

Получена: 28 Сентября 2023 / Принята: 18 Октября 2023 / Опубликовано online: 31 Октября 2023

DOI10.34689/SH.2023.25.5.001

УДК616.40:615.7

АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ ПРИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Шолпан А. Кулжанова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4118-4905>

Жадыра М. Сапар¹, <https://orcid.org/0009-0004-2831-2564>

Гульсимжан О. Туребаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-8777-4874>

¹ НАО «Медицинский университет Астана»,
г. Астана, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Важной характеристикой инфекционного заболевания, особенно вызванного новым патогеном, таким как SARS-CoV-2, является его тяжесть, конечной мерой которой является его способность вызывать смерть. Показатели смертности помогают нам понять тяжесть заболевания, выявить группы риска и оценить качество медицинского обслуживания.

Цель исследования – изучить факторы риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ 292 медицинских карт стационарных больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией (251 пациент (86%) с подтвержденным случаем и 41 больной (14%) с вероятным случаем COVID-19), у которых был зарегистрирован летальный исход. Исследование проводилось по историям умерших пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГКП на ПХВ «Городской инфекционный центр» города Астана в период с 2021 года по 2022 год.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами описательной статистики. Количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3), категориальные данные - с указанием абсолютных значений и процентных долей с помощью программы IBM SPSS Statistics 20.0 и Jamovi.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали, что летальный исход у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией чаще регистрируется в старших возрастных группах (преимущественно у лиц старше 65 лет). Предикторами неблагоприятного исхода заболевания являются поздняя госпитализация (на 7-9 дней болезни госпитализировано 38,6% пациентов, на 10 день и более – 21,4% больных), тяжесть состояния при госпитализации (тяжелое течение было зарегистрировано у 66,7% пациентов, крайне тяжелое – у 33,3% больных), связанная с наличием осложнений уже на момент госпитализации на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний. Отсутствие вакцинального статуса от COVID-19 также могло повлиять на возможность развития и тяжесть течения коронавирусной инфекции COVID-19. Основными причинами развития летального исхода при COVID-19 являются дыхательная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, сепсис, острый респираторный дистресс синдром. Усугубляют течение COVID-19 инфекции сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, нарушение ритма сердца, ожирение, сахарный диабет 2 типа.

Лабораторными предикторами неблагоприятного исхода являются лимфопения, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), содержания С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), Д-димеров и прокальцитонина (ПКТ). Степень выраженности этих изменений прямо пропорционально коррелировала с тяжестью течения болезни.

Выводы: Факторами риска неблагоприятного исхода COVID-19-ассоциированной пневмонии являются пожилой возраст, поздняя госпитализация, тяжесть состояния и наличие осложнений на момент поступления пациентов в стационар на фоне тяжелой сопутствующей патологии. Тяжесть состояния и риск развития летального исхода был ассоциирован с выраженностью лимфопении, степенью повышения СОЭ, содержания СРБ, ИЛ-6, Д-димеров и прокальцитонина.

Выявление и учет выше указанных факторов риска развития летального исхода позволит своевременно спрогнозировать возможность неблагоприятного течения болезни и скорректировать необходимые лечебные мероприятия для предупреждения возникновения осложнений, которые могут явиться причиной смерти.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, SARS-CoV-2, летальность.

Abstract

**ANALYSIS OF FATAL CASES IN
CORONAVIRUS INFECTION COVID-19****Sholpan A. Kulzhanova**¹, <https://orcid.org/0000-0002-4118-4905>**Zhadira M. Sapar**¹, <https://orcid.org/0009-0004-2831-2564>**Gulsimzhan O. Turebaeva**¹, <https://orcid.org/0000-0001-8777-4874>¹NAO "Astana Medical University", Astana, Republic of Kazakhstan.

Introduction. An important characteristic of an infectious disease, especially caused by a new pathogen such as SARS-CoV-2, is its severity, the ultimate measure of which is its ability to cause death. Mortality rates help us understand the severity of the disease, identify risk groups, and assess the quality of medical care.

Objective. To study the risk factors for the development of an unfavorable outcome in patients with COVID-19-associated pneumonia.

Material and methods. A retrospective analysis was conducted of 292 medical records of inpatient patients with COVID-19-associated pneumonia (251 patients (86%) with confirmed cases and 41 patients (14%) with probable cases of COVID-19) who had a fatal outcome. The study was conducted based on the stories of deceased patients who were on inpatient treatment at the GCP at the City Infectious Diseases Center of Astana in the period from 2021 to 2022.

The statistical processing of the obtained data was carried out using methods of descriptive statistics. Quantitative data were described using the median (Me) and lower and upper quartiles (Q1 – Q3), categorical data were described with absolute values and percentages using IBMSPSS Statistics 20.0 and Jamovi.

Results and discussion. The conducted studies have shown that the fatal outcome in patients with COVID-19-associated pneumonia is more often registered in older age groups (mainly in people over 65 years of age). Predictors of an unfavorable outcome of the disease are late hospitalization (38.6% of patients were hospitalized for 7-9 days of illness, 21.4% of patients were hospitalized for 10 days or more), the severity of the condition during hospitalization (severe course was registered in 66.7% of patients, extremely severe – in 33.3% of patients), associated with the presence of complications already at the time of hospitalization against the background of severe concomitant diseases. The lack of vaccination status for COVID-19 could also affect the possibility of the development and severity of the course of the COVID-19 coronavirus infection. The main causes of death in COVID-19 are respiratory failure, pulmonary embolism, sepsis, and acute respiratory distress syndrome. Concomitant diseases such as hypertension, chronic heart failure, cardiac arrhythmia, obesity, and type 2 diabetes mellitus aggravate the course of COVID-19 infection.

Laboratory predictors of an unfavorable outcome are lymphopenia, increased erythrocyte sedimentation rate (ESR), the content of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), D-dimers and procalcitonin (PCT). The severity of these changes correlated directly with the severity of the disease.

Conclusions: Risk factors for an unfavorable outcome of COVID-19-associated pneumonia are old age, late hospitalization, severity of the condition, and the presence of complications at the time of admission of patients to the hospital against the background of severe concomitant pathology. The severity of the condition and the risk of death were associated with the severity of lymphopenia, the degree of increase in ESR, the content of CRP, IL-6, D-dimers and procalcitonin.

Identification and consideration of the above-mentioned risk factors for the development of a fatal outcome will make it possible to predict the possibility of an unfavorable course of the disease in a timely manner and adjust the necessary therapeutic measures to prevent the occurrence of complications that may cause death.

Keywords: new coronavirus infection COVID-19, SARS-CoV-2, lethality.

Түйіндеме

**COVID-19 КОРОНАВИРУСТЫҚ ИНФЕКЦИЯСЫНДАҒЫ
ӨЛІМ ЖАҒДАЙЛАРЫН ТАЛДАУ****Шолпан А. Кулжанова**¹, <https://orcid.org/0000-0002-4118-4905>**Жадыра М. Сапар**¹, <https://orcid.org/0009-0004-2831-2564>**Гульсимжан О. Туребаева**¹, <https://orcid.org/0000-0001-8777-4874>¹"Астана медицина университеті" КЕАҚ, Астана қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Жұқпалы аурудың маңызды сипаттамасы, әсіресе SARS-CoV-2 сияқты жаңа қоздырғыштан туындаған оның ауырлығы, соңғы өлшемі оның өлімге әкелетін қабілеті. Өлім-жітім деңгейі аурудың ауырлығын түсінуге, қауіп топтарын анықтауға және медициналық көмектің сапасын бағалауға көмектеседі.

Зерттеудің мақсаты - COVID-19-мен байланысты пневмониямен ауыратын науқастарда жағымсыз нәтиженің даму қаупінің факторларын зерттеу.

Материал және әдістер. COVID-19-мен байланысты пневмониямен ауыратын 292 стационарлық науқастардың медициналық картасына ретроспективті талдау жүргізілді. Оның ішінде COVID-19 расталған жағдайымен 251 пациент (86%) және өлім-жітім тіркелген COVID-19 ықтимал жағдайымен 41 науқас (14%) анықталды. Зерттеу 2021

жылдан 2022 жылға дейінгі кезеңде, Астана қаласының "Қалалық Инфекциялық Орталығы" ШЖҚ МКК-де стационарлық емделуде болған, соңы өлімге алып келген пациенттердің тарихы бойынша жүргізілді.

Алынған деректерді статистикалық өңдеу, сипаттамалық статистика әдістерімен жүргізілді. Сандық деректер медиана (Me), төменгі және жоғарғы квартильдер (Q1 – Q3), категориялық деректер - IBMSPSS Statistics 20.0 және Jamovi бағдарламалары арқылы абсолютті мәндер мен пайыздық үлестермен сипатталды.

Нәтижелер және талқылау. Жүргізілген зерттеулер COVID-19-мен байланысты пневмониямен ауыратын науқастарда өлім-жітім егде жастағы топтарда (негізінен 65 жастан асқан науқастарда) жиі тіркелетінін көрсетті. Аурудың қолайсыз нәтижесінің болжаушылары кеш ауруханаға жатқызу болып табылады (аурудың 7-9 күнінде науқастардың 38,6%, 10 немесе одан да көп күнінде-21,4% ауруханаға жатқызылған), науқастардың ауруханаға түскен кезіндегі жағдайының ауырлығы (пациенттердің 66,7% – ауыр жағдайда, ал 33,3% - өте ауыр жағдайда тіркелген), ауруханаға түсу кезіндегі асқынулардың болуына байланысты және ауыр қатар жүретін аурулардың аясында. Науқастардың COVID-19-ға қарсы вакцина алмауы, COVID-19 коронавирустық инфекциясының дамуына және ауырлығына да әсер етуі мүмкін. COVID-19 кезінде өлімнің дамуының негізгі себептері, тыныс алу жеткіліксіздігі, өкпе эмболиясы, сепсис, жедел респираторлық дистресс синдромы болып табылады. Артериялық гипертензия, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, жүрек ырғағының бұзылуы, семіздік, 2 типті қант диабеті сияқты қатар жүретін аурулар COVID-19 инфекциясын ауырлығын күшейтеді.

Қолайсыз нәтиженің зертханалық болжаушылары лимфопения, эритроциттердің шөгу жылдамдығының жоғарылауы (СОЭ), С-реактивті ақуыз (СРБ), интерлейкин-6 (IL-6), D-димер және прокальцитониннің (ПКТ) жоғарылауы болып табылады. Бұл өзгерістердің ауырлығы, аурудың ауырлығымен тікелей пропорционалды түрде байланысты болды.

Қорытындылар: COVID-19-мен байланысты пневмониясының қолайсыз нәтижесінің қауіп факторлары егде жас, кеш ауруханаға жатқызу, жағдайдың ауырлығы және ауыр қатар жүретін патология аясында, пациенттер ауруханаға түскен кезде асқынулардың болуы болып табылады. Жағдайдың ауырлығы және өлімнің даму қаупі лимфопенияның ауырлығымен, эритроциттердің шөгу жылдамдығының жоғарылау дәрежесімен, С-реактивті ақуыз, ИЛ-6, D-димер және прокальцитониннің деңгейінің жоғарылауымен байланысты болды.

Жоғарыда көрсетілген өлім қаупінің факторларын анықтау және есепке алу, аурудың қолайсыз ағымының мүмкіндігін уақтылы болжауға және өлімге әкелуі мүмкін асқынулардың алдын алу үшін қажетті емдеу шараларын түзетуге мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: жаңа коронавирустық COVID-19 инфекциясы, SARS-CoV-2, өлім-жітім.

Библиографическая ссылка:

Кулжанова Ш.А., Сапар Ж.М., Туребаева Г.О. Анализ летальных случаев при коронавирусной инфекции COVID-19 // Наука и Здравоохранение. 2023. 5(Т.25). С. 7-16. doi 10.34689/SH.2023.25.5.001

Kulzhanova Sh.A., Sapar Zh.M., Turebaeva G.O. Analysis of fatal cases in coronavirus infection COVID-19 // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 5, pp. 7-16. doi 10.34689/SH.2023.25.5.001

Кулжанова Ш.А., Сапар Ж.М., Туребаева Г.О. COVID-19 коронавирустық инфекциясындағы өлім жағдайларын талдау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 5 (Т.25). Б. 7-16. doi 10.34689/SH.2023.25.5.001

Введение.

Важной характеристикой инфекционного заболевания, особенно вызванного новым патогеном, таким как SARS-CoV-2, является его тяжесть, конечной мерой которой является его способность вызывать смерть. Показатели смертности помогают нам понять тяжесть заболевания, выявить группы риска и оценить качество медицинского обслуживания.

По данным ВОЗ, коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) затронула около 688 миллионов человек и на сегодняшний день стала причиной более 6,8 миллионов смертей. Поскольку COVID-19 является вспышкой, вызванной новой вирусной инфекцией, клинические особенности и методы лечения все еще находятся на стадии постоянного изучения. Эффективность современных противовирусных препаратов не до конца изучена, поэтому основное лечение COVID-19 остается симптоматическим и патогенетическим.

В большинстве пострадавших регионов зарегистрированный уровень смертности от COVID-19

составил примерно 5%, что заметно ниже, чем при тяжелом остром респираторном синдроме [28].

Коронавирус в 2022 году перестал быть источником тревожности и серьезной нагрузки на систему здравоохранения, как в первый год пандемии, но его штаммы по-прежнему циркулировали и продолжали мутировать. За три года распространения COVID-19, по разным данным, было от пяти до шести волн подъема заболеваемости [4]. Наиболее отчетливая волна заболеваемости в январе – феврале в мире и в Казахстане была обусловлена совместной циркуляцией уходящего штамма дельта (B.1.617.2) и приходящих ему на смену первых двух вариантов штамма омикрон (BA.1/BA.2 известен как «стелс»). По данным Worldometers.info (диаграмма 1), в Казахстане в 2021 году волна новой коронавирусной инфекции прошла в августе месяце, пик которой дошел до 8 тысяч зараженных. А в 2022 году пик подъема заболеваемости COVID-19 был зарегистрирован в январе и феврале месяцах, число заболевших дошло до 16 тысяч зараженных в день.



Диаграмма 1. Количество инфицированных пациентов COVID-19 в Казахстане за последние 2 года.

(Diagram 1. Number of infected COVID-19 patients in Kazakhstan over the past 2 years).

Следующая волна зафиксирована в июле-августе месяцах, пик которой дошел до 4 тысяч зараженных в день [5].

По статистике за 2022 год в Казахстане выявлено 419 529 случаев заражения (пик 20 января – 16 430 случаев за сутки), 811 смертей (пик 2 февраля – 30 случаев за сутки), летальный исход составляет 0,19% от общего заражения COVID-19 [3]. Сравнивая показатели летальности при COVID-19 за последние три года, процент летальности наиболее низкий отмечен в 2022 году (таблица 1).

Таблица 1.

Статистика летальности за прошедшие годы в Казахстане.

(Table 1. Mortality rates over the past years in Kazakhstan).

Годы	Заболееваемость	Летальность	%
2020	154 720	2 262	1,4
2021	833 146	10 750	1,2
2022	419 529	811	0,19

Статистика смертности имеет основополагающее значение для принятия решений в области общественного здравоохранения. Обязательным условием для уменьшения показателей смертности является углубленный анализ ее возможных причин, позволяющий повысить эффективность диагностики и лечения. Разработка методов прогнозирования исходов заболевания также имеет важное значение.

По мере того, как накапливался опыт борьбы с данной болезнью, возникало понимание развития ее возможных осложнений не только в раннем периоде, но и в отсроченное время. Известно, что имеется значимое влияние этих осложнений на вероятность тяжелых последствий после острого COVID-19, которые также зависят от первоначального эпизода заболевания [22]. Механизмы, лежащие в основе этого влияния, изучены не до конца. Вирус SARS-CoV-2 отличается воздействием сразу на несколько систем организма за счет вероятной персистенции в организме, формирования гипертрофического иммунного ответа, аутоиммунизации, нейротропного действия вируса и образования микротромбов [8].

За период пандемии COVID-19 проведено множество исследований, посвященных изучению патогенеза новой коронавирусной инфекции,

демографических, клинических и лабораторных показателей, а также выяснению влияния различных факторов, включая коморбидность, на летальность у пациентов с данным заболеванием [2, 6, 13].

Уже первые данные из Китая указывали на большие различия смертности в зависимости от возраста и наличия сопутствующих заболеваний [11]. Масштабные исследования по определению наиболее подверженных риску заражения коронавирусом возрастных групп показывают, что заболеть COVID-19 могут люди в любом возрасте, и ни у одной группы нет антител против нового коронавируса, так как человечество впервые столкнулось с этим патогеном [12]. В настоящее время продолжаются исследования по изучению особенностей течения новой коронавирусной инфекции в различных возрастных группах.

Необходимо отметить, что среди всех коморбидных состояний, самые часто встречаемые – это сердечно - сосудистые заболевания (ССЗ), которые являются значимой медико-социальной проблемой и отражают свою колоссальную нагрузку на систему здравоохранения [9].

Не вызывает сомнений и то обстоятельство, что в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции лабораторная диагностика занимает важное место. Именно методы лабораторной диагностики играют большую роль в оценке степени тяжести заболевания [7], позволяют прогнозировать его развитие и исход, корректировать схемы лечения. В различных международных исследованиях показано влияние лабораторных биомаркеров крови у пациентов с COVID-19 на летальный исход: аспартатаминотрансферазы, конъюгированного билирубина, креатинина, мочевины, прокальцитонина и С-реактивного белка [15,17, 23]. Эти показатели значимы как по отдельности, так и в комбинации для прогнозирования летальности пациентов с COVID-19.

Также появилось несколько новых оценочных шкал на основе алгоритмов машинного обучения для оценки риска развития летального исхода у пациентов с COVID-19 [18].

Специалисты разных стран представляют свой опыт и свои рекомендации по лечению пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19). Однако, несмотря на определенные достижения, медицина до

сих пор испытывает недостаток знаний о патогенезе, факторах для прогнозирования тяжести течения заболевания и наступления неблагоприятного исхода у данной категории пациентов.

Поиск предикторов, позволяющих выявить пациентов с COVID-19 с высоким риском летального исхода, является обязательным условием для обеспечения их своевременного лечения, что позволит значительно улучшить качество жизни данной категории пациентов, уменьшить последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции, повысить эффективность мероприятий медицинской реабилитации постковидного синдрома, сократить сроки временной нетрудоспособности и снизить расходы здравоохранения. Разработка прогностических моделей госпитального летального исхода пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, становится важным направлением в фундаментальной и клинической медицине.

Цель исследования –изучить факторы риска развития неблагоприятного исхода при коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ 292 медицинских карт стационарных больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией (251 пациент (86%) с подтвержденным случаем и 41 больной (14%) с вероятным случаем

COVID-19), у которых был зарегистрирован летальный исход. Исследование проводилось по историям умерших пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГКП на ПХВ «Городской инфекционный центр» города Астана в период с 2021 года по 2022 год.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.0 и Jamovi. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка или критерия Колмогорова-Смирнова. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Результаты.

Проведенный анализ демографических показателей у пациентов, умерших от COVID-19, показал, что среди обследованных было 45,2% мужчин (132 пациентов) и 54,8% (160 пациентов) женщин. Средний возраст умерших пациентов составил 69±8 лет, то есть преобладали люди пожилого возраста. Анализ социального статуса пациентов показал, что вероятность неблагоприятного исхода высока у пенсионеров (175 пациентов, 59,9%), далее у инвалидов разных групп (55 пациентов, 18,8%) (таблица 2).

Таблица 2.

Анализ социального статуса пациентов с летальным исходом COVID-19.

(Table 2. Analysis of the social status of patients with fatal COVID-19).

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Социальный статус	Пенсионер	175	59,9	54,1 – 65,6
	Инвалид (разная группа)	55	18,8	14,5 – 23,8
	Работающий	38	13,0	9,4 – 17,4
	Не работающий	24	8,2	5,3 – 12,0

Анализ вакцинального статуса выявил, что 98,6% умерших пациентов не получали до заболевания вакцинацию от COVID-19.

Средняя продолжительность болезни у умерших пациентов составила 22±5,5 дней, среднее количество проведенных в стационаре койко-дней - 15±4,5 дней. Следует отметить позднюю госпитализацию пациентов. На 1-3 день болезни было госпитализировано 29 пациентов (9,9%), на 4-6 день болезни – 88 пациентов (30,1%), на 7 -9 дней болезни –113 пациентов (38,6%) и на 10 день и более – 62 пациентов (21,4%).

Как известно, наличие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, также как и возраст, является независимым предиктором высокой летальности [24]. Среди сопутствующих заболеваний (таблица 3) у умерших пациентов чаще встречались артериальная гипертензия (АГ) (82,2%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (71,6%), нарушения ритма сердца (НРС) (68,5%), ожирение (40,8%), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) (31,8%). Также регистрировались анемия (20,9%), дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) (17,8%), хроническая почечная недостаточность (ХПН) (16,4%), бронхиальная астма (13%), хроническая обструктивная болезнь легких

(ХОБЛ) (8,6%) и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе (ОНМК) (8,6%) (таблица 3).

При поступлении в стационар состояние умерших пациентов расценено как тяжелое у 195 пациентов (66,7%) и крайне-тяжелое – у 97 больных (33,3%). Больные со средней степенью тяжести течения болезни при госпитализации не зарегистрированы.

Анализ клинических проявлений коронавирусной инфекции COVID-19 у умерших пациентов в нашем исследовании показал (таблица 4), что в большинстве случаев заболевание протекало с лихорадкой (92,1%) и выраженными симптомами интоксикации: ознобом (66,1%), слабостью (95,9%), сухим кашлем (80,8%), одышкой в покое (71,6%) (таблица 4).

Критерием тяжелой степени тяжести коронавирусной инфекции COVID-19 является наличие признаков дыхательной недостаточности (ДН) в виде одышки, затрудненного дыхания и снижения сатурации кислорода. Одышка в покое была выявлена у 71,6% пациентов, среднее значение сатурации кислорода у умерших пациентов при госпитализации составило 84±7%, что свидетельствовало о тяжелом и крайне тяжелом состоянии пациентов.

Таблица 3.

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов, умерших от COVID-19.

(Table 3. Incidence of comorbidities in patients who died from COVID-19).

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
АГ	Есть	240	82,2	77,3 – 86,4
	Нет	52	17,8	13,6 – 22,7
ХСН	Есть	209	71,6	66,0 – 76,7
	Нет	83	28,4	23,3 – 34,0
НРС	Есть	200	68,5	62,8 – 73,8
	Нет	92	31,5	26,2 – 37,2
Ожирение	Есть	119	40,8	35,1 – 46,6
	Нет	173	59,2	53,4 – 64,9
СД 2 типа	Есть	93	31,8	26,5 – 37,5
	Нет	199	68,2	62,5 – 73,5
ДЭП	Есть	52	17,8	13,6 – 22,7
	Нет	240	82,2	77,3 – 86,4
ХОБЛ	Есть	25	8,6	5,6 – 12,4
	Нет	267	91,4	87,6 – 94,4
Бронхиальная астма	Есть	38	13,0	9,4 – 17,4
	Нет	254	87,0	82,6 – 90,6
ХПН	Есть	48	16,4	12,4 – 21,2
	Нет	244	83,6	78,8 – 87,6
Анемия	Есть	61	20,9	16,4 – 26,0
	Нет	231	79,1	74,0 – 83,6
ОНМК	Есть	25	8,6	5,6 – 12,4
	Нет	267	91,4	87,6 – 94,4

Таблица 4.

Клинические проявления у пациентов с летальным исходом COVID-19.

(Table 4. Clinical manifestations in patients with fatal COVID-19).

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
лихорадка	Есть	269	92,1	88,4 – 94,9
	Нет	23	7,9	5,1 – 11,6
слабость	Есть	280	95,9	92,9 – 97,9
	Нет	12	4,1	2,1 – 7,1
озноб	Есть	193	66,1	60,4 – 71,5
	Нет	99	33,9	28,5 – 39,6
боль в суставах	Есть	60	20,5	16,1 – 25,6
	Нет	232	79,5	74,4 – 83,9
ломота в теле	Есть	107	36,6	31,1 – 42,5
	Нет	185	63,4	57,5 – 68,9
рвота, понос	Есть	41	14,0	10,3 – 18,6
	Нет	251	86,0	81,4 – 89,7
сухой кашель	Есть	236	80,8	75,8 – 85,2
	Нет	56	19,2	14,8 – 24,2
продуктивный кашель	Есть	56	19,2	14,8 – 24,2
	Нет	236	80,8	75,8 – 85,2
боль в грудной клетке	Есть	163	55,8	49,9 – 61,6
	Нет	129	44,2	38,4 – 50,1
одышка в покое	Есть	209	71,6	66,0 – 76,7
	Нет	83	28,4	23,3 – 34,0
одышка при физической нагрузке	Есть	75	25,7	20,8 – 31,1
	Нет	217	74,3	68,9 – 79,2

В большинстве наблюдений основным морфологическим субстратом COVID-19 является диффузное альвеолярное повреждение [1]. Анализ результатов компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ) у 265 умерших пациентов показал, что при поступлении

КТ3 (50-75%) выявлено у 90 пациентов (30,8%), КТ2 (25-50%) – 88 пациентов (30,1%), КТ4 (более 75% поражения легких) – у 49 пациентов (16,8%). Минимальный процент поражения КТ1 (до 25%) выявлен у 38 пациентов, что составило 13% (таблица 5).

Таблица 5.

Анализ результатов компьютерной томографии органов грудной клетки у умерших пациентов от COVID-19.
(Table 5. Analysis of chest computed tomography results in patients who died from COVID-19).

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
КТ легких %	Рентген грудной клетки	27	9,2	6,2 – 13,2
	КТ1 (до 25%)	38	13,0	9,4 – 17,4
	КТ2 (25-50%)	88	30,1	24,9 – 35,8
	КТ3 (50-75%)	90	30,8	25,6 – 36,5
	КТ4 (более 75%)	49	16,8	12,7 – 21,6

В нашем исследовании из осложнений, явившихся причиной летального исхода, наиболее часто встречались дыхательная недостаточность (100%), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) (92,1%), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)

(89,7%), сепсис (83,2%), вторичная легочная гипертензия (61,6%). Также среди осложнений встречались плеврит (18,5%), инфаркт миокарда (6,5%), острая почечная недостаточность (6,5%), перикардит (3,1%) (таблица 6).

Таблица 6

Частота осложнений у пациентов, умерших от COVID-19.

(Table 6. Complication rates in patients who died from COVID-19).

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
ДН	Есть	292	100,0	98,7 – 100,0
ТЭЛА	Есть	269	92,1	88,4 – 94,9
	Нет	23	7,9	5,1 – 11,6
ОРДС	Есть	262	89,7	85,7 – 93,0
	Нет	30	10,3	7,0 – 14,3
СПОН	Есть	72	24,7	19,8 – 30,0
	Нет	220	75,3	70,0 – 80,2
вторичная легочная гипертензия	Есть	180	61,6	55,8 – 67,2
	Нет	112	38,4	32,8 – 44,2
сепсис	Есть	243	83,2	78,4 – 87,3
	Нет	49	16,8	12,7 – 21,6
ИМ	Есть	19	6,5	4,0 – 10,0
	Нет	273	93,5	90,0 – 96,0
перикардит	Есть	9	3,1	1,4 – 5,8
	Нет	283	96,9	94,2 – 98,6
плеврит	Есть	54	18,5	14,2 – 23,4
	Нет	238	81,5	76,6 – 85,8
ОПП	Есть	19	6,5	4,0 – 10,0
	Нет	273	93,5	90,0 – 96,0

Венозные и артериальные тромбоэмболические осложнения в ходе исследования установлены у 271 пациента (92,8%). Выраженные изменения свертывающей системы у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, подтверждаются данными других исследователей [10, 24].

По результатам нашего исследования, при поступлении большинство пациентов имели лимфопению (50,6%). Тромбоцитопения выявлена у 23,6% пациентов, лейкопения – у 6,8% больных. Ускорение СОЭ

наблюдалось у 94,1% пациентов (среднее значение СОЭ составило 25мм/час), повышение С-реактивного белка у 95,2% умерших пациентов, среднее значение которого составило 65мг/л (норма до 4мг/л), интерлейкина-6 - у 66,7%, со средним значением 45пг/мл (норма до 7пг/мл). Повышение содержания прокальцитонина, который является маркером вторичной бактериальной инфекции, осложняющей течение COVID-19, выявлено у 54,1% пациентов, среднее значение которого составило – 1нг/мл (норма до 0,5нг/мл).

Таблица 7.

Показатели лабораторных анализов у пациентов с летальным исходом COVID-19.

(Table 7. Laboratory test indicators in patients with fatal COVID-19).

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max	p
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8	6 – 10	292	0	20	0,009
Лимфоциты, %	15	9 – 21	291	2	41	0,000
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	214	159 – 258	292	32	558	0,002
СОЭ, мм/час	25	20 – 30	292	5	65	0,000
д-димер, нг/мл	2	0 – 5	292	0	10	0,000
СРБ, мг/л	65	44 – 112	292	3	391	0,000
ИЛ6, пг/мл	45	4 – 98	292	0	5000	0,000
ПКТ, нг/мл	1	0 – 5	292	0	95	0,000

Нарушения свертывания крови встречаются довольно часто при тяжелом течении патологии внутренних органов, выступая в качестве предикторов неблагоприятного исхода [14]. По данным нашего исследования повышение D-димеров отмечалось у 68,8% пациентов, среднее значение которого равнялось 2мг/л (норма до 0,5 мг/л) (таблица 7).

Обсуждение.

Проведенные исследования показали, что летальный исход у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией чаще регистрируется в старших возрастных группах (преимущественно у лиц старше 65 лет). В ходе исследования установлено, что одним из основных предикторов неблагоприятного исхода заболевания является поздняя госпитализация (на 7-9 дней болезни и более – 60,0% больных), когда пациенты поступают в стационар уже в тяжелом и крайне тяжелом состоянии (100,0% больных) с осложнениями на фоне тяжелых сопутствующих заболеваний.

Как известно, наличие тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний, как и возраст, является независимым предиктором высокой летальности [25]. Установлено, что у умерших пациентов среди сопутствующих болезней наиболее часто встречалась хроническая патология сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца). Среди других фоновых заболеваний отмечены сахарный диабет 2 типа, анемия, дисциркуляторная энцефалопатия, хроническая почечная недостаточность, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе. Как известно по литературным данным [26] частота тяжелой коморбидной патологии ожидаемо выше в более старших возрастных группах.

Отсутствие вакцинации от COVID-19 также могло повлиять на возможность развития и тяжесть течения коронавирусной инфекции COVID-19, что еще раз доказывает эффективность специфической иммунопрофилактики для предупреждения возможности заболеть и развития тяжелых форм болезни.

По данным *Gu J., Han B., Jian Wang J.* (2020), среди первых симптомов COVID-19 встречаются: повышение температуры тела в 90% случаев, кашель — сухой или с небольшим количеством мокроты у 80% пациентов, одышка у 55% больных, миалгии и утомляемость у 44% пациентов, ощущение сдавленности в грудной клетке у 20% пациентов, а также головные боли у 8%, кровохарканье у 5%, диарея и тошнота у 3% пациентов. Данные симптомы в дебюте инфекции могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела [16]. Анализ клинических проявлений коронавирусной инфекции COVID-19 у умерших пациентов в нашем исследовании показал, заболевание начиналось остро и в большинстве случаев начиналось с фебрильной лихорадки и выраженных симптомов интоксикации, признаков дыхательной недостаточности в виде одышки, затрудненного дыхания и снижения сатурации кислорода.

Channappanavar R., Perlman S. (2017) выявили, что поражение внутренних органов при коронавирусной инфекции, особенно при наличии у пациента исходной коморбидной патологии, сопровождается развитием осложнений, определяющих неблагоприятный прогноз: в 15–33% случаев – острого респираторного дистресс-синдрома, в 8% – острой дыхательной недостаточности, в 7–20% – острой сердечно-сосудистой недостаточности, в 3–8% – острой почечной недостаточности, в 71% – синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС синдрома) [11].

В нашем исследовании установлено, что основными причинами развития летального исхода при COVID-19 являются дыхательная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, сепсис, острый респираторный дистресс синдром.

Несмотря на то, что COVID-19 является респираторным заболеванием, обращает на себя внимание, связанное с ним повышение риска венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений. Данный факт подтверждается данными других исследователей [10, 24].

По данным *Т. Лян. Ханчжоу* (2020), картина периферической крови при тяжелом течении COVID-19 характеризуется лейкопенией, которая в большинстве случаев сопровождается лимфопенией (82,0%) и тромбоцитопенией (36,0%) [5]. Как известно, лимфопения является предиктором тяжести состояния больного с высокой вероятностью летального исхода [19]. В работах *Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. Et al.* (2000) уровень С-реактивного белка повышался и был выше 10 мг/л у 56,4% пациентов при легком течении и у 81,5% больных – при тяжелом течении процесса [17].

При исследовании лабораторных показателей чаще в литературе встречается информация об изменении концентрации СРБ и D-димера, уровни которых существенно увеличиваются у пациентов с тяжелым течением заболевания. Результаты метаанализа *G. Lippi et al.* показали, что повышенный уровень СРБ и D-димера у пациентов с COVID-19 определенно является маркером наличия диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и худшего прогноза течения заболевания [20]. В исследовании *L. Zhang u соавт.* установлено, что уровень D-димера при поступлении более 2,0 мкг/мл (четырёхкратное увеличение) может эффективно прогнозировать смертность у пациентов с коронавирусной инфекцией [27]. Аналогичные данные получены в работах *F. Liu u соавт.* процент пациентов с повышенным уровнем СРБ значимо выше в группе с тяжелым течением заболевания по сравнению с группой с легким течением (СРБ>41,8 мг/л, $p=0,001$, наличие сопутствующей патологии в анамнезе) [21].

По результатам нашего исследования, лабораторными предикторами неблагоприятного исхода являлись лимфопения, повышение скорости оседания эритроцитов, содержания С-реактивного белка, интерлейкина-6, D-димеров и прокальцитонина. Степень выраженности этих изменений прямо пропорционально коррелировала с тяжестью течения болезни и высоким риском развития летального исхода. Повышение содержания прокальцитонина у более

половины умерших пациентов свидетельствовало о бактериальной суперинфекции, которая являлась причиной развития сепсиса и ИТШ.

Таким образом, вероятность летального исхода у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, повышается при увеличении возраста пациентов, поздней госпитализации, при длительном сохранении лихорадочного синдрома, большом объеме поражения легких. Усугубляют течение инфекции COVID-19 хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких. Лабораторными предикторами неблагоприятного исхода являются цитопения (лимфопения, тромбоцитопения), значительное повышение СОЭ, СРБ, Д-димера, интерлейкина-6, прокальцитонина.

Своевременное выявление и учет факторов риска летального исхода позволят скорректировать лечебные мероприятия с целью улучшения прогноза для жизни пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией, предупреждения развития осложнений и неблагоприятного исхода болезни.

Выводы:

1. Факторами риска неблагоприятного исхода COVID-19-ассоциированной пневмонии являются пожилой возраст, поздняя госпитализация, тяжесть состояния и наличие осложнений на момент поступления пациентов в стационар на фоне тяжелой сопутствующей патологии.

2. Лабораторными предикторами неблагоприятного исхода являются лимфопения, повышение скорости оседания эритроцитов, содержания С-реактивного белка, интерлейкина-6, Д-димеров и прокальцитонина.

3. Выявление и учет выше указанных факторов риска развития летального исхода позволит своевременно спрогнозировать возможность неблагоприятного течения болезни и скорректировать необходимые лечебные мероприятия для предупреждения возникновения осложнений, которые могут явиться причиной смерти.

Вклад авторов:

Кулжанова Ш.А. - научное руководство, концептуализация и критический анализ проведенного поиска, оформление.

Сапар Ж.М. - статистическая обработка, описательная часть, формальный анализ, менеджмент ресурсов исследования.

Турбаева Г.О. - набор клинического материала, формирование базы данных.

Конфликт интересов: - авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование: при проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Сведения о публикации: результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других журналах и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции 2019-nCoV // Пульмонология. 2019. 29(6): 655-672.

2. Бабкина А.С., Голубев А.М., Острова И.В. Морфологические изменения головного мозга при COVID-19 // Общая реаниматология. 2021. Т. 17. №3:14-15.

3. Гареева М. Коронавирус в Казахстане: статистика за 2022 год // Информбюро <https://informburo.kz/novosti/koronavirus-v-kazaxstane-statistika-za-2022-god>. (Дата обращения: 30.12.2022)

4. Губернаторов Е. Что происходило с вирусом COVID-19 в 2022 году // Общество. <https://www.vedomosti.ru/society/articles/2022/12/30/957680>. (Дата обращения: 31.12.2022)

5. Лян Т. Справочник по профилактике и лечению COVID-19. - Изд-во Чжэцзянского университета, 2020. - 68 с.

6. Устьянцева И.М., Зинченко М.А., Гусельникова Ю.А. SARS-CoV-2. Маркеры воспаления // Политравма. 2020. № 4:35-43.

7. Хаджиева М.Б., Грачева А.С., Ершов А.В. Биомаркеры повреждения структур аэрогематического барьера при COVID-19 // Общая реаниматология. 2021. Т. 17. № 3: 16-31.

8. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021. Т. 13(3):93-98. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.

9. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // Российский кардиологический журнал. 2020. 25(3):3801.

10. Bazykina E.A., Trotsenko O.E. Features of pneumonia caused by the new coronavirus SARS-COV-2 // Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology. 2020; 78:135-146.

11. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // Semin Immunopathol. 2017. Vol. 39: 529-539.

12. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // Br. Med. J. 2020;26:368:m1091.

13. Cummings. M.J. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study // Lancet. 2020. 395(10239): 1763-1770.

14. Fogarty H., Townsend L., Ni Cheallaigh C., Bergin C., Martin Loeches I., Browne P. et al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients // Br J Haematol. 2020.189(6):1044-1049.

15. Gong J. A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study Using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China // Clin. Infect. Dis. 2020.71(15): 833-840.

16. Gu J., Han B., Jian Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission // Gastroenterology. 2020. 158 (6): 1518-1519.

17. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med.* 2020. 382(18):1708-1720.
18. Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19 // *Blood Rev.* 2021.47:100761.
19. Henderson L.A., Canna S.W., Schuler G.S., Volpi S., Lee P.Y., Kernan K.F. et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19 // *Arthritis Rheum.* 2020.72(7):1059-1063.
20. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection // *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131–1134.
21. Liu F., Li L., Xu M. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19 // *J Clin Virol.* 2020.127:104370.
22. Mainous A.G., Rooks B.J., Orlando F.A. Risk of new hospitalization post COVID-19 infection for non-COVID-19 conditions // *J. Am. Board Fam. Med.* 2021.34:907–913.
23. Pfeifer N. Risk stratification nomogram for COVID-19 patients with interstitial pneumonia in the emergency department: A retrospective multicenter study // *Med Klin Intensiv med Notfallmed.* 2022. 117 (2): 120-128.
24. Yan L. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients // *Nat Mach Intell.* 2020. 2: 283-288.
25. Yanping Zhang. Vital Surveillances: The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) // *China CDC Weekly, China,* 17.02.2020. 2 (8):113-122.
26. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020. 5 (5): 428-430.
27. Zhang L., Xu J., Qi X. Development and Validation of a Nomogram for Predicting the Risk of Coronavirus-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Cohort Study // *Infect Drug Resist.* 2022. 15:2371-2381.
28. Zhou Xianlong, Ding Guoyong, Fang Qing, Guo Jun. Clinical features of 162 fatal cases of COVID-19: a multicenter retrospective study // *Emergency and Critical Care // Medicine.* 2022. 2(3):109-115.
- References:**
1. Avdeev S.N., Adamyan L.V. Vremennye metodicheskie rekomendatsii Ministerstva zdoravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii 2019-nCoV [Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection 2019-nCoV]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2019. 29(6): 655-672. [in Russian]
2. Babkina A.S., Golubev A.M., Ostrova I.V. Morfologicheskie izmeneniya golovnogo mozga pri COVID-19 [Morphological changes in the brain during COVID-19] *Obshchaya reanimatologiya* [General resuscitation]. 2021. T. 17. No. 3:14-15. [in Russian]
3. Gareeva M. Koronavirus v Kazakhstane: statistika za 2022 god [Coronavirus in Kazakhstan: statistics for 2022]. [Information Bureau] <https://informburo.kz/novosti/koronavirus-v-kazaxstane-statistika-za-2022-god>.(accessed: 30.12.2022) [in Russian]
4. Gubernatorov E. Chto proiskhodilo s virusom COVID-19 v 2022 godu [What happened with the COVID-19 virus in 2022]. *Obshchestvo* [Society]. <https://www.vedomosti.ru/society/articles/2022/12/30/957680>.(accessed: 31.12.2022) [in Russian]
5. Liang T. *Spravochnik po profilaktike i lecheniyu COVID-19.* - Izd-vo Chzhetszyanskogo universiteta [Handbook on the prevention and treatment of COVID-19. - Zhejiang University Publishing House], 2020. - 68 p. [in Russian]
6. Ustyantseva I.M., Zinchenko M.A., Guseynikova Yu.A. SARS-CoV-2. Markery vospaleniya [SARS-CoV-2. Markers of Inflammation]. *Politravma* [Polytrauma]. 2020. No. 4:35-43. [in Russian]
7. Khadzhiyeva M.B., Gracheva A.S., Ershov A.V. Biomarkery povrezhdeniya struktur aerogematischeskogo bar'era pri COVID-19 [Biomarkers of damage to air-blood barrier structures during COVID-19]. *Obshchaya reanimatologiya* [General resuscitation]. 2021. T. 17. No. 3: 16-31. [in Russian]
8. Khasanova D.R., Zhitkova Yu.V., Vaskaeva G.R. Postkovidnyi sindrom: obzor znaniy o patogeneze, neiropsikhiatricheskikh proyavleniyakh i perspektivakh lecheniya [Post-Covid syndrome: a review of knowledge about pathogenesis, neuropsychiatric manifestations and treatment prospects]. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* [Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics]. 2021. Vol. 13(3):93–98. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98. [in Russian]
9. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P. et al. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu boleznei sistemy krovoobrashcheniya v kontekste pandemii COVID-19 [Guidelines for the diagnosis and treatment of diseases of the circulatory system in the context of the COVID-19 pandemic]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2020. 25(3):3801. [in Russian]

Контактная информация:

Кулжанова Шолпан Адлгазыевна – профессор, д.м.н., заведующая кафедрой инфекционных болезней и клинической эпидемиологии, НАО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Астана, 010000, ул. Бейбитшилик 49.

E-mail: sholpankulzhanova@yandex.ru

Телефон: +7 705 7551330