

# Влияние факторов риска в условиях реальной клинической практики на исходы COVID-19

Мишинова С. А.<sup>1</sup>, Гомон Ю. М.<sup>1</sup>, Колбин А. С.<sup>1</sup>, Вербицкая Е. В.<sup>1</sup>, Галимов Т. И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> — ООО «Дата Менеджмент 365», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Аннотация.** Цель исследования. Рассмотреть факторы, связанные с неблагоприятным исходом среди госпитализированных пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19. *Материалы и методы.* В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы данные 345 историй болезни взрослых пациентов, госпитализированных со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19. Для всей когорты пациентов даны характеристики по полу, возрасту, количеству дней от начала заболевания до поступления в стационар, продолжительности госпитализации, продолжительности заболевания, характеристики популяции по медицинскому анамнезу сопутствующих заболеваний и самолечения, по исходу госпитализации и применяемых в госпитальных условиях медицинских технологий. Все параметры проанализированы с помощью методов описательной статистики. Качественные переменные указаны в абсолютных ( $n$ ) и относительных (%) величинах с 95% доверительным интервалом. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и квартилей. Определение факторов риска смертельного исхода проводили в группах при помощи критерия  $\chi^2$  и отношения шансов. *Результаты.* Продемонстрировано отсутствие влияния пола, степени поражения лёгочной ткани по данным компьютерной томографии, времени начала респираторной поддержки на исход заболевания. При этом возраст старше 65 лет, а также наличие новообразований, сахарного диабета 2-го типа, деменции, артериальной гипертензии 3-й стадии, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе, хронической обструктивной болезни лёгких, бронхоэктатической болезни, заболеваний мочеполовой системы стали факторами-предикторами наступления неблагоприятного исхода у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19. Догоспитальное применение антиагрегантов, прямых и непрямых оральных антикоагулянтов, лекарственных препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, системных глюкокортикостероидов, антибиотиков и противовирусных лекарственных средств и анальгетиков было связано со снижением частоты летального исхода у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19, так же как своевременное применение прон-позиции и перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии. *Выводы.* Полученные нами данные отчасти согласуются с предыдущими отчётами о влиянии факторов риска на исходы COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19; когортное исследование; ретроспективное исследование; госпитальная смертность

**Для цитирования:**

Мишинова С. А., Гомон Ю. М., Колбин А. С., Вербицкая Е. В., Галимов Т. И. Влияние факторов риска в условиях реальной клинической практики на исходы COVID-19. *Качественная клиническая практика.* 2023;(1):34–46. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-34-46>

**Поступила:** 16 февраля 2023 г. **Принята:** 17 февраля 2023 г. **Опубликована:** 20 марта 2023 г.

## Factors associated with adverse outcome among hospitalized patients with moderate to severe COVID-19

Mishinova SA<sup>1</sup>, Gomon YuM<sup>1</sup>, Kolbin AS<sup>1</sup>, Verbitskaya EV<sup>1</sup>, Galimov TI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> — Data Management 365 LLC, Saint Petersburg, Russian Federation

**Abstract.** *Aims.* To consider factors associated with adverse outcome among hospitalized patients with moderate and severe COVID-19. *Materials and methods.* Data from 345 case histories of adult patients hospitalized with moderate to severe COVID-19 were analyzed in a single-center retrospective study. Characteristics by sex, age, number of days from disease onset to admission to hospital, duration of hospitalization, duration of disease, population characteristics by medical history of comorbidities and self-medication, outcome of hospitalization and medical technologies used in hospital conditions were given for the whole cohort of patients. All parameters were analyzed using descriptive statistics methods. Qualitative variables are given in absolute ( $n$ ) and relative (%) values with 95% confidence interval. Continuous variables were presented as median and quartiles. Risk factors for mortality were determined across groups using the  $\chi^2$  criterion and odds ratio. *Results.* There was no demonstrated effect of gender, degree of pulmonary tissue lesions on computed tomography data, or time of initiation of respiratory support on disease outcome. At the same time, the age older than 65 years as well as neoplasms, type 2 diabetes mellitus, dementia, Stage 3 arterial hypertension, chronic heart failure, coronary heart disease, myocardial infarction and stroke history, chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectatic disease, urogenital diseases were the predictors of unfavorable outcome in patients with moderate and severe COVID-19 form. Prehospital use of antiplatelet agents, direct and indirect oral anticoagulants, drugs affecting the renin-angiotensin system, systemic glucocorticosteroids, antibiotics, antiviral drugs, and analgesics was associated

with a decrease in the mortality rate in patients with moderate-to-severe COVID-19, as well as timely use of pronoposition and transfer to intensive care unit. *Conclusions.* Our findings are partially consistent with previous reports on the effect of risk factors on COVID-19 outcomes.

**Keywords:** COVID-19; cohort study; retrospective study; in-hospital mortality

**For citations:**

Mishinova SA, Gomon YuM, Kolbin AS, Verbitskaya EV, Galimov TI. Factors associated with adverse outcome among hospitalized patients with moderate to severe COVID-19. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2023;(1):34–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2023-1-34-46>

**Received:** January 23, 2023. **Accepted:** February 13, 2023. **Published:** March 20, 2023

## Введение / Introduction

9 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была объявлена пандемия COVID-19 (от англ. Corona Virus Disease 2019). По данным Всемирной организации здравоохранения, на 10 января 2023 года в мире зарегистрировано 660131952 случая COVID-19, в том числе 6690473 смерти [1].

В период с 16 марта 2020 года по 14 июля 2022 года СПб ГУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» было перепрофилировано в стационар инфекционной направленности для оказания медицинской помощи больным с новой коронавирусной инфекцией. В течение этого периода медицинскую помощь получили более 32 тысячи пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, из них почти 8,6 тысячи получили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

**Цель исследования:** анализ факторов риска, связанных с неблагоприятным исходом среди госпитализированных пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19.

## Материалы и методы / Materials and methods

В одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы данные историй болезни пациентов, госпитализированных в клинику СПб ГУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» в период 16.04.2020–19.06.2020, 26.11.2020–31.12.2020, 08.03.2021–09.04.2021. Количество пациентов было выбрано на основе изучения практики проведения подобных неинтервенционных несравнительных исследований реальной клинической практики. В исследования были включены пациенты старше 18 лет с лабораторно подтверждённой тяжёлой и среднетяжёлой формой инфекции COVID-19, которая устанавливалась лечащими врачами (температура тела более 38 °С, частота дыхательных движений более 22 в мин, одышка при физических нагрузках, с типичными для вирусного поражения изменениями при компьютерной томографии (рент-

генографии) органов грудной клетки и снижением SpO2 менее 95%). Рассматривали только законченные случаи госпитализации с указанием исхода на момент анализа данных. Пациенты младше 18 лет или с неопределённым исходом госпитализации, переведённые в другую медицинскую организацию или подписавшие отказ от лечения в ходе текущей госпитализации, были исключены из исследования.

Исследование было одобрено на заседании локального этического комитета №6 СПб ГУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия» от 22.12.2020 г. Ввиду того, что исследование было неинтервенционным, подписание информированного согласия не требовалось. Необходимые данные были извлечены из первичной медицинской документации и электронных медицинских карт пациентов. На первом этапе анализ первичной медицинской документации осуществлялся двумя врачами-исследователями, а третий врач-исследователь принимал решение о любой разнице в интерпретации между двумя первичными рецензентами. Управление анонимизированными данными, полученными из первичной медицинской документации, осуществлялось с использованием настраиваемой облачной платформы для электронного сбора данных, разработанной компанией Data Management 365 (DM 365): в валидированной системе mainEDC [2]. В результате для всей когорты пациентов даны характеристики по полу, возрасту, количеству дней от начала заболевания до поступления в стационар, продолжительности госпитализации, продолжительности заболевания, характеристики по медицинскому анамнезу сопутствующих заболеваний и самолечения, по исходу госпитализации, а также всех применяемых в госпитальных условиях медицинских технологий. Все параметры проанализированы с помощью методов описательной статистики. Качественные переменные указаны в абсолютных ( $n$ ) и относительных (%) величинах с 95% доверительным интервалом (ДИ). Непрерывные переменные представлены в виде медианы и квартилей. Определение факторов риска смертельного исхода проводили в группах при по-

мощи критерия  $\chi^2$  и отношения шансов. Сравнение групп умерших и выживших проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Все анализы были проведены с помощью SPSS версии 24.0 и R Statistical Software версии 4.0, и двустороннее значение  $p < 0,05$  считалось значимым.

## Результаты / Results

В исследование было включено 345 историй болезни пациентов. Алгоритм когортного отбора пациентов представлен на рис. 1.

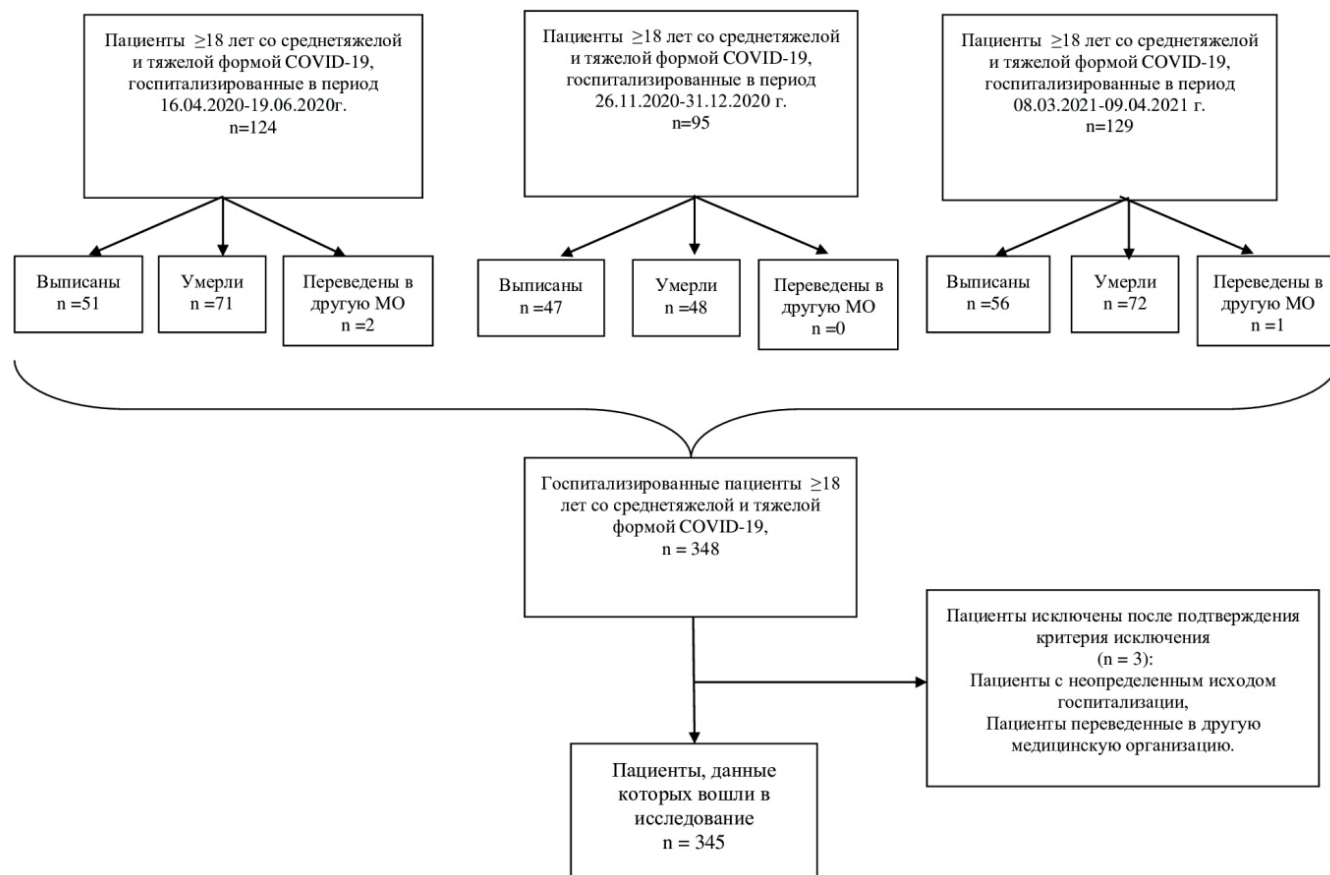


Рис. 1. Блок-схема когортного отбора  
Fig. 1. Block diagram of cohort selection

Анализируемая популяция включала 158 (46%) мужчин и 187 (54%) женщин, медиана возраста которых составила 73 [61;82] года максимальный возраст — 98 лет и минимальный — 21 год. Итоговая летальность составила 55% (191 из 345), летальность среди женщин составила 55%, среди мужчин 45%. Взаимосвязь между полом и исходом госпитализации не подтвердилась ( $p=0,83$ ). Общая демографическая характеристика исследуемой популяции пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, пациенты старше 65 лет преобладали в популяции пациентов с летальным исходом 158 (82,7%). Группе пациентов с летальным исходом соответствовали большие медианные значения возраста, 80 [69;84] против 64 [52;76]. По результатам анализа возраст

старше 65 является предиктором наступления неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 любого пола (ОШ 5,648; ДИ 95% 3,418–9,334;  $p < 0,001$ ).

Группы пациентов с разным исходом в значительной степени различались между собой по общей клинической характеристике. Само наличие сопутствующих заболеваний не было связано с наступлением летального исхода, так среди умерших 97,91% пациентов имели хронические заболевания в анамнезе, среди выживших — 88%. Только 23 пациента из 345 не имели клинически значимых заболеваний в анамнезе. Наибольшее значение имели болезни эндокринной системы, в первую очередь сахарный диабет 2-го типа, заболевания щитовидной железы. Болезни системы кровообращения, среди которых превалировала гипертоническая болезнь, хроническая

сердечная недостаточность 1, 2, 3-й ФК по NYHA и ишемическая болезнь сердца, встречались у 130 (37,68%) пациентов, из которых 84 умерли. Наличие новообразований оказывало существенное влияние на летальный исход госпитализации. Группа пациентов с летальным исходом характеризовалась также большей частотой хронических заболеваний нервной системы, представленных в основном дисциркуляторной энцефалопатией. Болезни органов

дыхания также преобладали среди умерших пациентов, 36 из 44 пациентов с ХОБЛ, 22 из 23 с бронхоэктатической болезнью. Интересно, что пациенты с бронхиальной астмой составили всего 5,51% от общей популяции и всего 4,19% в популяции умерших пациентов. Болезни мочеполовой системы, такие как мочекаменная болезнь, кисты почек, хронический цистит и пиелонефрит, встречались в 3,5 раза чаще среди умерших пациентов.

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой подтверждённой новой коронавирусной инфекции

Table 1

Demographic characteristics of patients with moderate to severe confirmed new coronavirus infection

Показатели	Исход госпитализации		P
	Выписка	Смерть	
	N = 154	N = 191	
Мужчины, n (%)	72 (46,8%)	86 (45%)	0,83*
Женщины, n (%)	82 (53,2%)	105 (55%)	
<i>Возраст, лет:</i>			
Средний возраст, Md [Q1;Q2]	64 [52;76]	80 [69;84]	<0,001#
— Мужчины	60 [47;72]	71 [64;80]	<0,001#
— Женщины	69 [59;80]	83 [76;87]	<0,001#
Возраст более 65 лет, n (%)	71 (46,1%)	157 (82,70%)	<0,001*
Возраст младше 65 лет, n (%)	83 (53,9%)	34 (17,8%)	<0,001*
<i>Продолжительность госпитализации, дни:</i>			
Количество койко-дней, Md [Q1;Q2]	16 [12;22]	9 [6;14]	<0,001#
— Мужчины	15 [12;21]	15 [12;21]	<0,001#
— Женщины	16 [12;22]	9 [6;15]	<0,001#
— Возраст более 65 лет	17 [13;22]	9 [6;13]	0,019#
— Возраст младше 65 лет	14 [12;22]	7 [5;15]	0,22

Примечания: Md — медиана; Q1; Q2 — квартили (25% и 25%); p — сравнение групп с разным исходом госпитализации; \* — критерия  $\chi^2$ ; # — U-критерия Манна — Уитни.

Notes: Md — median; Q1; Q2 — quartiles (25% and 25%); p — comparison of groups with different hospitalization outcomes; \* —  $\chi^2$  criterion; # — Mann — Whitney U-test.

Обращают на себя внимание различия в степени поражения лёгких при компьютерной томографии (КТ), выполненной при поступлении больных в стационар. Из 290 пациентов, которым выполняли КТ, у 11 (3,22%) характерные проявления отсутствовали (КТ-0), у 42 (12,28%) пациентов наблюдался минимальный объём поражения <25% объёма лёгких (КТ-1), у 114 (33,33%) поражение заняло 25–50% объёма лёгких (КТ-2), у 81 (23,68%) пациен-

та 50–75% объёма лёгких (КТ-3), доля лиц с тотальным или субтотальным поражением >75% лёгочной ткани (КТ-4) составила 42 (12,28%).

Структура пациентов, получавших лекарственные средства различных классов Анатомо-терапевтически-химической классификации (АТХ) до госпитализации, в том числе с целью лечения новой коронавирусной инфекции, представлена в табл. 2.

Таблица 2

Доля пациентов, получающих лекарственные средства различных классов АТХ до госпитализации, в том числе с целью лечения новой коронавирусной инфекции

Table 2

The proportion of patients receiving medications of various classes of ATC before hospitalization, including for the treatment of a new coronavirus infection

Показатели	Исход госпитализации			P
	Выписка	Смерть	Вся популяция	
	N = 154, абс. (%)	N = 191, абс. (%)	N = 345, абс. (%)	
Да, до настоящей госпитализации пациент использовал ЛП, в том числе с целью лечения коронавирусной инфекции	111 (72,1)	75 (39,3)	189 (54,8)	<0,001
Нет, до настоящей госпитализации пациент не использовал ЛП, в том числе с целью лечения коронавирусной инфекции	12 (7,8)	23 (12,0)	35 (10,1)	<0,001
Не известно, использовал ли пациент ЛП, в том числе с целью лечения коронавирусной инфекции	31 (20,1)	94 (49,2)	119 (34,5)	<0,001
<i>Код АТХ</i>				
A	30 (19,5)	26 (13,6)	56 (16,2)	>0,05
B	38 (24,7)	30 (15,7)	68 (19,7)	0,042
C	58 (37,7)	46 (24,1)	104 (30,1)	0,007
S09 Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему	39 (25,3)	30 (15,7)	69 (20,0)	0,0293
D	2 (1,3)	1 (0,5)	3 (0,9)	>0,05
G	3 (1,9)	1 (0,5)	4 (1,2)	>0,05
H	14 (9,1)	7 (3,7)	21 (6,1)	0,042
J	73 (47,4)	25 (13,1)	98 (28,4)	<0,001
— Азитромицин	16 (10,4)	12 (6,3)	28 (8,1)	>0,05
— Амоксициллин + [Клавулановая кислота]	16 (10,4)	2 (1,0)	18 (5,2)	<0,001
— Кларитромицин	4 (2,6)	3 (1,6)	7 (2,0)	>0,05
— Левофлоксацин	10 (6,5)	2 (1,0)	12 (3,5)	0,007
— Цефтриаксон	5 (3,2)	0	5 (1,4)	0,017
— Умифеновир	15 (9,7)	1 (0,5)	16 (4,6)	<0,001
— Фавипиравир	4 (2,6)	1 (0,5)	4 (1,2)	>0,05
L	17 (11)	4 (2,1)	21 (6,1)	<0,001
M	11 (7,1)	6 (3,1)	17 (4,9)	>0,05
N	37 (24)	21 (11)	58 (16,8)	<0,001
P	0	0	0	НП
Q	0	0	0	НП
R	0	0	0	НП
S	0	0	0	НП
V	0	0	0	НП

Примечания: ЛП — лекарственный препарат; АТХ — Анатомо-терапевтически-химическая система классификации; p — сравнение групп с разным исходом госпитализации, критерия  $\chi^2$ ; НП — не применимо.

Notes: LP — LP is a medicinal product; ATX — ATC is an Anatomical-Therapeutic-Chemical classification system; p — comparison of groups with different hospitalization outcomes,  $\chi^2$  criterion; НП — not applicable.

Как видно из данных, представленных в табл. 2, на догоспитальном этапе 189 (54,8%) пациентов использовали лекарственные препараты, в том числе с целью лечения коронавирусной инфекции; 56 (16,2%) принимали лекарственные препараты (ЛП), влияющие на пищеварительный тракт и обмен веществ; 68 (19,7%) принимали ЛП, влияющие на кроветворение и кровь, например антиагреганты (низкая доза ацетилсалициловой кислоты, клопидогрел), прямые оральные антикоагулянты, всего четверо принимали варфарин; 104 (30,1%) использовали ЛП для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе влияющие на ренин-ангиотензиновую систему; 21 (6,1%) использовали гормональные ЛС для системного использования, такие как левотироксин натрия, дексаметазон и метилпреднизолон; симптоматическую терапию нестероидными противовоспалительными ЛП использовали только 58 (16,8%) пациентов; а доля пациентов, принимавших противомикробные и противовирусные ЛП для системного использования, составила

28%: умифеновир — 4,6%, фавипиравир — 1,2%, азитромицин — 8,1%, амоксициллин + [клавулановая кислота] — 5,2%, кларитромицин — 2%, левофлоксацин — 3,5%, цефтриаксон — 1,4% пациентов.

В рамках данной статьи мы не ставили перед собой задачу оценить содержание интенсивной терапии и эффективность использования отдельных её методов. Можем лишь констатировать, что группе пациентов с летальным исходом соответствовало меньшее медианное число койко-дней 9 [6;14] против 16 [12;22] койко-дней в группе пациентов с выздоровлением и большинство пациентов умерли в течение первых 10 дней госпитализации. Пошаговый подход в респираторной терапии заключался в проведении низкопоточной O<sub>2</sub>-терапии, высокопоточной оксигенотерапии, неинвазивной искусственной вентиляции лёгких и механической инвазивной вентиляции лёгких [3]. Сроки поступления пациентов в стационар и начала респираторной терапии представлены в табл. 3. Некоторые лабораторные данные пациентов при поступлении представлены в табл. 3.

Таблица 3

## Сроки поступления пациентов в стационар и начала респираторной терапии

Table 3

## Terms of admission of patients to the hospital and the beginning of respiratory therapy

Параметры Md [Q1;Q2]	Исход госпитализации		P
	Выписка	Смерть	
	N = 154	N = 191	
Сроки поступления в стационар от начала заболевания, дни	7 [4;10]	4 [2;7]	<0,0001
Сроки поступления в ОРИТ от начала заболевания, дни	9 [4;13]	7,5 [4,5;13]	>0,05
Сроки поступления в ОРИТ от момента госпитализации, дни	1 [0;1]	2 [1;6]	0,0006
Сроки начала низкопоточной оксигенотерапии от начала заболевания, дни	8 [5;12]	6 [3;9]	<0,0001
Сроки начала низкопоточной оксигенотерапии от момента госпитализации, дни	1 [0;1]	1 [0;1]	>0,05
Сроки начала высокопоточной оксигенотерапии от начала заболевания, дни	11 [9;14]	10 [5;14]	>0,05
Сроки начала высокопоточной оксигенотерапии от момента госпитализации, дни	4 [1;6]	4 [1;7]	>0,05
Сроки начала неинвазивной ИВЛ от начала заболевания, дни	11,5 [9,5;13]	11 [7;16]	>0,05
Сроки начала неинвазивной ИВЛ от момента госпитализации, дни	2 [1;5]	5 [2;7]	>0,05
Сроки начала ИВЛ от начала заболевания, дни	10 [4,5;15,5]	10 [7;16]	>0,05
Сроки начала ИВЛ от момента госпитализации, дни	3,5 [2,5;6,5]	6 [3;9]	>0,05
Сроки начала применения прона-позиции от начала заболевания, дни	9 [7;12]	10,5 [6;13]	>0,05
Сроки начала применения прона-позиции от момента госпитализации, дни	1 [0;3]	3 [1;8,5]	0,0151

Примечания: ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких; Md — медиана; Q1; Q2 — квартили (25% и 25%); p — сравнение групп с разным исходом госпитализации, U-критерия Манна — Уитни.

Notes: ИВЛ — artificial ventilation; Md — median; Q1; Q2 — quartiles (25% and 25%); p — comparison of groups with different hospitalization outcomes, Mann — Whitney U-test.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, медиана времени от начала заболевания до госпитализации больных 7 [4;16] в группе с летальным исходом и 4 [2;7] суток в группе выживших пациентов. Сроки поступления в ОРИТ от момента госпитализации стати-

стически отличаются в группах выживших и умерших пациентов и составляют [0;1] и 2 [1;6] суток соответственно. Сокращение сроков от момента появления первых симптомов заболевания до начала низкопоточной оксигенотерапии не влияло на летальность.

Таблица 4

Лабораторные данные пациентов при поступлении

Table 4

Laboratory data of patients at admission

Показатели	Исход госпитализации		Вся популяция N = 345, абс. (%)	P
	Выписка N = 154, абс. (%)	Смерть N = 191, абс. (%)		
	<i>C-реактивный белок (мг/л)</i>			
>10	120 (77,9)	139 (72,8)	259 (75,1)	>0,05
≤10	15 (9,7)	8 (4,2)	23 (6,7)	
Нет данных	19 (12,3)	44 (23)	63 (18,3)	
<i>D-димер (нг/мл)</i>				
>1	33 (21,4)	34 (17,8)	67 (19,4)	>0,05
≤1	33 (21,4)	16 (8,4)	49 (14,2)	=0,001
>250	30 (19,5)	51 (26,7)	81 (23,5)	>0,05
Нет данных	58 (37,7)	90 (47,1)	148 (42,9)	>0,05
<i>Ферритин (мкг/мл)</i>				
>700	53 (34,4)	67 (35,1)	120 (34,8)	>0,05
≤700	42 (27,3)	38 (19,9)	80 (23,2)	
Нет данных	59 (38,3)	86 (45,0)	145 (42,0)	
<i>Фибриноген (г/л)</i>				
>4	6 (3,9)	2 (1,0)	8 (2,3)	>0,05
≤4	10 (6,5)	12 (6,3)	22 (6,4)	
Нет данных	138 (89,9)	177 (92,7)	315 (91,3)	

Примечания: p — сравнение групп с разным исходом госпитализации, критерия χ<sup>2</sup>.  
 Note: p — comparison of groups with different hospitalization outcomes, χ<sup>2</sup> criterion.

Как видно из данных, представленных в табл. 4, для 49 (14,2%) пациентов были доступны результаты определения уровня D-димера в периферической крови, в группе выживших пациентов со значением уровня D-димера ≤1 нг/мл достоверно больше, чем в группе умерших, 33 (21,4%) против 16 (8,4%) соответственно.

Обсуждение / Discussion

**Пол.** Согласно данным глобальной базы данных Global Health 50/50, заболеваемость COVID-19 одинакова для мужчин и женщин [4]. В наше исследование было включено 158 (46%) мужчин и 187 (54%)

женщин, и взаимосвязь между полом и исходом госпитализации не подтвердилась (p=0,83). Это не согласуется с международными данными изучения величины различий в смертности на 100000 заболевших для обоих полов, выявлено, что относительный риск летального исхода заболевания COVID-19 повышен у мужчин почти во всех возрастных группах, причём различия увеличиваются до возраста 60–69 лет. После этого возраста половые различия в смертности уменьшаются и становятся самыми низкими в возрасте 80+ [5, 6].

Половые различия в тяжести и смертности от COVID-19 многофакторные, обусловлены сопутствующими заболеваниями: хронической обструк-

тивной болезнью лёгких (ХОБЛ), ожирением, диабетом, цереброваскулярными заболеваниями, раком и гипертонией [7, 8]. Во всём мире у мужчин таких заболеваний больше, чем у женщин [9]. Другие гендерные различия включают задержку обращения мужчин за медицинской помощью [10] и высокий уровень курения [11].

**Возраст.** В проведённом исследовании возраст старше 65 является предиктором наступления неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 любого пола. Действительно, пациенты старшей возрастной группы, как правило, обращаются за медицинской помощью позже и имеют более высокие показатели тяжести симптомов при первоначальном обращении. В исследовании *Mancilla-Galindo J и соавт.* (2021) риск смертности увеличивался на 6,4% в каждый день отсрочки обращения за медицинской помощью с момента появления симптомов (ОШ 1,06; 95% ДИ 1,06–1,07;  $P < 0,0001$ ) [12]. В метаанализе 32 исследований с участием 203250 пациентов показано, что пациенты пожилого возраста имеют повышенный риск смертности от коронавируса, а объединённое отношение шансов и отношение рисков составили 2,61 (95% ДИ 1,75–3,47) и 1,31 (95% ДИ 1,11–1,51) соответственно [13]. В амбулаторной группе смертность также увеличивается с увеличением возраста, в ретроспективном исследовании *Ninh T и соавт.* (2022) с участием 1360078 пациентов смертность составила 0,02% для пациентов 18–30 лет и 1,2% для пациентов старше 75 лет. Уровень госпитализации был самым низким в возрастной группе 18–30 лет — 10,6% и самым высоким — в возрастной группе старше 75 лет — 56,1% [14]. В группе пациентов старше 50 лет, по данным *Vila-Córcoles Á и соавт.* (2021), общая летальность составила 23,1%: 1,7% в возрасте 50–64 года против 25,5% в возрасте 65–79 лет и против 38,7% в возрасте  $\geq 80$  лет ( $p < 0,001$ ) [15].

**Морбидность.** Согласно полученным нами данным, к основным прогностически значимым заболеваниям, повышающим риск смерти, относятся новообразования, сахарный диабет 2-го типа, деменция, артериальная гипертензия 3-й стадии, ХСН 3-й ФК по NYHA, ишемическая болезнь сердца, ХОБЛ, бронхоэктатическая болезнь, заболевания мочеполовой системы, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, что подтверждает международный опыт. По данным метаанализа и систематического обзора *Taylor EH и соавт.* (2021), артериальная гипертензия (ОШ 1,54; 95% ДИ 1,29–1,85); диабет (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,22–1,63); сердечно-сосудистые заболевания (ОШ 1,91; 95% ДИ 1,52–2,38); респираторное заболевание (ОШ 1,75; 95%

ДИ 1,33–2,31) и злокачественные новообразования (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,30–2,52) были связаны со смертностью после поступления в ОРИТ [16]. Отдельные исследования подтверждают накопление рисков от взаимодействующих хронических заболеваний и их связь с возрастом. *Holstiege J и соавт.* (2021) выделили группы риска тяжёлого течения COVID-19: группа риска 1 — люди в возрасте от 15 до 59 лет с двумя или более прогностически значимыми хроническими заболеваниями или гематологической опухолью/трансплантацией/иммуносупрессией; группа риска 2 — люди в возрасте от 60 до 79 лет с хотя бы одним прогностически значимым хроническим заболеванием; группа риска 3 — люди в возрасте 80 лет и старше, независимо от сопутствующих хронических заболеваний [17]. К основным прогностически значимым заболеваниям, повышающим риск госпитализации и смерти, отнесены: ожирение, хроническая обструктивная болезнь лёгких, хроническая болезнь почек/почечная недостаточность, хроническое заболевание печени, деменция, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, солидные опухоли, гематологические опухоли, инсульт или постинсультное состояние и цереброваскулярные осложнения [18]. В когорте из 99811 пациентов в скорректированной многофакторной регрессионной модели *Karapetyan S и соавт.* (2021) определили значимые факторы риска сердечно-сосудистых или лёгочных осложнений COVID-19: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (ОШ = 2,58), артериальная гипертензия (ОШ = 1,65), употребление табака (ОШ = 1,56), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) (ОШ = 1,53), предшествующая пневмония (ОШ = 1,53), хроническая болезнь почек (ХБП) (ОШ = 1,25) и диабет 2-го типа (ОШ = 1,23) [19].

По данным ещё одного метаанализа *Dessie ZG и соавт.* (2022) из 34 исследований с 407638 пациентами, смертность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 с диабетом выше по сравнению с пациентами без диабета (ОШ = 1,52; 95% ДИ 1,36–1,69). Аналогичным образом на смертность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 большое влияние оказывает ХОБЛ (ОШ = 1,58; 95% ДИ 1,08–2,02), артериальная гипертензия (ОШ = 1,57; 95% ДИ 1,27–1,87;), ССЗ (ОШ = 1,83; 95% ДИ 1,50–2,17) и рак (ОШ = 1,33; 95% ДИ 1,09–1,56) [13]. Также эти состояния являются факторами риска повторной госпитализации [20].

**Компьютерная томография (КТ).** В рамках проведённого исследования продемонстрировано отсутствие влияния на исход заболевания степени пораже-



ния лёгочной ткани по данным КТ. Напротив, в другом наблюдательном проспективном лонгитудинальном исследовании с участием 180 пациентов с подтверждённой инфекцией COVID-19, в котором *Pan F et al.* оценивали степень поражения лёгких в среднем через 9 дней после появления симптомов с использованием 6-балльной шкалы, связь между степенью поражения лёгких по КТ и тяжестью острого COVID-19 была подтверждена статистически ( $p < 0,001$ ) [21]. В ретроспективном многоцентровом когортном исследовании с участием 496 пациентов с COVID-19 в провинции Цзянсу (Китай) повреждение лёгких  $\geq 41\%$  было тесно связано с тяжестью инфекции (ОШ = 15,58; 95% ДИ 3,82–63,53), госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОШ = 6,26; 95% ДИ 2,15–18,23), дыхательной недостаточностью (ОШ = 19,49; 95% ДИ 4,55–83,40) и длительностью госпитализации (ОШ = 2,59; 95% ДИ 0,46–4,72) [22].

**Прон-позиция.** В данном исследовании своевременное применение прон-позиции было связано со снижением частоты летального исхода. Действительно, польза прон-позиции впервые описана в 1976 г. у пациентов с ОРДС, когда масса лёгких увеличивается в 4–5 раз, лёгочная ткань становится менее растяжимой на фоне компрессионного ателектаза. В положении лёжа на животе снижение растяжимости грудной клетки улучшает перераспределение плотности лёгких из дорсальных в вентральные отделы, что увеличивает аэрацию в ателектатических дорсальных областях лёгких, снижая частоту дыхания и улучшая переносимость ИВЛ у неинтубированных пациентов [23–26]. Согласно временным методическим рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции в версии от 14.12.2022, пошаговый подход в респираторной терапии пациентов с COVID-19 включает сочетание высокопоточной оксигенотерапии (ВПО) потоком 30–60 л/мин в положении пациента лёжа на животе (прон-позиции) не менее 12–16 ч в сутки при сохранении гипоксемии  $SpO_2 < 92\%$  на фоне обычной низкопоточной оксигенотерапии или при наличии у пациента ХОБЛ или хронической сердечной недостаточности. Пронация бодрствующих, спонтанно дышащих, неинтубированных пациентов с острой дыхательной недостаточностью осуществима, безопасна и связана со значительным преимуществом оксигенации [27]. Кроме того, для пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19, положение пациентов на животе снижает частоту смертельного исхода и потребность в интубации по сравнению со стандартным лечением [28].

**Амбулаторная помощь.** По данным метаанализа *Va Pham* (2022), 84% исследований COVID-19 касаются именно госпитализированных пациентов и существует определённый дефицит данных об амбулаторных пациентах [29]. Без сомнения, пациенты, получившие своевременную амбулаторную помощь, демонстрируют более короткую продолжительность пребывания в стационаре и менее интенсивное лечение на госпитальном этапе, что подтверждено *Crotty BH и соавт.* (2022) в когортном исследовании с участием 9378 пациентов [30]. Своевременная медикаментозная помощь снижает риск госпитализации и смерти среди взрослых амбулаторных пациентов с лёгкой формой COVID-19, 6,14% против 11,71% [31].

В исследовании *Kim J и соавт.* (2022) не получавшие медицинской помощи амбулаторно пожилые пациенты в возрасте 65+ с лабораторно подтверждённым тяжёлым течением COVID-19 ( $n=31770$ ) значительно чаще были госпитализированы (ОШ = 1,55; 95% ДИ 1,47–1,63), имели осложнения (ОШ = 1,09; 95% ДИ 1,03–1,16) и смертельный исход (ОШ = 1,09; 95% ДИ 1,02–1,16) по сравнению с пациентами с амбулаторным лечением в анамнезе [32].

По данным *Whittaker C и соавт.* (2022), положительный исход при COVID-19 может быть достигнут с помощью терапевтических средств, доставляемых лицам, не находящимся в больнице, которые либо сокращают продолжительность заразности и, следовательно, распространение инфекции, либо снижают тяжесть заболевания, предотвращая госпитализацию и нагрузку на систему здравоохранения [33]. Как и при любом остром воспалительном состоянии, ожидается, что раннее лечение иммуномодуляторами принесёт большую пользу. При COVID-19 одними из первых респираторных признаков являются заложенность носа, кашель и свистящее дыхание. Эти особенности обусловлены избыточным воспалением и активацией цитокинов. Раннее применение сГКС является рациональным вмешательством для пациентов с COVID-19 с такими признаками. Одной из потенциальных схем дозирования для амбулаторных больных, начиная с 5-го дня или при появлении респираторных симптомов, является введение преднизолона в дозе 1 мг/кг ежедневно в течение 5 дней с последующим снижением дозы [34]. В исследовании эффективности амбулаторного применения сГКС *Kikuchi A и соавт.* (2022) пациенты со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19 ( $n=38$ ) на 8-е сутки от начала заболевания получали перорально либо дексаметазон в дозе 6 мг/день, либо преднизолон в дозе 20–30 мг/день. 24 пациента были госпитализи-

рованы, состояние 14 улучшилось без госпитализации. Среди негоспитализированных пациентов у четырёх были неблагоприятные реакции: лёгкая бессонница ( $n=1$ ) и лёгкая дисфункция печени ( $n=3$ ) [35].

В исследовании в Ухане, в котором сообщалось о результатах лечения 191 пациента, госпитализированного с COVID-19, 50% смертей были связаны с вторичными бактериальными инфекциями [36]. При этом наиболее распространёнными классами назначаемых антибиотиков являются фторхинолоны, за которыми следуют макролиды и цефалоспорины [37, 38]. В ретроспективном исследовании *Tsay SV и соавт.*, 346204 (29,6%) из 1169120 амбулаторных посещений пациентов с COVID-19 были связаны с назначением антибиотиков. Наиболее часто назначаемым антибиотиком был азитромицин (50,7%), за ним следовали доксициклин (13,0%), амоксициллин (9,4%) и левофлоксацин (6,7%). В то же время азитромицин не является достаточно эффективным, чтобы оправдать его рутинное использование при COVID-19 как в амбулаторных, так и в госпитальных условиях, так как азитромицин не сокращает время до выздоровления и не снижает риски госпитализации людей с подозрением на COVID-19 [39–41].

Согласно текущим представлениям о развитии COVID-19 противовирусные средства более эффективны при введении на ранних стадиях заболевания. В одном из таких исследований с участием 164 медицинских работников профилактический пероральный приём умифеновира был связан с более низкой частотой инфицирования SARS-CoV-2, но не влиял на частоту госпитализаций ( $p=0,091$ ), которая была в значительной степени связана с возрастом ( $p=0,024$ ). Совокупный уровень неинфицированных медицинских работников в группе «умифеновир» был значительно выше, чем у лиц в группе, не принимавшей его ( $\chi^2 = 98,74$ ;  $p < 0,001$ ) [42].

Фавипиравир — пероральный селективный ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы, одобрен для амбулаторного применения при COVID-19 в России, Индии и других странах [43]. В исследовании *Şeyda Kayhan Ömeroğlu и соавт.* (2021) из 1489 амбулаторных пациентов с разной степенью тяжести COVID-19 537 получали фавипиравир, 545 — гидроксихлорохин и 407 — фавипиравир плюс гидроксихлорохин. Частота госпитализаций была одинаковой у пациентов, получавших фавипиравир и гидроксихлорохин ( $p=0,144$ ) [44].

Интубация и лечение COVID-19 в отделении интенсивной терапии положительно связаны с развитием венозных и артериальных тромбозов [45]. В то же время приём новых оральных антикоагулянт-

тов (НОАК) ривароксабана, апиксабана, дабигатрана снижает вероятность тяжёлого течения и неблагоприятных исходов при развитии коронавирусной инфекции. Число госпитализаций было достоверно меньше в группе пациентов, получавших НОАК, 19% против 66% в контрольной группе, где не назначали никаких препаратов, влияющих на свёртываемость крови [46]. Среди амбулаторных пациентов с COVID-19 с кардио-метаболическими заболеваниями предшествующее применение терапии НОАК по сравнению с терапией антагонистами витамина К на момент постановки диагноза COVID-19 продемонстрировало более низкий риск артериальных или венозных тромботических осложнений без увеличения риска кровотечения [47]. Среди клинически стабильных амбулаторных пациентов с COVID-19 лечение аспирином или апиксабаном по сравнению с плацебо не снижало смертность от всех причин, частоту симптоматической венозной или артериальной тромбоземболии, инфаркта миокарда, инсульта или госпитализации по сердечно-сосудистым или лёгочным причинам [48].

В эпоху пандемии COVID-19 для пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, прежде всего сердечно-сосудистыми и СД, снижение риска тяжёлого течения коронавирусной инфекции отмечено на фоне высокой приверженности пациентов базовому лечению сопутствующей патологии. В работе *Tarlovskaya E и соавт.* (2021) меньший риск летального исхода был связан с терапией статинами у больных ишемической болезнью сердца (ИБС); с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/антагонистами рецепторов ангиотензина и с бета-адреноблокаторами у больных ИБС, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и мерцательной аритмией; с пероральными антикоагулянтами (ПАК), в первую очередь прямого действия, клопидогрелом/прасугрелом/тикагрелором у больных ИБС; с пероральной сахароснижающей терапией у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа и с инсулинами длительного действия у больных СД 1-го типа. Более высокий риск летального исхода был связан с терапией спиролактоном у больных с ХСН и ингаляционными кортикостероидами (иКС) у больных с ХОБЛ [49].

## Заключение / Conclusion

Полученные нами данные отчасти согласуются с предыдущими отчётами о влиянии факторов риска на исходы COVID-19, включая пол, возраст, анамнез пациента. В рамках проведённого исследования продемонстрировано отсутствие влияния пола, степени

поражения лёгочной ткани по данным КТ, времени начала респираторной поддержки на исход заболевания. При этом возраст старше 65 лет, а также наличие новообразований, сахарного диабета 2-го типа, деменции, артериальной гипертензии 3-й стадии, ХСН 3-й ФК по NYHA, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, инсульта в анамнезе, ХОБЛ, бронхоэктатической болезни, заболеваний мочеполовой системы стали факторами-предикторами наступления неблагоприятного исхода у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19. Догоспитальное применение антиагрегантов, прямых и непрямых оральных антикоагулянтов, ЛП, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему, сГКС, антибактериальных ЛП и анальгетиков было связано со снижением частоты летального исхода у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19, так же как своевременное применение прон-позиции и перевод в ОРИТ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there are no conflicts of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без внешнего финансирования.

**Financing.** No external funding received.

**Одобрение этическим комитетом.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом Городской больницы Святого Великомученика Георгия, протокол № 6 от 22.12.2020. Нет необходимости в письменном информированном согласии.

**Ethical approval.** The study was approved by the local Ethics Committee of the City Hospital of St. George the Great Martyr, Protocol No. 6 of 12/22/2020. There is no need for written informed consent.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Мишинова Софья Андреевна**

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>

SPIN-код: 3719-8737

ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Гомон Юлия Михайловна**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

д. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Колбин Алексей Сергеевич**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Вербицкая Елена Владимировна**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>

SPIN-код: 4701-8118

к. б. н., доцент, доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Российская Федерация

## ABOUT THE AUTHORS

**Mishinova Sofya A.**

*Corresponding author*

e-mail: milkkasha@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9692-2370>

SPIN-code: 3719-8737

assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Gomon Yulya M.**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

Dr. Sci. (Med.), assistant of professor of the Department of Clinical pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russian Federation

**Kolbin Alexey S.**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN-code: 7966-0845

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence — Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation

**Verbitskaya Elena V.**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>

SPIN-code: 4701-8118

PhD, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Russian Federation

**Галимов Тимур Ильич**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9148-7840>  
исполнительный директор ООО «Дата Менеджмент 365»,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Galimov Timur I.**

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9148-7840>  
Executive Director Data Management 365 LLC,  
Saint Petersburg, Russian Federation

**Список литературы / References**

- covid19.who. Available at: <https://covid19.who.int/>. Accessed December 11, 2023.
- dm365. Available at: <https://dm365.ru/>. Accessed December 11, 2023.
- static-0.minzdrav.gov. Available at: [https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V17.pdf](https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf). Accessed December 11, 2023.
- The COVID-19 Sex-Disaggregated Data Tracker. Available at: <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/>. Accessed December 11, 2023.
- Ahrenfeldt LJ, Otavova M, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. *Wien Klin Wochenschr*. 2021 Apr;133(7-8):393-8. doi: 10.1007/s00508-020-01793-9
- Alwani M, Yassin A, Al-Zoubi RM, et al. Sex-based differences in severity and mortality in COVID-19. *Rev Med Virol*. 2021 Nov;31(6):e2223. doi: 10.1002/rmv.2223
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Hackett G, Kirby M. COVID-19, type 2 diabetes, and Hypogonadism: Lessons for acute management and long-term Prevention. *Androg Clin Res Ther*. 2020;1(1):22-31. doi: 10.1089/andro.2020.0004
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- WHO Ebola Response Team; Agua-Agum J, Ariyaratna A, et al. Ebola Virus Disease among Male and Female Persons in West Africa. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):96-8. doi: 10.1056/NEJMc1510305
- Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e20. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X
- Mancilla-Galindo J, Kammar-García A, Martínez-Esteban A, et al. COVID-19 patients with increasing age experience differential time to initial medical care and severity of symptoms. *Epidemiol Infect*. 2021 Oct 22;149:e230. doi: 10.1017/S095026882100234X
- Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 21;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3
- Nguyen NT, Chinn J, Kirby K, Hohmann SE, Amin A. Outcomes of COVID-19 adults managed in an outpatient versus hospital setting. *PLoS One*. 2022 Feb 14;17(2):e0263813. doi: 10.1371/journal.pone.0263813
- Vila-Córcoles Á, Vila-Rovira Á, Satué-Gracia EM, et al. Lugar de atención, sintomatología y curso clínico, gravedad y letalidad en 536 casos confirmados de COVID-19 en adultos mayores de 50 años en el área de Tarragona, marzo-junio de 2020. [Treatment setting, symptomatology, clinical course, severity degree and case-fatality rate in 536 adults over 50 years with laboratory-confirmed COVID-19 in Tarragona, Spain, March-June 2020]. *Rev Esp Salud Publica*. 2021 Sep 8;95:e202109115. Spanish. PMID: 34493700.
- Taylor EH, Marson EJ, Elhadi M, et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2021 Sep;76(9):1224-32. doi: 10.1111/anae.15532
- Holstiege J, Akmatov MK, Kohring C, et al. Patients at high risk for a severe clinical course of COVID-19 — small-area data in support of vaccination and other population-based interventions in Germany. *BMC Public Health*. 2021 Sep 28;21(1):1769. doi: 10.1186/s12889-021-11735-3
- Tenreiro P, Ramalho A, Santos P. COVID-19 patients followed in Portuguese Primary Care: a retrospective cohort study based on the national case series. *Fam Pract*. 2022 Jan 19;39(1):52-8. doi: 10.1093/fampra/cmab098
- Karapetyan S, Schneider A, Linde K, Donnachie E, Hapfelmeier A. SARS-CoV-2 infection and cardiovascular or pulmonary complications in ambulatory care: A risk assessment based on routine data. *PLoS One*. 2021 Oct 21;16(10):e0258914. doi: 10.1371/journal.pone.0258914
- Gore V, Li Z, Drake CB, Heath JL, Raiszadeh F, Daniel J, Fagan I. Coronavirus Disease 2019 and Hospital Readmissions: Patient Characteristics and Socioeconomic Factors Associated with Readmissions in an Urban Safety-Net Hospital System. *Med Care*. 2022 Feb 1;60(2):125-32. doi: 10.1097/MLR.0000000000001677
- Pan F, Zheng C, Ye T, Li L, Liu D, Li L, Hesketh RL, Yang L. Different computed tomography patterns of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) between survivors and non-survivors. *Sci Rep*. 2020 Jul 9;10(1):11336. doi: 10.1038/s41598-020-68057-4
- Luo H, Wang Y, Liu S, et al. Associations between CT pulmonary opacity score on admission and clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19. *Intern Emerg Med*. 2022 Jan;17(1):153-63. doi: 10.1007/s11739-021-02795-9
- Longhini F, Bruni A, Garofalo E, et al. Helmet continuous positive airway pressure and prone positioning: A proposal for an early management of COVID-19 patients. *Pulmonology*. 2020 Jul-Aug;26(4):186-91. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.04.014
- Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020 Aug;8(8):765-74. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30268-X
- Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Respiratory Parameters in Patients with COVID-19 after Using Noninvasive Ventilation in the Prone Position Outside the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2338-40. doi: 10.1001/jama.2020.7861
- Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, Papazian L. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients with COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 2020 Jun 9;323(22):2336-8. doi: 10.1001/jama.2020.8255
- Retucci M, Aliberti S, Ceruti C, Santambrogio M, Tammaro S, Cuccharini F, Carai C, Grasselli G, Oneta AM, Sadari L, Sotgiu G, Privitera E, Blasi F. Prone and Lateral Positioning in Spontaneously Breathing Patients with COVID-19 Pneumonia Undergoing Noninvasive Helmet CPAP Treatment. *Chest*. 2020 Dec;158(6):2431-5. doi: 10.1016/j.chest.2020.07.006
- Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1387-95. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00356-8
- Pham B, Rios P, Radhakrishnan A, et al. Comparative-effectiveness research of COVID-19 treatment: a rapid scoping review. *BMJ Open*. 2022 Jun 3;12(6):e045115. doi: 10.1136/bmjopen-2020-045115
- Crotty BH, Dong Y, Laud P, et al. Hospitalization Outcomes among Patients with COVID-19 Undergoing Remote Monitoring. *JAMA Netw Open*. 2022 Jul 1;5(7):e2221050. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.21050
- Ascencio-Montiel JJ, Tomás-López JC, Álvarez-Medina V, et al. A Multimodal Strategy to Reduce the Risk of Hospitalization/death in Ambulatory Patients with COVID-19. *Arch Med Res*. 2022 Apr;53(3):323-8. doi: 10.1016/j.arcmed.2022.01.002
- Kim J, Blaum C, Ferris R, et al. Factors associated with hospital admission and severe outcomes for older patients with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2022 Jul;70(7):1906-17. doi: 10.1111/jgs.17718
- Whittaker C, Watson OJ, Alvarez-Moreno C, et al. Understanding the Potential Impact of Different Drug Properties on Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission and Disease Burden: A Modelling Analysis. *Clin Infect Dis*. 2022 Aug 24;75(1):e224-e233. doi: 10.1093/cid/ciab837
- McCullough PA, Kelly RJ, Ruocco G, et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *Am J Med*. 2021 Jan;134(1):16-22. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.07.003

35. Kikuchi A, Arita R, Ono R, et al. Response to Glucocorticoid Therapy in Patients with Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 at a Japanese Care Facility. *Tohoku J Exp Med*. 2022 Jun 4;257(2):97–106. doi: 10.1620/tjem.2022.J022
36. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
37. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Apr;27(4):520–31. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018
38. Fouka E, Kalomenidis I, Gianniou N, Gida S, Steiropoulos P. COVID-19 Advanced Care. *J Pers Med*. 2021 Oct 25;11(11):1082. doi: 10.3390/jpm11111082
39. Tsay SV, Bartoces M, Gouin K, Kabbani S, Hicks LA. Antibiotic Prescriptions Associated with COVID-19 Outpatient Visits among Medicare Beneficiaries, April 2020 to April 2021. *JAMA*. 2022 May 24;327(20):2018–9. doi: 10.1001/jama.2022.5471
40. Hinks TSC, Cureton L, Knight R, Wang A, et al. Azithromycin versus standard care in patients with mild-to-moderate COVID-19 (ATOMIC2): an open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Oct;9(10):1130–40. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00263-0
41. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021 Mar 20;397(10279):1063–74. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00461-X
42. Yang C, Ke C, Yue D, et al. Effectiveness of Arbidol for COVID-19 Prevention in Health Professionals. *Front Public Health*. 2020 May 29;8:249. doi: 10.3389/fpubh.2020.00249
43. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jul 1;75(7):2013–4. doi: 10.1093/jac/dkaa171
44. Ömeroğlu ŞK, Temel F, Altun D, Öztıp B. Effects of hydroxychloroquine and favipiravir on clinical course in outpatients with COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2021 Dec 13;51(6):2827–34. doi: 10.3906/sag-2101-146
45. Thoppil JJ, Courtney DM, McDonald S, et al. SARS-CoV-2 Positivity in Ambulatory Symptomatic Patients Is not Associated with Increased Venous or Arterial Thrombotic Events in the Subsequent 30 Days. *J Emerg Med*. 2022 Jun;62(6):716–24. doi: 10.1016/j.jemermed. 2021.12.020
46. Ruzhentsova TA, Khavkina DA, Chukhliaev PV, Garbuzov AA, Ploskireva AA. [Effect of anticoagulant therapy on the course of COVID-19 in comorbid patients]. *Vopr Virusol*. 2021 Mar 7;66(1):40–6. Russian. doi: 10.36233/0507-4088-14. PMID: 33683064.
47. Rivera-Caravaca JM, Harrison SL, Buckley BJR, et al. Efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists in COVID-19 outpatients with cardiometabolic diseases. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Sep 4;20(1):176. doi: 10.1186/s12933-021-01368-6
48. Connors JM, Brooks MM, Scirba FC, et al. Effect of Antithrombotic Therapy on Clinical Outcomes in Outpatients with Clinically Stable Symptomatic COVID-19: The ACTIV-4B Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Nov 2;326(17):1703–12. doi: 10.1001/jama. 2021.17272
49. Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, Konradi AO, et al. Analysis of influence of background therapy for comorbidities in the period before infection on the risk of the lethal COVID outcome. Data from the international ACTIV SARS-CoV-2 registry («Analysis of chronic non-infectious diseases dynamics after COVID-19 infection in adult patients SARS-CoV-2»). *Kardiologiia*. 2021 Sep 30;61(9):20–32. Russian, English. doi: 10.18087/cardio. 2021.9.n1680