

Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности

В.В.Гайнитдинова¹ ✉, С.Н.Авдеев^{1,2}, А.А.Позднякова¹, А.Е.Власенко³, И.В.Байтимерова⁴, Т.Ю.Гнеушева¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, 28

³ Филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»: 654005, Россия, Новокузнецк, просп. Строителей, 5

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 5 города Уфа»: 450005, Россия, Республики Башкортостан, Уфа, ул. Пархоменко, 93

Резюме

Бронхиальная астма (БА) встречается у 0,9–17 % пациентов, госпитализированных с COVID-19, однако остается неясным, является ли БА фактором риска развития и тяжести COVID-19. По-видимому, пациенты с БА более восприимчивы к заражению COVID-19, но тяжелое прогрессирование заболевания связано не с использованием лекарств, включая биопрепараты от БА, а скорее с пожилым возрастом и сопутствующими заболеваниями. **Целью** исследования явились оценка клинического течения инфекции SARS-CoV-2 у пожилых пациентов с БА, а также изучение влияния БА и сопутствующих заболеваний на исходы, связанные с COVID-19, и определение предикторов летальности. **Материалы и методы.** В исследование включены пожилые (старше 60 лет) пациенты с БА ($n = 131$: 59 мужчин, 72 женщины; средний возраст – 74 (67; 80) года), госпитализированные по поводу COVID-19 (рекомендации Всемирной организации здравоохранения, 2020). Наличие COVID-19 подтверждалось лабораторными исследованиями (по результатам полимеразной цепной реакции) и / или рентгенологически. У всех пациентов в анамнезе документально подтвержден диагноз БА в соответствии с рекомендациями Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2020). **Результаты.** В стационаре из 131 пациента умерли 30 (22,9 %), после выписки из стационара (в течение 90 дней) – 15 (14,9 %). По сравнению с выздоровевшими у умерших больных перед летальным исходом статистически значимо отмечались более высокие индекс Чарлсона, частота дыхания, степень поражения легких по данным компьютерной томографии, абсолютное число лейкоцитов, нейтрофилов и показатель соотношения нейтрофилы / лимфоциты, уровни С-реактивного белка на 5-е сутки госпитализации и лактатдегидрогеназы, более низкие показатели абсолютного числа эозинофилов, общего белка, пульсоксиметрии (SpO_2) и альтернативного индекса оксигенации (показатель соотношения SpO_2 и фракции вдыхаемого кислорода); они также чаще принимали глюкокортикостероиды в течение 1 года, у них чаще отмечался неатопический вариант БА. По данным многофакторного и ROC-анализа выявлены наиболее значимые предикторы госпитальной летальности и их пороговые значения – индекс коморбидности Чарлсона ≥ 6 баллов, соотношение нейтрофилы / лимфоциты $\geq 4,5$, уровень общего белка ≤ 60 г / л, уровень эозинофилов ≤ 100 кл. / мкл. **Заключение.** Наиболее значимыми предикторами госпитальной летальности у пожилых больных с тяжелой формой COVID-19 на фоне БА являются коморбидность по Чарлсону, показатель соотношения нейтрофилы / лимфоциты; более низкие уровни эозинофилов и общего белка. Время дожития пациентов имеет обратную зависимость от количества имеющихся факторов риска летальности.

Ключевые слова: бронхиальная астма пожилых, COVID-19, фенотип, коморбидность, предикторы госпитальной летальности, выживаемость.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансовая поддержка исследования отсутствовала.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У каждого пациента получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Позднякова А.А., Власенко А.Е., Байтимерова И.В., Гнеушева Т.Ю. Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 151–161. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-151-161

Asthma and COVID-19 in the elderly: course, survival, predictors of mortality

Viliya V. Gaynitdinova¹ ✉, Sergey N. Avdeev^{1,2}, Anna A. Pozdnyakova¹, Anna Ye. Vlasenko³, Irina V. Baytимерова⁴, Tatiana Yu. Gneusheva¹

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

² Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovy bul. 28, Moscow, 115682, Russia

³ Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education: prosp. Stroiteley 5, Novokuznetsk, 654005, Russia

⁴ Bashkortostan Republic Healthcare State Budgetary Institution “Ufa City Clinical Hospital No.5”: ul. Parkhomenko 93, Bashkortostan Republic, Ufa, 450005, Russia

Abstract

Bronchial asthma occurs in 0.9 – 17% of patients hospitalized with COVID-19. However, it is not clear whether asthma is a risk factor for the development and severity of COVID-19. Studies have shown that patients with asthma appear to be more susceptible to COVID-19 infection, but severe disease progression is not related to medication use, including asthma biologics, but rather to older age and comorbidities. **Aim.** To evaluate the clinical course of SARS-CoV-2 infection in elderly patients with asthma, to examine the effect of asthma and comorbidities on COVID-19-related outcomes, and to determine predictors of mortality. **Methods.** Elderly patients [WHO, 2020] (> 60 years, $n = 131$, median age 74 (67; 80) years; 59 men, 72 women) with asthma hospitalized for COVID-19 were included in the study. COVID-19 was confirmed by laboratory tests (PCR smear) and/or clinical and radiological examinations. All patients had a history of a documented diagnosis of asthma (GINA, 2020). **Results.** Out of 131 patients, 30 (22.9%) died in the hospital, and 15 (14.9%) died after discharge from the hospital (within 90 days). The group of patients with lethal outcome showed the following differences from those who recovered: values of Charlson index, respiration rate, degree of lung damage on CT scan, absolute number of leukocytes, neutrophils and neutrophils-to-lymphocytes ratio, C-reactive protein on the 5th day of hospitalization, and LDH were statistically significantly higher, while absolute number of eosinophils, total protein content, SpO₂ and SpO₂/FiO₂ levels were lower; steroid intake during the year and non-atopic asthma were more common. Multivariate and ROC analysis revealed the most significant predictors of hospital mortality and their thresholds: Charlson comorbidity index ≥ 6 points, neutrophil/lymphocyte ratio ≥ 4.5 , total protein ≤ 60 g/l, eosinophil level ≤ 100 cells/ μ L. **Conclusion.** The most significant predictors of hospital mortality in elderly patients with severe COVID-19 against asthma are Charlson comorbidity, neutrophil/lymphocyte ratio; lower eosinophil and total protein levels. Survival time of patients has an inverse correlation with the number of mortality risk factors present.

Key words: asthma in the elderly, COVID-19, phenotype, comorbidity, predictors of hospital mortality, survival.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. There was no financial support for the study.

Ethical review. This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. Each patient gave written informed consent to participate in the study.

For citation: Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Pozdniakova A.A., Vlasenko A.Ye., Baytimerova I.V., Gneusheva T.Yu. Asthma and COVID-19 in the elderly: features of the course, survival, predictors of mortality. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 151–161 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-151-161

В настоящее время известно, что пожилой возраст, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет (СД) являются факторами неблагоприятного прогноза для больных COVID-19 [1–3]. По данным исследований, бронхиальная астма (БА) встречается у 0,9–17 % пациентов, госпитализированных с COVID-19 [4]. Однако не совсем ясно, является ли БА фактором риска развития и тяжести COVID-19. Представлены достаточно противоречивые результаты, указывающие на многочисленные факторы, которые могут играть роль в восприимчивости и тяжести COVID-19 у пациентов с БА [5–10], – тяжесть самой БА и ее фенотип (аллергический или неаллергический), лечение БА (глюкокортикостероидами (ГКС) или без таковых), сопутствующие заболевания [11–14]. Предшествующая БА может повлиять на клинические исходы инфекции COVID-19, поскольку респираторные вирусы в целом увеличивают риск обострения БА и смерти [1–3].

По данным ученых из Великобритании показано, что БА является фактором риска при COVID-19 тяжелой степени; однако по результатам другого исследования, проведенного в США, связи между БА и тяжелым течением заболевания не выявлено, при этом до сих пор остается неясным, является ли БА фактором риска для плохого прогноза [15].

По результатам крупного популяционного когортного исследования продемонстрировано, что у взрослых, страдающих БА, установлен более высокий риск тяжелого течения COVID-19, обусловленный повышенным риском у пациентов с неаллергической БА. Напротив, риск тяжелой формы COVID-19 не был значительно повышен у пациентов с аллергической БА [16]. Также есть предположение, что у пациентов с БА демографические факторы и использование ингаляционных ГКС оказывают влияние на восприим-

чивость к инфекции SARS-CoV-2 или тяжесть течения COVID-19 [17].

Возраст также является важным фактором, оказывающим влияние на оценку риска заражения COVID-19 в тяжелой форме. Показано, что пациенты с БА и COVID-19 были старше и относились к группе повышенного риска из-за сопутствующих факторов [7, 18].

По результатам крупномасштабных исследований подтвердились предыдущие выводы о риске развития тяжелого течения COVID-19 у пациентов с БА. При том, что пациенты с БА, по-видимому, немного более восприимчивы к заражению COVID-19, тяжелое прогрессирование заболевания связано не с использованием лекарств, а с пожилым возрастом и сопутствующими заболеваниями [3].

Этим сложным взаимодействием между многочисленными вовлеченными факторами обусловлена потребность в крупномасштабных исследованиях, которые позволят скорректировать факторы, влияющие на ситуацию, что позволит оценить истинное влияние БА на восприимчивость и исход COVID-19. На этом фоне крайне важно охарактеризовать клиническое течение инфекции SARS-CoV-2 у пожилых пациентов с БА.

Целью исследования явилась оценка влияния БА, сопутствующих заболеваний, связанных с БА, и лечения на исходы у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы

В одноцентровое неинтервенционное продольное наблюдательное исследование были включены пожилые (старше 60 лет) пациенты с БА ($n = 131$: 59 мужчин, 72 женщины; медиана (Me) возраста – 74 (67; 80) года), госпитализированные по поводу COVID-19

(рекомендации Всемирной организации здравоохранения, 2020).

Из 131 пациента в стационаре умерли 30 (22,9 %), после выписки из стационара (в ранний постгоспитальный период) – 15 (14,9 %).

Наличие COVID-19 подтверждено результатами лабораторных исследований (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей методом полимеразной цепной реакции) и / или рентгенологически (наличие характерной клинической картины и характерных признаков полисегментарной вирусной пневмонии COVID-19). При установлении диагноза и назначении лечения COVID-ассоциированной пневмонии руководствовались Временными рекомендациями профилактики, диагностики и лечения COVID-19 Министерства здравоохранения Российской Федерации (версия 9, 26.10.20).

У всех пациентов в анамнезе отмечен документально подтвержденный диагноз БА, соответствующий критериям Глобальной инициативы по бронхиальной астме (*Global Initiative for Asthma – GINA*, 2020).

У всех больных оценивались демографические показатели, индекс массы тела (ИМТ), альтернативный индекс оксигенации (показатель соотношения уровня насыщения крови кислородом (SpO_2) и фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2)), симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий и биохимический анализы крови, уровень D-димера и С-реактивного белка (СРБ) в 1-й и 5-й дни наблюдения, коагулограмма) и инструментального (компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки) исследований, индекс коморбидности Чарлсона. Для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии использовалась пульсоксиметрия с измерением уровня SpO_2 .

Дыхательная недостаточность определялась в соответствии с классификацией по степени тяжести, основанной на показателях пульсоксиметрии (SpO_2). Рассчитывался также индекс курения (количество выкуриваемых сигарет в день \times на количество лет курения) / 20 (пачко-лет).

Для оценки питательного статуса пациентов использовался показатель ИМТ (масса тела, кг / рост, м²). Индекс оксигенации SpO_2 / FiO_2 рассчитывался по следующей формуле: $SpO_2 / 21 + 3 \times$ скорость потока кислорода [19]. Пульсоксиметрия проводилась с помощью пульсоксиметра серии MD300C.

При поступлении выполнялась КТ легких на спиральном компьютерном томографе *Aquillion TSX-101A* (*Toshiba Medical Medical Systems*, Япония), толщина среза – 1 мм, *pitch* – 1,5.

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ IBM *SPSS Statistics Version 22* (лицензия 20160413-1). При проверке данных на соответствие нормальному закону распределения (применялся критерий Шапиро–Уилкса) показано, что распределение большинства рассматриваемых показателей отлично от нормального. Описательная статистика исходных количественных признаков представлена медианой (*Me*) и интерквартильным размахом. Сравнение количественных

показателей у выживших и умерших проводилось с помощью критерия Манна–Уитни, для анализа качественных номинальных признаков применялся точный критерий Фишера. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывались однофакторная и многофакторная модели пропорциональных рисков Кокса [20]. Для определения диагностической ценности маркеров использовался ROC-анализ с последующим определением точки отсечения с помощью индекса Юдена (*J*). Для оценки выживаемости пациентов в зависимости от признака использовался анализ Каплана–Майера, сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-рангового теста (*log-Rank*). Для поиска связей между количественными показателями использовался ранговый корреляционный анализ по Спирмену (r_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что по шкале Чарлсона коморбидность у обследуемых составила 5 (3; 7) баллов. У 79 % пациентов БА была представлена неатопическим фенотипом, atopический фенотип зарегистрирован в 21 % случаев, фенотип БА с ожирением – в 22 % случаев, фенотип БА с поздним дебютом – в 40,4 % случаев. Частые обострения отмечались у 22 (17 %) пациентов. Сопутствующие atopические заболевания (хронический риносинусит, сезонный поллиноз, крапивница) регистрировались в 21 % случаев. У 39 (29,8 %) пациентов регистрировалась легкая, у 70 (53,4 %) – среднетяжелая, у 22 (16,8 %) – тяжелая степень БА.

Среди сопутствующих заболеваний превалировала ишемическая болезнь сердца – у 51 (38,9 %) больного, у 20 (15,2 %) из них – с фибрилляцией предсердий; гипертоническая болезнь отмечена у 44 (33,6 %), хроническая сердечная (систолическая) недостаточность – у 33 (25,1 %), СД 2-го типа – у 26 (20 %) пациентов.

У 74 (56,5 %) пациентов по данным КТ установлено поражение легких средней (25–49 %) степени, у 33 (25,2 %) – тяжелое (50–75 %), у 5 (3,8 %) – крайне тяжелое (> 75 %).

В зависимости от исхода проведено сравнение клинико-лабораторных показателей (выжившие / умершие в стационаре). Пациенты обеих групп исследования были сопоставимы по возрасту ($p = 0,17$), гендерному составу ($p = 0,08$), ИМТ ($p = 0,09$) и большинству других показателей (табл. 1).

В результате исследования выявлены показатели, статистически значимо различающиеся между выжившими и умершими (табл. 2).

В группе пациентов с летальным исходом по сравнению с выздоровевшими отмечены более высокие индекс Чарлсона ($p < 0,001$), частота дыхательных движений (ЧДД) ($p = 0,04$), степень поражения легких по КТ ($p = 0,02$), уровень абсолютного числа лейкоцитов ($p = 0,02$), нейтрофилов ($p = 0,01$) и показатель соотношения нейтрофилов и лимфоцитам ($p = 0,02$), рис. 1.

Отдельно стоит отметить показатели, более высокий уровень которых ассоциирован с благоприятным

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19; Me (размах Me)

Table 1
Clinical and laboratory characteristics of elderly patients with asthma and severe COVID-19; Me (Me interval)

Показатели*	Всего (n = 116)	Группы пациентов в зависимости от исхода		p**
		выжившие (n = 86)	умерли в стационаре (n = 30)	
Возраст, годы	74 (67; 80)	73 (67; 79)	74 (69; 83)	0,17
Мужской пол, n (%)	50 (43) (34–52)	33 (38) (29–49)	17 (57) (39–73)	0,08
Курение, n (%)	17 (15) (9–22)	12 (14) (8–23)	5 (17) (7–34)	0,77
ИМТ, кг / м ²	27,8 (25; 30,2)	27,3 (25,0; 29,7)	29,2 (26,0; 32,0)	0,09
Температура, °С	37,2 (36,8; 37,6)	37,2 (36,8; 37,5)	37,4 (36,9; 37,8)	0,18
Частота сердечных сокращений в минуту	88 (78; 96)	86 (78; 96)	90 (79; 96)	0,62
Лимфоциты, × 10 ⁹ / л	0,9 (0,6; 1,3)	0,9 (0,6; 1,4)	0,8 (0,6; 1,1)	0,17
Фибриноген, г / л	6,7 (5,3; 8,2)	6,8 (4,8; 8,4)	6,6 (5,6; 7,8)	0,69
Уровень СРБ при поступлении, мг / л	43,9 (13,6; 82,2)	41,7 (11,9; 71,4)	56,3 (25,0; 111,6)	0,09
Креатинин, мкмоль / л	89,1 (78,4; 103,6)	87,1 (78,0; 100,0)	97,9 (82,0; 110,9)	0,06
Билирубин, мкмоль / л	8,6 (6,9; 11,6)	8,6 (6,8; 11,5)	8,6 (6,9; 11,7)	0,71
Уровень трансаминаз, Ед. / л:				
• аланинаминотрансфераза	27 (18; 39,5)	27 (18; 40)	23 (17; 38)	0,71
• аспаратаминотрансфераза	32 (24; 43,5)	32 (24; 43)	34 (23; 48)	0,84
D-димер, мкг / мл	0,8 (0,5; 1,1)	0,6 (0,4; 1,1)	1,00 (0,7; 1,1)	0,06
ХОБЛ, n (%)	22 (19) (13–27)	16 (19) (12–28)	6 (20) (10–37)	0,87
Гипертоническая болезнь	24 (21) (14–29)	16 (19) (12–28)	8 (27) (14–44)	0,35
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	32 (28) (20–36)	20 (23) (16–33)	12 (40) (25–58)	0,08
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, n (%)	18 (16) (10–23)	10 (12) (6–20)	8 (27) (14–44)	0,08
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, n (%)	9 (8) (4–14)	8 (9) (5–17)	1 (3) (1–17)	0,44
Сахарный диабет, n (%)	19 (16) (11–24)	11 (13) (7–21)	8 (27) (14–44)	0,09

Примечание: Me – медиана; ИМТ – индекс массы тела; СРБ – С-реактивный белок; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – для количественных переменных представлены медиана и интерквартильный размах (Q1; Q3), для качественных признаков приведены абсолютные и относительные (%) частоты и их 95%-ный доверительный интервал; ** – применялись критерий Крускала–Уоллиса (для количественных показателей) и критерий χ^2 (для качественных показателей).

Note: *, for quantitative variables, the median and interquartile range (Q1; Q3) are presented; for qualitative traits, absolute and relative (%) frequencies and their 95% confidence interval are given; **, the Kruskal – Wallis test (for quantitative indicators) and the χ^2 test (for qualitative indicators) were used.

исходом (выздоровлением), рис. 2. Абсолютное число эозинофилов было статистически значимо выше в группе выживших по сравнению с таковым в группе умерших пациентов – 40 (10; 100) кл. / мкл vs 14 (9; 30) кл. / мкл ($p = 0,001$).

В частности, можно выделить такой показатель, как уровень эозинофилов > 100 кл. / мкл, который наблюдался в группе выживших в 21 (24 %) случаев, и совсем не отмечен у лиц с летальным исходом ($p = 0,002$ по Фишеру) при сравнении выживших и умерших во время госпитализации. Также в группе выживших по сравнению с пациентами с летальным исходом отмечен статистически значимо более высокий уровень сатурации ($p = 0,02$).

К показателям, ассоциированным с повышенным риском летального исхода на госпитальном этапе, относятся более высокий, чем у выздоровевших, уровень СРБ на 5-е сутки госпитализации ($p = 0,003$) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($p = 0,002$), а также пониженное содержание общего белка ($p = 0,03$) и бо-

лее низкое соотношение SpO_2 / FiO_2 ($p < 0,001$) (см. рис. 2). Также в группе пациентов, умерших во время госпитализации, чаще отмечался прием ГКС в течение 1 года (10 (33 %) случаев vs 8 (9 %) случаев в группе выживших; $p = 0,02$) и неатопический вариант БА (29 (97 %) случаев vs 62 (72 %) случаев в группе выживших; $p = 0,02$).

Также стоит отметить, что большинство показателей, ассоциированных с летальным исходом, взаимосвязаны между собой. Наиболее сильные корреляции приведены на рис. 2. При оценке предикторов летальности необходимо учитывать это и проводить многопараметрическую корректировку на взаимосвязи.

Для оценки данных показателей как предикторов летального исхода на госпитальном этапе применялась модель пропорциональных рисков Кокса, а именно – были рассчитаны относительные риски, период наблюдения составил 28 дней. Рассматривались как однофакторная модель для каждого отдельного показателя, так и полная, многофакторная модель, скорректированная

Показатели, уровень которых статистически значимо различается в группах исследования; Me (размах Me)

Таблица 2

Parameters that showed statistically significant difference between the study groups; Me (Me interval)

Показатели*	Всего (n = 116)	Группы пациентов в зависимости от исхода		p**
		выжившие (n = 86)	умерли в стационаре (n = 30)	
Оценка по шкале Чарлсон, баллы	4,5 (3; 6)	4 (3; 5)	7 (5; 8)	< 0,001
ЧДД в минуту	24 (22; 25)	23 (22; 24)	24 (22; 26)	0,02
КТ, %	30 (25; 50)	29 (25; 45)	35 (29; 75)	0,006
SpO ₂ , %	92 (89; 94)	92 (90; 94)	90 (85; 93)	0,005
SpO ₂ / FiO ₂	219 (172; 255)	233 (190; 258)	163 (136; 226)	< 0,001
Лейкоциты, × 10 ⁹ л	6 (4,5; 9)	5,6 (4,3; 8,4)	8,7 (5,4; 10,8)	0,008
Нейтрофилы, × 10 ⁹ л	4,1 (2,8; 7,2)	3,8 (2,7; 6,2)	7,1 (3,8; 8,6)	0,004
Нейтрофилы / лимфоциты	4,3 (2,4; 7,2)	3,9 (2,1; 6,1)	7,2 (3,2; 12,5)	0,01
Эозинофилы, кл. / мкл	25,5 (10; 100)	40 (10; 100)	14 (9; 30)	< 0,001
СРБ на 5-й день, мг / л	12,3 (3,2; 25,7)	8,2 (2,8; 22,3)	20,2 (13,2; 62,5)	0,001
Общий белок, г / л	64,2 (57,7; 70,1)	66,2 (59,6; 71,7)	59,0 (49,6; 67,7)	0,009
ЛДГ, ед. / л	516 (389; 711)	454 (381; 618)	670,0 (500; 1157)	0,001
Неатопическая БА, n (%)	91 (78,4) (62–93)	62 (72) (62–80)	29 (97) (83–99)	0,02
Атопическая БА, n (%)	24 (28) (20–38)	1 (3) (1–17)	3 (20) (7–45)	0,02
Назначение оральных ГКС в год, n (%)	18 (16) (10–23)	8 (9) (5–17)	10 (33) (19–51)	0,006
БА IV–V степени, n (%)	10 (9) (5–15)	4 (5) (2–11)	6 (20) (10–37)	0,02
сХСН, n (%)	32 (37,2) (19–54)	18 (21) (14–31)	14 (47) (30–64)	0,009

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; SpO₂ – сатурация крови кислородом; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; СРБ – С-реактивный белок; БА – бронхиальная астма; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГКС – глюкокортикостероиды; сХСН – систолическая хроническая сердечная недостаточность; * – для количественных переменных представлена медиана и интерквартильный размах (Q1; Q3), для качественных признаков приведены абсолютные и относительные (%) частоты и их 95%-ный доверительный интервал; ** – применялись критерий Крускала–Уоллиса (для количественных показателей) и критерий χ^2 (для качественных показателей).

Note: *, for quantitative variables, the median and interquartile range (Q1; Q3) are presented; for qualitative traits, absolute and relative (%) frequencies and their 95% confidence interval are given; **, the Kruskal – Wallis test (for quantitative indicators) and the χ^2 test (for qualitative indicators) were used.

по всем показателям, выявленные как статистически значимые в результате однофакторного анализа (индекс коморбидности Чарлсона, ЧДД, процент поражения легких по КТ, уровень сатурации, индекс SpO₂ / FiO₂, абсолютное количество лейкоцитов и нейтрофилов, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, количество эозинофилов, СРБ на 5-е сутки, общий белок, ЛДГ, наличие БА IV–V степени, атопическая БА, прием оральных ГКС в течение последнего года, наличие хронической сердечной недостаточности).

Каждый из рассматриваемых показателей по отдельности является статистически значимым предиктором летального исхода на этапе госпитализации пациентов, рис. 3 (однофакторный анализ). Однако по данным многофакторного анализа показано, что наиболее значимыми являются 4 из них – индекс коморбидности Чарлсона, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, количество эозинофилов и общий белок. С высоким риском летального исхода ассоциированы более высокие значения по шкале Чарлсона и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (относительный риск (ОР) > 1) и более низкие уровни эозинофилов и общего белка (ОР < 1) (см. рис. 3) (многофакторная модель).

Площадь под ROC-кривой составила 0,83 (0,75–0,92) ($p < 0,001$) для индекса коморбидности Чарлсона, 0,66 (0,54–0,78) ($p = 0,009$) – для соотношений нейт-

рофилов и лимфоцитов, 0,66 (0,54–0,79) ($p = 0,009$) для общего белка и 0,74 (0,65–0,84) ($p < 0,001$) – для эозинофилов. Для определения порогового значения показателей (ниже / выше которого риск летального исхода выше) был рассчитан индекс Юдена. Пороговое значение шкалы Чарлсона составило 6 баллов включительно ($J = 0,55$). При показателе ≥ 6 баллов по шкале Чарлсона летальность составила 58 (42–72) % (8 из 78 больных) vs 10 (5–19) % (22 из 38 пациентов) – при значении индекса коморбидности < 6 баллов ($\chi^2 = 30,2$; $p < 0,001$).

Пороговое значение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов составило 4,5 включительно ($J = 0,37$). При значении данного показателя > 4,5 уровень летальности составил 35 (23–48) % (19 из 55 пациентов) vs 18 (10–29) % (11 из 61 больных) – при таком показателе < 4,5 ($\chi^2 = 4,1$; $p = 0,04$).

С риском летального исхода ассоциирован пониженный уровень общего белка, а именно – 60 г / л включительно ($J = 0,34$). При значении данного показателя < 60 г / л летальность составила 41 % (16 из 39 больных), а при уровне общего белка > 60 г / л – 18 (11–28) % (14 из 77 пациентов), различия статистически значимы ($\chi^2 = 7,0$; $p = 0,008$).

Для абсолютного числа эозинофилов в качестве порогового уровня был принят диапазон значений, в котором ни одного случая смерти (100%-ный

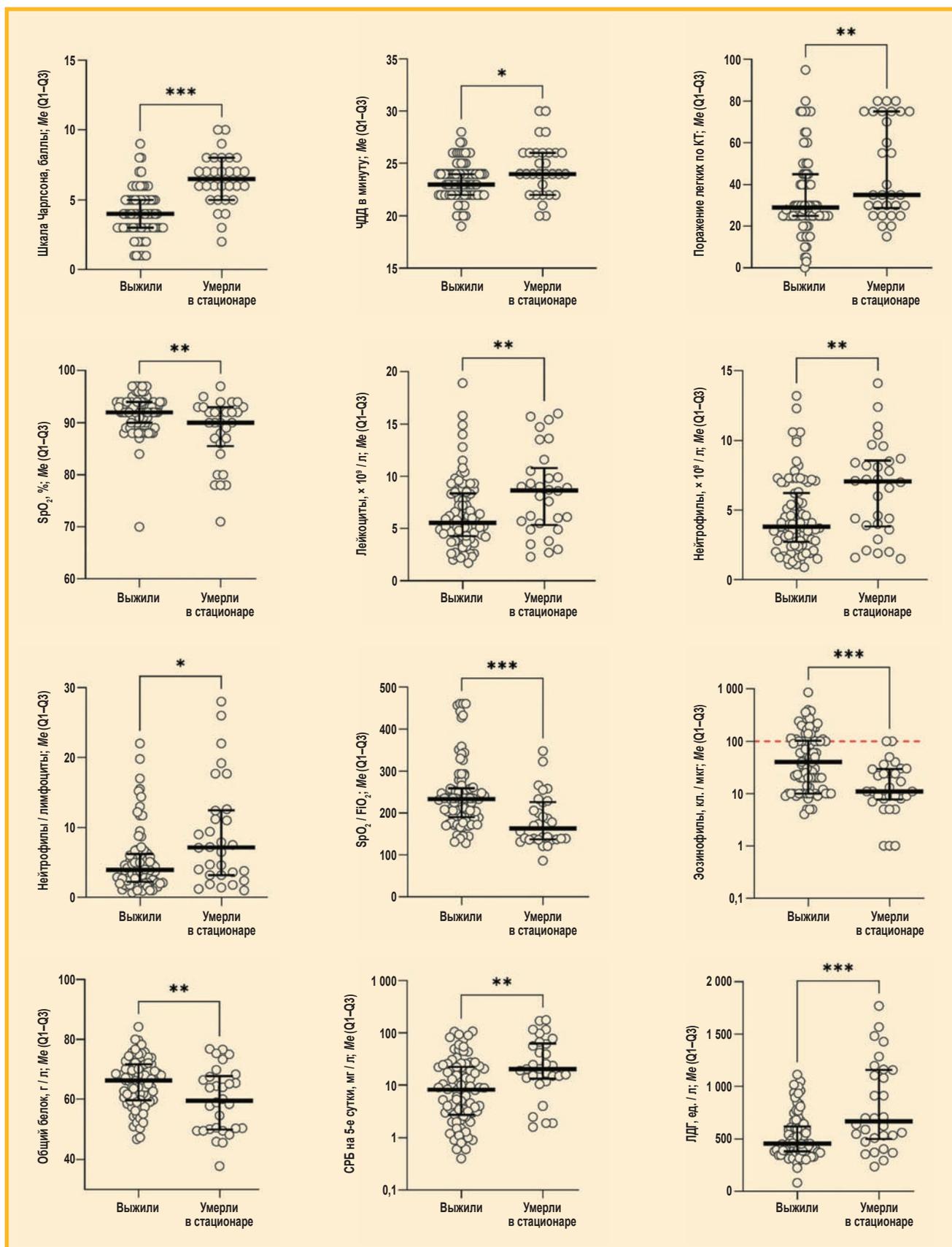


Рис. 1. Распределение показателей в группах исследования, ассоциированных с летальным исходом во время госпитализации
 Примечание: Me – медиана; ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; SpO₂ – сатурация крови кислородом; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; применялся тест Манна–Уитни.

Figure 1. Distribution of parameters associated with in-hospital mortality in the study groups
 Note: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$; Mann – Whitney test was used.

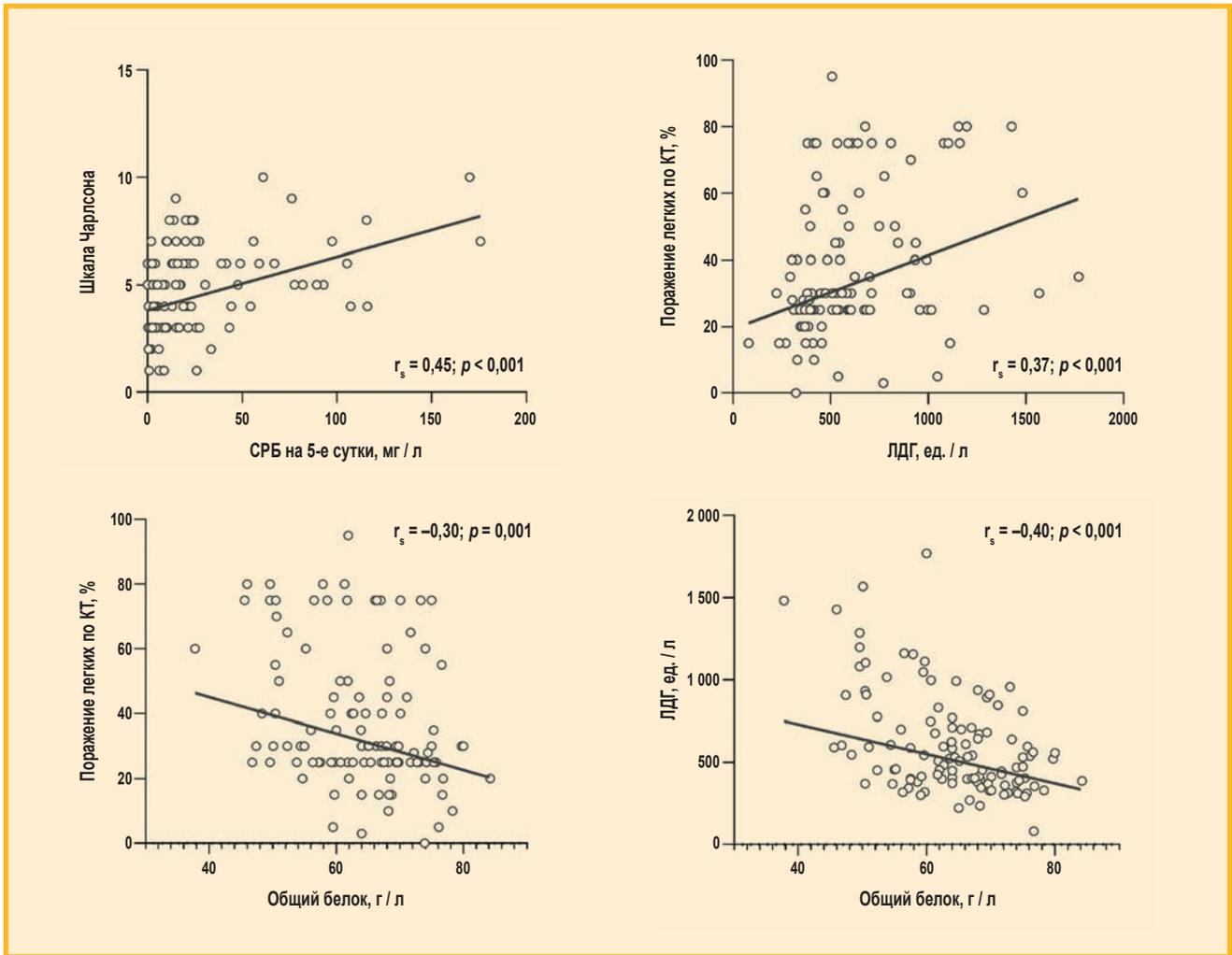


Рис. 2. Корреляции между отдельными показателями

Примечание: КТ – компьютерная томография; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; r_s – ранговый корреляционный анализ по Спирмену.

Figure 2. Correlations between individual parameters

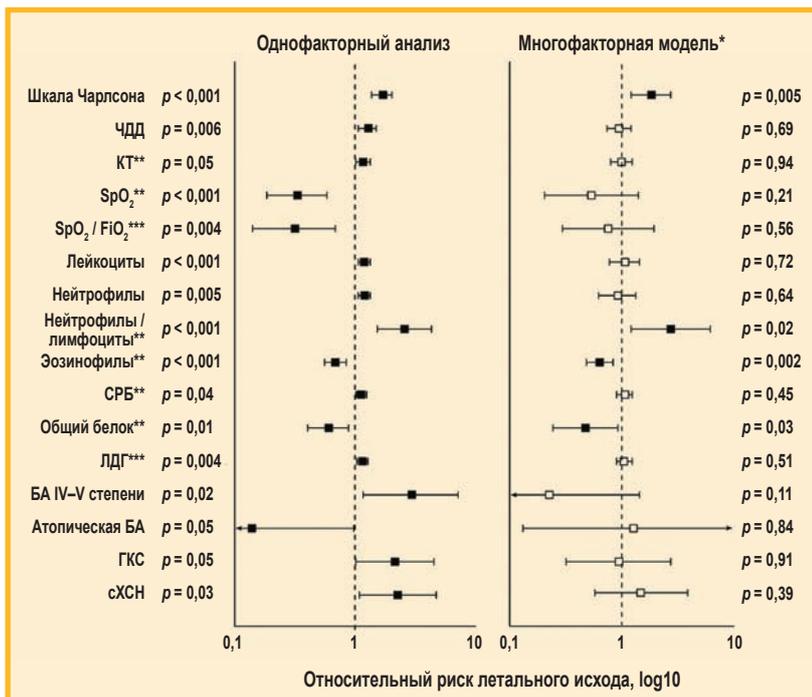


Рис. 3. Факторы, ассоциированные с высоким риском летального исхода на госпитальном этапе (приведены относительные риски и их 95%-ный доверительный интервал; относительный риск рассчитан на единицу измерения, если не указано другое)

Примечание: БА – бронхиальная астма; ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; SpO₂ – сатурация крови кислородом; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГКС – глюкокортикостероиды; сХСН – систолическая хроническая сердечная недостаточность; * – многофакторная модель включает в себя все показатели, выявленные как предикторы летального исхода, в результате однофакторного анализа; ** – относительный риск рассчитан на 10 единиц измерения; *** – относительный риск рассчитан на 100 единиц измерения.

Figure 3. Factors associated with high risk of in-hospital mortality, hazard ratio and its 95% confidence interval. Relative risk is calculated per unit, unless otherwise noted

Note: *, the multifactorial model includes all parameters identified as predictors of mortality in the single-factor analysis; **, relative risk calculated per 10 units; ***, relative risk calculated per 100 units

протективный уровень) не зафиксировано, а именно – ≥ 100 кл. / мкл (не включительно). При уровне эозинофилов > 100 кл. / мкл уровень летальности составлял 32 (23–41) % (30 из 95), в то время как при количестве эозинофилов > 100 кл. / мкл ни одного случая летального исхода (0 из 21) не зарегистрировано, различия статистически значимы ($\chi^2 = 8,9, 0,003$).

Me времени дожития при показателе по шкале Чарлсона ≥ 6 баллов составляла 17 (12–22) дней vs 26 (22–28) дней – при таковом значении < 6 баллов (*log-Rank* – 29,6; $p < 0,001$).

При показателе соотношения нейтрофилы / лимфоциты $\geq 4,5$ *Me* времени дожития составляла 22 (20–24) дня vs 26 (20–28) дней – в группе пациентов, у которых данный фактор риска не отмечен (*log-Rank* – 29,6; $p < 0,001$).

При уровне общего белка 60 г / л *Me* времени дожития составляла 18 (17–19) дней, без указанного фактора риска – 23 (22–24) дня (*log-Rank* – 4,6; $p = 0,03$).

Me времени дожития при уровне эозинофилов ≤ 100 кл / мкг составила 22 (18–25) дня, при уровне эозинофилов > 100 кл. / мкг – ≥ 28 дней (*log-Rank* – 12,2; $p < 0,001$).

Наименьшее время дожития отмечено у пациентов при всех 4 факторах риска – 7 (1–12) дней (*log-Rank* – 31,8; $p < 0,001$ по сравнению с таковым показателем при 1–3 факторах риска, *log-Rank* – 12,1; $p = 0,001$ по сравнению с пациентами без факторов риска). При 1–3 факторах риска отмечен более высокий показатель времени дожития по сравнению с таковым при максимальном риске (*log-Rank* – 31,8; $p = 0,05$), но ниже по сравнению с таковым при отсутствии факторов риска (*log-Rank* – 3,7; $p = 0,05$) – 22 (20–24) дня. Среди лиц без факторов риска ни одного летального исхода не установлено, время дожития составило ≥ 28 дней (рис. 4).

Обсуждение

Проанализированы особенности течения COVID-19 у пожилых больных БА. Показано, что у пожилых больных COVID-19 чаще всего отмечались БА средней степени, неатопический фенотип, высокая коморбидность. Среди сопутствующих заболеваний преобладали ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность (систолическая), СД 2-го типа и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

У пациентов с летальным исходом по сравнению с выздоровевшими отмечались статистически значимо более высокие показатели индекса Чарлсона, выраженности одышки, степени поражения легких по КТ, абсолютного числа лейкоцитов, нейтрофилов и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов.

К показателям, ассоциированным с повышенным риском летального исхода на госпитальном этапе, относятся более высокий уровень СРБ на 5-е сутки госпитализации и уровень ЛДГ, пониженное содержание общего белка, более низкое соотношение SpO_2 / FiO_2 . Также пациенты, умершие во время госпитализации, чаще принимали ГКС в течение 1 года, у них чаще отмечался неатопический вариант БА. Большинство показателей, ассоциированных с летальным исходом, взаимосвязаны между собой.

С благоприятным исходом ассоциировано более высокое содержание абсолютного количества эозинофилов.

По данным многофакторного анализа пропорциональных рисков Кокса показано, что наиболее значимыми предикторами госпитальной летальности являются индекс коморбидности Чарлсона, показатели соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, количества эозинофилов и общего белка. С высоким риском летального исхода ассоциированы более вы-

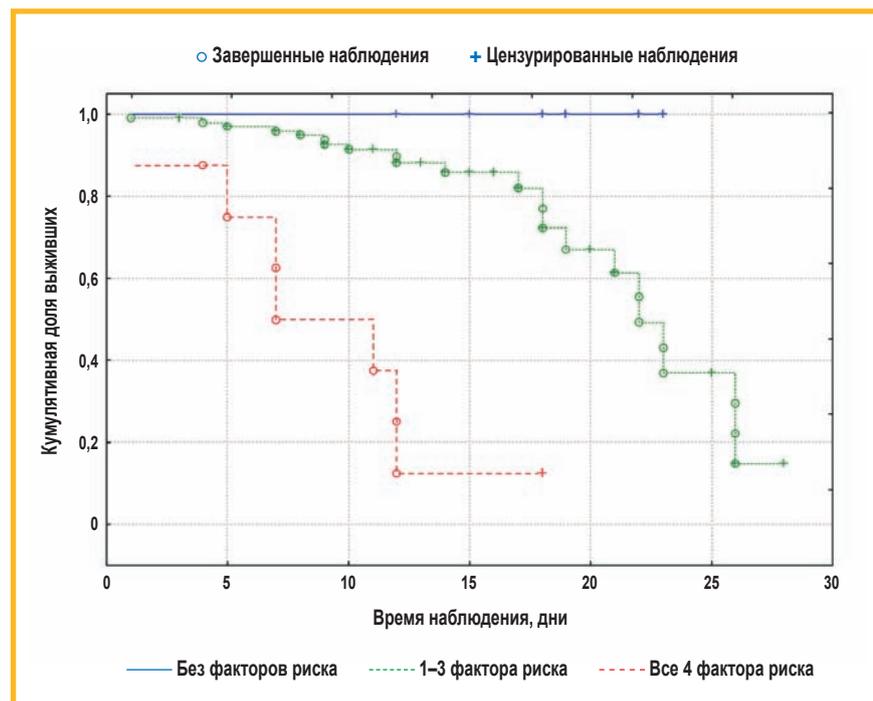


Рис. 4. Выживаемость пациентов с COVID-19 и бронхиальной астмой в зависимости от наличия / отсутствия 4 факторов риска (значения индекса коморбидности Чарлсона ≥ 6 баллов, соотношение нейтрофилы / лимфоциты $\geq 4,5$; общий белок ≤ 60 г / л; абсолютное количество эозинофилов ≤ 100 кл. / мкл)

Figure 4. Survival curves for patients with COVID-19 and asthma depending on the presence/absence of 4 risk factors (Charlson comorbidity index values ≥ 6 , neutrophil/lymphocyte ratio ≥ 4.5 , total protein ≤ 60 g/L, absolute eosinophil count ≤ 100 cells/ μ L)

сокие показатели шкалы Чарлсона, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов и более низкие показатели количества эозинофилов и уровня общего белка. При ROC-анализе выявлены их пороговые значения, когда статистически значимо снижается *Me* времени дожития.

По данным анализа продолжительности жизни пациентов без указанных факторов риска показано, что при 1–3 факторах риска и при всех 4 факторах риска (индекс коморбидности Чарлсона ≥ 6 баллов, соотношение нейтрофилы / лимфоциты $\geq 4,5$, общий белок ≤ 60 г / л, абсолютное количество эозинофилов ≤ 100 кл. / мкл) наименьшее время дожития установлено у больных при всех 4 факторах риска. В группе без факторов риска не выявлено ни одного случая летального исхода, время дожития составило ≥ 28 дней.

Y.J. Choi et al. [21] и *J.L. Izquierdo et al.* [22] в 2 реальных исследованиях изучалась распространенность БА у больных COVID-19. *Y.J. Choi et al.* [21] обнаружена более высокая частота развития COVID-19 у больных БА по сравнению с таковой в популяции в целом (2,9 % vs 1,6–2,2 %).

J.L. Izquierdo et al. [22] обнаружена более высокая частота COVID-19 среди пациентов с БА по сравнению с таковой в популяции в целом (1,41 % vs 0,86 %). По данным обоих исследований показано, что предрасположенность к заражению COVID-19 у пациентов с БА выше, чем в общей популяции, особенно при тяжелой БА у лиц, получающих биологическую терапию.

J.L. Izquierdo et al. [22] показано, что пациенты с БА, не заболевшие COVID-19, были моложе и чаще страдали экземой и ринитом, тогда как больные COVID-19 были старше и с большей вероятностью имели сопутствующие заболевания, такие как гипертония и СД. По результатам исследований установлено, что у госпитализированных больных COVID-19 при поступлении в 20–51 % случаев регистрировалось как минимум 1 сопутствующее заболевание, причем наиболее часто отмечались СД (10–20 %), гипертония (10–15 %) и другие (7–40 %) сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания [23, 24].

Что касается тяжести COVID-19, *J.L. Izquierdo et al.* [22] сообщает о равной частоте госпитализаций при БА и без таковой при COVID-19 (в обоих случаях – 26 %). *Y.J. Choi et al.* [21] обнаружено, что степень тяжести COVID-19, показанная по частоте и продолжительности госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, была одинаковой у пациентов с COVID-19 при БА и без таковой. Хотя показатели смертности были выше у больных БА, сама БА и ее тяжесть не оказались значимыми предикторами смертности, связанной с COVID-19, после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания.

Риск неблагоприятных исходов при инфекциях SARS-CoV-2 с учетом имеющихся данных, по-видимому, не увеличивается при БА или других сопутствующих аллергических заболеваний [25]. И наоборот, по данным многочисленных исследований отмечено, что пожилой возраст, мужской пол, гипертония, ише-

мическая болезнь сердца и СД являются постоянными факторами риска тяжелой формы COVID-19 [24].

Эозинопения может служить прогностическим индикатором более тяжелого течения COVID-19 [26]. Сделано предположение, что у больных COVID-19, у которых уровень эозинофилов периферической крови ниже нормального ($< 0,02 \times 10^9$ / л), с большей вероятностью по данным КТ будут выявлены поражения органов грудной клетки, респираторные осложнения и потребуются более длительное пребывание в стационаре по сравнению с таковыми показателями при нормальном количестве эозинофилов, однако эту связь может нарушить использование ГКС [27].

Z. Zhu et al. также показано, что у больных БА по сравнению с пациентами без таковой выявлен значительно более высокий риск развития тяжелой формы COVID-19. Связь оставалась значимой после поправки на потенциальные искажающие факторы. Выявлена значимая связь неаллергической БА с тяжелой формой течения COVID-19, однако при атопической БА статистически значимой связи с тяжелым COVID-19 не установлено. При стратифицированном анализе по сосуществующей ХОБЛ показано, что значимая связь сохранялась в обеих группах с большей степенью выраженности у больных БА и ХОБЛ [6].

В исследовании *Y.J. Choi et al.* показано, что смертность среди больных БА составила 8,3 %, у пациентов без БА – 3,0 %. Отношение риска смертности у больных БА по сравнению с пациентами без БА составило 2,20. Отмечен повышенный риск смерти при БА и сердечной недостаточности [21].

По результатам многоцентрового когортного исследования показано, что среди инфицированных SARS-CoV-2, выявленного с помощью полимеразной цепной реакции, больные БА подвергались госпитализации и искусственной вентиляции легких с такой же частотой, что и пациенты без БА, но при этом отмечен более низкий риск смерти. Сделан вывод, что БА сама по себе не должна считаться фактором риска тяжелого течения COVID-19 [28, 29].

Среди лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 у лиц с любой сопутствующей патологией отмечены худшие клинические результаты по сравнению с пациентами без таковой. Большее число сопутствующих заболеваний также коррелировало с худшими клиническими исходами [2].

По данным многофакторного анализа *J. Huang et al.* показано, что наличие сопутствующих заболеваний, лимфопении и гипоальбуминемии являлись независимыми прогностическими факторами смертности [30]. Гипоальбуминемия возникает из-за повышенного катаболизма с одновременным снижением синтеза альбумина. Снижение синтеза альбумина действительно играет значительную роль в гипоальбуминемии, особенно при тяжелом течении COVID-19 [31].

При изучении роли СРБ как прогностического маркера COVID-19 показано, что оптимальное пороговое значение СРБ ≥ 40 м г / л связано со смертностью независимо от возраста [30]. Выявлены 3 ключевых пороговых значения биомаркеров:

- ЛДГ < 365 ед. / л;
- лимфоциты > 14,7 %;
- высокочувствительный СРБ < 41,2 мг / л.

Указанные биомаркеры являлись надежным основанием для благоприятного прогноза. При повышенном показателе соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (> 9,8) В.Г. Marin et al. установлена более высокая частота развития острого респираторного дистресс-синдрома и применения вентиляции легких (как неинвазивной, так и инвазивной) [32, 33].

Заключение

Таким образом, наиболее значимыми предикторами госпитальной летальности у пожилых больных COVID-19 тяжелого течения на фоне БА являются более высокие значения по шкале коморбидности Чарлсона, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, более низкие уровни эозинофилов и общего белка. Время дожития пациентов имеет обратную зависимость от количества имеющихся факторов риска летальности.

Литература / References

1. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020; 323 (13): 1239–1242. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (5): 2000547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
3. Eger K., Bel E.H. Asthma and COVID-19: do we finally have answers? *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2004451. DOI: 10.1183/13993003.04451-2020.
4. Butler M.W., O'Reilly A., Dunican E.M. et al. Prevalence of comorbid asthma in COVID-19 patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (2): 334–335. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.109.
5. Choi H.G., Wee J.H., Kim S.Y. et al. Association between asthma and clinical mortality/morbidity in COVID-19 patients using clinical epidemiologic data from Korean disease control and Prevention. *Allergy*. 2020; 76 (3): 921–924. DOI: 10.1111/all.14675.
6. Zhu Z., Hasegawa K., Ma B. et al. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (2): 327–329.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.001.
7. Avdeev S.N., Pozdnakova A.A., Gaynitdinova V.V. et al. Asthma in older adults with severe COVID-19: clinical outcomes and predictors of mortality. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2021; 128 (2): 213–215. DOI: 10.1016/j.anai.2021.10.016.
8. Mahdavinia M., Foster K.J., Jauregui E. et al. Asthma prolongs intubation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8 (7): 2388–2391. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.006.
9. Lieberman-Cribbin W., Rapp J., Alpert N. et al. The impact of asthma on mortality in patients with COVID-19. *Chest*. 2020; 158 (6): 2290–2291. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.575.
10. Avdeev S., Moiseev S., Brovko M. et al. Low prevalence of bronchial asthma and chronic obstructive lung disease among intensive care unit patients with COVID-19. *Allergy*. 2020; 75 (10): 2703–2704. DOI: 10.1111/all.14420.
11. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y. et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: a nationwide cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (20): 790–798. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.08.008.
12. Beurnier A., Jutant E.M., Jevnikar M. et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *Eur. Respir. J.* 2020; 56 (5): 2001875. DOI: 10.1183/13993003.01875-2020.
13. Schultze A., Walker A.J., MacKenna B. et al. Risk of COVID-19-related death among patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma prescribed inhaled corticosteroids: an observational cohort study using the Open SAFELY platform. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (11): 1106–1120. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30415-X.
14. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19 related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 83–90. DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
15. Garg S., Kim L., Whitaker M. et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020; 69 (15): 458–464. DOI: 10.15585/mmwr.mm6915e3.
16. Chhiba K.D., Patel G.B., Vu T.H.T. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (2): 307–314. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.06.010.
17. Peters M.C., Sajuthi S., Deford P. et al. COVID-19-related genes in sputum cells in asthma. Relationship to demographic features and corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202 (1): 83–90. DOI: 10.1164/rccm.202003-0821OC.
18. Göttinger F., Santiago-García B., Noguera-Julian A. et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020; 4 (9): 653–661. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2.
19. Coudroy R., Frat J.P., Girault C. Thille A.W. Reliability of methods to estimate the fraction of inspired oxygen in patients with acute respiratory failure breathing through non-rebreather reservoir bag oxygen mask. *Thorax*. 2020; 75 (9): 805–807. DOI: 10.1136/thorax-2020-214863.
20. Ngwa J.S., Cabral H.J., Cheng D.M. et al. A comparison of time dependent Cox regression, pooled logistic regression and cross sectional pooling with simulations and an application to the Framingham Heart Study. *BMC Med. Res. Methodol.* 2016; 16 (1): 148. DOI: 10.1186/s12874-016-0248-6.
21. Choi Y.J., Park J.Y., Lee H.S. et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2002226. DOI: 10.1183/13993003.02226-2020.
22. Izquierdo J.L., Almonacid C., González Y. et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (3): 2003142. DOI: 10.1183/13993003.03142-2020.
23. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (1022): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
24. Alanazi K.H., Abedi G.R., Midgley C.M. et al. Diabetes mellitus, hypertension, and death among 32 patients with MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (1): 166–168. DOI: 10.3201/eid2601.190952.
25. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
26. Lindsley A.W., Schwartz J.T., Rothenberg M.E. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 146 (1): 1–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.021.
27. Xie G., Ding F., Han L. et al. The role of peripheral blood eosinophil counts in COVID-19 patients. *Allergy*. 2021; 76 (2): 471–482. DOI: 10.1111/all.14465.
28. Aveyard P., Gao M., Lindson N. et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (8): 909–923. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
29. Ritchie A.I., Jackson D.J., Edwards M.R. et al. Airway epithelial orchestration of innate immune function in response to virus infection. A focus on asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 1): S55–63. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-421MG.
30. Huang J., Cheng A., Kumar R. et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J. Med. Virol.* 2020; 92 (10): 2152–2158. DOI: 10.1002/jmv.26003.

31. Ambade V. Biochemical rationale for hypoalbuminemia in COVID-19 patients. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (3): 1207–1209. DOI: 10.1002/jmv.26542.
32. Stringer D., Braude P., Myint P.K. et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int. J. Epidemiol.* 2021; 50 (2): 420–429. DOI: 10.1093/ije/dyab012.
33. Marin B.G., Aghagholi G., Lavine K. et al. Predictors of COVID-19 severity: a literature review. *Rev. Med. Virol.* 2021; 31 (1): 1–10. DOI: 10.1002/rmv.2146.

Поступила: 12.10.21
Принята к печати: 17.02.22
Received: October 12, 2021

Accepted for publication: February 17, 2022

Информация об авторах / Author Information

Гайнитдинова Вилия Вилевна — д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Viliya V. Gaynitdinova, Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor, Department of Hospital Therapy No.2, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: ivv_08@mail.ru (ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9928-926X>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Head of the Clinical Department, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Позднякова Анна Алексеевна — врач-терапевт приемного отделения Университетской клинической больницы № 4 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 246-75-18; e-mail: pozdniakovaaa@gmail.com

Anna A. Pozdniakova, Therapist, Admission Department, University Clinical Hospital No.4, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (499) 246-75-18; e-mail: pozdniakovaaa@gmail.com

Власенко Анна Егоровна — к. т. н., преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики филиала Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей»; тел.: (3843) 45-83-11; e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Anna Ye. Vlasenko, Candidate of Engineering, Lecturer, Department of Medical Cybernetics and Informatics, Branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education”, Healthcare Ministry of the Russian Federation Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education; tel.: (3843) 45-83-11; e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Байтимерова Ирина Валерьевна — врач-пульмонолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 5 города Уфа»; тел.: (347) 272-61-20; e-mail: irinapulmo@gmail.com

Irina V. Baytимерova, Pulmonologist, Bashkortostan Republic Healthcare State Budgetary Institution “Ufa City Clinical Hospital No.5”; tel.: (347) 272-61-20; e-mail: irinapulmo@gmail.com

Гнеушева Татьяна Юрьевна — ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: dr_tatjana@list.ru

Tatiana Yu. Gneusheva, Assistant, Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: dr_tatjana@list.ru

Участие авторов

Гайнитдинова В.В. — дизайн исследования, написание статьи и ответственность за целостность всех ее частей

Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования

Позднякова А.А., Байтимерова И.В., Гнеушева Т.Ю. — сбор, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи

Власенко А.Е. — статистическая обработка

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Gainitdinova V.V. — design of the study, writing the article and responsibility for the integrity of all parts of the article

Avdeev S.N. — concept and design of the study

Pozdniakova A.A., Baytимерova I.V., Gneusheva T.Yu. — collecting, analyzing, and interpreting the obtained data, composing the article

Vlasenko A.E. — statistical analysis

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and the preparation of the article, read and approved the final version before publication, and were responsible for the integrity of all parts of the article.