

Получена: 28 ноября 2022 / Принята: 20 февраля 2023 / Опубликовано online: 28 февраля 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.1.001

УДК 616.24-002-039.3-053.88

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 В ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ ДО 60 ЛЕТ И СТАРШЕ 60 ЛЕТ

Арайлым А. Абилябаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-5081-5492>

Анель С. Тарабаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2851-2396>

Эльмира Ж. Битанова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3976-9653>

Гульжана М. Идрисова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7072-2565>

Молдир Б. Садыкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2277-6331>

Улдана К. Сахадин¹, <https://orcid.org/0000-0003-4233-9611>

Карина А. Абаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7980-1286>

¹ НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Коронавирусная инфекция — болезнь, вызывающая дыхательную недостаточность и осложнения у определенных групп людей, приводящие к смерти. Факторы, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19, к текущему моменту достаточно хорошо изучены, в связи с чем, на современном этапе необходим их поиск и изучение в отдельных группах лиц, отличающихся по возрасту, полу, этнической принадлежности, наличию фоновых заболеваний и т.д. для разработки более персонализированных подходов к профилактике тяжелого течения.

Цель исследования: провести сравнительный анализ факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 у лиц до 60 лет и старше 60 лет и оценить их прогностическую значимость при комбинации факторов.

Материалы и методы исследования: был проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных показателей 812 больных. Для идентификации факторов, ассоциированных с развитием тяжелого течения COVID-19, использовался множественный логистический регрессионный анализ. Для оценки прогностической значимости совокупности выявленных статистически значимых факторов в развитии тяжелого течения COVID-19 был проведен ROC-анализ.

Результаты исследования: Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что у больных до 60 лет диагноз сахарного диабета в анамнезе (OR=2,561, p=0,048), лимфопения (OR=2,133, p=0,030), наличие пневмонии при поступлении (OR=2,556, p=0,011), учащенное дыхание (OR=3,497, p=0,001), низкая сатурация (OR=4,076, p=0,006) были достоверно связаны с развитием тяжелого течения COVID-19.

У больных старше 60 лет наличие сахарного диабета (OR=1,899, p=0,029), учащенное дыхание (OR=2,338, p=0,007) и низкая сатурация (OR = 4,248, p <0,0001) были достоверно связаны с развитием тяжелого течения COVID-19.

В группах до 60 лет и старше 60 лет прогностическое значение комбинации всех соответствующих группам статистически значимых факторов было равно среднему уровню (AUC=0,760 и AUC=0,709 соответственно).

Заключение: Факторы, ассоциированные с развитием тяжелого течения COVID-19, у лиц пожилого и среднего возраста имеют некоторые отличия, связанные с особенностями патогенеза заболевания. Для лиц до 60 лет факторами, ассоциированными с тяжелым течением COVID-19, являются сахарный диабет, наличие пневмонии при поступлении, одышка, низкая сатурация и лимфопения. Для лиц старше 60 лет факторами, ассоциированными с тяжелым течением COVID-19, являются наличие сахарного диабета, одышка и низкая сатурация. Совокупность всех изученных факторов значительно повышает риск формирования тяжелого течения COVID-19 в обеих возрастных группах.

Ключевые слова: COVID-19, возраст, тяжесть течения, факторы риска, прогностическая значимость.

Abstract

COMPARATIVE ANALYSIS OF FACTORS ASSOCIATED WITH THE SEVERE COURSE OF COVID-19 IN THE AGE GROUPS UNDER 60 AND OVER 60 YEARS OF AGE

Arailym Abilbayeva¹, <https://orcid.org/0000-0001-5081-5492>

Anel Tarabayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-2851-2396>

Elmira Bitanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-3976-9653>

Gulzhana Idrissova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7072-2565>

Moldir Sadykova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2277-6331>

Uldana Sakhadin¹, <https://orcid.org/0000-0003-4233-9611>

Karina Abayeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7980-1286>

¹ **Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan**

Introduction: Coronavirus infection is a disease that causes respiratory failure and complications in certain groups of people, leading to death. The factors associated with the severe course of COVID-19 have been fairly well studied by now; at the present stage, it is necessary to search for and study them in separate groups of people that differ in age, gender, ethnicity, the presence of background diseases, etc. to develop more personalized approaches to severe disease prevention.

Objective: To conduct a comparative analysis of the factors associated with the severe course of COVID-19 in people under and over 60 years of age and evaluate their prognostic significance in combination of factors.

Materials and methods: A retrospective analysis of the clinical and laboratory parameters of 812 COVID-19 patients was carried out. Multiple logistic regression analysis was used to identify factors associated with the development of severe COVID-19. ROC analysis was performed to assess the prognostic significance of the set of identified statistically significant factors in the development of a severe course of COVID-19.

Results: Multivariate logistic regression analysis showed that patients under 60 diabetes mellitus (OR=2,561, p=0,048), lymphopenia (OR=2,133, p=0,030), and pneumonia at admission (OR=2,556, p=0,011), rapid breathing (OR=3,497, p=0,001), low saturation (OR=4,076, p=0,006) were significantly associated with the development of severe COVID-19.

At the same time, in patients older than 60 years, the presence of diabetes mellitus (OR=1,899, p=0,029), rapid breathing (OR=2,338, p=0,007) and low saturation (OR=4,248, p<0,0001) were significantly associated with the development of a severe course of COVID-19.

In groups under 60 and over 60 years of age, the prognostic value of the combination of all statistically significant factors corresponding to the groups was equal to the average level (AUC=0,760 and AUC=0,709, respectively)

Conclusion: Factors associated with the development of a severe course of COVID-19 in elderly and middle-aged people have some differences related to the pathogenesis of the disease. For individuals under 60 years of age, factors associated with severe COVID-19 are diabetes mellitus, the presence of pneumonia on admission, dyspnea, low oxygen saturation, and lymphopenia. For individuals over 60 years of age, factors associated with severe COVID-19 are the presence of diabetes mellitus, shortness of breath, and low saturation. The combination of all the studied factors significantly increases the risk of developing a severe course of COVID-19 in both age groups.

Keywords: COVID-19, age, severity, risk factors, predictive value.

Түйіндеме

60 ЖАСҚА ДЕЙІНГІ ЖӘНЕ 60 ЖАСТАН АСҚАН ЖАС ТОПТАРЫНДАҒЫ COVID-19 АУЫР АҒЫМЫНА БАЙЛАНЫСТЫ ФАКТОРЛАРДЫҢ САЛЫСТЫРМАЛЫ ТАЛДАУЫ

Арайлым А. Абильбаева¹, <https://orcid.org/0000-0001-5081-5492>

Анель С. Тарабаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-2851-2396>

Эльмира Ж. Битанова¹, <https://orcid.org/0000-0003-3976-9653>

Гульжана М. Идрисова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7072-2565>

Молдир Б. Садыкова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2277-6331>

Улдана К. Сахадин¹, <https://orcid.org/0000-0003-4233-9611>

Карина А. Абаева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7980-1286>

¹ «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Коронавирустық инфекция - бұл адамдардың белгілі бір топтарында тыныс алу жеткіліксіздігі мен асқынуларды тудыратын, өлімге әкелетін ауру. Қазіргі уақытта COVID-19 ауыр ағымына байланысты факторлар жеткілікті түрде зерттелді, осы кезеңде оларды жасы, жынысы, этникалық құрамы, фондық аурулар бойынша ерекшеленетін адамдардың жекелеген топтарында іздеу және зерттеу аурудың ауыр ағымының алдын алудағы жекелендірілген тәсілдерін әзірлеуге қажет.

Зерттеу мақсаты: 60 жасқа дейінгі және 60 жастан асқан адамдарда COVID-19 ауыр ағымымен байланысты факторларға салыстырмалы талдау жүргізу және факторлардың жиынтығымен олардың болжамдық маңыздылығын бағалау.

Зерттеудің материалдары мен әдістері: 812 науқастың клиникалық және зертханалық көрсеткіштеріне ретроспективті талдау жасалды. Ауыр COVID-19 дамуына байланысты факторларды анықтау үшін бірнеше логистикалық регрессиялық талдау қолданылды. COVID-19 ауыр ағымының дамуындағы анықталған статистикалық маңызды факторлар жиынтығының болжамдық маңыздылығын бағалау үшін ROC талдауы жүргізілді.

Зерттеу нәтижелері: Көп нұсқалы логистикалық регрессиялық талдау 60 жасқа дейінгі пациенттерде қант диабеті (OR=2,561, $p=0,048$), лимфопения (OR=2,133, $p=0,030$) және қабылдау кезінде пневмония (OR=2,556, $p=0,011$) болғанын көрсетті. жылдам тыныс алу (OR=3,497, $p=0,001$), төмен қанықтылық (OR=4,076, $p=0,006$) ауыр COVID-19 дамуымен айтарлықтай байланысты болды.

60 жастан асқан емделушілерде қант диабетінің болуы (OR=1,899, $p=0,029$), жылдам тыныс алу (OR=2,338, $p=0,007$) және қанығу деңгейінің төмендігі (OR=4,248, $p<0,0001$) айтарлықтай дәрежеде байланысты болды. COVID-19 ауыр ағымының дамуы.

60 жастан кіші және 60 жастан асқан топтарда топтарға сәйкес келетін барлық статистикалық маңызды факторлардың комбинациясының болжамдық мәні орташа деңгейге тең болды (тисінше AUC=0,760 және AUC=0,709).

Қорытынды: Егде және орта жастағы адамдарда COVID-19 ауыр ағымының дамуына байланысты факторлар аурудың патогенезіне байланысты кейбір айырмашылықтарға ие. 60 жасқа толмаған адамдар үшін ауыр COVID-19-мен байланысты факторлар қант диабеті, қабылдау кезінде пневмонияның болуы, енгігу, оттегімен қанығудың төмендігі және лимфопения болып табылады. 60 жастан асқан адамдар үшін ауыр COVID-19-мен байланысты факторлар қант диабетінің болуы, енгігу және қанықтылықтың төмендігі болып табылады. Барлық зерттелген факторлардың қосындысы екі жас тобында да COVID-19 ауыр ағымының даму қаупін айтарлықтай арттырады.

Түйінді сөздер: COVID-19, жас, ауырлық дәрежесі, қауіп факторлары, болжамдық мән.

Библиографическая ссылка:

Абильбаева А.А., Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Идрисова Г.М., Садыкова М.Б., Сахадин У.К., Абаева К.А. Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 в возрастных группах до 60 лет и старше 60 лет // Наука и Здравоохранение. 2023. 1 (Т.25). С. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.1.001

Abilbayeva A., Tarabayeva A., Bitanova E., Idrissova G., Sadykova M., Sakhadin U., Abayeva K. Comparative analysis of factors associated with the severe course of COVID-19 in the age groups under 60 and over 60 years of age // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 1, pp. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.1.001

Абильбаева А.А., Тарабаева А.С., Битанова Э.Ж., Идрисова Г.М., Садыкова М.Б., Сахадин У.К., Абаева К.А. 60 жасқа дейінгі және 60 жастан асқан жас топтарындағы COVID-19 ауыр ағымына байланысты факторлардың салыстырмалы талдауы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 1 (Т.25). Б. 7-15. doi 10.34689/SH.2023.25.1.001

Введение

Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, которая началась в 2019 г. к середине 2022 г. охватила более 530 миллионов жителей планеты и унесла жизни более 6 миллионов человек во всем мире [1,8]. При этом, несмотря на колоссальные финансовые вложения в диагностику, лечение и профилактику COVID-19, и некоторый спад заболеваемости, проблема не снята с повестки дня.

Клиника COVID-19 характеризуется широким спектром проявлений: от бессимптомного до критического состояния и летального исхода. Число тяжелых и критических случаев заболевания составляет около 19% среди пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 [12]. Контагиозность, скорость распространения, частота тяжелых случаев, продолжительность лечения, возрастной контингент больных может варьировать в зависимости от штамма возбудителя.

Так как, факторы, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19, к текущему моменту достаточно хорошо изучены [2,6,7,3], на современном этапе необходим их поиск и изучение в отдельных группах лиц, отличающихся по возрасту, полу, этнической принадлежности, наличию фоновых заболеваний и т.д. Это будет способствовать формированию персонализированного подхода к терапии и профилактике заболевания.

Цель исследования: провести сравнительный анализ факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 у лиц до 60 лет и старше 60 лет и

оценить их прогностическую значимость при комбинации факторов.

Материалы методы исследования:

Дизайн исследования: ретроспективное, кросс-секционное.

Был проведен ретроспективный анализ клинических и лабораторных показателей 812 больных COVID-19, находившихся на лечении в Городской инфекционной больнице г. Алматы им. И. Жекеновой в 2020-2021 гг. **Критерии включения:** Участники были включены в исследование на основании протокола (Национальный клинический протокол: «Коронавирусная инфекция COVID-19 у взрослых» №1 от 02.03.2020).

Критерий исключения: лица, моложе 18 лет. Анализ подвергнуты только подтвержденные случаи методом ПЦР. Тяжесть течения коронавирусной инфекции COVID-19 определялось на основании критериев ВОЗ и Клинического протокола диагностики и лечения. Исследования проводились в рамках научного проекта Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова и одобрены Локальным этическим комитетом (протокол №1(124) от 26.01.2022). От всех участников исследования было получено информированное согласие после полного разъяснения цели исследования и подтверждения конфиденциальности полученных данных. Были проанализированы все клинико-лабораторные данные истории болезни.

Характеристика исследуемой группы представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика пациентов с COVID-19.

(Table 1. Characteristics of patients with COVID-19).

Параметры		Пациенты с COVID-19 N (%)
Общее количество		812 (100%)
Пол	Мужчины	351 (43,2%)
	Женщины	461 (56,8%)
Возраст (лет) M ± m		54,46±17,43
Наличие заболеваний легких в анамнезе, n (%)	Есть	98 (12,1%)
	Нет	714 (87,9%)
Наличие гипертонической болезни в анамнезе, n (%)	Есть	330 (40,6%)
	Нет	482 (59,4%)
Наличие сахарного диабета в анамнезе, n (%)	Есть	114 (14%)
	Нет	698 (86%)
Наличие ожирения, n (%)	Есть	46 (5,7%)
	Нет	766 (94,3%)
Лейкоциты, n (%)	До 3,9x10 ⁹ /л	197 (24,3%)
	От 4 до 9x10 ⁹ /л	549 (67,6%)
	9,1x10 ⁹ /л и более	66 (8,1%)
Лимфоциты, n (%)	До 0,9x10 ⁹ /л	181 (22,3%)
	1,0-3,2x10 ⁹ /л	595 (73,3%)
	3,3x10 ⁹ /л и выше	36 (4,4%)
Фибриноген, n (%)	До 4 г/л	346 (42,6%)
	4,1г/л и более	466 (57,4%)
Тромбоциты, n (%)	До 179 x 10 ⁹ /л	254 (31,3%)
	180-320x 10 ⁹ /л	480 (59,1%)
	321x10 ⁹ /л и более	78 (9,6%)
Температура при поступлении, n (%)	<38°С	527 (64,9%)
	>38°С	285 (35,1%)
Уровень систолического давления при поступлении, мм.рт.ст, n (%)	До 139	748 (92,1%)
	140 -160	51 (6,3%)
	Выше 160	13 (1,6%)
Наличие пневмонии при поступлении, n (%)	Есть	563 (69,3%)
	Нет	249 (30,7%)
Число дыхательных движений в минуту (ЧДД) при поступлении, n (%)	Ниже 20	679 (83,6%)
	Выше 21	133 (16,4%)
Число сердечных сокращений (ЧСС) в 1 минуту при поступлении, n (%)	До 80	231 (28,5%)
	От 81-100	408 (50,2%)
	101 и выше	173 (21,3%)
Уровень сатурации при поступлении, n (%)	Ниже 90%	96 (11,8%)
	Выше 91%	716 (88,2%)

Статистические методы исследования:

Критерий Хи-квадрат Пирсона (Pearson Chi-Square) использовался для сравнительного анализа качественных данных. Для идентификации факторов, ассоциированных с развитием тяжелого течения COVID-19, использовался множественный логистический регрессионный анализ с расчетом значений OR и 95% доверительного интервала. После логистического регрессионного анализа был проведен ROC-анализ статистически значимых переменных и рассчитана площадь под кривой (AUC) для оценки прогностической значимости совокупности выявленных факторов в развитии тяжелого течения COVID-19. Все статистические анализы проводились с использованием программного обеспечения IBM SPSS версии 17.0, результаты считались статистически значимыми, если $p < 0,05$.

Результаты. Все пациенты с COVID-19 были старше 18 лет. Средний возраст больных коронавирусной

инфекцией составил 54,46±17,43 года. В исследуемой группе было 43,2% мужчин и 56,8% женщин. Наличие в анамнезе заболеваний легких, гипертонической болезни, сахарного диабета и ожирения было отмечено у 12,1%, 40,6%, 14% и 5,7% соответственно. У 197(24,3%) пациентов была выявлена лейкопения, у 181(22,3%) лимфопения и у 254 (31,3%) тромбоцитопения, при этом у 66 больных отмечался лейкоцитоз, у 36 - лимфоцитоз и у 78 - тромбоцитоз (8,1%, 4,4% и 9,6% соответственно). Низкий уровень фибриногена был отмечен у 346 (42,6%) больных. Количество пациентов с температурой выше 38°С при поступлении составило 285 (35,1%), при этом субфебрильная температура была отмечена у 527 (64,9%) пациентов. У 748 (92,1%) был отмечен нормальный уровень систолического давления. Пневмония при поступлении отмечалась у 563 (69,3%) больных. Замедление частоты дыхательных движений и частоты сердечных сокращений было выявлено у 679

(83,6%) и 231 (28,5%) больных соответственно. Учащение числа сердечных сокращений было отмечено у 173 (21,3%) пациентов. Больные с низким уровнем сатурации составляли 11,8%.

Сравнительные характеристики больных COVID-19 в возрасте до 60 лет и старше 60 лет.

Характеристики больных COVID-19 в исследуемых группах представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Базовые характеристики пациентов (n=812) с COVID-19 в возрасте до 60 лет (n=466) и старше 60 лет (n=346).

(Table 2. Baseline characteristics of patients (n=812) with COVID-19 under 60 years of age (n=466) and over 60 years of age (n=346)).

Параметры Показатели	В возрасте до 60 лет (n=466)			В возрасте старше 60 лет (n=346)		
	Средней тяжести (n=398)	Тяжелое течение (n=68)	P	Средней тяжести (n=207)	Тяжелое течение (n=139)	P
Пол, n (%)						
Женщина	212 (53%)	36 (53%)	0,961	127 (61%)	86 (62%)	0,923
Мужчина	186 (47%)	32 (47%)		80 (39%)	53 (38%)	
Наличие заболеваний легких в анамнезе, n (%)						
Есть	33 (8%)	9 (13%)	0,189	36 (17%)	20 (14%)	0,458
Нет	365 (92%)	59 (87%)		171 (83%)	119 (86%)	
Наличие гипертонической болезни в анамнезе n (%)						
Есть	81 (20%)	24 (35%)	0,007	128(62%)	97 (70%)	0,129
Нет	317 (80%)	44(65%)		79 (38%)	42 (30%)	
Наличие сахарного диабета в анамнезе, n (%)						
Есть	22 (5%)	13 (19%)	0,001	36 (17%)	43 (31%)	0,004
Нет	376 (95%)	55 (80%)		171 (83%)	96 (69%)	
Наличие ожирения, n (%)						
Есть	17 (4%)	7 (10%)	0,038	11 (5%)	11 (8%)	0,332
Нет	381 (96%)	61 (90%)		196 (95%)	128 (92%)	
Лейкоциты, n (%)						
До 3,9x10 ⁹ /л	92(23%)	16 (23%)	0,061	51(24%)	38 (27%)	0,043
От 4 до 9x10 ⁹ /л	278 (70%)	42 (62%)		145 (70%)	84 (60%)	
9,1x10 ⁹ /л и более	28 (7%)	10 (15%)		11 (6%)	17 (13%)	
Лимфоциты, n (%)						
До 0,9x10 ⁹ /л	62 (15%)	21(31%)	0,003	46 (22%)	52 (37%)	0,008
1,0-3,2x10 ⁹ /л	317 (80%)	41 (60%)		153 (74%)	84 (60%)	
3,3x10 ⁹ /л и выше	19 (5%)	6 (9%)		8 (4%)	3 (3%)	
Фибриноген, n (%)						
До 4 г/л	192 (48%)	29 (43%)	0,394	75 (36%)	50 (36%)	0,961
4,1г/л и более	206 (52%)	39 (57%)		132 (64%)	89 (64%)	
Тромбоциты, n (%)						
До 179 x 10 ⁹ /л	107 (27%)	22 (33%)	0,494	65 (31%)	60 (43%)	0,067
180-320x 10 ⁹ /л	247 (62%)	41 (60%)		125 (60%)	67 (48%)	
321x10 ⁹ /л и более	44 (11%)	5 (7%)		17 (9%)	12 (9%)	
Температура при поступлении, n (%)						
<38°С	347 (87%)	55 (81%)	0,163	75 (36%)	50 (36%)	0,961
>38°С	51 (13%)	13(19%)		132 (64%)	89 (64%)	
Уровень систолического давления при поступлении, мм.рт.ст, n (%)						
До 139	378 (95%)	64 (95%)	0,931	186 (90%)	120(86%)	0,596
140 -160	16 (4%)	3 (4%)		17 (8%)	15 (11%)	
Выше 160	4 (1%)	1 (1%)		4 (2%)	4(3%)	
Наличие пневмонии при поступлении, n (%)						
Есть	258 (65%)	57(84%)	0,002	146 (70%)	102 (73%)	0,565
Нет	140 (35%)	11 (16%)		61 (30%)	37 (27%)	
Число дыхательных движений в минуту (ЧДД) при поступлении, n (%)						
Ниже 20	371 (93%)	50 (74%)	0,001	165 (80%)	93 (67%)	0,008
Выше 21	27 (7%)	18 (26%)		42 (20%)	46 (33%)	
Число сердечных сокращений (ЧСС) в 1 минуту при поступлении, n (%)						
До 80	119 (30%)	11 (16%)	0,066	69 (33%)	32 (23%)	p<0,001
От 81-100	218 (55%)	44 (65%)		122 (59%)	24 (17%)	
101 и выше	61 (15%)	13 (19%)		16 (8%)	83 (60%)	
Уровень сатурации при поступлении, n (%)						
Ниже 90%	12 (3%)	16 (23%)	0,001	18(8%)	50(36%)	0,001
Выше 91%	386 (97%)	52 (77%)		189(92%)	89(64%)	

Сравнительный анализ показал, что наличие гипертонической болезни в анамнезе встречается в 1,75 раза чаще у больных с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с больными с течением средней тяжести в группе до 60 лет (35% против 20%, $p=0,007$). При этом, эти отличия были значительно менее выражены в группе старше 60 лет (70% и 62% соответственно).

Преобладание лиц с сахарным диабетом среди больных с тяжелым течением COVID-19 отмечалось в обеих возрастных группах. Однако, в группе до 60 лет сахарный диабет при тяжелом течении встречался в 3,8 раза чаще по сравнению со среднетяжелым течением (19% против 5% соответственно, $p=0,001$), в то время как, в группе старше 60 лет эта разница составляла всего 1,8 раза (31% против 17%, соответственно, $p=0,004$)

Лейкоцитоз выше $9,1 \times 10^9/\text{л}$ в 2,1 раза отмечался чаще при тяжелом течении в обеих возрастных группах (15% при тяжелом течении против 7% при среднетяжелом течении в группе до 60 лет и 13% против 6% в группе старше 60 лет). При этом, достоверность отличий была выявлена только в группе старше 60 лет.

Лимфопения ниже $0,9 \times 10^9/\text{л}$ также была отмечена при тяжелом течении в обеих возрастных группах. В группе до 60 лет лимфопения при тяжелом течении встречалась в 2 раза чаще по сравнению со среднетяжелым течением (31% против 15% соответственно, $p=0,003$), в группе старше 60 лет – в 1,7 раза (37% против 22% соответственно, $p=0,008$).

Пневмония при поступлении не регистрировалась в группе до 60 лет у 35% больных со средней тяжестью течения заболевания, при этом, у больных с тяжелым течением пневмония отсутствовала у только у 16% больных ($p=0,002$). При этом, в возрастной группе старше 60 лет, достоверных отличий в отсутствии пневмонии при тяжелом и среднетяжелом течении

заболевания не отмечалось (27% и 30% соответственно).

Число дыхательных движений в минуту выше 21 при поступлении достоверно чаще встречалась при тяжелом течении в обеих возрастных группах по сравнению со среднетяжелым течением (26% против 7% в группе до 60 лет и 33% против 20% в группе старше 60 лет).

Что касается числа сердечных сокращений в 1 минуту, то в группе до 60 лет достоверных отличий между тяжелым течением и течением средней тяжести достоверных отличий выявлено не было. В то же время, в возрастной группе старше 60 лет тахикардия выше 101 удара в минуту значительно превалировала у лиц с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с больными средней тяжести (60% против 8% соответственно).

Число больных с уровнем сатурации менее 90% достоверно было ниже среди тяжелых больных в обеих возрастных группах по сравнению с больными со среднетяжелым течением (23% против 3% в группе до 60 лет и 36% и 8% в группе старше 60 лет)

По остальным показателям достоверных отличий выявлено не было.

Факторы, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19 у больных до 60 лет и старше 60 лет

Результаты бинарной логистической регрессии по анализу факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19 у больных до 60 лет и старше 60 лет.

Для сравнения факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19, был проведен множественный логистический регрессионный анализ для факторов, показавших достоверное отличие по Хи-квадрату Пирсона как минимум в одной возрастной группе.

Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Факторы, ассоциированные с тяжелым течением COVID-19 у больных до 60 лет и старше 60 лет.

(Table 3. Factors associated with severe course of COVID-19 in patients under and over 60 years of age).

№	Факторы	До 60 лет		Старше 60 лет	
		Отношение шансов (OR, 95ДИ)	p	Отношение шансов (OR, 95ДИ)	p
1	2	3	4	5	6
1	Наличие гипертонической болезни в анамнезе				
	Нет	референс		референс	
	Есть	1,348 (0,685-2,652)	0,387	1,320 (0,786-2,215)	0,294
2	Наличие сахарного диабета в анамнезе				
	Нет	референс		референс	
	Есть	2,561 (1,008-6,510)	0,048	1,899 (1,067-3,381)	0,029
3	Наличие ожирения				
	Нет	референс		референс	
	Есть	1,623 (0,541-4,868)	0,388	1,015 (0,373-2,761)	0,977
4	Лейкоциты				
	$4-9 \times 10^9$	референс		референс	
	До $3,9 \times 10^9$	1,100 (0,546-2,217)	0,790	1,035 (0,580-1,846)	0,908
	Выше $9,1 \times 10^9$	0,979 (0,326-2,941)	0,970	2,509 (0,990-6,360)	0,053
5	Лимфоциты				
	$1,0-3,2 \times 10^9$	референс		референс	
	До $0,9 \times 10^9$	2,133 (1,076-4,230)	0,030	1,379 (0,777-2,447)	0,272
	Выше $3,3 \times 10^9$	1,910 (0,565-6,455)	0,297	0,214 (0,038-1,202)	0,080

Продолжение Таблицы 3.

№	Факторы	До 60 лет		Старше 60 лет	
		Отношение шансов (OR, 95ДИ)	p	Отношение шансов (OR, 95ДИ)	p
1	2	3	4	5	6
6	Наличие пневмонии при поступлении				
	Нет	референс		референс	
	Есть	2,556 (1,240-5,271)	0,011	1,708 (0,939-3,106)	0,079
7	ЧДД в минуту при поступлении				
	Ниже 20	референс		референс	
	Выше 21	3,497 (1,631-7,501)	0,001	2,338 (1,262-4,330)	0,007
8	ЧСС в 1 минуту при поступлении				
	80-100	референс		референс	
	До 80	0,584 (0,276-1,234)	0,159	0,753 (0,428-1,326)	0,326
	Более 101	1,097 (0,503-2,393)	0,815	1,573 (0,730-3,387)	0,247
9	Уровень сатурации при поступлении				
	Выше 91	референс		референс	
	Ниже 90	4,076 (1,492-11,134)	0,006	4,248 (2,180-8,276)	<0,0001

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что у больных до 60 лет диагноз сахарного диабета в анамнезе (OR=2,561, 95% ДИ: 1,008-6,510, p=0,048), лимфопения (OR=2,133, 95% ДИ: 1,076-4,230, p=0,030), наличие пневмонии при поступлении (OR=2,556, 95% ДИ: 1,240-5,271, p=0,011), учащенное дыхание (OR = 3,497, 95% ДИ: 1,631-7,501, p=0,001), низкая сатурация (OR = 4,076, 95% ДИ: 1,492-11,134, p=0,006) были достоверно связаны с развитием тяжелого течения COVID-19.

В то же время у больных старше 60 лет всего лишь три параметра, такие как, наличие сахарного диабета (OR=1,899, 95% ДИ: 1,067-3,381, p=0,029), учащенное дыхание (OR = 2,338, 95% ДИ: 1,262-4,330, p=0,007) и низкая сатурация (OR = 4,248, 95% ДИ: 2,180-8,276, p<0,0001) были достоверно связаны с развитием тяжелого течения COVID-19.

Результаты ROC-анализа по выявлению прогностической значимости факторов, выявленных в логистической регрессии

Чтобы лучше оценить прогностическую способность каждого из независимых факторов риска, мы построили ROC-кривую для тяжелого течения COVID-19, рассчитали площадь под кривой (AUC) и p-значение для всех из них. ROC-кривые независимых факторов в группе до 60 лет представлены на рисунке 1.

В соответствии с общим стандартом, согласно которому значения AUC от 0,7 до 0,9 означают средний уровень диагностических значений, а значения AUC более 0,9 означают высокий уровень диагностических значений, мы выявили, что все факторы (AUC <0,7) не обеспечивали среднего прогностического значения при

использовании каждого параметра по отдельности у лиц до 60 лет. Далее мы рассчитали прогностическое значение комбинации всех нижеуказанных факторов и обнаружили, что значение AUC значительно увеличилось до 0,760 (95% ДИ 0,692–0,828) (таблица 4).

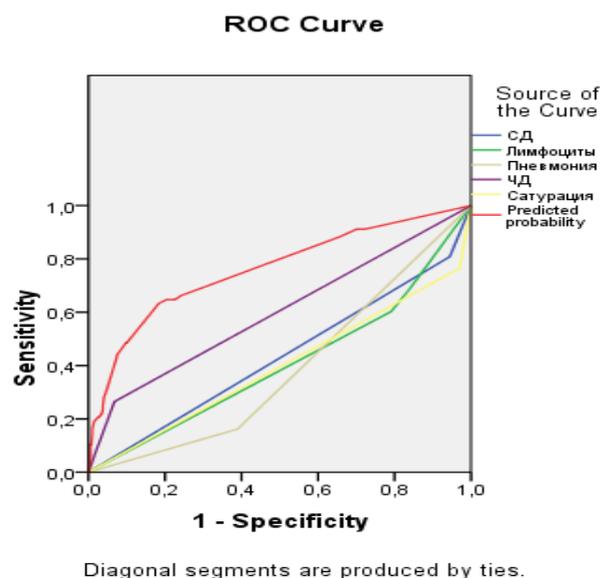


Рисунок 1. РОК-кривые сахарного диабета, лимфоцитов, пневмонии, частоты дыхательных движений, сатурации у группы лиц до 60 лет.
(Figure 1. ROC-curves of diabetes mellitus, lymphocytes, pneumonia, respiratory rate, saturation in a group of people under 60 years old).

Таблица 4. AUC каждого независимого фактора и совокупности факторов в группе до 60 лет.

(Table 4. AUC of each independent factor and combination of factors in the group up to 60 years).

№	Факторы	Площадь под кривой (CI)	p
1	Наличие сахарного диабета в анамнезе	0,432 (0,353-0,511)	0,073
2	Содержание лимфоцитов	0,405 (0,328-0,482)	0,012
3	Наличие пневмонии при поступлении	0,386 (0,320-0,453)	0,003
4	ЧДД в минуту при поступлении	0,598 (0,519-0,678)	0,009
5	Уровень сатурации при поступлении	0,397 (0,317-0,478)	0,007
	Совокупность факторов	0,760 (0,692-0,828)	<0,0001

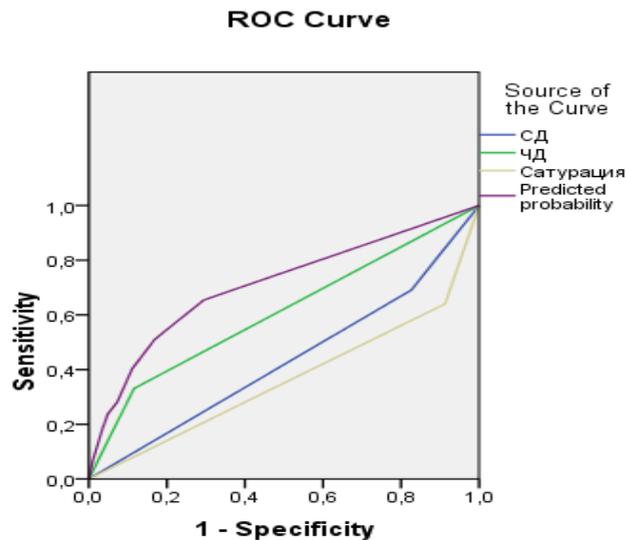
В группе старше 60 лет также была рассчитана площадь под кривой для каждого независимого фактора и их совокупности (таблица 5). Прогностическое

значение совокупности этих факторов составило 0,709, что соответствует среднему уровню. ROC-кривые этих факторов продемонстрированы на рисунке 2.

Таблица 5. AUC каждого независимого фактора и совокупности факторов в группе старше 60 лет.

(Table 5. AUC of each independent factor and combination of factors in the group over 60 years of age).

№	Факторы	Площадь под кривой (CI)	p
1	Наличие сахарного диабета в анамнезе	0,432 (0,370-0,495)	0,033
2	ЧДД в минуту при поступлении	0,607 (0,545-0,670)	0,001
3	Уровень сатурации при поступлении	0,364 (0,302-0,425)	<0,0001
	Совокупность факторов	0,709 (0,652-0,766)	<0,0001



Diagonal segments are produced by ties.

Рисунок 2. РОК-кривые сахарного диабета, ЧДД, сатурации у группы лиц старше 60 лет.

(Figure 2. ROC-curves of diabetes mellitus, respiratory rate, saturation in a group of people over 60 years old).

Дискуссия.

Несколько факторов, ассоциированных с тяжелым течением COVID-19, были одинаковыми в обеих возрастных группах. К таким факторам относятся сопутствующий сахарный диабет, число дыхательных движений в минуту выше 21 и уровень сатурации менее 90% при поступлении. Полученные нами данные согласуются с проведенными ранее исследованиями, в первую очередь, по больным старшего возраста [2,6,7,3,9,11].

В то же время, вклад некоторых из этих факторов в развитие тяжелого течения COVID-19 в возрастных группах немного отличается. Так, по данным регрессионного анализа сахарный диабет в 2,5 раза чаще встречается при тяжелом течении у лиц среднего возраста, в то время как, у лиц старше 60 лет отмечается в 1,8 раза чаще. Таким образом, наличие сопутствующего сахарного диабета имеет большую степень связи с тяжелым течением у лиц среднего возраста. Предполагаемым механизмом ассоциации сахарного диабета с тяжелым течением COVID-19 является повышенная экспрессия АПФ2 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в легких и других тканях [10]. Эта активация связана с активацией эндотелиальных клеток, резистентностью к инсулину и хроническим воспалением, что усугубляет воспалительную реакцию

и приводит к дисфункции альвеолярно-капиллярного барьера [4].

При этом, значимость таких факторов, как одышка и низкий уровень сатурации была одинакова в обеих возрастных группах.

Интересным являются данные по вкладу пневмонии в тяжесть течения COVID-19, которые показали, что наличие пневмонии при госпитализации связано с тяжелым течением COVID-19 в группе до 60 лет, при этом, пневмония у лиц старше 60 лет такой ассоциации не показала. Наши данные согласуются с исследованиями *Zelong Liu с соавторами*, которые предположили, что имеются различия в механизмах и основных причинах утяжеления течения COVID-19 у больных среднего и пожилого возраста. Так, авторами было показано, что основной причиной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у пациентов молодого и среднего возраста было нарастание воспалительного процесса, о чем свидетельствовали повышенные показатели С-реактивного белка (СРБ). При этом, у пожилых пациентов в критическом состоянии признаки острого инфекционного процесса уже снижались, а госпитализация в ОРИТ была связана с ухудшением сердечно-сосудистой функции [5]. Косвенно, эта гипотеза подтверждается полученными нами результатами по количеству лимфоцитов. Так, лимфопения ниже $0,9 \times 10^9/\text{л}$ была ассоциирована с тяжелым течением COVID-19 у пациентов в возрасте до 60 лет, в то время как, у пациентов старше 60 лет такая связь была выявлена в меньшей степени, и достоверных отличий выявлено не было. Одним из механизмов лимфопении при COVID-19 предполагается перераспределение лимфоцитов из кровеносного русла в воспалительные ткани, в первую очередь, в легкие [13].

Таким образом, полученные нами данные подтверждают гипотезу о превалировании иммуно-воспалительных механизмов в патогенезе заболевания у лиц среднего возраста. Также, несмотря на отсутствие связи в регрессионном анализе, можно упомянуть в пользу этой гипотезы достоверное отличие по Хи-квадрату Пирсона в уровне ЧСС выше 101 удара в минуту. Так, у лиц пожилого возраста тахикардия встречалась в 7,5 раз чаще у лиц пожилого возраста с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с больными средней тяжести. При этом, отличий в частоте сердечных сокращений среди больных средней тяжести и тяжелыми больными, в возрасте до 60 лет, практически не было. Эти данные подтверждают роль

состояния сердечно-сосудистой системы в развитии тяжелого течения COVID-19 у лиц пожилого возраста.

Выявленные нами отличия в факторах, ассоциированных с развитием тяжелого течения COVID-19 в разных возрастных группах, будут способствовать разработке дифференцированных подходов ведения пациентов.

Что касается степени значимости выявленных факторов, то в нашем исследовании по результатам ROC-анализа было установлено, что одышка является фактором, предсказывающим тяжесть COVID-19 в наибольшей степени в обеих группах.

При этом, совокупность выявленных факторов демонстрирует максимальную прогностическую ценность, по сравнению с каждым фактором по отдельности, как в группе до 60 лет, так и в группе старше 60 лет.

Выводы:

1. Факторы, ассоциированные с развитием тяжелого течения COVID-19, у лиц пожилого и среднего возраста имеют некоторые отличия, связанные с особенностями патогенеза заболевания.

2. Для лиц до 60 лет факторами, ассоциированными с тяжелым течением COVID-19, являются сахарный диабет, наличие пневмонии при поступлении, одышка, низкая сатурация и лимфопения.

3. Для лиц старше 60 лет факторами, ассоциированными с тяжелым течением COVID-19, являются наличие сахарного диабета, одышка и низкая сатурация.

4. Совокупность всех изученных факторов значительно повышает риск формирования тяжелого течения COVID-19 в обеих возрастных группах.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, все авторы имели равноценный вклад при подготовке данного материала.

Финансирование: Сторонними организациями финансирования не осуществлялось.

Сведения о публикации: Авторы заявляют, что ни один из блоков данной статьи не был опубликован в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. (Дата обращения: 16.05.2022).

2. Gao Y.D., Ding M., Dong X. et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review // *Allergy*. 2021. 76:428–455. <https://doi.org/10.1111/all.14657>.

3. Hariyanto T.I., Japar K.V., Kwenandar F. et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis // *Am J Emerg Med*. 2021. 41:110-119. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.076>.

4. Hayden M.R. Endothelial activation and dysfunction in metabolic syndrome, type 2 diabetes and coronavirus disease 2019 // *J Int Med Res*. 2020. 48(7):300060520939746. <https://doi.org/10.1177/0300060520939746>.

5. Liu Z., Wu D., Han X. et al. Different characteristics of critical COVID-19 and thinking of treatment strategies in non-elderly and elderly severe adult patients // *International Immunopharmacology*. 2021. 92:107343. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107343>

6. Marin B.G., Aghagoli G., Lavine K. et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review // *Rev Med Virol*. 2021. 31(1):1-10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>.

7. Malkova A., Kudlay D., Kudryavtsev I. et al. Immunogenetic Predictors of Severe COVID-19 // *Vaccines*. 2021. 9(3): 211-224. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030211>.

8. Reported Cases and Deaths by Country or Territory. <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>.

[Дата обращения: 16.05.2022].

9. Ramos-Rincon J.M., Buonaiuto V., Ricci M. et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain // *The Journals of Gerontology: Series A*. 2021. 76(3):e28–e37. <https://doi.org/10.1093/geronol/glaa243>.

10. Rajpal A., Rahimi L., Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes // *J Diabetes*. 2020. 12(12):895-908. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13085>.

11. Tehrani S., Killander A., Åstrand P. et al. Risk factors for death in adult COVID-19 patients: Frailty predicts fatal outcome in older patients // *Int J Infect Dis*. 2021. 102:415-421. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.071>.

12. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA*. 2020. 323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

13. Wang F., Nie J., Wang H. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 Pneumonia // *J Infect Dis*. 2020. 221(11):1762- 1769. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150>.

Контактная информация:

Абилябаева Арайлым, PhD, лектор, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им.С.Д.Асфендиярова», Кафедра общей иммунологии, г. Алматы, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Толе би 94.

e-mail: arailym2686@gmail.com

Mob.phone: 87083476277