24; 51) | 0,009 |
| АСТ, ед/л | 48 (33,5; 67) | 41 (32,3; 53) | 0,047 |
| Альбумин, г/л | 31,8±6,8 | 29,1±4,8 | 0,34 |
| С-реактивный белок, мг/л | 75,3 (38,6; 119,8) | 78,8 (43,9; 131,9) | 0,73 |
| Прокальцитонин, >0,5 нг/мл | 18 (14[8-20]%) | 27 (19[13-26]%) | 0,23 |
| Глюкоза, ммоль/л | 7 (6,2; 9,2) | 7,3 (6,4; 10,2) | 0,16 |
| Креатинин, μ моль/л | 103,4 (83,6; 142,6) | 110,2 (87,4; 137,6) | 0,30 |
| СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² | 50,6±18,8 | 52,7±21,8 | 0,35 |
| Общий белок, г/л | 68,7±6,6 | 66,6±6,8 | 0,007 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | 5,9 (4,1; 7,9) | 5,5 (4,1; 9) | 0,88 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 154,5 (122; 194) | 147 (114; 195) | 0,37 |
| Гемоглобин, г/л | 136,5 (123; 151) | 133 (122; 144) | 0,11 |
| Лимфоциты, $\times 10^9$ /л | 1,2 (0,78; 1,7) | 1,32 (0,91; 1,76) | 0,08 |
| Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л | 3,6 (2,6; 5,8) | 3,5 (2,3; 5,3) | 0,39 |
| Д-димер, нг/мл | 434 (278,5; 818,5) | 509,5 (276,2; 1239) | 0,22 |
| Лабораторные данные в первые 48 часов пребывания в ОРИТ | | | |
| АЛТ, ед/л | 44 (28,8; 69,7) | 45 (31,1; 67,8) | 0,94 |
| АСТ, ед/л | 49,6 (35,5; 69,8) | 48,5 (34,2; 67,6) | 0,56 |
| Альбумин, г/л | 29 (25,3; 32,1) | 28,8 (26; 32,5) | 0,88 |
| С-реактивный белок, мг/л | 63,7 (24,7; 114,9) | 59,7 (16,3; 117,1) | 0,52 |
| Прокальцитонин, >0,5 нг/мл | 29 (19[13-26]%) | 29 (20[14-28]%) | 0,71 |
| Глюкоза, ммоль/л | 8,2 (6,8; 10,7) | 7,9 (6,2; 10,5) | 0,49 |
| Креатинин, μ моль/л | 91 (65,6; 129,9) | 88,1 (71,2; 114,9) | 0,86 |
| СКФ, СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ² | 62,7 (41; 83,1) | 63 (42,4; 81,7) | 0,95 |
| Общий белок, г/л | 59,4 (54; 63) | 57 (52,6; 62) | 0,36 |
| Лейкоциты, $\times 10^9$ /л | 9,3 (6,1; 12,8) | 9,1 (6,5; 13) | 0,53 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 193 (141; 250,2) | 203 (148,8; 255,8) | 0,28 |
| Гемоглобин, г/л | 131 (119; 143) | 127 (116,2; 139,8) | 0,26 |
| Лимфоциты, $\times 10^9$ /л | 0,88 (0,6; 1,54) | 1,1 (0,7; 2,05) | 0,019 |
| Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л | 5,4 (3,6; 9,8) | 5,6 (3,7; 8,4) | 0,95 |
| Д-димер, нг/мл | 842,5 (505,8; 1668,5) | 790 (416,2; 1773,2) | 0,42 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

Таблица 26 – Основные характеристики 320 пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, с инфекциями кровотока и без, терапия и исходы

| Параметры | Группа инфекций кровотока, N=170 | Контрольная группа, N=150 | p |
|--|----------------------------------|---------------------------|--------|
| Иммуносупрессивная терапия | | | |
| Применение дексаметазона | 166 (97,6[94,1-99,4]%) | 144 (96[91,5-98,5]%) | 0,52 |
| Максимальная суточная доза дексаметазона, мг | 20 (16; 24) | 20 (16; 24) | 0,60 |
| Кумулятивная доза дексаметазона до перевода в ОРИТ, мг | 60 (32; 88) | 42 (16; 80) | 0,003 |
| Кумулятивная доза дексаметазона, мг | 176 (124; 221,5) | 168 (115; 228,5) | 0,56 |
| Пульс-терапия метилпреднизолоном | 5 (2,9[1-6,7]%) | 8 (5,3[2,3-10,2]%) | 0,28 |
| Ингибиторы интерлейкина-6 и янус-киназ | 111 (65,3[57,6-72,4]%) | 103 (68,7[60,6-76]%) | 0,52 |
| Левелимаб | 80(47,1[39,4-54,9]%) | 73(48,7[40,4-57]%) | 0,77 |
| Олокизумаб | 38(22,4[16,3-29,4]%) | 33(22[15,7-29,5]%) | 0,94 |
| Тоцилизумаб | 13(7,6[4,1-12,7]%) | 5(3,3[1,1-7,6]%) | 0,09 |
| Исходы | | | |
| Смерть | 151 (88,8[83,1-93,1]%) | 95 (63,3[55,1-71]%) | <0,001 |
| Выписка | 10 (5,9[2,9-10,6]%) | 25 (16,7[11,1-23,6]%) | |
| Перевод в реабилитационный центр | 2 (1,2[0,1-4,2]%) | 17 (11,3[6,7-17,5]%) | |
| Перевод в другую больницу | 7 (4,1[1,7-8,3]%) | 13 (8,7[4,7-14,4]%) | |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

Для дальнейшего анализа количественные переменные были дихотомизированы (было указано положение показателя относительно некоторого порогового значения). Пороговое значение лимфоцитов при переводе было определены согласно референсным значениям лаборатории. Для кумулятивной дозы дексаметазона, уровня АЛТ, АСТ, общего белка и процента прироста Д-димера был определён пороговый уровень, ассоциированный с развитием инфекции кровотока. Для этого был проведён анализ специфичности и чувствительности для всех возможных точек отсечения (ROC-анализ) и рассчитан индекс Юдена, который показывает оптимальное значение точки отсечения – Рисунок 11.

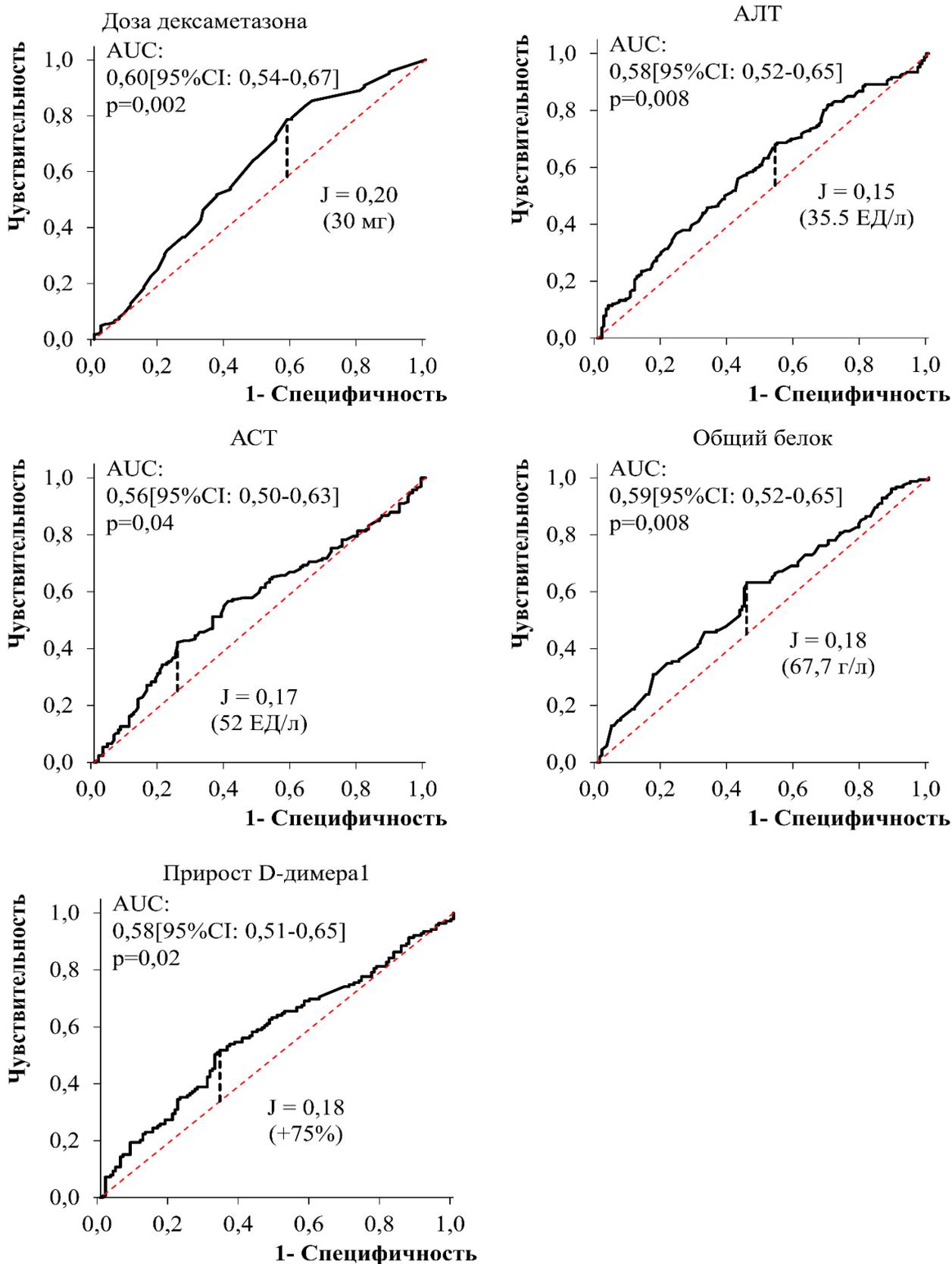


Рисунок 11 – ROC-кривые для взаимосвязи кумулятивной дозы дексаметазона до перевода в ОРИТ, уровня АЛТ, АСТ, общего белка и процента прироста D-димера, измеренных у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, с вероятностью развития инфекции кровотока

Таким образом, было выяснено, что у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, с развитием инфекции кровотока ассоциирована кумулятивная доза дексаметазона до перевода в ОРИТ более 30 мг, уровень АЛТ при поступлении выше 35,5 ЕД/л, АСТ выше 52 ЕД/л, общий белок выше 67,7 г/л, процентный прирост Д-димера при переводе относительно значений при поступлении выше 75%.

Для оценки риска развития инфекции кровотока с учетом длительности нахождения пациента в ОРИТ и вероятности летального исхода (рассматривается как конкурирующее событие) были рассчитаны кривые кумулятивного риска с расчётом критерия Грея, показывающего статистическую значимость различия построенных кривых. В результате анализа было выявлено, что несмотря на различия частоты встречаемости ишемии нижних конечностей и деменция в группах с инфекцией кровотока и без, с риском развития инфекций кровотока в динамике взаимосвязь данных факторов статистически не значима ($p=0,09$ и $p=0,11$ соответственно). Для остальных показателей рассчитанные кривые кумулятивного риска развития инфекции кровотока приведены на Рисунках 12-14.

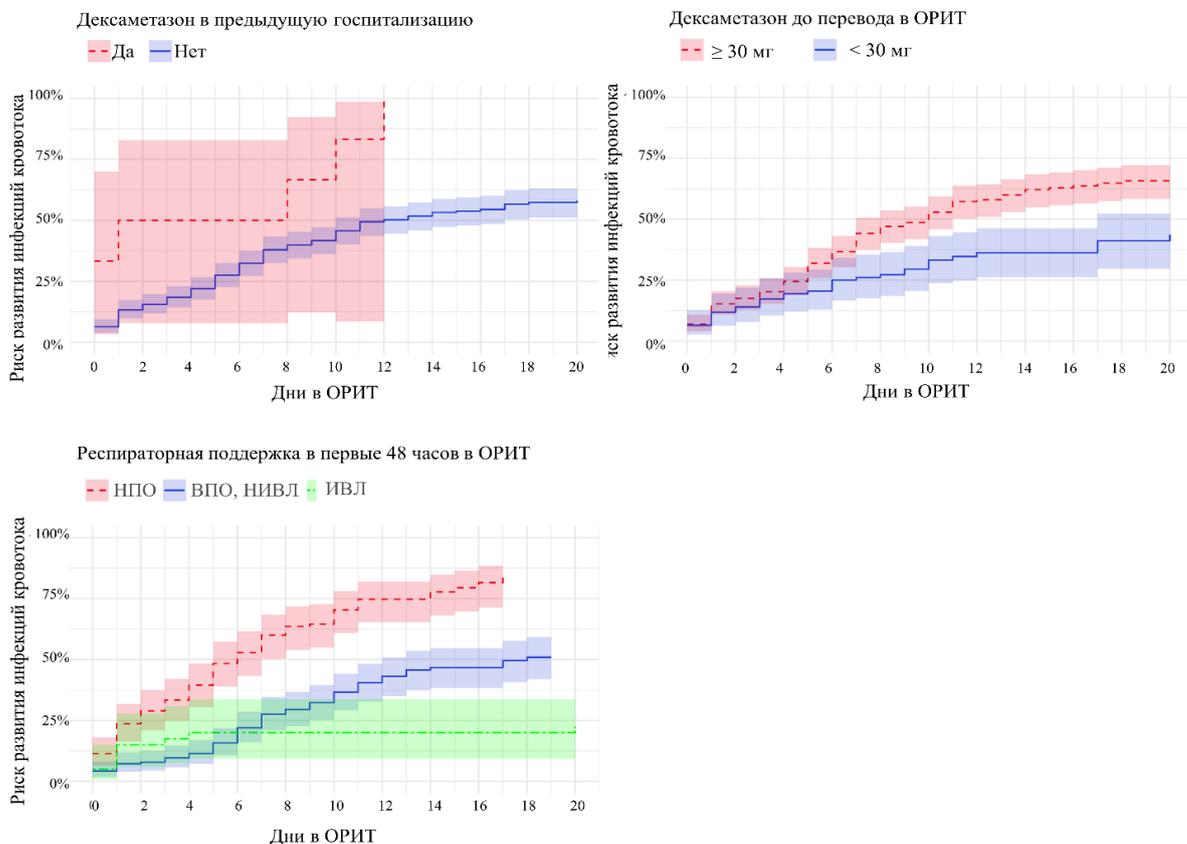


Рисунок 12 – Кривые кумулятивного риска развития инфекции кровотока с учетом длительности нахождения пациента в ОРИТ и вероятности смерти (рассматривается как конкурирующее событие) у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, часть 1

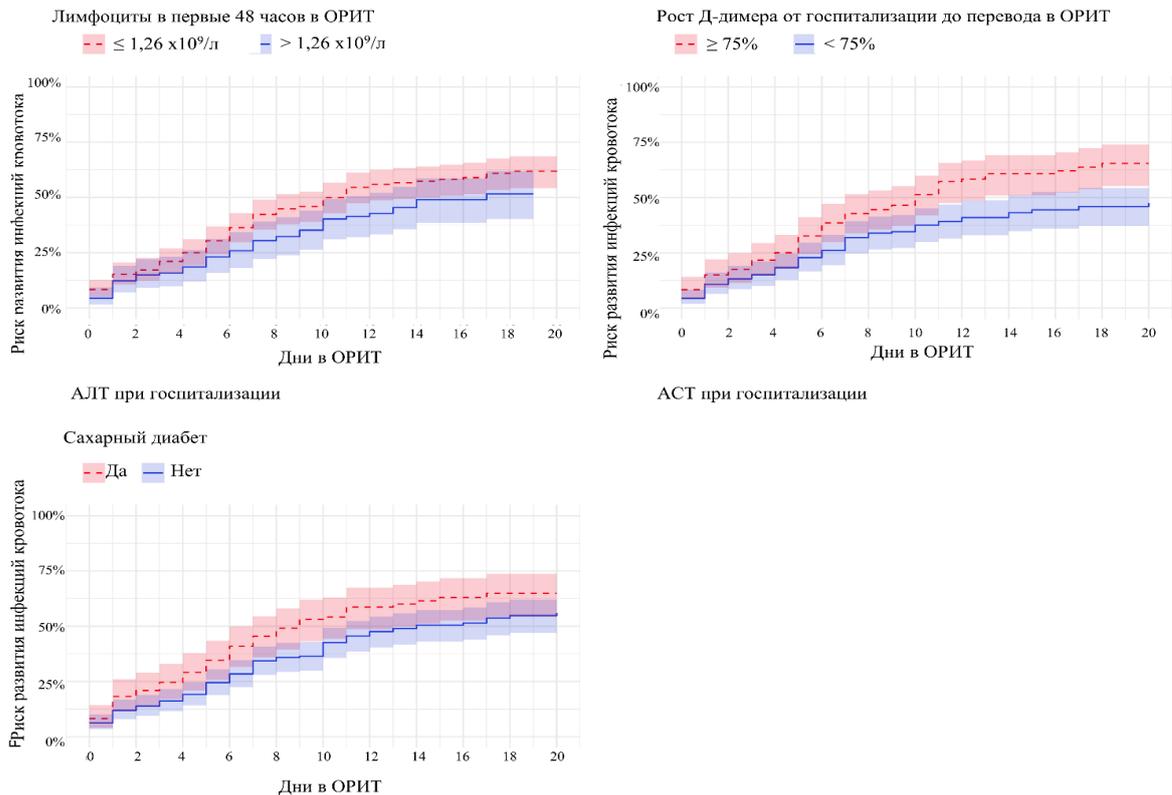


Рисунок 13 – Кривые кумулятивного риска развития инфекции кровотока с учетом длительности нахождения пациента в ОРИТ и вероятности смерти (рассматривается как конкурирующее событие) у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, часть 2

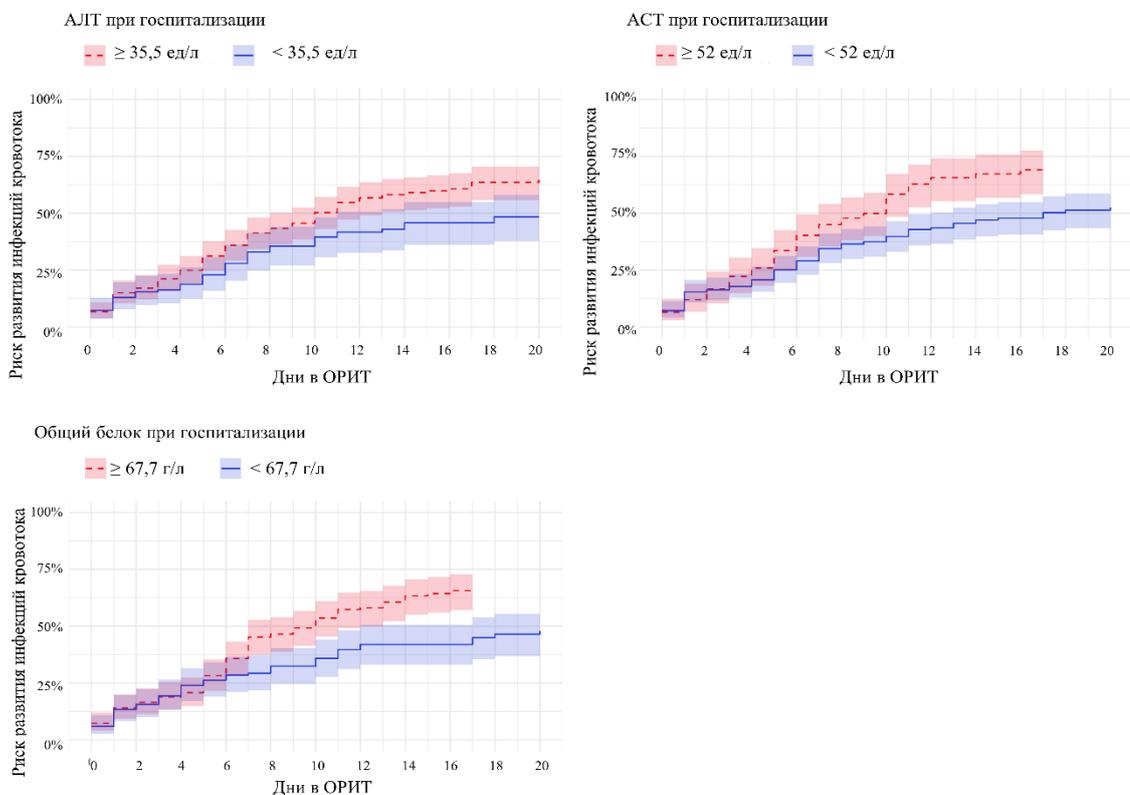


Рисунок 14 – Кривые кумулятивного риска развития инфекции кровотока с учетом длительности нахождения пациента в ОРИТ и вероятности летального исхода (рассматривается как конкурирующее событие) у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, часть 3

Оценка риска развития инфекции кровотока, соответствующая построенным кривым, в зависимости от наличия/отсутствия указанного фактора риска представлена в Таблице 27. Оценка представлена через 2 дня после госпитализации в ОРИТ, через 6 дней, 14 дней и 20 дней.

Таблица 27 – Оценка риска развития инфекции кровотока в зависимости от наличия/отсутствия фактора риска у пациентов, переведенных в ОРИТ

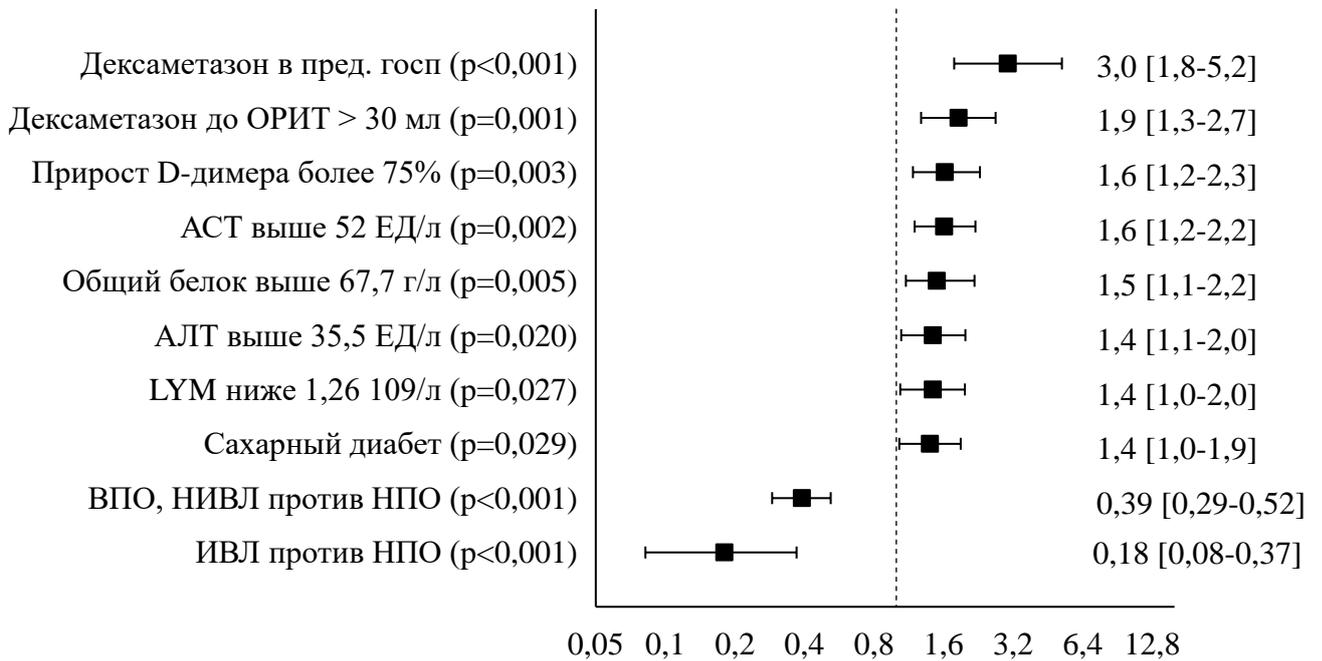
| Факторы риска | Дней в ОРИТ (с момента госпитализации) | | | | P |
|---|--|-----------------|-----------------|-----------------|--------|
| | 2 дня | 6 дней | 14 дней | 20 дней | |
| Максимальная респираторная поддержка в первые 48 часов ОРИТ | | | | | |
| ИВЛ | 15[6-27,8] | 20[9,3-33,6] | 20[9,3-33,6] | 22,5[10,8-36,8] | <0,001 |
| ВПО, НИВЛ | 7,8[4,4-12,6] | 22[16-28,6] | 46,7[38,4-54,6] | 50,9[41,9-59,2] | |
| НПО | 28,9[20,9-37,5] | 52,8[43,2-61,6] | 77,7[68,1-84,8] | 84,6[72,6-91,6] | |
| Кумулятивная доза дексаметазона до поступления в ОРИТ | | | | | |
| Ниже 30 мг | 13,8[7,8-21,6] | 24,7[16,4-33,8] | 35,8[25,9-45,8] | 43,5[31,6-54,9] | <0,001 |
| Выше 30 мг | 17,6[12,8-23] | 36,8[30,4-43,2] | 61,4[54,2-67,8] | 65,7[58,3-72,1] | |
| АЛТ при поступлении | | | | | |
| Ниже 35,5 ЕД/л | 15,4[9,7-22,4] | 27,9[20,3-36,1] | 45,7[36,1-54,8] | 48,4[37,8-58,1] | 0,03 |
| Выше 35,5 ЕД/л | 17[12,1-22,6] | 35,7[29-42,5] | 58,2[50,6-65] | 64,6[56,7-71,4] | |
| АСТ при поступлении | | | | | |
| Ниже 52 ЕД/л | 16,3[11,6-21,6] | 28,9[22,9-35,1] | 46,3[39,1-53,2] | 52,5[44,5-59,9] | 0,002 |
| Выше 52 ЕД/л | 16,7[10,3-24,3] | 40,2[30,9-49,4] | 67,3[56,8-75,8] | 70,8[60-79,1] | |
| Общий белок при поступлении | | | | | |
| Ниже 67,7 г/л | 15,6[10-22,2] | 28,4[21-36,2] | 41,6[32,9-50,2] | 48[38,2-57] | 0,004 |
| Выше 67,7 г/л | 16,7[11,4-22,8] | 36[28,6-43,4] | 62,5[54,1-69,8] | 67,1[58,4-74,4] | |
| Лимфоциты при переводе | | | | | |
| Выше 1,26 10 ⁹ /л | 14,8[9-21,9] | 25,6[18-34] | 47,6[37,2-57,3] | 51,6[40,2-61,9] | 0,03 |
| Ниже 1,26 10 ⁹ /л | 17,2[12,4-22,8] | 36,5[29,9-43,1] | 57,1[49,7-63,8] | 62,8[55,1-69,6] | |
| Прирост Д-димера при переводе в ОРИТ относительно уровня при поступлении (%) | | | | | |
| Ниже 75% | 13[8,4-18,8] | 25,7[19,2-32,7] | 42,6[34,4-50,5] | 47,6[38,5-56,1] | 0,003 |
| Выше 75% | 17,5[11,3-24,8] | 38,5[29,8-47,1] | 60,8[51-69,2] | 65,5[55,3-74] | |

Продолжение Таблицы 27

| Сахарный диабет | | | | | |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| Нет | 13,8[9,5-18,9] | 28,4[22,4-34,7] | 50,5[43,1-57,3] | 56[48-63,2] | 0,03 |
| Да | 20,9[13,9-29] | 40,9[31,7-49,9] | 61,5[51,2-70,2] | 64,9[54,2-73,7] | |
| Дексаметазон в предыдущую госпитализацию | | | | | |
| Нет | 15,7[11,9-19,9] | 32,2[27,1-37,4] | 52,4[46,5-58] | 58,1[51,8-63,9] | 0,001 |
| Да | 42,9[7,7-75,6] | 57,1[13,2-85,7] | 100[0-100] | 100[0-100] | |

Примечание: Оценка рассчитана с поправкой на вероятность конкурирующего события (смерти пациента). Представлен риск развития инфекции кровотока и его 95% доверительный интервал. Все лабораторные показатели были измерены при поступлении пациента в ОРИТ. Для расчета значения p применялся критерий Грея

В качестве количественной оценки силы влияния фактора риска на вероятность развития инфекции кровотока с помощью однофакторной регрессионной модели конкурирующих рисков Файна и Грея было рассчитано отношение рисков – Рисунок 15.



Отношение рисков развития инфекции кровотока - HR[95% CI]

Рисунок 15 – Оценки влияния рассматриваемых показателей на риск развития инфекции кровотока у пациентов, переведенных в ОРИТ
 Примечание: для расчёта HR[95%ДИ] применялась однофакторная модель конкурирующих рисков Файна и Грея

Следующий этап исследования заключался в построении прогностической модели риска развития инфекции кровотока. Из исходных 320 пациентов были удалены 14 пациентов, имеющие пропуски в данных, таким образом, объем выборки для построения модели составил 306 пациентов (163 с инфекцией кровотока, 143 без).

В качестве метода моделирования применялась многофакторная регрессионная модель конкурирующих рисков Файна и Грея. Отбор переменных в модель осуществлялся методом пошагового включения. В качестве переменных-кандидатов в модель рассматривались как дихотомизированные переменные, так и исходные, количественные. В результате была получена следующая модель:

$$h_i(t) = h_0(t) * \exp(0,005 * X_{ДЕК_КУМ} + 1,5 * X_{ДЕК_РАНЕЕ} + 0,36 * X_{ДИАБЕТ} - 1,13 * X_{НИВЛ} - 1,7 * X_{ИВЛ} + 0,43 * X_{АЛТ}) \quad (1)$$

где $h_i(t)$ – риск развития инфекции кровотока у пациента с COVID-19, переведенного в ОРИТ (в долях от 1), $h_0(t)$ – базовый риск развития инфекции кровотока при нулевом значении предикторов (в долях от 1), $X_{ДЕК_КУМ}$ – кумулятивная доза дексаметазона после госпитализации до перевода в ОРИТ (мг), $X_{ДЕК_РАНЕЕ}$ – дексаметазон в предыдущую госпитализацию (0 – нет, 1 – да), $X_{ДИАБЕТ}$ – сахарный диабет (0 – нет, 1 – да), $X_{НИВЛ}$ – максимальная респираторная поддержка в первые 48 часов ОРИТ – НИВЛ или ВПО (0 – нет, 1 – да), $X_{ИВЛ}$ – максимальная респираторная поддержка в первые 48 часов ОРИТ – ИВЛ (0 – нет, 1 – да), $X_{АЛТ}$ – уровень АЛТ при госпитализации выше 35,5 ЕД/л (0 – нет, 1 – да).

Значения базового риска развития инфекции кровотока представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Значения базового риска развития инфекции кровотока

| Дней после перевода в ОРИТ (t) | Риск развития инфекции кровотока $h_0(t)$ |
|--------------------------------|---|
| 2 дня | 0,16 |
| 6 дней | 0,33 |
| 14 дней | 0,54 |
| 20 дней | 0,59 |

Характеристики предикторов модели представлена на Рисунке 16.

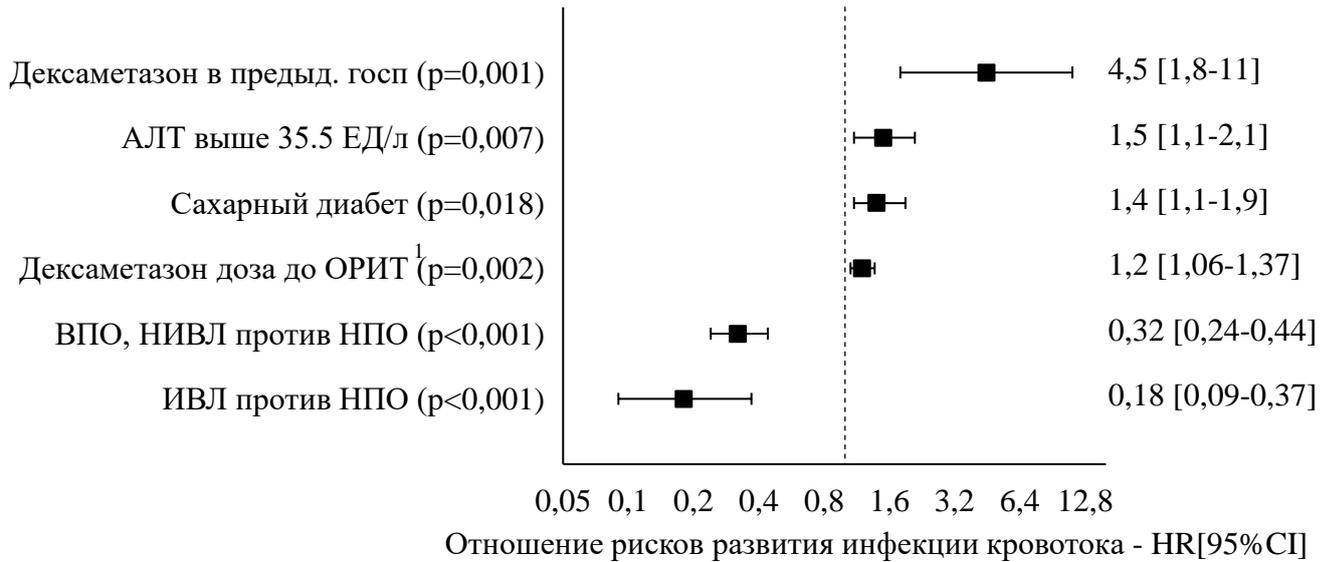


Рисунок 16 – Скорректированные с помощью многофакторного моделирования оценки влияния рассматриваемых показателей на риск развития инфекции кровотока

Примечание: для расчёта HR[95%ДИ] применялась многофакторная модель конкурирующих рисков Файна и Грея. Отбор переменных проводился методом пошагового включения. Кумулятивная доза дексаметазона до перевода в ОРИТ, HR представлено для увеличения кумулятивной дозы на каждые 30 мг.

Оценка качества разработанной модели проводилась как на обучающем, так и на тестовом множестве. Площадь под ROC кривой (AUC) для временных точек 2 дня, 6 дней, 14 дней и 20 дней приведены на Рисунке 17. Сами ROC-кривые представлены на Рисунке 18.

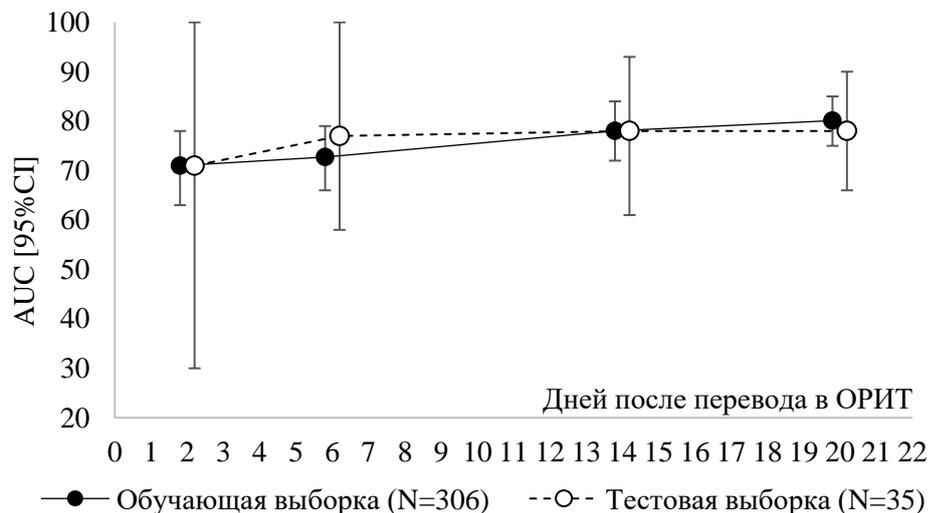


Рисунок 17 – Площадь под ROC кривой (AUC) и 95% доверительный интервал для указанных временных точек

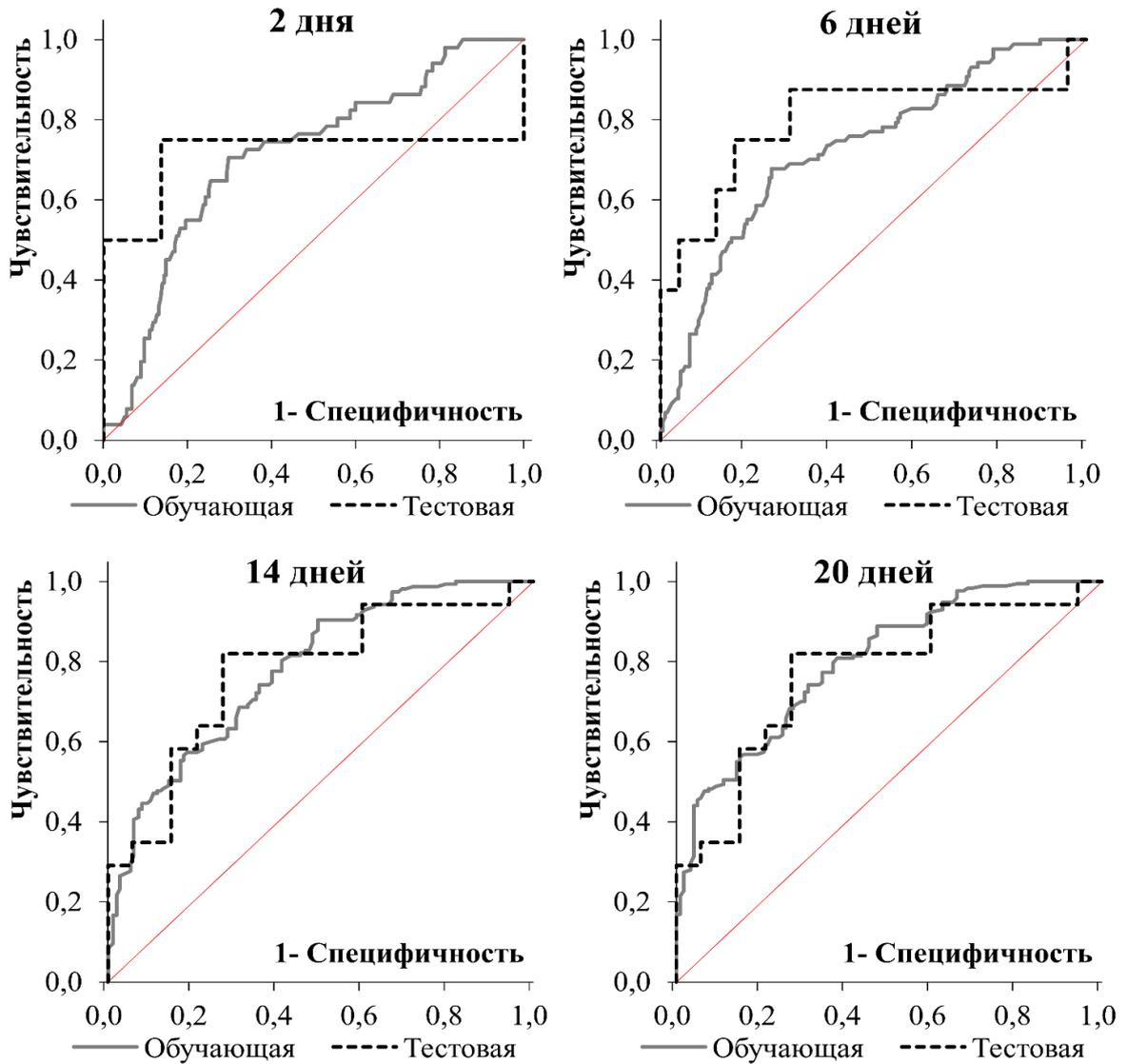


Рисунок 18 – ROC кривые для указанных временных точек

Для оценки степени вероятности развития инфекций кровотока были определены пороговые значения риска для каждой временной точки. Для второго дня после перевода в ОРИТ высокому риску развития инфекции кровотока соответствуют значения выше 0,2, для 6 дней – 0,35, для 14 дней – 0,55, для 20 дней – 0,6. Если значение риска (в каждой отдельной временной точке – дней после перевода в ОРИТ), рассчитанного по формуле 1, выше указанных пороговых значений, то у такого пациента результатом прогноза является развитие инфекции кровотока в течение указанного срока, в противном случае, результатом прогноза будет отсутствие развития инфекции кровотока (в течении указанного срока). Показатели качества прогноза, рассчитанные на обучающем и тестовом множестве, в каждой временной точке приведены в Таблицах 29-30. Представлен общий процент правильно классифицированных пациентов,

чувствительность модели (доля правильно классифицированных пациентов с инфекцией кровотока), специфичность модели (доля правильно классифицированных пациентов без инфекции кровотока), прогностическая ценность положительного результата (доля пациентов с инфекцией кровотока среди всех пациентов с результатом прогноза «развитие инфекции кровотока») прогностическая ценность отрицательного результата (доля пациентов без инфекции кровотока среди всех пациентов с прогнозом «отсутствие развития инфекции кровотока»). Результаты, рассчитанные на обучающей выборке, представлены с указанием 95% доверительного интервала.

Таблица 29 – Показатели качества модели прогноза риска развития инфекции кровотока, рассчитанные на обучающей выборке

| Дней в ОРИТ | Реальные значения | Прогноз | | Показатели качества | | | | |
|-------------|-------------------|---------|-----|---------------------|---------|---------|---------|---------|
| | | Нет | Да | Всего | Ч | С | Ц+ | Ц- |
| 2 дня | Нет | 174 | 72 | 70% | 68% | 71% | 36% | 90% |
| | Да | 19 | 41 | [65-75] | [55-79] | [65-76] | [27-46] | [85-94] |
| 6 дней | Нет | 161 | 44 | 74% | 63% | 78% | 59% | 81% |
| | Да | 37 | 64 | [68-78] | [53-73] | [72-83] | [49-69] | [75-86] |
| 14 дней | Нет | 124 | 26 | 75% | 69% | 83% | 80% | 72% |
| | Да | 49 | 107 | [70-80] | [61-76] | [76-88] | [73-87] | [64-78] |
| 20 дней | Нет | 119 | 24 | 78% | 73% | 83% | 83% | 73% |
| | Да | 44 | 119 | [73-82] | [66-79] | [76-89] | [76-89] | [66-79] |

Примечание: приводится значение показателя и его 95% доверительный интервал [ДИ: 95%], Ч – чувствительность, С – специфичность, Ц+ – положительная прогностическая ценность, Ц- – отрицательная прогностическая ценность

Таблица 30 – Показатели качества модели прогноза риска развития инфекции кровотока, рассчитанные на тестовой выборке

| Дней в ОРИТ | Реальные значения | Прогноз | | Показатели качества | | | | |
|-------------|-------------------|---------|----|---------------------|-----|-----|-----|-----|
| | | Нет | Да | Всего | Ч | С | Ц+ | Ц- |
| 2 дня | Нет | 21 | 9 | 71% | 80% | 70% | 31% | 95% |
| | Да | 1 | 4 | | | | | |
| 6 дней | Нет | 19 | 6 | 74% | 70% | 76% | 54% | 86% |
| | Да | 3 | 7 | | | | | |
| 14 дней | Нет | 15 | 3 | 77% | 71% | 83% | 80% | 75% |
| | Да | 5 | 12 | | | | | |
| 20 дней | Нет | 14 | 3 | 77% | 72% | 82% | 81% | 74% |
| | Да | 5 | 13 | | | | | |

Примечание: приводится значение показателя и его 95% доверительный интервал [ДИ: 95%], Ч – чувствительность, С – специфичность, Ц+ – положительная прогностическая ценность, Ц- – отрицательная прогностическая ценность

Анализ качества модели показал, что наилучший прогноз может быть получен для срока 14 и 20 дней, для более ранних сроков наблюдается гипердиагностика (низкая прогностическая ценность положительного результата).

Разработанная модель также может быть представлена в виде номограммы – Рисунок 19. На разработанной номограмме каждому фактору риска соответствует свой балл, который определяется по шкале «Балл»: от указанного фактора откладывается перпендикуляр вверх, до пересечения со шкалой «Баллы», точка пересечения – балл, соответствующий данному фактору риска. Найденные баллы по всем факторам суммируются. Риск развития инфекции кровотока (в долях от 1), соответствующий полученной сумме баллов, определяется следующим образом: на шкале «Сумма» находится точка, соответствующая полученной сумме баллов, вниз от нее откладывается перпендикуляр до пересечения с осью «Риск», данная точка пересечения и есть прогнозируемый риск.

Пример: пациент на 20 день пребывания в ОРИТ, до перевода в ОРИТ получал дексаметазон, кумулятивная доза 100 мг (≈ 28 балла), в предыдущую госпитализацию дексаметазон не назначался (0 баллов), у пациента сахарный диабет в анамнезе (20 баллов), АЛТ при поступлении было 42 ед/л (более 35,5 ед/л – 25 баллов), в первые 48 часов ОРИТ пациент находился на НИВЛ (+35 баллов). Сумма всех баллов: $28 + 0 + 20 + 25 + 35 = 108$ баллов. Риск, соответствующий этой сумме баллов, равен $\approx 0,64$, это выше порогового значения (0,60), что говорит о высокой вероятности развития инфекции кровотока.

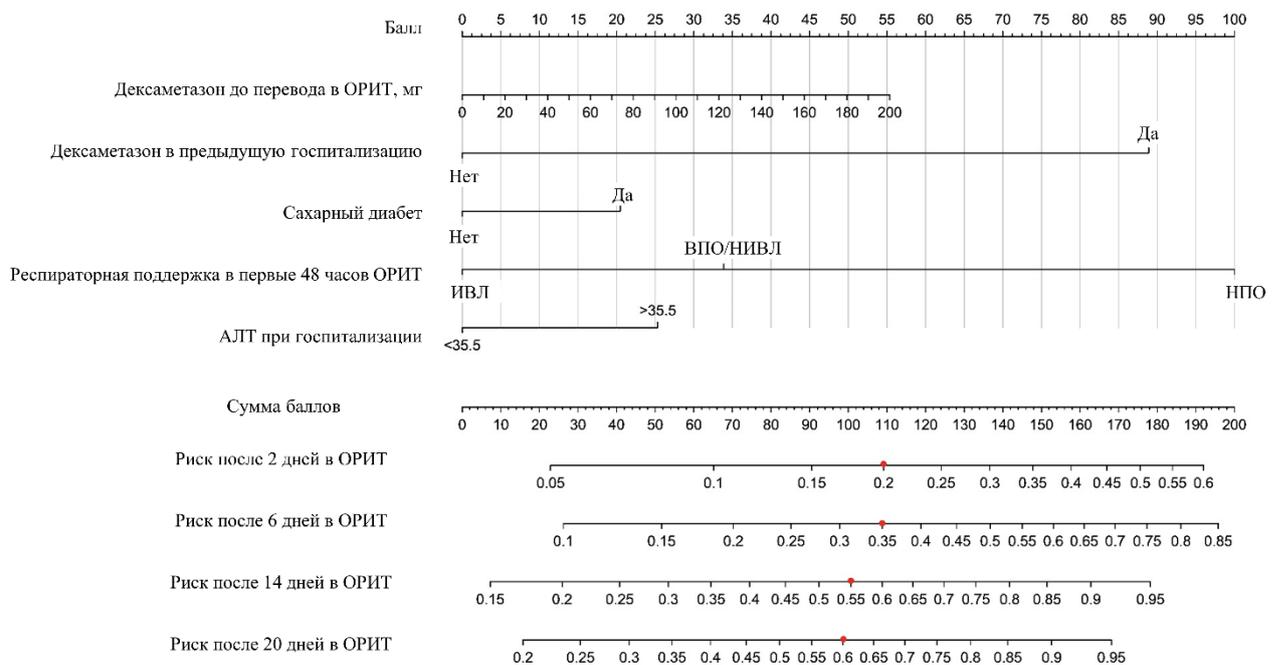


Рисунок 19 – Номограмма риска развития инфекции кровотока (в различные сроки пребывания в ОРИТ) у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ

В исследовании было выявлено возрастание риска развития инфекций кровотока у пациентов с НПО в первые 48 часов пребывания в ОРИТ по сравнению с другими уровнями респираторной поддержки. Стоит отметить, что среди пациентов без инфекций кровотока в группе ИВЛ процент летальных исходов был статистически значимо выше, чем в группе НПО и ВПО, НИВЛ (94% против 46% и 58% соответственно, $p < 0,001$). Таким образом, протективный эффект относительно развития инфекции кровотока может объясняться тем, что ИВЛ проводилась более тяжелым пациентам, которые умирали раньше, чем развивалась инфекция кровотока.

Чтобы проверить эту гипотезу, был проанализирован риск для комбинированной конечной точки (летальный исход + развитие инфекции кровотока) и риск развития инфекции кровотока только у пациентов, у которых потенциально она могла развиваться (только выжившие пациенты).

Риски для развития инфекции кровотока, комбинированной конечной точки (летальный исход + развитие инфекции кровотока) и риск развития инфекции кровотока только для выживших представлен на Рисунке 20. При первоначальной оценке риска развития инфекции кровотока в группе пациентов, получавших в первые 48 часов ОРИТ ВПО или НИВЛ, риск развития инфекции кровотока был в 2,6 раз ниже, чем в группе пациентов только на НПО ($HR=0,39$ [0,29-0,52], $p < 0,001$). Риск развития инфекции кровотока в группе пациентов, получавших ИВЛ, по сравнению с пациентами на НПО был ниже в 5,6 раз ($HR=0,18$ [0,08-0,37], $p < 0,001$). При оценке комбинированной конечной точки применение ВПО, НИВЛ вновь было оценено как протективный фактор: риск летального исхода или развития инфекции кровотока у пациентов этой группы был ниже в 1,8 раз, чем у пациентов, получавших только НПО в первые 48 часов ОРИТ ($HR=0,55$ [0,43-0,73], $p < 0,001$). Эффект применения ИВЛ по сравнению с НПО относительно наступления летального исхода или развития инфекции кровотока был статистически не значим ($p=0,42$). Также была проанализирована взаимосвязь риска развития инфекции кровотока и максимальной респираторной поддержки в первые 48 часов ОРИТ только у пациентов, которые потенциально могли заболеть (не умерли в отделении ОРИТ). Вследствие высокой летальности пациентов в группе ИВЛ (после исключения умерших осталось только 2 пациента), эта группа в данном анализе не рассматривалась. Было выявлено, что риск развития инфекции кровотока (при

исключении пациентов, умерших в ОРИТ) при применении ВПО, НИВЛ в первые 48 часов ОРИТ был в 2,0 раз ниже, чем при применении НПО (HR=0,50[0,37-0,69], p<0,001).

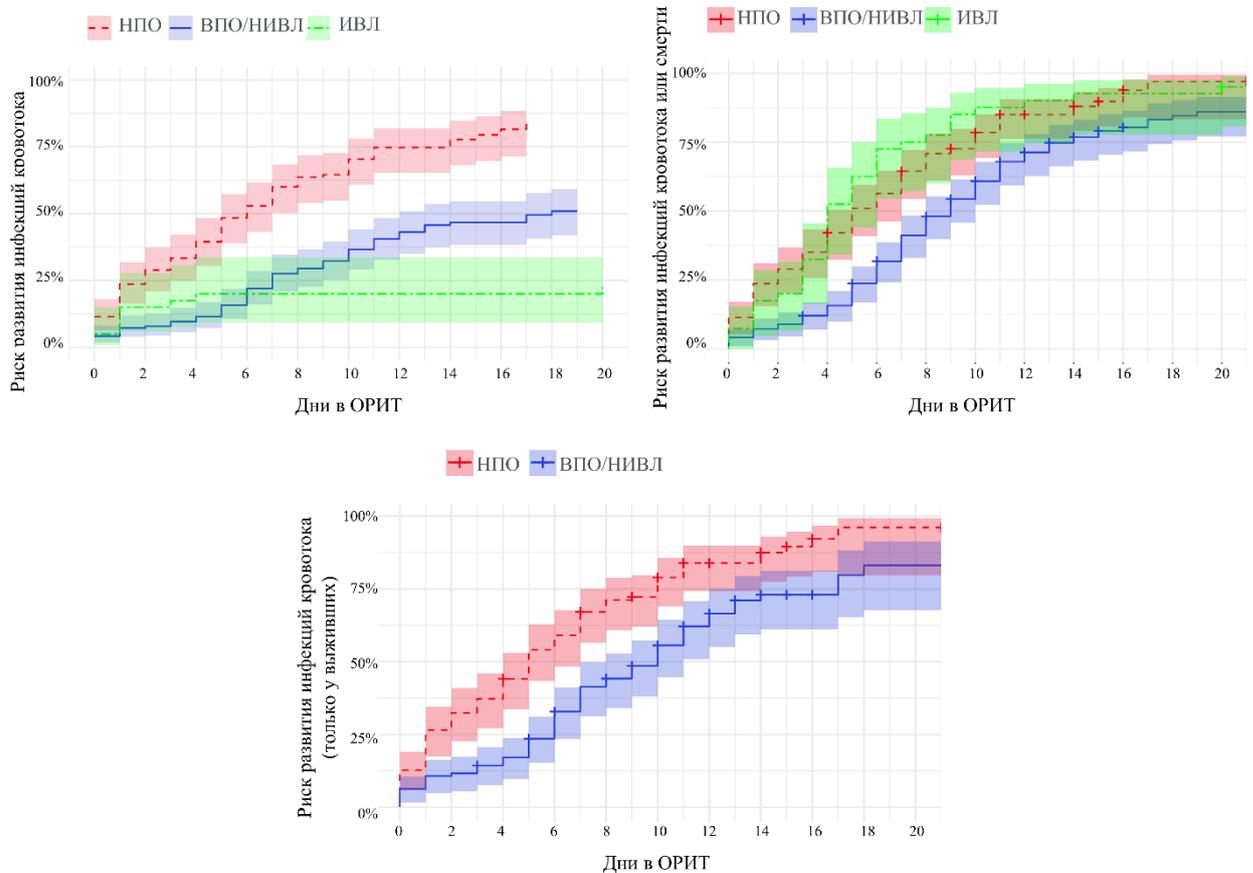


Рисунок 20 – Кривые кумулятивного риска инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, в зависимости от респираторной поддержки в течение первых 48 часов пребывания в ОРИТ

Для того, чтобы объяснить протективное воздействие ВПО и НИВЛ на вероятность развития инфекций кровотока, было проведено сравнение групп НПО и ВПО, НИВЛ по клинико-демографическим и анамнестическим характеристикам – Таблица 31. Было выявлено, что пациенты группы НПО и группы ВПО, НИВЛ были сопоставимы по возрасту, полу, числу дней от начала заболевания до госпитализации, числу дней от начала госпитализации до перевода в ОРИТ. Но был выявлен ряд показателей, по которым группы различались статистически значимо: у пациентов, получавших только НПО в первые 48 часов ОРИТ, был выше индекс коморбидности, Д-димер при поступлении и переводе в ОРИТ, МНО при поступлении, креатинин при переводе в ОРИТ, ниже тромбоциты, а также, среди этих пациентов была выше доля пациентов, имеющих в анамнезе предшествующую госпитализацию в течение последних 2 недель, при этом была ниже доля пациентов, которым назначались ингибиторы интерлейкина-6

и янус-киназ. Распределение пациентов по степени поражения легких по КТ при поступлении между группами с НПО и ВПО, НИВЛ статистически значимо не различалась, но статистически значимые различия были выявлены по данному показателю при переводе в ОРИТ: в группе ВПО, НИВЛ была выше доля пациентов с КТ-3 и ниже с КТ-0 и КТ-2.

Таблица 31 – Характеристика групп пациентов, различающихся по максимальной респираторной поддержке в первые 48 часов ОРИТ (ВПО, НИВЛ и НПО)

| Показатель | НПО (N=114) | ВПО, НИВЛ (N=166) | p |
|--|----------------------|---------------------------|---------|
| Возраст | 73,9±11,4 | 71,9±12,3 | p=0,15 |
| Мужчины | 46(40,4[31,3-49,9]%) | 55(33,1[26-40,8]%) | p=0,22 |
| Дней до госпитализации | 5(3; 8) | 6(5; 8) | p=0,08 |
| Дней в отделении (до ОРИТ) | 4(3; 5) | 4(2; 6) | p=0,68 |
| Индекс коморбидности Чарлсона | 6(5; 8) | 5(4; 7) | p=0,04 |
| Лабораторные данные при госпитализации | | | |
| Д-димер, нг/мл | 597(283,3; 1029) | 425,5(266; 727) | p=0,02 |
| МНО | 1,02(0,88; 1,19) | 0,94(0,86; 1,06) | p=0,002 |
| Лабораторные данные при переводе в ОРИТ | | | |
| Креатинин, μ моль/л | 102,1(71,5; 139,4) | 82,8(66,4; 106,7) | p<0,001 |
| Тромбоциты, $\times 10^9$ /л | 179(136,8; 234,8) | 212(161,5; 264,5) | p=0,008 |
| Д-димер, нг/мл | 1018(596; 2136) | 601(395; 1421) | p<0,001 |
| КТ ОГК при госпитализации | | | |
| Отсутствует поражение легких | 7(6,1[2,5-12,2]%) | 4(2,4[0,7-6,1]%) | p=0,06 |
| КТ-1, до 25% поражения легких | 41(36[27,2-45,5]%) | 45(27,1[20,5-34,5]%) | |
| КТ-2, 25-50% поражения легких | 49(43[33,7-52,6]%) | 74(44,6[36,9-52,5]%) | |
| КТ-3, 50-75% поражения легких | 14(12,3[6,9-19,7]%) | 40(24,1[17,8-31,3]%) | |
| КТ-4, более 75% поражения легких | 3(2,6[0,5-7,5]%) | 3(1,8[0,4-5,2]%) | |
| КТ ОГК при переводе в ОРИТ | | | |
| Отсутствует поражение легких | 5(4,4[1,4-9,9]%) | - | p<0,001 |
| КТ-1, до 25% поражения легких | 16(14[8,2-21,8]%) | 4(2,4[0,7-6,1]%) | |
| КТ-2, 25-50% поражения легких | 32(28,1[20,1-37,3]%) | 31(18,7[13,1-25,4]%) | |
| КТ-3, 50-75% поражения легких | 39(34,2[25,6-43,7]%) | 84(50,6[42,7-58,4]%) | |
| КТ-4, более 75% поражения легких | 22(19,3[12,5-27,7]%) | 47(28,3[21,6-35,8]%) | |
| Госпитализация за предшествующие 2 недели | 30(26,3[18,5-35,4]%) | 22(13,3[8,5-19,4]%) | p=0,006 |
| Ингибиторы интерлейкина-6 и янус-киназ | 62(54,4[44,8-63,7]%) | 129(77,7[70,6- 83,8]%) | p<0,001 |
| Левелимаб | 44(38,6[29,6-48,2]%) | 92(55,4[47,5-63,1]%) | p=0,006 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

Для оценки непосредственного влияния респираторной поддержки в первые 48 часов ОРИТ на риск развития инфекций кровотока, учитывая влияние факторов-конфаундеров, была проведена процедура псевдорандомизации (Propensity Score Matching). Данная процедура заключается в формировании из исходной выборки групп исследования сопоставимых по всем заданным характеристикам, за исключением той, влияние которой предполагается оценивать. Сопоставление происходит на основе оценки индекса соответствия (propensity score). В качестве факторов-конфаундеров (показатели, оказывающее потенциальное влияние на исход и различающиеся между группами исследования) были отобраны: индекс коморбидности Чарлсона, Д-димер при поступлении и переводе в ОРИТ, МНО при поступлении, креатинин и тромбоциты при переводе, назначение ингибиторов интерлейкина-6 и янус-киназ в целом и левилимаба, госпитализация за предшествующие 2 недели. В результате применения PSM было получено две группы (пациенты с НПО и пациенты с ВПО, НИВЛ в первые 48 часов ОРИТ) по 86 человек в каждой группе. Характеристика групп исследования после PSM приведена в Таблице 32.

Таблица 32 – Характеристика групп пациентов, различающихся по максимальной респираторной поддержке в первые 48 часов ОРИТ (ВПО, НИВЛ и НПО) после процедуры PSM

| Показатель | НПО (N=86) | ВПО+НИВЛ (N=86) | p |
|---|----------------------|----------------------|--------|
| Возраст | 73,5±11,2 | 72,6±13,3 | p=0,62 |
| Мужчины | 34(39,5[29,2-50,7]%) | 35(40,7[30,2-51,8]%) | p=0,88 |
| Дней до госпитализации | 5(3; 8) | 6(4; 8) | p=0,23 |
| Дней в отделении (до ОРИТ) | 4(3; 5) | 4(2; 6) | p=0,88 |
| Индекс коморбидности Чарлсона | 6(5; 7) | 6(4; 8) | p=0,42 |
| Лабораторные данные при госпитализации | | | |
| Д-димер, нг/мл | 560(271,8; 943,8) | 472,5(283; 798) | p=0,51 |
| МНО | 1,02(0,87; 1,26) | 0,97(0,89; 1,08) | p=0,28 |
| Лабораторные данные при переводе в ОРИТ | | | |
| Креатинин, $\mu\text{моль/л}$ | 95,5(68; 130,1) | 91,2(71,3; 121,1) | p=0,57 |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ | 181,5(141; 234,8) | 205,5(141; 243) | p=0,39 |
| Д-димер, нг/мл | 984,5(595,5; 1924) | 848(463; 1978,2) | p=0,50 |
| КТ ОГК при госпитализации | | | |
| Отсутствует поражение легких | 3(3,5[0,7-9,9]%) | 3(3,5[0,7-9,9]%) | p=0,07 |
| КТ-1, до 25% поражения легких | 31(36[26-47,1]%) | 23(26,7[17,7-37,4]%) | |
| КТ-2, 25-50% поражения легких | 38(44,2[33,5-55,3]%) | 33(38,4[28,1-49,5]%) | |
| КТ-3, 50-75% поражения легких | 11(12,8[6,6-21,7]%) | 26(30,2[17,8-37,3]%) | |
| КТ-4, более 75% поражения легких | 3(3,5[0,7-9,9]%) | 1(1,2[0-6,3]%) | |

Продолжение Таблицы 32

| КТ ОГК при переводе в ОРИТ | | | |
|---|----------------------|----------------------|--------|
| Отсутствует поражение легких | 2(2,3[0,3-8,1]%) | - | p=0,06 |
| КТ-1, до 25% поражения легких | 11(12,8[6,6-21,7]%) | 4(4,6[1,2-11,5]%) | |
| КТ-2, 25-50% поражения легких | 23(26,7[17,8-37,4]%) | 17(19,8[12-29,8]%) | |
| КТ-3, 50-75% поражения легких | 31(36[26-47,1]%) | 46(53,4[42,4-64,3]%) | |
| КТ-4, более 75% поражения легких | 19(22,1[13,9-32,3]%) | 19(22,1[13,9-32,3]%) | |
| Госпитализация за предшествующие 2 недели | 19(22,1[13,9-32,3]%) | 18(20,9[12,9-31]%) | p=0,85 |
| Ингибиторы интерлейкина-6 и янус-киназ | 52(60,5[49,3-70,8]%) | 58(67,4[56,5-77,2]%) | p=0,34 |
| Левелимаб | 39(45,3[34,6-56,5]%) | 39(45,3[34,6-56,5]%) | p=1,00 |

Примечание: Количественные данные выражены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентиля, категориальные данные в виде количества случаев, доли и 95% ДИ

На сформированных в результате PSM группах была проведена оценка влияния максимальной респираторной поддержки в первые 48 часов ОРИТ на риск развития инфекции кровотока. Риски для развития инфекции кровотока, комбинированной конечной точки (летальный исход + развитие инфекции кровотока) и риск развития инфекции кровотока только для выживших представлен на Рисунке 21.

В группе пациентов, получавших ВПО или НИВЛ, риск развития инфекции кровотока был в 2 раза ниже, чем в группе пациентов, получавших только НПО в первые 48 часов ОРИТ (HR = 0,5[95%ДИ: 0,34-0,72], p<0,001). В группе пациентов, получавших ВПО или НИВЛ, риск развития инфекции кровотока или летального исхода был в 1,4 раза ниже, чем в группе пациентов, получавших только НПО в первые 48 часов ОРИТ (HR = 0,71[95%ДИ: 0,51-0,9], p=0,04). Также была проанализирована взаимосвязь риска развития инфекции кровотока и максимальной респираторной поддержки в первые 48 часов ОРИТ только у пациентов, которые потенциально могли заболеть (из группы пациентов без инфекции кровотока были исключены пациенты с летальным исходом). Было выявлено, что риск развития инфекции кровотока при применении ВПО, НИВЛ в первые 48 часов ОРИТ был в 1,4 раза ниже, чем при применении НПО (HR=0,69[0,48-1,00], p=0,05), статистическая значимость была пограничной.

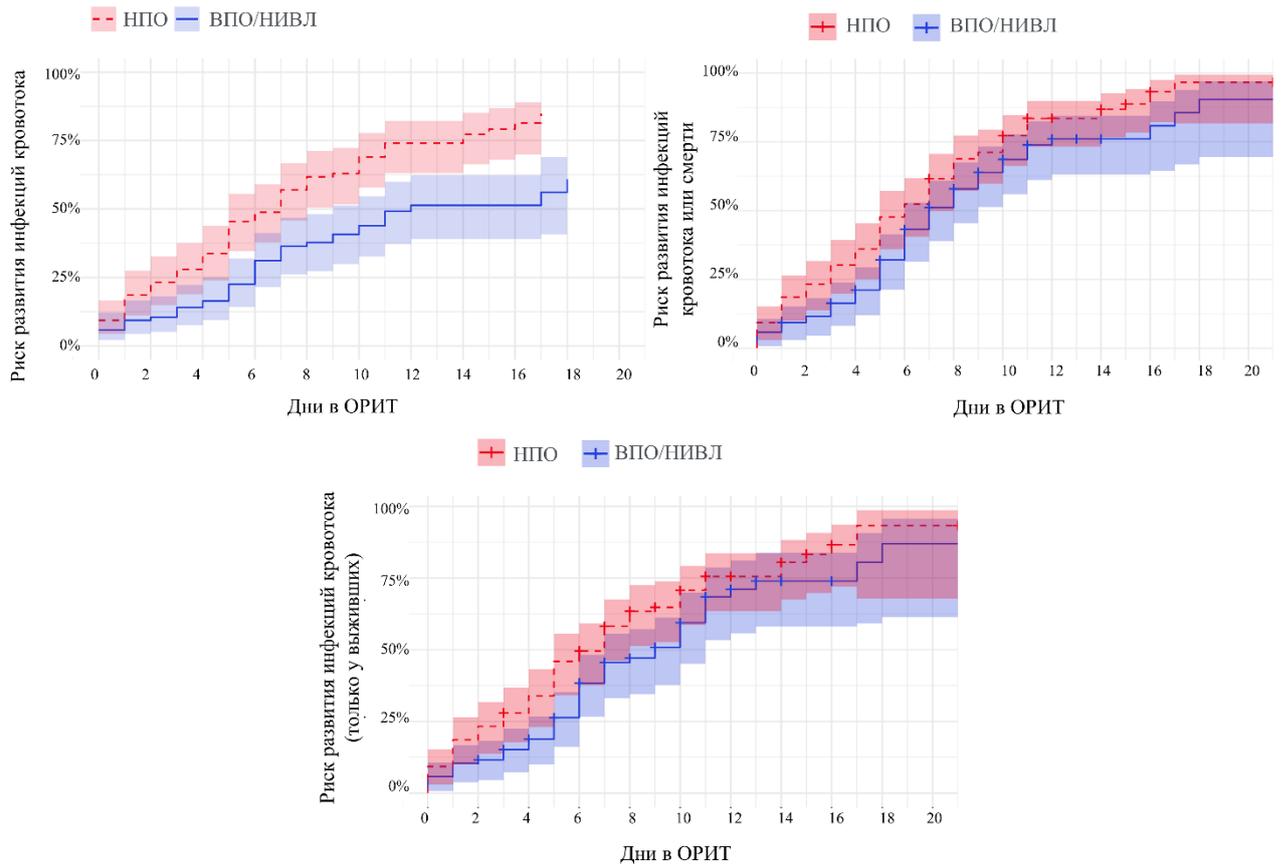


Рисунок 21– Кривые кумулятивного риска инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, в зависимости от респираторной поддержки в течение первых 48 часов пребывания в ОРИТ, после процедуры PSM (пациенты сопоставимы по всем характеристикам, кроме респираторной поддержки в течение первых 48 часов пребывания в ОРИТ)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема распространенности ко-инфекции у пациентов с COVID-19 является актуальной, так как непосредственно влияет на тактику ведения таких пациентов, в частности на необходимость назначения антибактериальных препаратов. Опыт предшествующих массовых респираторных вирусных инфекций, главным образом гриппа, указывает на высокую распространенность бактериальной ко-инфекции и значительного ее влияния на прогноз [11; 91; 141].

Авторы большинства мета-анализов, посвященных ко-инфекциям при COVID-19, описывают их распространенность как 3,5-5,62% бактериальных ко-инфекций и до 7% ко-инфекций в целом [24; 38; 98; 100]. О большей частоте ко-инфекций сообщает Musuuzi и соавт. (19% ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19, 10% вирусных ко-инфекций, 8% бактериальных ко-инфекций, 4% грибковых ко-инфекций) [119]. В данном мета-анализе среди исследований, включающих более 50 испытуемых, в четырех показана неожиданно высокая распространённость вирусных ко-инфекций (46-57%). В трех из вышеупомянутых исследований, которые были проведены в одной больнице в Ухане в первые месяцы 2020 года, была продемонстрирована высокая распространенность вируса гриппа, подтвержденная определением IgM к данному возбудителю. Полученные данные могут быть особенностью конкретной популяции пациентов, а также могут быть искажены в связи с влиянием вакцинации против гриппа на результат подтверждающего теста [42; 109; 172]. Четвертое исследование также включает в себя пациентов с ко-инфекцией вирусом гриппа, однако испытуемые в него включались по принципу «случай-контроль» в группы с ко-инфекцией и без, что объясняет полученную распространенность в 50% [171]. Касательно бактериальных ко-инфекций, среди исследований с выборкой более 50 пациентов, высокая их распространенность (35-74%) показана в двух. В исследовании Nori и соавт. бактериальных возбудителей идентифицировали на 6-7 день госпитализации, что скорее соответствует понятию «суперинфекция» [122]. Contou и соавт. изучали пациентов в ОРИТ, где частота ко-инфекций выше [45]. Остальные исследования с высокой распространенностью ко-инфекций различной этиологии в основном представлены описанием случаев и серий случаев, что не отражает распространенность данных ко-инфекций в популяции.

В настоящем диссертационном исследовании вирусных ко-патогенов обнаружено не было, бактериальные встречались в 7,6% случаев. Следует отметить, что все пациенты, у которых была выявлена ко-инфекция, отличались большим объемом поражения легочной ткани по данным КТ ОГК (КТ-3 и более), при этом в общей выборке чаще встречались пациенты с объемом поражения КТ-1 и КТ-2, 4 из 5 этих пациентов были первоначально госпитализированы в ОРИТ. Таким образом, следует отметить тенденцию к выявлению бактериальной ко-инфекции у более тяжелых пациентов, что подтверждается данными литературы [100].

Обращая внимание на избыточное назначение антибактериальных препаратов пациентам с COVID-19, следует отметить, что эта проблема наиболее характерна для первого года пандемии. Первый мета-анализ, опубликованный на данную тему, обобщает данные исследований до июля 2020 года, частота назначения антибиотиков у госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 74,6% [97]. В дальнейшем Khan и соавт. в мета-анализе исследований за период до июля 2021 показали, что средняя частота назначения антибиотиков была 68%. При этом исследователи отметили, что частота назначения антибактериальных препаратов различалась в зависимости от уровня экономического развития страны: в странах с высоким уровнем дохода на душу населения антибиотики получали 58% пациентов, в странах же со средним и низким уровнем дохода – 89% [89]. В российском исследовании Кароли и соавт. изучали стационарные карты пациентов с COVID-19, проходивших лечение в сентябре-октябре 2020 года, при этом на амбулаторном этапе, по назначению врача и без, антибиотики принимали 53,2% пациентов, из них около половины два и более препарата. На стационарном этапе в данном исследовании антибактериальные препараты были назначены 108 из 109 испытуемых [4]. Черешнева и соавт. отмечают, что частота назначения антибактериальных препаратов была выше в группе пациентов старше 60 лет [17]. В описанной нами выборке антибактериальные препараты получали 28,8% пациентов.

Избыточное потребление антибактериальных препаратов влечет за собой негативные последствия как для конкретного пациента (нежелательные лекарственные реакции, антибиотик-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит), так и для человечества в целом (рост антибиотикорезистентности) [10]. Lewandowski и соавт. отмечают четырехкратный рост числа инфекций, вызванных *Clostridium difficile*, у

пациентов с COVID-19 по сравнению с допандемийными госпитализированными пациентами [102]. Тимербулатов и соавт. в российском ретроспективном исследовании зафиксировали частоту развития псевдомембранозного колита, подтвержденного по данным инструментальных исследований, в 1,17% пациентов, госпитализированных с COVID-19, летальность таких пациентов составила 11,36% [14].

Вопросу изучения антибиотикорезистентности в ходе пандемии COVID-19 посвящен мета-анализ Langford и соавт., суммирующий данные исследований, опубликованных до июня 2022 года. Авторы не отмечают роста распространенности метициллинрезистентного *S. aureus* и ванкомицин-резистентных энтерококков. Нестатистически значимое увеличение частоты выявления было отмечено для резистентных грамотрицательных микроорганизмов (в том числе продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра действия, резистентных к карбапенемам энтеробактерий, резистентных к карбапенемам *P. aeruginosa* и *A. baumannii*) [99].

Следует отметить, что настоящая диссертационная работа в части исследования ко-инфекций имеет некоторые ограничения, основным из которых является небольшая выборка. Также дискуссионным моментом в данном исследовании является подтверждение клинической значимости микроорганизмов в условиях значительной доли колонизации респираторных образцов по данным ПЦР.

В отличие от уже упомянутой низкой частоты ко-инфекций при COVID-19, суперинфекции являются частым осложнением данного заболевания, в особенности у тяжелых и крайне тяжелых пациентов. Во второй части нашей работы, было проведено исследование случай-контроль, в которое были включены пациенты с COVID-19, проходившие лечение в ОРИТ, с целью выявления факторов риска нозокомиальных инфекций кровотока и построения прогностической модели этого осложнения.

Частота нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 в отделении интенсивной терапии составила 23,6%, что аналогично данным недавнего метаанализа [81]. Следует отметить, выводы описанного мета-анализа основаны на исследованиях, проведенных до возникновения варианта SARS-CoV-2 – омикрона. Данных о том, как резкий рост заболеваемости при первоначальном распространении омикрона и последующая стабилизация заболеваемости повлияли на распространенность инфекций кровотока у пациентов с COVID-19, на данный момент получено мало. Kang и соавт. сообщили о росте частоты случаев катетер-ассоциированных инфекций кровотока,

во время распространения омикрона, что, вероятно, связано с увеличением рабочей нагрузки на медсестер [85]. В то время как Park и соавт. не обнаружили статистической разницы в частоте инфекций кровотока при варианте дельта по сравнению с вариантом омикрон [128]. В нашу выборку вошли пациенты, госпитализированные в разные периоды пандемии, когда циркулировали разные варианты SARS-CoV-2, в том числе дельта и омикрон.

Летальность в группе инфекций кровотока составила 85,6%, в других исследованиях пациентов с COVID-19 в ОРИТ она сильно варьировала, от 39% до 100% [33; 35; 93; 113; 127; 132; 161]. Такой относительно высокий уровень смертности мог быть обусловлен более пожилым средним возрастом (73 года по сравнению с 60-65 годами в большинстве исследований [33; 35; 93; 113; 127; 132; 161]), также более высокой частотой выявления *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, резистентных к карбапенемам. В исследованиях, где отмечали значительную долю этих микроорганизмов в структуре возбудителей, летальность была схожей. В работе Palanisamy и соавт. грамотрицательные возбудители выявляли в 82,8%, *A. baumannii* и *K. pneumoniae* в 32,8 и 21,9% пациентов, летальность при этом составила 100% [127]. Kurt и соавт. выделили *A. baumannii* и резистентную к карбапенемам *K. pneumoniae* у 40% и 21% пациентов, а умерли в этом исследовании 83,2% пациентов [93]. В исследовании Protonotariou и соавт. грамотрицательные возбудители составили 69%, *A. baumannii* и *K. pneumoniae* выявили в 31% и 27%, соответственно, общая летальность составила 90,81% [132]. В отечественных исследованиях этиологической структуры инфекций кровотока в московской больнице, перепрофилированной для работы с COVID-19, грамотрицательные возбудители преобладали, *K. pneumoniae* и *A. baumannii* выделяли наиболее часто [6; 7]. В нашем исследовании доля грамотрицательных возбудителей составила 58%, *A. baumannii* – 31%, *K. pneumoniae* – 20%. При этом 98% изолятов *A. baumannii* и 80% изолятов *K. pneumoniae* были устойчивы к карбапенемам.

В настоящем исследовании у пациентов, поступивших непосредственно в ОРИТ, развитие инфекций кровотока было ассоциировано с применением ингибиторов интерлейкина-6 и дексаметазона во время предшествующей госпитализации, СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и уровнем глюкозы крови > 9 ммоль/л. Среди тех, кто был переведен в ОРИТ, применение дексаметазона в ходе предшествующей госпитализации, кумулятивная доза дексаметазона до перевода в ОРИТ более 30 мг, наличие сахарного

диабета, АЛТ $\geq 35,5$ ЕД/л при поступлении в стационар и применение НПО по сравнению с ВПО или НИВЛ в первые 48 часов пребывания в ОРИТ были ассоциированы с развитием инфекций кровотока.

Что касается ранее проведенных исследований факторов риска инфекций кровотока при COVID-19, то количество работ по этому вопросу ограничено, а некоторые выводы, в частности, о роли иммуносупрессивной терапии, противоречивы. В одних исследованиях показано, что глюкокортикостероиды [44; 63; 114; 120] и ингибиторы интерлейкина [35] были связаны с повышением риска развития инфекций кровотока, в других такое увеличение описано только у пациентов с комбинированной терапией (глюкокортикостероиды в сочетании с ингибиторами и антагонистами рецепторов интерлейкина-6) [63; 90; 93; 114]. В некоторых исследованиях не обнаружена связь между иммуносупрессивной терапией и развитием инфекций кровотока [20; 33; 94]. В нашем исследовании была более высокая суточная доза дексаметазона и более долгий период его применения, чем в большинстве работ, и использование ингибиторов интерлейкина также было частым. Иммуносупрессивная терапия в ходе предшествующей госпитализации и более высокая кумулятивная доза дексаметазона, полученная до перевода в ОРИТ были факторами риска развития инфекций кровотока в нашем исследовании. Таким образом, при продлении иммуносупрессивной терапии возрастает риск осложнений. Кроме того, у 28% пациентов SpO₂ на воздухе при поступлении не была снижена, и у этих пациентов можно было бы избежать или отсрочить применение дексаметазона, что могло бы снизить риск развития инфекций кровотока.

Вопрос показаний к назначению иммуносупрессивной терапии при COVID-19 является принципиальным в ведении данных пациентов. С патогенетической точки зрения в течении COVID-19 исследователи выделяют четыре стадии: инфицирования и репликации вируса (1), виремии и диссеминации вируса (2), мультисистемного воспаления (3), эндотелиального повреждения и тромбоза (4) [46]. Назначение глюкокортикостероидов в ранние сроки заболевания, в ходе первой и второй фазы, может негативно сказаться на течении COVID-19. Sefik и соавт. продемонстрировали это теоретически, на гуманизированных мышах, им назначали дексаметазон в ранние сроки заболевания и в поздние, исследователи отмечали улучшение состояния последних, однако при лечении в ранние сроки мыши стремительно теряли вес и погибали [146]. Основным масштабным исследованием, показавшим пользу от назначения

глюкокортикостероидов при COVID-19, было RECOVERY, следует отметить, что снижение летальности в этой работе было достигнуто только при назначении дексаметазона пациентам с дыхательной недостаточностью [15; 74]. Crothers и соавт. в ретроспективном анализе почти 20 тысяч госпитализированных пациентов с COVID-19 показали, что назначение глюкокортикостероидов пациентам без дыхательной недостаточности было ассоциировано с 76% ростом летальности [50]. В исследовании Keller и соавт. оценивали эффективность назначения дексаметазона в зависимости от уровня СРБ пациента, значимое снижение числа интубаций и летальности было отмечено при назначении дексаметазона пациентам с СРБ более 200 мг/л, и, напротив, у пациентов с СРБ менее 100 мг/л назначение дексаметазона было ассоциировано с возрастанием риска интубации и смерти в 2,64 раза [87]. Второй этап исследования RECOVERY, где пациентам назначали увеличенную дозу дексаметазона (20 мг, далее со снижением до 10 мг) в группе пациентов с дыхательной недостаточностью, но без проведения ИВЛ, пришлось прервать по соображениям безопасности. Результаты анализа включенных пациентов опубликованы, пациенты в группе высокой дозы дексаметазона умирали в 1,5 раза чаще [140]. Отдельно следует обсудить назначение глюкокортикостероидов пациентам пожилого и старческого возраста, к которым относилось большинство испытуемых в нашей работе. Jung и соавт. в исследовании 3000 пациентов с COVID-19 старше 70 лет, проходивших лечение в ОРИТ, продемонстрировали статистически значимо большую летальность в группе глюкокортикостероидов [83].

В нашем исследовании было выявлено, что повышение уровня глюкозы в крови (у пациентов, поступивших непосредственно в ОРИТ) и сахарный диабет (у пациентов, переведенных в ОРИТ) являются факторами риска развития инфекций кровотока. Другие лабораторные факторы риска включали более низкую СКФ и повышенный уровень АЛТ. По данным литературы, все эти параметры связаны с плохим прогнозом при COVID-19 [41; 111]. Кроме того, пациенты с сахарным диабетом и хронической болезнью почек имели более высокий риск нозокомиальных инфекций кровотока в общей популяции и до COVID-19 [82; 115].

По нашим данным неожиданной находкой стало то, что более интенсивная респираторная поддержка в первые 48 часов в ОРИТ обладала протективным эффектом в отношении инфекций кровотока. Напротив, в исследовании Сона и соавт. было продемонстрировано, что НИВЛ и ИВЛ были независимыми факторами риска

нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 [44]. В описанном исследовании регистрировалась максимальная респираторная поддержка в течение всего пребывания в стационаре, при этом эскалация респираторной поддержки могла происходить как до, так и после развития инфекций кровотока, что отличается от подхода в нашем исследовании. С учетом возможной нехватки ресурсов в больнице в период исследования, мы предполагаем, что не тяжесть дыхательной недостаточности, а более раннее начало ВПО и НИВЛ у пациентов с COVID-19 было защитным фактором в отношении инфекций кровотока в ОРИТ.

В части изучения инфекций кровотока наше исследование также имело свои ограничения. Во-первых, это было ретроспективное одноцентровое исследование. Были включены только микробиологически документированные инфекции кровотока, и у пациентов в группе инфекций кровотока было более высокое среднее количество выполненных посевов крови (4 (2; 6) против 2 (2; 2)). Таким образом, возможно, что в контрольной группе были пропущены некоторые случаи развития инфекций кровотока, потому что некоторые лечащие врачи не назначили дополнительные посеvy крови.

Таким образом, в ходе данного диссертационного исследования были изучены инфекции, сопровождающие COVID-19. В первой части работы было установлено, что бактериальные и вирусные ко-инфекции редко встречаются при COVID-19, что подтверждает подход, при котором следует избегать рутинного назначения антибактериальных препаратов в ранние сроки пребывания в стационаре. Во второй части работы выявлены факторы риска развития нозокомиальных инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 в ОРИТ и разработана прогностическая модель их развития.

ВЫВОДЫ

1. Частота бактериальных ко-инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 и поражением легких составила 7,6 [2,5-16,8]%; случаев вирусной ко-инфекции выявлено не было.
2. Инфекции кровотока были диагностированы у 23,6% пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ОРИТ, медиана их выявления приходилась на 6 день пребывания в ОРИТ и 9 день госпитализации.
3. Наиболее часто инфекции кровотока вызывали *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *S. aureus* – их доля в структуре возбудителей составила 31, 20 и 15% соответственно.
4. Все изоляты *A. baumannii* являлись экстремально резистентным, в т.ч. 98% – устойчивыми к карбапенемам; 81% штаммов *K. pneumoniae* были резистентными к цефотаксиму, 79% к меропенему, среди *S. aureus* 7% изолятов являлись метициллинорезистентными.
5. Развитие инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 в ОРИТ значимо ухудшало прогноз (летальность 85,6% против 64,1% у сопоставимой по тяжести когорты пациентов без инфекций кровотока, $p < 0,001$).
6. У пациентов с COVID-19, госпитализированных непосредственно в ОРИТ, риск развития инфекций кровотока увеличивался в 6,1 раз при применении ингибиторов интерлейкина-6 в предыдущую госпитализацию (HR=6,1 [2,0-18,5], $p=0,002$), в 4 раза при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м² при поступлении (HR=4,0 [2,1-7,6], $p < 0,001$), в 3 раза при применении дексаметазона в предыдущую госпитализацию (HR=3,0 [1,3-7,1], $p=0,014$), в 2,5 раза при уровне глюкозы выше 9 ммоль/л при поступлении (HR=2,5 [1,4-4,6], $p=0,003$).
7. У пациентов с COVID-19, переведенных в ОРИТ, риск развития инфекций кровотока увеличивался в 4,5 раза при применении дексаметазона в предыдущую госпитализацию (HR=4,5 [1,8-11,0], $p=0,001$), в 3,1 раза при использовании НПО против ВПО и НИВЛ в первые 48 часов ОРИТ (HR=0,32 [0,24-0,44], $p < 0,001$), в 1,5 раза при уровне АЛТ $\geq 35,5$ ед/л при поступлении (HR=1,5 [1,1-2,1], $p=0,007$), в 1,4 раза при наличии сахарного диабета (HR=1,4 [1,1-1,9], $p=0,018$), в 1,2 раза при

кумулятивной дозе дексаметазона, полученной до перевода в ОРИТ в 30 мг и более (HR=1,2 [1,06-1,37], p=0,002).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая низкий риск бактериальных ко-инфекций рутинное назначение антибиотиков пациентам с COVID-19 в ранние сроки госпитализации нецелесообразно.
2. У госпитализированных пациентов с COVID-19 рекомендуется ужесточить критерии назначения глюкокортикостероидов и не использовать высокие дозы дексаметазона, так как это способствует увеличению риска развития инфекций кровотока и ухудшению прогноза.
3. Для более объективной оценки риска развития инфекций кровотока у пациентов с тяжелым течением COVID-19, нуждающихся в переводе в ОРИТ, может использоваться разработанная модель, характеризующаяся чувствительностью 63-73% и специфичностью 71-83% в зависимости от сроков пребывания в ОРИТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВПО – высокопоточная оксигенотерапия

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИИБ – ингибиторы интерлейкина-6

КРМ – комбинированный респираторный мазок

КТ – компьютерная томография

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

МКБ – Международная классификация болезней

МНО – международное нормализованное отношение

МПК – минимальная подавляющая концентрация

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НПО – низкопоточная оксигенотерапия

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

С – специфичность

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТА – трахеальный аспират

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Ц+ – положительная прогностическая ценность

Ц- – отрицательная прогностическая ценность

ЧДД – частота дыхательных движений

Ч – чувствительность

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

CPAP — режим искусственной вентиляции лёгких постоянным положительным давлением

F_iO_2 — фракция кислорода во вдыхаемой смеси

HR – отношение рисков

MERS-CoV – вирус, вызывающий ближневосточный респираторный синдром

P_aO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови

PEEP — положительное конечно-эспираторное давление

SARS-CoV – вирус, вызывающий тяжёлый острый респираторный синдром

SARS-CoV-2 – вирус, вызывающий COVID-19

S_pO_2 – уровень насыщения крови кислородом

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 17 от 14.12.2022 | НАСКИ. – URL: <http://nasci.ru/?id=103858> (дата обращения: 10.05.2023). – Электрон. версия.
2. Гомон, Ю. М. Систематический обзор и метаанализ данных по безопасности антиинтерлейкиновой терапии COVID-19 / Ю. М. Гомон, А. С. Колбин, В. В. Стрижелецкий [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 93-107.
3. Зарубин, Е. А. Патогенез и морфологические изменения в легких при COVID-19 / Е. А. Зарубин, Е. А. Коган // Архив патологии. – 2021. – Т. 83. – № 6. – С. 54-59.
4. Кароли, Н. А. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах / Н. А. Кароли, А. В. Апаркина, Е. В. Григорьева [и др.] // Антибиотики и Химиотерапия. – 2022. – Т. 67. – № 1-2. – С. 24-31.
5. Мазанкова, Л. Н. Сочетанные формы COVID-19 с острыми респираторными вирусными инфекциями у детей. / Л. Н. Мазанкова, Э. Р. Самитова, И. М. Османов [и др.] // Детские Инфекции. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 16-22.
6. Малыгин, А. С. Антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных из крови больных COVID-19 / А. С. Малыгин, С. С. Андреев, С. В. Царенко [и др.] // Медицина. – 2021. – Т. 9. – № 2. – С. 63-74.
7. Малыгин, А. С. Антибактериальная терапия инфекции кровотока, вызванной *Acinetobacter baumannii*, у больных COVID-19 / А. С. Малыгин, С. В. Царенко, Е. В. Филимонова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 21-27.
8. Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (НП «НАСКИ») ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ИНФЕКЦИЯМИ, СВЯЗАННЫМИ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ Федеральные клинические рекомендации. – 2014.
9. Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам (2021)» Версия 2021-01. – URL: <https://www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/> (дата обращения: 23.09.2022). – Электрон. версия.

10. Синопальников, А. И. Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии / А. И. Синопальников // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23. – № 1. – С. 5-15.
11. Скрыбина, А. А. Бактериальные осложнения гриппа (обзор литературы) / А. А. Скрыбина, В. В. Никифоров, М. З. Шахмарданов [и др.] // Лечащий Врач. – 2022. – Т. 1. – № 11. – С. 48-54.
12. Стрелкова, Д. А. Бактериемии у пациентов с COVID-19, проходящих лечение в ОРИТ / Д. А. Стрелкова, С. А. Рачина, Е. Н. Бурмистрова [и др.]. – Электрон. версия. // XXIV международный конгресс МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии. – 2022. – С. 38. – URL: <https://www.antibiotic.ru/events/archive/24-congress-iacmac/#tabs-tezisy1> (дата обращения: 11.09.2023).
13. Стрелкова, Д. А. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование / Д. А. Стрелкова, С. А. Рачина, В. Г. Кулешов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24. – № 3. – С. 274-282.
14. Тимербулатов, Ш. В. Псевдомембранозный колит у пациентов с COVID-19 (обзор литературы) / Ш. В. Тимербулатов, М. В. Тимербулатов, Д. Р. Ахмеров [и др.] // Колопроктология. – 2022. – Т. 21. – № 4. – С. 111-119.
15. Фесенко, О. В. Лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): возможности и ограничения / О. В. Фесенко, О. А. Сибирякова, С. Н. Швайко // Фарматека. – 2020. – Т. 10_2020. – С. 52-60.
16. Харченко, Е. П. Коронавирус SARS-Cov-2: особенности структурных белков, контагиозность и возможные иммунные коллизии / Е. П. Харченко // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 13-30.
17. Черешнева, Н. Д. Фармакоэкономический анализ антимикробной терапии COVID-19 у гериатрических больных в условиях стационара / Н. Д. Черешнева, Т. Ф. Черных, Х. М. Батаев // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – С. 5-10.
18. Черняев, А. Л. Диффузное альвеолярное повреждение: этиология, патогенез и патологическая анатомия / А. Л. Черняев, М. В. Самсонова // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 65-69.
19. Шадривова, О. В. Инвазивный аспергиллез у больных COVID-19 в отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты многоцентрового исследования / О. В.

Шадринова, С. А. Рачина, Д. А. Стрелкова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 24. – № 4. – С. 295-302.

20. Abelenda-Alonso, G. Immunomodulatory therapy, risk factors and outcomes of hospital-acquired bloodstream infection in patients with severe COVID-19 pneumonia: a Spanish case-control matched multicentre study (BACTCOVID) / G. Abelenda-Alonso, A. Rombauts, C. Gudiol [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2021. – Vol. 27. – № 11. – P. 1685.

21. Abou-Ismaïl, M. Y. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management / M. Y. Abou-Ismaïl, A. Diamond, S. Kapoor [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2020. – Vol. 194. – P. 101.

22. Adachi, T. Clinicopathologic and Immunohistochemical Findings from Autopsy of Patient with COVID-19, Japan / T. Adachi, J. M. Chong, N. Nakajima [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 26. – № 9. – P. 2157.

23. Ahn, J. H. Nasal ciliated cells are primary targets for SARS-CoV-2 replication in the early stage of COVID-19 / J. H. Ahn, J. M. Kim, S. P. Hong [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2021. – Vol. 131. – № 13. – P. 1-14.

24. Alshaikh, F. S. Prevalence of bacterial coinfection and patterns of antibiotics prescribing in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis / F. S. Alshaikh, B. Godman, O. N. Sindi [et al.] // *PloS one*. – 2022. – Vol. 17. – № 8. – P. 1-22.

25. Alsolamy, S. Infection with Middle East respiratory syndrome coronavirus. / S. Alsolamy, Y. M. Arabi // *Canadian Journal of Respiratory Therapy: CJRT = Revue Canadienne de la Thérapie Respiratoire : RCTR*. – 2015. – Vol. 51. – № 4. – P. 102.

26. Bardi, T. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome / T. Bardi, V. Pintado, M. Gomez-Rojo [et al.] // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. – 2021. – Vol. 40. – № 3. – P. 495-502.

27. Bashir, A. Prevalence of primary bacterial co-infections among patients with COVID-19 in Brunei Darussalam / A. Bashir, M. S. Abdullah, N. R. Momin [et al.] // *Western Pacific Surveillance and Response Journal : WPSAR*. – 2021. – Vol. 12. – № 3. – P. 65.

28. Baskaran, V. Co-infection in critically ill patients with COVID-19: an observational cohort study from England / V. Baskaran, H. Lawrence, L. E. Lansbury [et al.] // *Journal of medical microbiology*. – 2021. – Vol. 70. – № 4. – P. 1-9.

29. Bayo, S. M. Bacteremia during COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Spain / S. M. Bayo, M. P. P. Ruíz, M. M. Hijazo [et al.] // *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica (English Ed.)*. – 2022. – Vol. 40. – № 4. – P. 183.
30. Bengoechea, J. A. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? / J. A. Bengoechea, C. G. Bamford // *EMBO molecular medicine*. – 2020. – Vol. 12. – № 7. – P. 1-4.
31. Bhatt, P. J. Risk Factors and Outcomes of Hospitalized Patients with Severe COVID-19 and Secondary Bloodstream Infections: A Multicenter, Case-Control Study / P. J. Bhatt, S. Shiau, L. Brunetti [et al.] // *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2021. – Vol. 72. – № 12. – P. E995-E1003.
32. Bhimraj, A. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 / A. Bhimraj, R. L. Morgan, A. H. Shumaker [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2020. – P. 1-37.
33. Bonazzetti, C. Risk factors associated with bacteremia in COVID-19 patients admitted to intensive care unit: a retrospective multicenter cohort study / C. Bonazzetti, M. Rinaldi, A. Giacomelli [et al.] // *Infection*. – 2023. – Vol. 51. – № 1. – P. 129-136.
34. Borman, A. M. COVID-19-Associated Invasive Aspergillosis: Data from the UK National Mycology Reference Laboratory / A. M. Borman, M. D. Palmer, M. Fraser [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2021. – Vol. 59. – № 1. – P. 1-12.
35. Buetti, N. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network / N. Buetti, S. Ruckly, E. de Montmollin [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2021. – Vol. 47. – № 2. – P. 180.
36. Buetti, N. Different epidemiology of bloodstream infections in COVID-19 compared to non-COVID-19 critically ill patients: a descriptive analysis of the Eurobact II study / N. Buetti, A. Tabah, A. Loiodice [et al.] // *Critical Care*. – 2022. – Vol. 26. – № 1. – P. 1-12.
37. Cahlon, O. A postoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissue sarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation / O. Cahlon, M. F. Brennan, X. Jia [et al.] // *Annals of surgery*. – 2012. – Vol. 255. – № 2. – P. 343-347.
38. Calderon, M. Bacterial co-infection and antibiotic stewardship in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / M. Calderon, G. Gysin, A. Gujjar [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 1-20.

39. Cardinal-Fernandez, P. Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a Complex Relationship / P. Cardinal-Fernandez, J. A. Lorente, A. Ballen-Barragan [et al.] // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2017. – Vol. 14. – № 6. – P. 844-850.
40. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales [et al.] // *Journal of chronic diseases*. – 1987. – Vol. 40. – № 5. – P. 373-383.
41. Chen, J. The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Chen, C. Wu, X. Wang [et al.] // *Frontiers in endocrinology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1-8.
42. Cheng, Y. Co-infection of influenza A virus and SARS-CoV-2: A retrospective cohort study / Y. Cheng, J. Ma, H. Wang [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol. 93. – № 5. – P. 2947.
43. Cho, S. Y. MERS-CoV outbreak following a single patient exposure in an emergency room in South Korea: an epidemiological outbreak study / S. Y. Cho, J. M. Kang, Y. E. Ha [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 388. – № 10048. – P. 994-1001.
44. Cona, A. Incidence, risk factors and impact on clinical outcomes of bloodstream infections in patients hospitalised with covid-19: A prospective cohort study / A. Cona, A. Tavelli, A. Renzelli [et al.] // *Antibiotics*. – 2021. – Vol. 10. – № 9. – P. 1-11.
45. Contou, D. Bacterial and viral co-infections in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia admitted to a French ICU / D. Contou, A. Claudinon, O. Pajot [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-9.
46. Cordon-Cardo, C. COVID-19: Staging of a New Disease / C. Cordon-Cardo, E. Pujadas, A. Wajnberg [et al.] // *Cancer Cell*. – 2020. – Vol. 38. – № 5. – P. 594.
47. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center / Text : electronic. – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (date accessed: 18.04.2023).
48. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. Guidance. NICE. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191> (date accessed: 15.06.2023). – Text : electronic.
49. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. / Text : electronic. – URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> (date accessed: 10.05.2023).

50. Crothers, K. Dexamethasone in hospitalised COVID-19 patients not on intensive respiratory support / K. Crothers, R. DeFaccio, J. Tate [et al.] // *The European Respiratory Journal*. – 2022. – Vol. 60. – № 1. – P. 1-13.
51. Cucinotta, D. WHO Declares COVID-19 a Pandemic / D. Cucinotta, M. Vanelli // *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis*. – 2020. – Vol. 91. – № 1. – P. 157.
52. De Bruyn, A. Secondary infection in COVID-19 critically ill patients: a retrospective single-center evaluation / A. De Bruyn, S. Verellen, L. Bruckers [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 1-7.
53. De Santis, V. Bacterial infections in critically ill patients with SARS-2-COVID-19 infection: results of a prospective observational multicenter study / V. De Santis, A. Corona, D. Vitale [et al.] // *Infection*. – 2022. – Vol. 50. – № 1. – P. 139-148.
54. Devoe, C. Increased rates of secondary bacterial infections, including *Enterococcus* bacteremia, in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / C. Devoe, M. R. Segal, L. Wang [et al.] // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. – 2022. – Vol. 43. – № 10. – P. 1.
55. Dhawan, M. Delta variant (B.1.617.2) of SARS-CoV-2: Mutations, impact, challenges and possible solutions / M. Dhawan, A. Sharma, Priyanka [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2022. – Vol. 18. – № 5. – P. 1-12.
56. Di Minno, A. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies / A. Di Minno, P. Ambrosino, I. Calcaterra [et al.] // *Seminars in thrombosis and hemostasis*. – 2020. – Vol. 46. – № 7. – P. 763-771.
57. Fabião, J. Why do men have worse COVID-19-related outcomes? A systematic review and meta-analysis with sex adjusted for age / J. Fabião, B. Sassi, E. F. Pedrollo [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. – 2022. – Vol. 55. – P. 1-8.
58. Fajgenbaum, D. C. Cytokine Storm / D. C. Fajgenbaum, C. H. June // <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>. – 2020. – Vol. 383. – № 23. – P. 2255-2273.
59. Fan, Y. SARS-CoV-2 Omicron variant: recent progress and future perspectives / Y. Fan, X. Li, L. Zhang [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2022 7:1. – 2022. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-11.
60. Garcia-Vidal, C. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study / C. Garcia-Vidal, G. Sanjuan, E. Moreno-García [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2021. – Vol. 27. – № 1. – P. 83.

61. Garcia, L. S. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 3rd Edition. Clin. Microbiol. *Proced. Handbook*, 3rd Ed. / L. S. Garcia, H. D. Isenberg. – American Society of Microbiology, 2010. – 2540 p.
62. Gavriatopoulou, M. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection / M. Gavriatopoulou, E. Korompoki, D. Fotiou [et al.] // *Clinical and Experimental Medicine*. – 2020. – Vol. 20. – № 4. – P. 493.
63. Giacobbe, D. R. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19 / D. R. Giacobbe, D. Battaglini, L. Ball [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2020. – Vol. 50. – № 10. – P. 1-8.
64. Gianella, M. Predictive model for bacterial co-infection in patients hospitalized for COVID-19: a multicenter observational cohort study / M. Giannella, M. Rinaldi, G. Tesini [et al.] // *Infection*. – 2022. – Vol. 50. – № 5. – P. 1243-1253.
65. Giannitsioti, E. Bloodstream Infections in a COVID-19 Non-ICU Department: Microbial Epidemiology, Resistance Profiles and Comparative Analysis of Risk Factors and Patients' Outcome / E. Giannitsioti, C. Louka, V. Mamali [et al.] // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 1-12.
66. Gorbalenya, A. E. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / A. E. Gorbalenya, S. C. Baker, R. S. Baric [et al.] // *Nature Microbiology* 2020 5:4. – 2020. – Vol. 5. – № 4. – P. 536-544.
67. Gorkhali, R. Structure and Function of Major SARS-CoV-2 and SARS-CoV Proteins / R. Gorkhali, P. Koirala, S. Rijal [et al.] // *Bioinformatics and Biology Insights*. – 2021. – Vol. 15. – P. 1-32.
68. Haksteen, W. E. Venous thromboembolism is not a risk factor for the development of bloodstream infections in critically ill COVID-19 patients / W. E. Haksteen, B. N. Hilderink, R. W. G. Dujardin [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2021. – Vol. 206. – P. 128.
69. Han H. J. Evidence for zoonotic origins of Middle East respiratory syndrome coronavirus / H. J. Han, H. Yu, X. J. Yu // *The Journal of General Virology*. – 2016. – Vol. 97. – № Pt 2. – P. 274.
70. Harrison, A. G. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis / A. G. Harrison, T. Lin, P. Wang // *Trends in Immunology*. – 2020. – Vol. 41. – № 12. – P. 1100.
71. Haukoos, J. S. The Propensity Score / J. S. Haukoos, R. J. Lewis // *JAMA*. – 2015. – Vol. 314. – № 15. – P. 1637-1638.

72. Henry, B. M. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B. M. Henry, M. H. S. De Oliveira, S. Benoit [et al.] // *Clinical chemistry and laboratory medicine*. – 2020. – Vol. 58. – № 7. – P. 1021-1028.
73. Hessami, A. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis / A. Hessami, A. Shamshirian, K. Heydari [et al.] // *The American journal of emergency medicine*. – 2021. – Vol. 46. – P. 382-391.
74. Horby, P. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / P. Horby, W. S. Lim, J. R. Emberson [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2021. – Vol. 384. – № 8. – P. 693-704.
75. Hu, J. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19 / J. Hu, Y. Wang // *Gerontology*. – 2021. – Vol. 67. – № 3. – P. 255-266.
76. Huang, Y. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19 / Y. Huang, C. Yang, X. feng Xu [et al.] // *Acta Pharmacologica Sinica* 2020 41:9. – 2020. – Vol. 41. – № 9. – P. 1141-1149.
77. Huges, S. Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting / S. Hughes, O. Troise, H. Donaldson [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2020. – Vol. 26. – № 10. – P. 1395.
78. Husain, M. Pulmonary bacterial infections in adult patients hospitalized for COVID-19 in standard wards / M. Husain, S. Valayer, N. Poey [et al.] // *Infectious diseases now*. – 2022. – Vol. 52. – № 4. – P. 208-213.
79. Iacovelli, A. Risk factors and effect on mortality of superinfections in a newly established COVID-19 respiratory sub-intensive care unit at University Hospital in Rome / A. Iacovelli, A. Oliva, G. Siccardi [et al.] // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 1-13.
80. Iida, S. Insights into Pathology and Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 from a Histopathological and Immunological Perspective / S. Iida, T. Arashiro, T. Suzuki // *JMA Journal*. – 2021. – Vol. 4. – № 3. – P. 179.
81. Ippolito, M. Bloodstream Infections in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Ippolito, B. Simone, C. Filisina [et al.] // *Microorganisms*. – 2021. – Vol. 9. – № 10. – P. 1-15.

82. James, M. T. Risk of bloodstream infection in patients with chronic kidney disease not treated with dialysis / M. T. James, K. B. Laupland, M. Tonelli [et al.] // Archives of internal medicine. – 2008. – Vol. 168. – № 21. – P. 2333-2339.
83. Jung, C. Steroid use in elderly critically ill COVID-19 patients / C. Jung, B. Wernly, J. Fjølner [et al.] // European Respiratory Journal. – 2021. – Vol. 58. – № 4. – P. 1-4.
84. Kamarudin, A. N. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: Current methods and applications / A. N. Kamarudin, T. Cox, R. Kolamunnage-Dona // BMC Medical Research Methodology. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-19.
85. Kang, H. E. Investigating potential drivers of increased central line-associated bloodstream infections during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) Omicron surge / H. E. Kang, K. O. Stewart, A. N. Khan [et al.] // American journal of infection control. – 2023. – Vol. 51. – № 10. – P. 1196-1199.
86. Karaba, S. M. Prevalence of Co-infection at the Time of Hospital Admission in COVID-19 Patients, A Multicenter Study / S. M. Karaba, G. Jones, T. Hesel [et al.] // Open Forum Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 8. – № 1. – P. 1-7.
87. Keller, M. J. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19 / M. J. Keller, E. A. Kitsis, S. Arora [et al.] // Journal of Hospital Medicine. – 2020. – Vol. 15. – № 8. – P. 489.
88. Khan, M. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb / M. Khan, S. J. Yoo, M. Clijsters [et al.] // Cell. – 2021. – Vol. 184. – № 24. – P. 5932.
89. Khan, S. Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Khan, S. S. Hasan, S. E. Bond [et al.] // Expert review of anti-infective therapy. – 2022. – Vol. 20. – № 5. – P. 749-772.
90. Khatri, A. Hospital-Acquired Bloodstream Infections in Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (Coronavirus Disease 2019): Association With Immunosuppressive Therapies / A. Khatri, P. Malhotra, S. Izard [et al.] // Open forum infectious diseases. – 2021. – Vol. 8. – № 7. – P. 1-8.
91. Klein, E. Y. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis / E. Y. Klein, B. Monteforte, A. Gupta [et al.] // Influenza and other respiratory viruses. – 2016. – Vol. 10. – № 5. – P. 394-403.

92. Koritala, T. Infection risk with the use of interleukin inhibitors in hospitalized patients with COVID-19: A narrative review / T. Koritala, V. Pattan, R. Tirupathi [et al.] // *Le Infezioni in Medicina*. – 2021. – Vol. 29. – № 4. – P. 495.
93. Kurt, A. F. Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Bloodstream Infections in COVID-19 Patients in Intensive Care: A Single-Center Observational Study / A. F. Kurt, B. Mete, S. Urkmez [et al.] // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2022. – Vol. 37. – № 10. – P. 1353.
94. Kuwahara, M. Effect of Tocilizumab Treatment on Patients with Coronavirus Disease 2019 and Bacteremia: A Retrospective Cohort Study / M. Kuwahara, M. Kamigaito, S. Nitta [et al.] // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. 533.
95. Lamers, M. M. An organoid-derived bronchioalveolar model for SARS-CoV-2 infection of human alveolar type II-like cells / M. M. Lamers, J. van der Vaart, K. Knoops [et al.] // *The EMBO Journal*. – 2021. – Vol. 40. – № 5. – P. 1-19.
96. Lan, J. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor / J. Lan, J. Ge, J. Yu [et al.] // *Nature* 2020 581:7807. – 2020. – Vol. 581. – № 7807. – P. 215-220.
97. Langford, B. J. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis / B. J. Langford, M. So, S. Raybardhan [et al.] // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 27. – № 4. – P. 520-531.
98. Langford, B. J. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis / B. J. Langford, M. So, S. Raybardhan [et al.] // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 26. – № 12. – P. 1622-1629.
99. Langford B. J. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis / B. J. Langford, J. P. R. Soucy, V. Leung [et al.] // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 29. – № 3. – P. 302-309.
100. Lansbury, L. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / L. Lansbury, B. Lim, V. Baskaran, W. S. Lim // *The Journal of infection*. – 2020. – Vol. 81. – № 2. – P. 266-275.
101. Lardaro, T. Characteristics of COVID-19 patients with bacterial coinfection admitted to the hospital from the emergency department in a large regional healthcare system / T. Lardaro,

- A. Z. Wang, A. Bucca [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol. 93. – № 5. – P. 2883.
102. Lewandowski, K. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? / K. Lewandowski, M. Rosołowski, M. Kaniewska [et al.] // *Polish archives of internal medicine*. – 2021. – Vol. 131. – № 2. – P. 121-127.
103. Li, J. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes / J. Li, D. Q. Huang, B. Zou [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol. 93. – № 3. – P. 1449-1458.
104. Li, Y. Risk factors for poor outcomes in hospitalised COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / Y. Li, T. Ashcroft, A. Chung [et al.] // *Journal of global health*. – 2021. – Vol. 11. – P. 1-11.
105. Living guidance for clinical management of COVID-19: Living guidance, 23 November 2021 – World Health Organization (WHO) / Text: electronic. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2> (date accessed: 10.05.2023).
106. Lorente-González, M. Evolution and Clinical Trend of SARS-CoV-2 Variants / M. Lorente-González, M. Suarez-Ortiz, P. Landete // *Open Respiratory Archives*. – 2022. – Vol. 4. – № 2. – P. 1-3.
107. Lu, R. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2020. – Vol. 395. – № 10224. – P. 565-574.
108. Lucijanic, M. Remdesivir use in COVID-19 patients might predispose bacteremia, matched case-control analysis / M. Lucijanic, T. Cikara, P. Bistrovic [et al.] // *The Journal of Infection*. – 2022. – Vol. 85. – № 2. – P. 174.
109. Ma, S. Clinical characteristics of critically ill patients co-infected with SARS-CoV-2 and the influenza virus in Wuhan, China / S. Ma, X. Lai, Z. Chen [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 96. – P. 683.
110. Malekifar, P. Viral Coinfection among COVID-19 Patient Groups: An Update Systematic Review and Meta-Analysis / P. Malekifar, R. Pakzad, R. Shahbahrami [et al.] // *BioMed research international*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-10.

111. Malik, P. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis / P. Malik, U. Patel, D. Mehta [et al.] // *BMJ evidence-based medicine*. – 2021. – Vol. 26. – № 3. – P. 107-108.
112. Manna, S. Molecular pathogenesis of secondary bacterial infection associated to viral infections including SARS-CoV-2 / S. Manna, P. Baidara, S. M. Mandal // *Journal of infection and public health*. – 2020. – Vol. 13. – № 10. – P. 1397-1404.
113. Massart, N. Characteristics and prognosis of bloodstream infection in patients with COVID-19 admitted in the ICU: an ancillary study of the COVID-ICU study / N. Massart, V. Maxime, P. Fillatre [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 183.
114. Meynaar, I. Increased risk of central line-associated bloodstream infection in COVID-19 patients associated with dexamethasone but not with interleukin antagonists / I. A. Meynaar, S. van Rijn, T. H. Ottens [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 2022. – Vol. 48. – № 7. – P. 954.
115. Michalia, M. Diabetes mellitus is an independent risk factor for ICU-acquired bloodstream infections / M. Michalia, M. Kompoti, A. Koutsikou [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2009. – Vol. 35. – № 3. – P. 448-454.
116. Montazersaheb, S. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions / S. Montazersaheb, S. M. Hosseiniyan Khatibi, M. S. Hejazi [et al.] // *Virology Journal* 2022 19:1. – 2022. – Vol. 19. – № 1. – P. 1-15.
117. Moreno-García, E. Bacterial co-infection at hospital admission in patients with COVID-19 / E. Moreno-García, P. Puerta-Alcalde, L. Letona [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 118. – P. 197-202.
118. Mudatsir, M. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis / M. Mudatsir, J. K. Fajar, L. Wulandari [et al.] // *F1000Research*. – 2021. – Vol. 9. – P. 1-26.
119. Musuuza, J. S. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis / J. S. Musuuza, L. Watson, V. Parmasad [et al.] // *PloS one*. – 2021. – Vol. 16. – № 5. – P. 1-23.
120. Nakagawara, K. Diagnostic significance of secondary bacteremia in patients with COVID-19 / K. Nakagawara, H. Kamata, S. Chubachi [et al.] // *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. – 2023. – Vol. 29. – № 4. – P. 422-426.
121. Nebreda-Mayoral, T. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. / T. Nebreda-Mayoral, M. A.

Miguel-Gómez, G. A. March-Rosselló [et al.] // *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* (English ed.). – 2020. – Vol. 40. – № 4. – P. 158-65.

122. Nori, P. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge / P. Nori, K. Cowman, V. Chen [et al.] // *Infection Control & Hospital Epidemiology*. – 2021. – Vol. 42. – № 1. – P. 84-88.

123. Nowak, M. D. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: Where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? / M. D. Nowak, E. M. Sordillo, M. R. Gitman, A. E. Paniz Mondolfi // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92. – № 10. – P. 1699.

124. Orsini, E. M. Risk factors associated with development of coinfection in critically ill patients with COVID-19 / E. M. Orsini, G. L. Sacha, X. Han [et al.] // *Acute and critical care*. – 2022. – Vol. 37. – № 3. – P. 312-321.

125. Ou, M. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis / M. Ou, J. Zhu, P. Ji [et al.] // *Epidemiology and infection*. – 2020. – Vol. 148. – P. 1-11.

126. Ozaras, R. Influenza and COVID-19 coinfection: Report of six cases and review of the literature / R. Ozaras, R. Cirpin, A. Duran [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2020. – Vol. 92. – № 11. – P. 2657-2665.

127. Palanisamy, N. Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study / N. Palanisamy, N. Vihari, D. S. Meena [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-9.

128. Park, S. Retrospective Study on Bacteremia in COVID-19 Patients in the Delta and Omicron Era / S. Park, T. Kim, E. J. Choo // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 9. – № Suppl 2. – P. 194.

129. Pasquini, Z. Bloodstream infections in the COVID-19 era: results from an Italian multi-centre study / Z. Pasquini, I. Barocci, L. Brescini [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 111. – P. 31.

130. Patton, M. J. COVID-19 bacteremic co-infection is a major risk factor for mortality, ICU admission, and mechanical ventilation / M. J. Patton, C. J. Orihuela, K. S. Harrod [et al.] // *Critical Care*. – 2023. – Vol. 27. – № 1. – P. 1-12.

131. Peng, J. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis / J. Peng, Q. Wang, H. Mei [et al.] // *Aging*. – 2021. – Vol. 13. – № 6. – P. 7745-7757.

132. Protonotariou, E. Microbiological characteristics of bacteremias among COVID-19 hospitalized patients in a tertiary referral hospital in Northern Greece during the second epidemic wave / E. Protonotariou, P. Mantzana, G. Meletis [et al.] // *FEMS microbes*. – 2021. – Vol. 2. – P. 1-5.
133. Quan, H. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries / H. Quan, B. Li, C. M. Couris [et al.] // *American journal of epidemiology*. – 2011. – Vol. 173. – № 6. – P. 676-682.
134. Ragab, D. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far / D. Ragab, H. Salah Eldin, M. Taeimah [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1446.
135. Rahman, A. Risk factors of the severity of COVID-19: A meta-analysis / A. Rahman, N. J. Sathi // *International journal of clinical practice*. – 2021. – Vol. 75. – № 7. – P. e13916.
136. Ramos, R. COVID-19 associated infections in the ICU setting: A retrospective analysis in a tertiary-care hospital / R. Ramos, S. de la Villa, S. García-Ramos [et al.] // *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*. – 2023. – Vol. 41. – № 5. – P. 278-283.
137. Ranieri, V. M. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition / V. M. Ranieri, G. D. Rubenfeld, B. T. Thompson [et al.] // *JAMA*. – 2012. – Vol. 307. – № 23. – P. 2526-2533.
138. Rawson, T. M. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing / T. M. Rawson, L. S. P. Moore, N. Zhu [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2020. – Vol. 71. – № 9. – P. 2459-2468.
139. Rebold, N. Clinical Characteristics Associated with Bacterial Bloodstream Coinfection in COVID-19 / N. Rebold, S. Alosaimy, T. Morrisette [et al.] // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2022. – Vol. 11. – № 3. – P. 1281.
140. RECOVERY Collaborative Group. Higher dose corticosteroids in patients admitted to hospital with COVID-19 who are hypoxic but not requiring ventilatory support (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial / RECOVERY Collaborative Group // *Lancet (London, England)*. – 2023. – Vol. 401. – № 10387. – P. 1499-1507.
141. Rice, T. W. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States / T. W. Rice, L. Rubinson, T. M. Uyeki [et al.] // *Critical care medicine*. – 2012. – Vol. 40. – № 5. – P. 1487-1498.

142. Richardson, S. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area / S. Richardson, J. S. Hirsch, M. Narasimhan [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323. – № 20. – P. 2052.
143. Risa, E. Characterization of Secondary Bacterial Infections and Antibiotic Use in Mechanically Ventilated Patients With COVID-19 Induced Acute Respiratory Distress Syndrome / E. Risa, D. Roach, J. Z. Budak [et al.] // *Journal of intensive care medicine*. – 2021. – Vol. 36. – № 10. – P. 1167-1175.
144. Ritter, L. A. The Impact of Corticosteroids on Secondary Infection and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients / L. A. Ritter, N. Britton, E. L. Heil [et al.] // *Journal of intensive care medicine*. – 2021. – Vol. 36. – № 10. – P. 1201-1208.
145. Rothe, K. Dexamethasone therapy and rates of secondary pulmonary and bloodstream infections in critically ill COVID-19 patients / K. Rothe, T. Lahmer, S. Rasch [et al.] // *Multidisciplinary respiratory medicine*. – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. 162-169.
146. Sefik, E. A humanized mouse model of chronic COVID-19 / E. Sefik, B. Israelow, H. Mirza [et al.] // *Nature biotechnology*. – 2022. – Vol. 40. – № 6. – P. 906.
147. Segala, F. V. Incidence of bloodstream infections due to multidrug-resistant pathogens in ordinary wards and intensive care units before and during the COVID-19 pandemic: a real-life, retrospective observational study / F. V. Segala, P. C. Pafundi, C. Masciocchi [et al.] // *Infection*. – 2023. – Vol. 1. – P. 1.
148. Setiati, S. Risk factors and laboratory test results associated with severe illness and mortality in COVID-19 patients: A systematic review / S. Setiati, K. Harimurti, E. D. Safitri [et al.] // *Acta Medica Indonesiana*. – 2020. – Vol. 52. – № 3. – P. 227.
149. Shcherbak, S. G. Basic Predictive Risk Factors for Cytokine Storms in COVID-19 Patients / S. G. Shcherbak, A. Y. Anisenkova, S. V. Mosenko [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 1-8.
150. Sinto, R. Blood culture utilization and epidemiology of antimicrobial-resistant bloodstream infections before and during the COVID-19 pandemic in the Indonesian national referral hospital / R. Sinto, K. C. Lie, S. Setiati [et al.] // *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. – 2022. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-12.
151. Soriano, M. C. Low incidence of co-infection, but high incidence of ICU-acquired infections in critically ill patients with COVID-19 / M. C. Soriano, C. Vaquero, A. Ortiz-Fernández [et al.] // *The Journal of Infection*. – 2021. – Vol. 82. – № 2. – P. e20.

152. Søvik, S. Corticosteroids and superinfections in COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation / S. Søvik, A. Barrat-Due, T. Kåsine [et al.] // *Journal of Infection*. – 2022. – Vol. 85. – № 1. – P. 57-63.
153. Stadler, K. SARS — beginning to understand a new virus / K. Stadler, V. Maignani, M. Eickmann [et al.] // *Nature Reviews. Microbiology*. – 2003. – Vol. 1. – № 3. – P. 209.
154. Starke, K. R. The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis / K. R. Starke, D. Reissig, G. Petereit-Haack [et al.] // *BMJ Global Health*. – 2021. – Vol. 6. – № 12. – P. e006434.
155. Strelkova, D. A. Staphylococcus aureus necrotizing pneumonia in a non-ventilated patient with COVID-19 / D. A. Strelkova, S. A. Ratchina, E. V Antonova [et al.]. – Text : electronic // 32nd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2021. – URL: <https://elibrary.escmid.org/?search%5Bfrom%5D=0&search%5Bquery%5D=P2443&search%5Bdate%5D=#results> (date accessed: 11.09.2023).
156. Strelkova, D. Co-Infection in COVID-19 Pneumonia: Discussion Continues / D. Strelkova, S. Rachina, A. Klimenko [et al.] // *Infection & chemotherapy*. – 2022. – Vol. 54. – № 4. – P. 792-796.
157. Strelkova, D. Identification of risk factors and development of a predictive model for bloodstream infection in intensive care unit COVID-19 patients / D. Strelkova, S. Rachina, L. Fedina [et al.] // *The Journal of hospital infection*. – 2023. – Vol. 139. – P. 150-157.
158. Sturm, L. K. Impact of COVID-19 pandemic on hospital onset bloodstream infections (HOBSSI) at a large health system / L. K. Sturm, K. Saake, P. B. Roberts [et al.] // *American Journal of Infection Control*. – 2022. – Vol. 50. – № 3. – P. 245.
159. Suarez-de-la-Rica, A. Secondary infections in mechanically ventilated patients with COVID-19: An overlooked matter? / A. Suarez-de-la-Rica, P. Serrano, R. De-la-Oliva [et al.] // *Revista espanola de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia*. – 2021. – Vol. 34. – № 4. – P. 330-336.
160. Taylor, E. H. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis / E. H. Taylor, E. J. Marson, M. Elhadi [et al.] // *Anaesthesia*. – 2021. – Vol. 76. – № 9. – P. 1224-1232.

161. Torrecillas, M. Antimicrobial use and aetiology of bloodstream infections in critically ill patients during early stages of SARS-CoV-2 pandemic / M. Torrecillas, V. D. Gumucio, A. Padullés [et al.] // *Infection Prevention in Practice*. – 2022. – Vol. 4. – № 4. – P. 1-8.
162. Torrego, A. Bronchoscopy in patients with COVID-19 with invasive mechanical ventilation: A single-center experience / A. Torrego, V. Pajares, C. Fernández-Arias [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2020. – Vol. 202. – № 2. – P. 284-287.
163. Valik, J. K. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence and mortality of hospital-onset bloodstream infection: a cohort study / J. K. Valik, P. Hedberg, F. Holmberg [et al.] // *BMJ Quality & Safety*. – 2022. – Vol. 31. – № 5. – P. 379-382.
164. Varikasuvu, S. R. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality / S. R. Varikasuvu, N. Dutt, B. Thangappazham [et al.] // *Primary care diabetes*. – 2021. – Vol. 15. – № 1. – P. 24-27.
165. Wadowski, P. P. Microvascular Thrombosis as a Critical Factor in Severe COVID-19 / P. P. Wadowski, B. Panzer, A. Józkowicz [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 3. – P. 1-12.
166. Wang, L. F. Bats, Civets and the Emergence of SARS / L. F. Wang, B. T. Eaton // *Wildlife and Emerging Zoonotic Diseases: The Biology, Circumstances and Consequences of Cross-Species Transmission*. – 2007. – Vol. 315. – P. 325.
167. Wee, L. E. Community-acquired viral respiratory infections amongst hospitalized inpatients during a COVID-19 outbreak in Singapore: co-infection and clinical outcomes / L. E. Wee, K. K. K. Ko, W. Q. Ho [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 128. – P. 104436.
168. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data / Text : electronic. – URL: <https://covid19.who.int/> (date accessed: 04.04.2023).
169. Xia, P. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort / P. Xia, Y. Wen, Y. Duan [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2020. – Vol. 31. – № 9. – P. 2205-2221.

170. Yang, J. Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis / J. Yang, C. Tian, Y. Chen [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2021. – Vol. 93. – № 5. – P. 2662-2674.
171. Yu, C. Lopinavir/ritonavir is associated with pneumonia resolution in COVID-19 patients with influenza coinfection: A retrospective matched-pair cohort study / C. Yu, Z. Zhang, Y. Guo [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2021. – Vol. 93. – № 1. – P. 472.
172. Yue, H. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak / H. Yue, M. Zhang, L. Xing [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2020. – Vol. 92. – № 11. – P. 2870.
173. Yusof, R. C. Bacterial coinfection and antibiotic resistance in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / R. C. Yusof, M. N. Norhayati, Y. M. Azman // *PeerJ*. – 2023. – Vol. 11. – P. 1-21.
174. Zaki, A. M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia / A. M. Zaki, S. van Boheemen, T. M. Bestebroer [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2012. – Vol. 367. – № 19. – P. 1814-1820.
175. Zhang, H. Risks and features of secondary infections in severe and critical ill COVID-19 patients / H. Zhang, Y. Zhang, J. Wu [et al.] // *Emerging microbes & infections*. – 2020. – Vol. 9. – № 1. – P. 1958-1964.
176. Zhang, J. J. Y. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis / J. J. Y. Zhang, K. S. Lee, L. W. Ang [et al.] // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2020. – Vol. 71. – № 16. – P. 2199-2206.
177. Zhang, L. The common risk factors for progression and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis / L. Zhang, J. Hou, F. Z. Ma [et al.] // *Archives of virology*. – 2021. – Vol. 166. – № 8. – P. 2071-2087.
178. Zhao, Y. Is the Omicron variant of SARS-CoV-2 coming to an end? / Y. Zhao, J. Huang, L. Zhang [et al.] // *The Innovation*. – 2022. – Vol. 3. – № 3. – P. 1-2.
179. Zheng, X. Co-infection of SARS-CoV-2 and Influenza virus in Early Stage of the COVID-19 Epidemic in Wuhan, China / X. Zheng, H. Wang, Z. Su [et al.] // *The Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81. – № 2. – P. e128.

180. Zheng, Z. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis / Z. Zheng, F. Peng, B. Xu [et al.] // *The Journal of infection*. – 2020. – Vol. 81. – № 2. – P. e16-e25.
181. Zhu, N. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 8. – P. 727-733.
182. Zhu, N. J. Changing Patterns of Bloodstream Infections in the Community and Acute Care Across 2 Coronavirus Disease 2019 Epidemic Waves: A Retrospective Analysis Using Data Linkage / N. J. Zhu, T. M. Rawson, S. Mookerjee [et al.] // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2022. – Vol. 75. – № 1. – P. E1082-E1091.
183. Zhu, X. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases / X. Zhu, Y. Ge, T. Wu [et al.] // *Virus research*. – 2020. – Vol. 285. – P. 1-6.
184. Zhu, Z. From SARS and MERS to COVID-19: A brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses / Z. Zhu, X. Lian, X. Su [et al.] // *Respiratory Research*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-14.