BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-319-329

Оригинальная статья / Original article

Анализ тяжести и оценка прогноза у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19

В.В. Гайнитдинова[1]✉, ivv_08@mail.ru, **С.Н. Авдеев[1,2], А.А. Позднякова[3], А.Е. Власенко[4], Т.Ю. Гнеушева[1], К.А. Тер-Акопян[1], Д.У. Аллабердина[5]**

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

[2] Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

[3] Университетская клиническая больница № 4 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2

[4] Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

[5] Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

Резюме

Введение. Роль коморбидных состояний в восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжести связанного с ней заболевания COVID-19 является областью постоянных исследований с начала пандемии.

Цель исследования – оценить влияние астмы пожилых на клиническое течение и исходы тяжелой формы COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены пожилые пациенты (ВОЗ, 2020) (> 60 лет, n = 131) с бронхиальной астмой, госпитализированные по поводу тяжелой формы COVID-19. Наличие COVID-19 подтверждалось лабораторными исследованиями (мазок ПЦР) и (или) клинико-рентгенологически. Все пациенты имели в анамнезе подтвержденный диагноз «бронхиальная астма» (GINA, 2020). Наблюдение осуществлялось на госпитальном этапе и в течение 90 дней после выписки из стационара.

Результаты. В группах пациентов с летальным исходом (независимо от этапа) статистически значимо были выше индекс коморбидности Чарлсона, частота дыхания, объем поражения легких по КТ, уровень лейкоцитов, нейтрофилов и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, ниже абсолютное количество эозинофилов. В группе пациентов, умерших во время госпитализации, чаще встречались тяжелая (IV–V ст.) бронхиальная астма ($p = 0,03$), прием стероидов в течение предыдущего года ($p = 0,02$), хроническая сердечная недостаточность ($p = 0,009$) и был менее распространен атопический фенотип астмы ($p = 0,02$). У умерших в 90-дневном постгоспитальном периоде был больший объем поражения легких по КТ, чаще встречался сахарный диабет ($p < 0,001$). Выявлены наиболее значимые предикторы летальности.

Заключение. Общими наиболее значимыми предикторами госпитальной и 90-дневной постгоспитальной летальности у пожилых пациентов с бронхиальной астмой являются индекс коморбидности и более низкий уровень эозинофилов. Госпитальная летальность дополнительно характеризуется более высоким соотношением нейтрофилов и лимфоцитов и пониженным содержанием общего белка, 90-дневная постгоспитальная летальность – объемом поражения легких по КТ и наличием сахарного диабета.

Ключевые слова: астма пожилых, тяжелая форма COVID-19, исходы, предикторы госпитальной летальности, 90-дневная постгоспитальная летальность

Для цитирования: Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Позднякова А.А., Власенко А.Е., Гнеушева Т.Ю., Тер-Акопян К.А., Аллабердина Д.У. Анализ тяжести и оценка прогноза у пожилых пациентов с бронхиальной астмой и тяжелой формой COVID-19. *Медицинский совет*. 2022;16(23):319–329. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-319-329.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Analysis of severity and evaluation of prognosis in elderly patients with bronchial asthma and severe COVID-19

Viliya V. Gaynitdinova[1]✉, ivv_08@mail.ru, **Sergey N. Avdeev[1,2], Anna A. Pozdniakova[3], Anna E. Vlasenko[4], Tatiana Yu. Gneusheva[1], Karen A. Ter-Akopian[1], Diana U. Allaberdina[5]**

[1] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

[2] Research Institute for Pulmonology; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

[3] University Clinical Hospital No. 4 of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119991, Russia

© Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Позднякова А.А., Власенко А.Е., Гнеушева Т.Ю., Тер-Акопян К.А., Аллабердина Д.У., 2022

[4] Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Avenue, Novokuznetsk, 654005, Russia

[5] Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Abstract

Introduction. The role of comorbid conditions in susceptibility to SARS-CoV-2 infection and the severity of associated COVID-19 disease has been an area of ongoing research since the pandemic began.

Objective. To evaluate the impact of elderly asthma on the clinical course and outcomes of severe COVID-19.

Materials and methods. Elderly patients (WHO, 2020) (> 60 years, n = 131) with bronchial asthma (BA) hospitalized for severe COVID-19 were included in the study. The presence of COVID-19 was confirmed by laboratory tests (PCR smear) and/or clinical and radiological examinations. All patients had a history of a confirmed diagnosis of bronchial asthma (GINA, 2020). Follow-up was performed at the hospital stage and for 90 days after discharge from the hospital.

Results. In the groups of patients with lethal outcome (regardless of the stage) there were statistically significantly higher Charlson index, respiratory rate, CT lung lesion volume, leukocyte, neutrophil and neutrophil to lymphocyte ratios, lower absolute eosinophil count. In the group of patients who died during hospitalization, severe (IV–V) asthma ($p = 0.03$), steroid use during the previous year ($p = 0.02$), chronic heart failure ($p = 0.009$), and the atopic asthma phenotype was less common ($p = 0.02$). Those who died in the 90-day posthospital period had greater lung lesion volume on CT scan, and diabetes mellitus was more common ($p < 0.001$). The most significant predictors of mortality were identified.

Conclusion. The common most significant predictors of hospital and 90-day posthospital mortality in older patients with bronchial asthma were comorbidity index and lower eosinophil levels. Hospital mortality is further characterized by a higher neutrophil to lymphocyte ratio and lower total protein; 90-day posthospital mortality by the amount of lung damage on CT scan and the presence of diabetes mellitus.

Keywords: elderly asthma, severe COVID-19, outcomes, predictors of hospital mortality, 90-day posthospital mortality

For citation: Gaynitdinova V.V., Avdeev S.N., Pozdniakova A.A., Vlasenko A.E., Gneusheva T.Yu., Ter-Akopian K.A., Allaberdina D.U. Analysis of severity and evaluation of prognosis in elderly patients with bronchial asthma and severe COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(23):319–329. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-319-329.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Роль коморбидных состояний в восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжести связанного с ней заболевания COVID-19 является областью постоянных исследований с начала пандемии. В настоящее время известно, что пожилой возраст, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких, рак и сахарный диабет являются факторами неблагоприятного прогноза для больных COVID-19 [1–4].

С учетом влияния инфекции SARS-CoV-2 на дыхательную систему, с одной стороны, и эпидемиологического бремени бронхиальной астмы (БА) во всем мире – с другой, существуют вполне обоснованные опасения, что сочетание COVID-19 и астмы может стать опасной связью. Однако опубликованные данные о влиянии астмы на клинические исходы COVID-19 довольно противоречивы [5]. Распространенность астмы среди пациентов с COVID-19 в разных странах сильно различается. В большинстве стран сообщалось о больных астмой не с более высокой, а, скорее, схожей или более низкой частотой инфицирования COVID-19 по сравнению с общей популяцией [6]. По данным исследований астма встречается у 0,9–17% пациентов, госпитализированных с COVID-19 [7]. В исследованиях представлены многочисленные факторы, которые могут играть роль в восприимчивости и тяжести COVID-19 у пациентов с БА [8]. Они включают в себя тяжесть самой астмы, ее фенотип (аллергический или неаллергический), лечение (принимаются системные кортикостероиды или нет), сопутствующие заболевания и возраст [9–13].

В свою очередь, астма у пожилых также имеет свои особенности: высокую коморбидность, использование большого количества лекарственных средств, индивидуальную реакцию на лечение и различное восприятие симптомов, самый высокий уровень смертности (51,3 на 1 млн чел.), чем в любой другой возрастной группе [14].

Летальность и факторы, связанные с COVID-19, тщательно анализируются. Учитывая большое количество госпитализированных пациентов и потенциальные краткосрочные и долгосрочные осложнения, которые заболевание может вызвать, необходимы дальнейшие исследования возможных последствий после госпитализации, особенно у пациентов с более высоким риском, после длительной госпитализации и интенсивной терапии [15]. В связи с этим важным является выделение профилей пациентов с высоким риском и индивидуализация последующего клинического наблюдения в соответствии с риском и симптомами постковидного синдрома для правильного ведения при последующем наблюдении, первичной медико-санитарной помощи и критериев выписки [15].

Цель исследования – оценить влияние астмы на клиническое течение и исходы тяжелой формы COVID-19 у пожилых пациентов с БА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое неинтервенционное продольное наблюдательное сравнительное исследование. Всего в исследование был включен 131 пожилой пациент (> 60 лет, Всемирная организация здравоохранения (2020))

с БА, госпитализированный по поводу COVID-19. Наблюдение за пациентами осуществлялось на госпитальном и постгоспитальном этапе (в течение 90 дней после выписки из стационара). Исследование было выполнено в соответствии с положениями Хельсинской декларации. При поступлении в стационар все пациенты подписывали информированное согласие, одобренное Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета.

На госпитальном этапе наличие COVID-19 подтверждалось лабораторными исследованиями (мазок на рибонуклеиновую кислоту вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей методом полимеразной цепной реакции) и (или) клинико-рентгенологически (наличие характерной клинической картины и характерных признаков полисегментарной вирусной пневмонии COVID-19). При постановке диагноза и назначении лечения COVID-ассоциированной пневмонии руководствовались Временными рекомендациями профилактики, диагностики и лечения COVID-19 Минздрава России (версия 9 от 26.10.2020 г.) [16].

Все пациенты имели в анамнезе документально подтвержденный диагноз БА, соответствующий критериям GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention – Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы)[1].

У всех пациентов оценивались демографические показатели, индекс массы тела (ИМТ), индекс SpO_2/FiO_2, симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий анализ крови, биохимический анализ крови, С-реактивный белок, коагулограмма, D-димер при поступлении и в динамике) и инструментального (компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки) исследования, определялся индекс коморбидности Чарлсона. Для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии использовалась пульсоксиметрия с измерением насыщения крови кислородом.

Индекс курения рассчитывался по формуле (1):

$$ИК = (количество\ сигарет\ в\ день \times количество\ лет\ курения) / 20\ (пачка/лет). \quad (1)$$

Для оценки питательного статуса пациентов использовался ИМТ, который рассчитывался по общепринятой формуле (2):

$$ИМТ = масса\ тела\ (кг) / рост\ (м^2). \quad (2)$$

При расчете индекса коморбидности Чарлсона суммировались баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавлялся один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста (т. е. 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т. д.).

КТ легких проводилась при поступлении на спиральном компьютерном томографе Aquilion TSX-101A (Toshiba Medical Systems, Япония; толщина среза 1 мм, pitch 1,5).

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics V22.0 (лицензия 20160413-1). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения (применялся критерий Шапиро – Уилка) показала, что распределение большинства рассматриваемых показателей отлично от нормального. Описательная статистика исходных количественных признаков представлена медианой и интерквартильным размахом (Q_1; Q_3). Сравнение выживших и умерших по количественному признаку проводилось с помощью критерия Манна – Уитни, для анализа качественных номинальных признаков применялся точный критерий Фишера. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывалась однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса, допущение о пропорциональности рисков проверялось с помощью теста Грамбша – Терно. Для определения диагностической ценности маркеров использовался ROC-анализ с последующим определением точки отсечения с помощью индекса Юдена (J). Для оценки выживаемости пациентов в зависимости от признака использовался анализ Каплана – Мейера, сравнение кривых выживаемости проводилось с помощью лог-рангового теста (logrank test). Для поиска связей между количественными показателями использовали ранговый корреляционный анализ по Спирмену (r_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включен 131 пожилой пациент с БА, госпитализированный по поводу тяжелой формы COVID-19. Из них 86 (65,6%) пациентов выжили, 30 (22,9%) умерли в стационаре, 15 (14,9%) – после выписки из стационара (в ранний постгоспитальный период). Медианный возраст исследуемых пациентов составил 74 (67; 80) года; у мужчин – 59 лет, у женщин – 72 года; ИМТ – 27,5 (25; 30,2) кг/м^2. У курящих пациентов (n = 21) индекс курения составил 45 (32; 50) пачка/лет.

На следующем этапе проведено сравнение клинико-лабораторных показателей в зависимости от исхода: выжившие, умершие в стационаре и умершие в течение 90 дней после выписки из стационара (*табл. 1, 2*). Три группы исследования (выжившие, умершие в стационаре, умершие в 90-дневный постгоспитальный период) были сопоставимы по возрасту ($p = 0,37$), полу ($p = 0,06$), ИМТ ($p = 0,18$) и большинству других рассматриваемых показателей (*табл. 1*).

Также в результате исследования были выявлены показатели, статистически значимо различающиеся между выжившими пациентами и пациентами с неблагоприятным исходом (*табл. 2*).

В группах пациентов с летальным исходом (независимо от этапа) были выше индекс коморбидности Чарлсона ($p < 0,001$ для умерших на госпитальном этапе, $p = 0,05$ на постгоспитальном этапе по сравнению с выздоровевшими), частота дыхания ($p = 0,04$ для каждой группы летальности), объем поражения легких по КТ ($p = 0,02$ и $= 0,05$ соответственно), абсолютное число лейкоцитов ($p = 0,02$ и $< 0,001$ соответственно), нейтрофилов ($p = 0,01$ и $< 0,001$ соответственно) и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов ($p = 0,02$ и $< 0,001$ соответственно) (*рис. 1*).

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

[1] 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available at: https://ginasthma.org/gina-reports/.

● ***Таблица 1.*** Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика групп исследования
● ***Table 1.*** Clinical, laboratory and instrumental characteristics of the study groups

Показатель	Группа исследования[1]			p[2]
	Выжившие (n = 86)	Умерли в стационаре (n = 30)	Умерли после выписки (n = 15)	
Возраст, лет	73 (67; 79)	74 (69; 83)	74 (68; 80)	0,37
Пол (мужчины)	33 (38%) [29–49]	17 (57%) [39–73]	9 (60%) [36–80]	0,10
Курение	12 (14%) [8–23]	5 (17%) [7–34]	4 (27%) [11–52]	0,46
Индекс массы тела, кг/м^2	27,3 (25,0; 29,7)	29,2 (26,0; 32,0)	26,0 (22,7; 31,0)	0,18
Температура тела, °С	37,2 (36,8; 37,5)	37,4 (36,9; 37,8)	37,5 (36,8; 37,8)	0,33
Частота сердечных сокращений, уд/мин	86 (78; 96)	90 (79; 96)	88 (70; 98)	0,79
Лимфоциты, × 10^9/л	0,9 (0,6; 1,4)	0,8 (0,6; 1,1)	0,8 (0,5; 0,9)	0,11
Фибриноген, г/л	6,8 (4,8; 8,4)	6,6 (5,6; 7,8)	7,6 (6,6; 8,2)	0,25
С-реактивный белок при поступлении, г/л	41,7 (11,9; 71,4)	56,3 (25,0; 111,6)	35,5 (21,1; 92,2)	0,23
Креатинин, мкмоль/л	87,1 (78,0; 100,0)	97,9 (82,0; 110,9)	95,9 (80,9; 115,4)	0,15
Билирубин, мкмоль/л	8,6 (6,8; 11,5)	8,6 (6,9; 11,7)	9,8 (8,4; 11,8)	0,45
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	27 (18; 40)	23 (17; 38)	36 (25; 64)	0,20
Аспарагинаминотрасфераза, Ед/л	32 (24; 43)	34 (23; 48)	33 (21; 38)	0,91
D-димер, мг/л	0,6 (0,4; 1,1)	1,00 (0,7; 1,1)	0,9 (0,6; 1,1)	0,11
Гипертоническая болезнь	24 (28%) [20–38]	12 (40%) [25–58]	8 (53%) [30–75]	0,11
Ишемическая болезнь сердца	31 (36%) [27–47]	16 (53%) [36–70]	4 (27%) [11–52]	0,13
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	8 (9%) [5–17]	1 (3%) [1–17]	1 (7%) [1–30]	0,56
Рак различной локализации	7 (8%) [4–16]	6 (20%) [10–37]	1 (7%) [1–30]	0,17
Хроническая обструктивная болезнь легких	16 (19%) [12–28]	6 (20%) [10–37]	4 (27%) [11–52]	0,77

[1] Для количественных переменных представлена медиана и интерквартильный размах (Q_1; Q_3), для качественных признаков приведены абсолютные и относительные (в %) частоты и их 95%-й доверительный интервал.
[2] Применялся критерий Краскела – Уоллиса для количественных показателей и критерий χ^2 – для качественных.

(выздоровлением) (*рис. 2*). Абсолютное количество эозинофилов было статистически значимо выше в группе выживших по сравнению с группами с летальным исходом: 40 (10; 100) клеток/мкл против 14 (9; 30) клеток/мкл в группе умерших на госпитальном этапе (p = 0,001) и 17 (9; 27) клеток/мкл на постгоспитальном (p = 0,04), что свидетельствует о протективном влиянии более высокого уровня эозинофилов у пожилых пациентов с тяжелой формой COVID и БА. В частности, можно выделить уровень эозинофилов выше 100 клеток/мкл, который встречался в группе выживших в 24% случаев (n = 21) и совсем не встречался у пациентов с летальным исходом (p = 0,002 по Фишеру при сравнении выживших и умерших во время госпитализации, p = 0,04 по Фишеру при сравнении группы выживших и группы умерших после выписки из стационара). Также в группах выживших пациентов, по сравнению с пациентами с летальным исходом, был статистически значимо выше уровень сатурации крови кислородом (p = 0,02 для умерших на госпитальном этапе, p = 0,03 на постгоспитальном этапе).

Помимо показателей, ассоциированных с летальным исходом независимо от периода, были выявлены показатели, ассоциированные с повышенным риском летального исхода только на госпитальном периоде (*рис. 3*). К таким показателям относится более высокий, чем у выздоровевших пациентов, уровень С-реактивного белка на 5-е сутки госпитализации (p = 0,003) и лактатдегидрогеназы (p = 0,002), а также пониженный общий белок (p = 0,03) и более низкое соотношение SpO_2/FiO_2 (p < 0,001). Также в группе пациентов, умерших во время госпитализации, чаще встречалась IV степень тяжести БА (в 20% (n = 6) случаев против 5% (n = 6) в группе выживших, p = 0,03), прием стероидов в течение предыдущего года (в 33% (n = 10) случаев против 9% (n = 8) в группе выживших, p = 0,02) и был менее распространен атопический фенотип астмы (был зарегистрирован только 1 случай против 24 (28%) в группе выживших, p = 0,02).

Кроме того, в группе пациентов, умерших на госпитальном этапе, чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса по сравнению с выжившими пациентами и умершими после выписки из стационара: 14 (47%) [30–64] против 18 (21%) [14–31], p = 0,009 и 1 (7%) [1–30], p = 0,008 соответственно.

В свою очередь, пациенты, умершие в постгоспитальном периоде, характеризуются статистически значимо более частым применением неинвазивной вентиляции легких

● ***Таблица 2.*** Показатели, уровень которых статистически значимо различается в группах исследования
● ***Table 2.*** Parameters, the levels of which have statistically significant differences between the study groups

Показатель	Группы исследования[1]			Сравнение между группами[2], p			
	Выжившие (n = 86)	Умерли в стационаре (n = 30)	Умерли после выписки (n = 15)	Общий тест	1–2	1–3	2–3
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы	4 (3; 5)	7 (5; 8)	5 (4; 6)	< 0,001	< 0,001	0,05	0,26
Частота дыхательных движений, /мин	23 (22; 24)	24 (22; 26)	24 (24; 26)	0,006	0,04	0,04	1,00
Компьютерная томография легких, %	29 (25; 45)	35 (29; 75)	40 (30; 60)	0,003	0,02	0,05	1,00
SpO_2, %	92 (90; 94)	90 (85; 93)	89 (86; 93)	0,002	0,02	0,03	1,00
Индекс оксигенации SpO_2/FiO_2	233 (190; 258)	163 (136; 226)	206 (165; 230)	< 0,001	< 0,001	0,26	0,55
Лейкоциты, × 10^9/л	5,6 (4,3; 8,4)	8,7 (5,4; 10,8)	9,5 (7,5; 14,6)	0,001	0,02	0,001	0,26
Нейтрофилы, × 10^9/л	3,8 (2,7; 6,2)	7,1 (3,8; 8,6)	8,1 (6,2; 12,4)	0,001	0,01	0,001	0,20
Нейтрофилы/лимфоциты	3,9 (2,1; 6,1)	7,2 (3,2; 12,5)	9,3 (7,2; 17,5)	0,001	0,02	0,001	0,08
Эозинофилы, кл/мкл	40 (10; 100)	14 (9; 30)	17 (9; 27)	0,001	0,001	0,04	1,00
С-реактивный белок на 5-й день, мг/л	8,2 (2,8; 22,3)	20,2 (13,2; 62,5)	15,5 (7,0; 25,1)	0,003	0,003	0,58	0,85
Общий белок, г/л	66,2 (59,6; 71,7)	59,0 (49,6; 67,7)	62,8 (57,0; 69,4)	0,03	0,03	1,00	0,70
Лактатдегидрогеназа, Ед/л	454 (381; 618)	670,0 (500; 1157)	558,0 (465; 664)	0,001	0,002	0,34	1,00
Неатопическая астма	62 (72%) [62–80]	29 (97%) [83–99]	12 (80%) [55–93]	0,02	0,02	0,75	0,20
Атопическая астма	24 (28%) [20–38]	1 (3%) [1–17]	3 (20%) [7–45]	0,02	0,02	0,75	0,20
Стероиды/год	8 (9%) [5–17]	10 (33%) [19–51]	4 (27%) [11–52]	0,006	0,02	0,16	0,74
Астма IV–V ст.	10 (12%) [6–20]	16 (53%) [36–70]	0 (0%) [0–20]	0,001	0,001	0,35	0,001
Сахарный диабет	11 (13%) [7–21]	8 (27%) [14–44]	7 (47%) [25–70]	0,006	0,18	0,02	0,18
Хроническая сердечная недостаточность со снижением систолической функции левого желудочка	18 (21%) [14–31]	14 (47%) [30–64]	1 (7%)]1–30]	0,004	0,009	0,29	0,008

[1] Для количественных переменных представлена медиана и интерквартильный размах (Q_1; Q_3), для качественных признаков приведены абсолютные и относительные (в %) частоты и их 95%-й доверительный интервал.
[2] Применялся критерий Краскела – Уоллиса для количественных показателей (апостериорные тесты проводились критерием Данна) и критерий χ^2 – для качественных (апостериорные тесты проводились точным критерием Фишера с поправкой Холма – Бонферрони), где 1–2 – сравнение между выжившими и умершими на госпитальном этапе, 1–3 – между выжившими и умершими на постгоспитальном этапе, 2–3 – между умершими на госпитальном и постгоспитальном этапе.

во время госпитализации по сравнению с группой выживших: 60% [36–80] (n = 9) против 5% [2–11] (n = 4), p < 0,001. Также был проведен анализ распространенности сопутствующих заболеваний в группах исследования (*рис. 4*).

Было выявлено, что в группе пациентов, умерших после выписки из стационара, чаще встречался сахарный диабет по сравнению с группой выживших: 47% (n = 9) против 5% (n = 4), p < 0,001.

Срок госпитализации (количество дней до выписки) между выжившими пациентами и пациентами, умершими после выписки, статистически значимо не различается: 13 (10; 15) дней и 15 (10; 24) дней соответственно (p = 0,07). Также стоит отметить, что большинство показателей, ассоциированных с летальным исходом, взаимосвязаны.

При оценке предикторов летальности необходимо учитывать это и проводить многопараметрическую корректировку на взаимосвязи. Многофакторный анализ показал наиболее значимые предикторы летальности в исследуемых группах.

У умерших в стационаре основные предикторы представлены индексом коморбидности Чарлсона, соотношением нейтрофилов и лимфоцитов, содержанием эозинофилов и общего белка. С высоким риском летального исхода в этой группе ассоциированы более высокие значения баллов по шкале Чарлсона и соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (относительный риск > 1) и более низкое количество эозинофилов и уровень общего белка (относительный риск < 1) (*рис. 5*).

Наиболее значимыми предикторами 90-дневной постгоспитальной летальности пожилых пациентов с БА, перенесших тяжелую форму COVID-19, являются высокие значения индекса коморбидности Чарлсона, больший объем поражения легких по КТ, более низкое количество эозинофилов и наличие сахарного диабета (*рис. 6*).

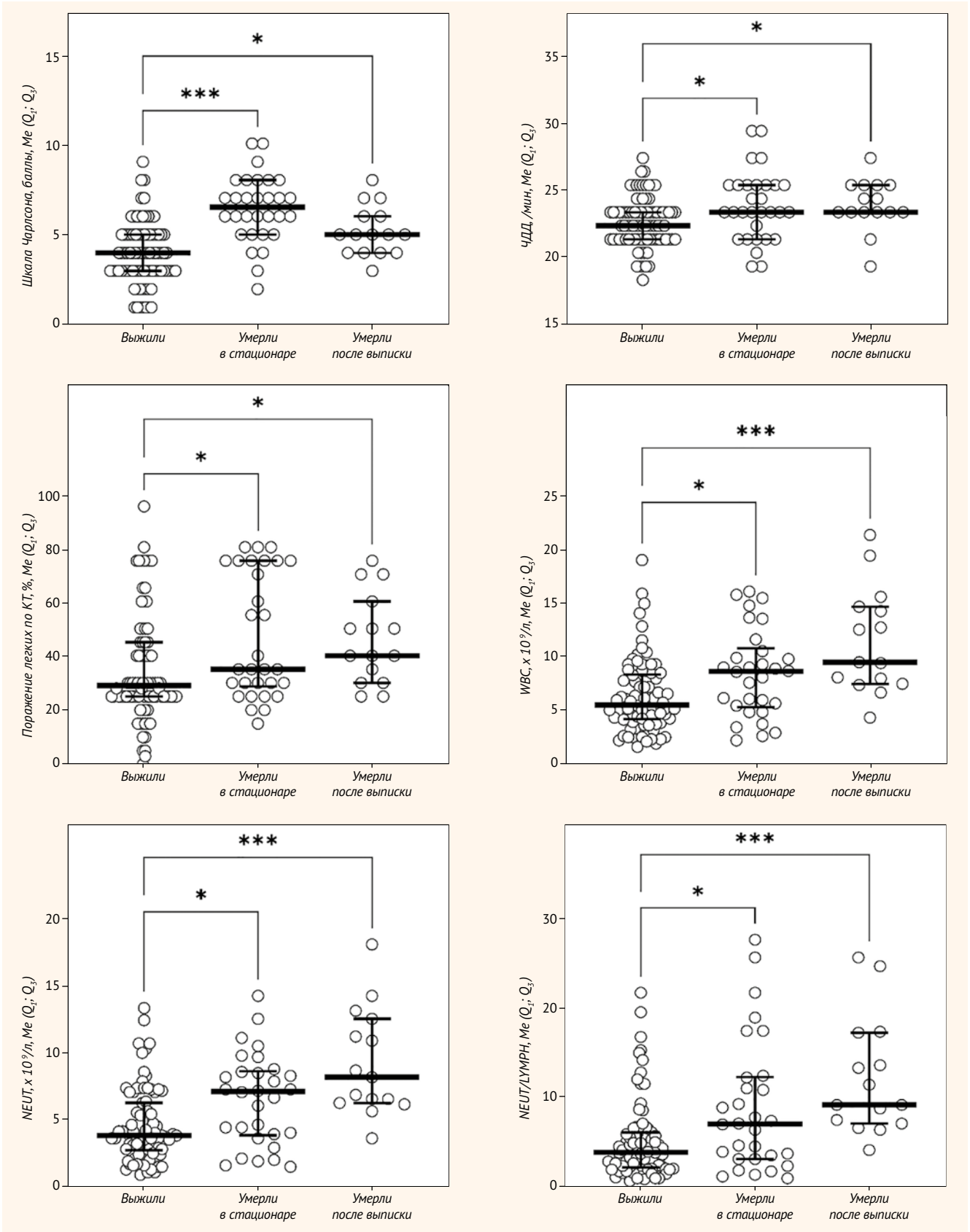
ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном нами исследовании 22,9% пациентов умерли в стационаре, 14,9% – после выписки из стационара (в 90-дневный постгоспитальный период).

У пациентов с летальным исходом на госпитальном и постгоспитальном этапе были выше индекс коморбидности Чарлсона, частота дыхания, уровни лейкоцитов,

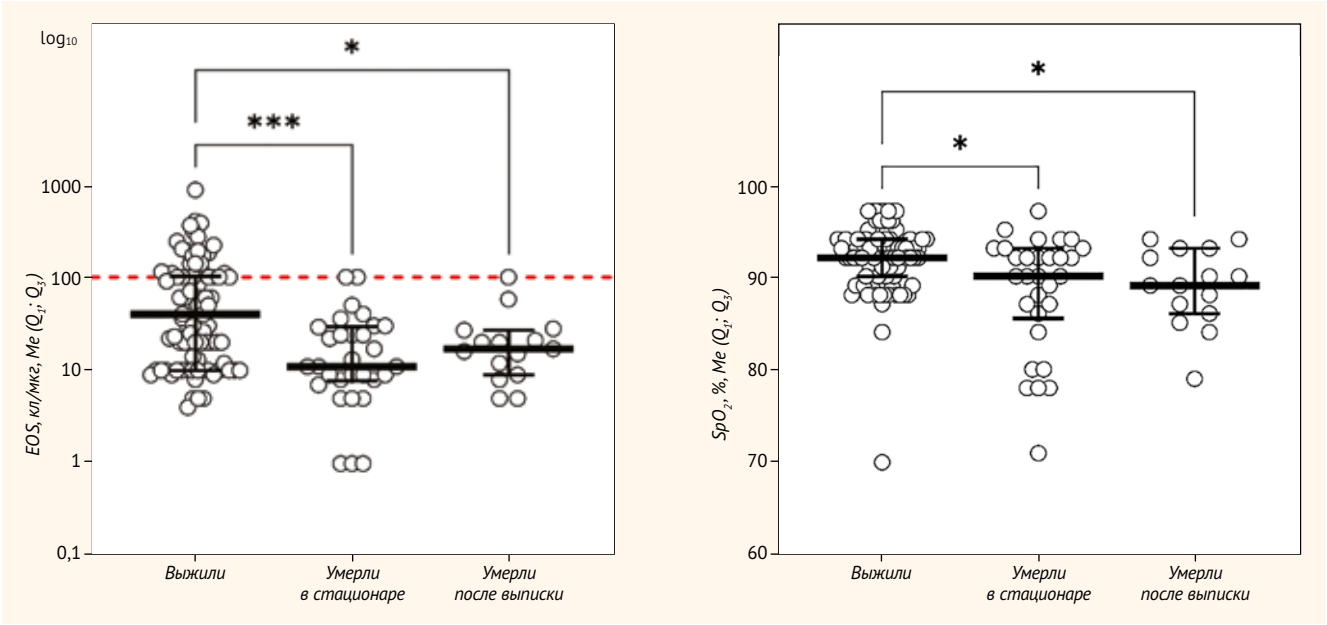
● ***Рисунок 1.*** Распределение показателей в группах исследования, более высокий уровень которых ассоциирован с летальным исходом на госпитальном и постгоспитальном этапах

● ***Figure 1.*** Distribution of parameters in the study groups, the higher levels of which are associated with a lethal outcome at the hospital and post-hospital stages



* p ≤ 0,05, применялся тест Данна (после теста Краскела – Уоллиса).
*** p < 0,001.

● ***Рисунок 2.*** Распределение показателей в группах исследования, более высокий уровень которых ассоциирован с благоприятным исходом (выздоровлением)
● ***Figure 2.*** Distribution of parameters in the study groups, the higher levels of which are associated with a favourable outcome (recovery)



* p ≤ 0,05, применялся тест Данна (после теста Краскела – Уоллиса).
*** p < 0,001.

нейтрофилов и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, в то время как более высокий уровень эозинофилов был ассоциирован с благоприятным исходом (выздоровлением).

Помимо показателей, ассоциированных с летальным исходом независимо от периода, были выявлены показатели, связанные с повышенным риском летального исхода только в госпитальном периоде. Это более высокий, чем у выздоровевших пациентов, уровень С-реактивного белка на 5-е сутки госпитализации и лактатдегидрогеназы, а также пониженный общий белок и более низкий индекс SpO_2/FiO_2. Также в группе пациентов, умерших во время госпитализации, чаще встречалась тяжелая (IV–V ст.) БА, прием стероидов в течение предыдущего года и был менее распространен аллергический фенотип астмы. Кроме того, в группе пациентов, умерших на госпитальном этапе, чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса по сравнению с выжившими пациентами и умершими после выписки из стационара. Большинство показателей, ассоциированных с летальным исходом, взаимосвязаны.

В свою очередь, у пациентов, умерших в течение 90 дней постгоспитального периода, был статистически значимо больший объем поражения легких по КТ в сравнении с группой выживших и сочетание БА с сахарным диабетом.

Многофакторный анализ показал наиболее значимые предикторы летальности в исследуемых группах. У умерших в стационаре основные предикторы представлены индексом коморбидности Чарлсона, соотношением нейтрофилов и лимфоцитов, содержанием эозинофилов и общего белка; у умерших в течение 90-дневного периода после выписки – также индексом коморбидности, объемом поражения легких по КТ, уровнем эозинофилов и наличием сахарного диабета.

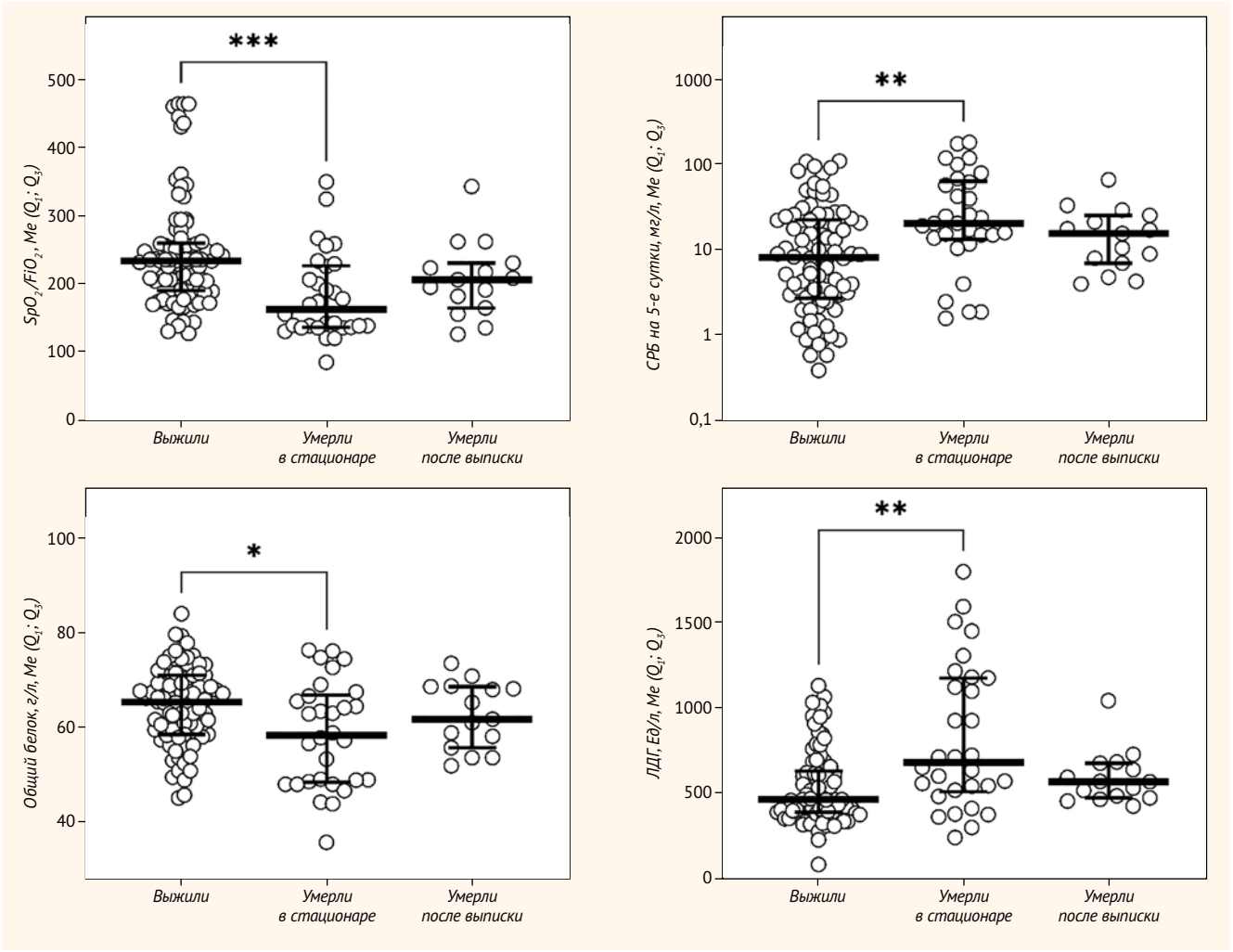
COVID-19 часто требует стационарного лечения, и стационарная смертность высока. Крупное популяционное исследование продемонстрировало, что взрослые, страдающие астмой, имеют более высокий риск тяжелой формы COVID-19, что обусловлено повышенным риском у пациентов с неаллергической астмой. И, напротив, риск тяжелой формы COVID-19 не был значительно повышен у пациентов с аллергической астмой [17]. Предшествующая астма может повлиять на клинические исходы инфекции COVID-19, поскольку респираторные вирусы в целом увеличивают риск обострения астмы и смерти [18].

Y.J. Choi et al. отметили, что показатели смертности были выше у пациентов с астмой. Но астма и ее тяжесть не оказались значимыми предикторами смертности, связанной с COVID-19, после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания [19].

Меньше известно о долгосрочных исходах в плане смертности и повторной госпитализации после стационарного лечения, хотя в целом появляется все больше данных о развитии длительного постковидного синдрома, затрагивающего различные органы и системы. Результаты нескольких исследований показали, что основным социально-демографическим или клиническим фактором, связанным со смертностью после выписки, был пожилой возраст [20]. Существует мнение, что диабет, как правило, ухудшает исход, но это не относится к пациентам, находившимся на искусственной вентиляции легких, тогда как острая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность и возраст являются причиной худшего исхода независимо от вентиляции [21].

● ***Рисунок 3.*** Распределение показателей в группах исследования, изменение которых ассоциировано с неблагоприятным исходом только на госпитальном этапе

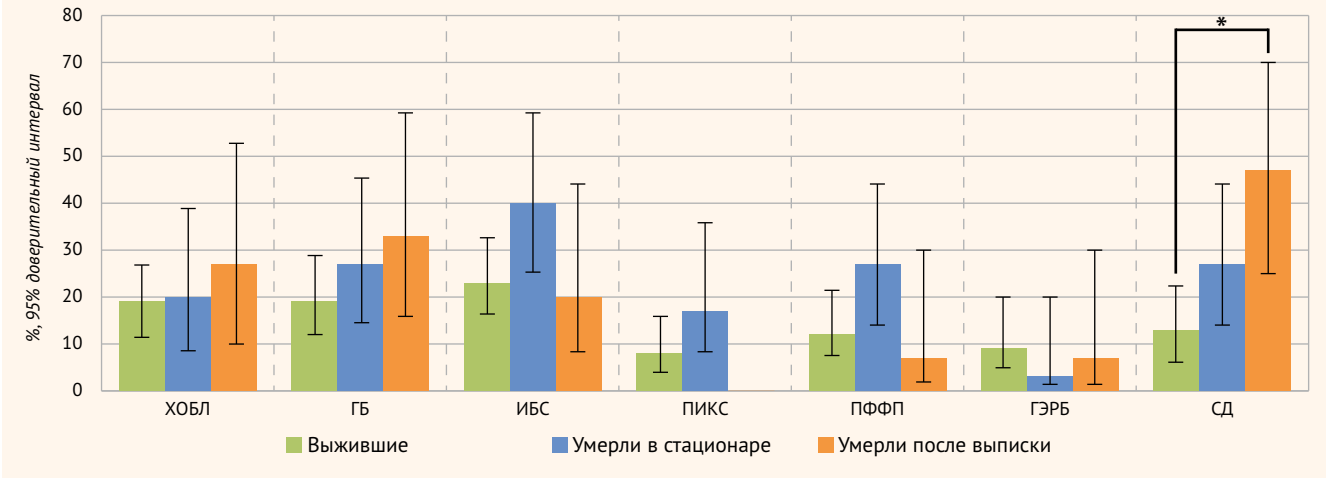
● ***Figure 3.*** Distribution of parameters in the study groups, the changes of which are associated with an unfavourable outcome only at the hospital stage



* p ⩽ 0,05, применялся тест Данна (после теста Краскела – Уоллиса).
*** p < 0,001.

● ***Рисунок 4.*** Доля пациентов с указанным сопутствующим заболеванием от всех пациентов в группе исследования

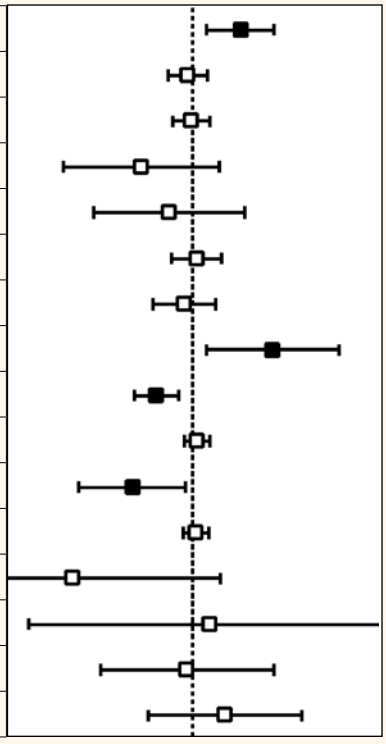
● ***Figure 4.*** The share of patients with the concomitant disease of all patients in the study group



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ПФФП – пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; СД – сахарный диабет.
* p ⩽ 0,05, применялся точный критерий Фишера.

● ***Рисунок 5.*** Факторы, ассоциированные с высоким риском летального исхода на госпитальном этапе
● ***Figure 5.*** Factors associated with a high risk of lethal outcome at the hospital stage

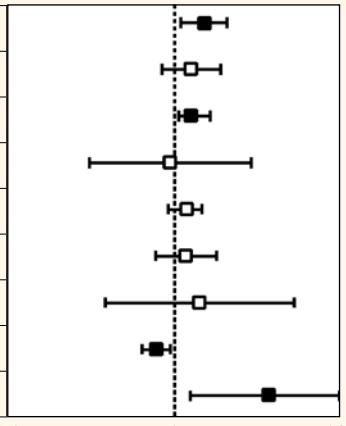
	OR	min	max
Шкала Чарлсона (p = 0,005)	1,819	1,203	2,749
ЧДД (p = 0,69)	0,952	0,748	1,211
КТ[1] (p = 0,94)	0,991	0,788	1,247
SpO_2[1] (p = 0,21)	0,537	0,205	1,406
SpO_2 /FiO2[2] (p = 0,56)	0,757	0,298	1,920
WBC (p = 0,72)	1,060	0,775	1,450
NEUT (p = 0,64)	0,912	0,620	1,343
NEUT/LYMPH[1] (p = 0,02)	2,711	1,200	6,124
EOS[1] (p = 0,002)	0,643	0,489	0,844
СРБ[1] (p = 0,45)	1,063	0,907	1,247
Общий белок[1] (p = 0,03)	0,478	0,247	0,926
ЛДГ[2] (p = 0,51)	1,053	0,904	1,227
Астма IV–V ст. (p = 0,11)	0,230	0,037	1,419
Атопическая астма (p = 0,84)	1,255	0,133	11,873
Стероиды (p = 0,91)	0,943	0,324	2,743
ХСН (с) (p = 0,39)	1,515	0,587	3,911



Многофакторная модель включает в себя все показатели, выявленные как предикторы летального исхода в результате однофакторного анализа. Относительный риск рассчитан на 1 единицу измерения, если не указано другое.
[1] Относительный риск рассчитан на 10 единиц измерения.
[2] Относительный риск рассчитан на 100 единиц измерения.
ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; SpO_2 – сатурация крови кислородом; SpO_2/FiO_2 – индекс оксигенации; WBC – лейкоциты; NEUT – нейтрофилы; NEUT/LYMPH – соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; EOS – эозинофилы; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ХСН (с) – хроническая сердечная недостаточность со снижением систолической функции левого желудочка; OR – отношение шансов.

● ***Рисунок 6.*** Факторы, ассоциированные с высоким риском летального исхода на постгоспитальном этапе
● ***Figure 6.*** Factors associated with a high lethal outcome risk at the post-hospital stage

	OR	min	max
Шкала Чарлсона (p = 0,01)	1,508	1,105	2,058
ЧДД (p = 0,24)	1,268	0,853	1,884
КТ[1] (p = 0,05)	1,275	1,065	1,632
SpO_2[1] (p = 0,93)	0,949	0,314	2,866
WBC (p = 0,10)	1,192	0,928	1,469
NEUT (p = 0,42)	1,186	0,782	1,800
NEUT/LYMPH[1] (p = 0,60)	1,415	0,389	5,145
EOS[1] (p = 0,01)	0,784	0,645	0,954
СД (p = 0,02)	3,661	1,257	9,666



Многофакторная модель включает в себя все показатели, выявленные как предикторы летального исхода в результате однофакторного анализа. Относительный риск рассчитан на 1 единицу измерения, если не указано другое.
[1] Относительный риск рассчитан на 10 единиц измерения.
ЧДД – частота дыхательных движений; КТ – компьютерная томография; SpO_2 – сатурация крови кислородом; WBC – лейкоциты; NEUT – нейтрофилы; NEUT/LYMPH – соотношение нейтрофилов и лимфоцитов; EOS – эозинофилы; СД – сахарный диабет; OR – отношение шансов.

Также описано сохранение стойких симптомов через 3–3,5 мес. в 55% случаев [22], через 50 дней после выписки – в 62,5% случаев [23]. Однако в других исследованиях сообщалось о 68% случаев сохранения симптомов постковидного синдрома через 2 мес. [24] и о 87% – через 3 мес. [25]. По данным в основном одноцентровых исследований уровень 90-дневной постгоспитальной смертности колебался от 11% в Испании до 29% в Дании для всех

госпитализированных пациентов, 27% – в Швеции, 31% – в Бельгии, Франции, Швейцарии и 35% – в датском исследовании пациентов, получивших лечение в отделениях интенсивной терапии. Анализ более 100 тыс. госпитализированных пациентов с COVID-19 в США показал, что через 6 мес. после выписки частота повторной госпитализации в ту же больницу составляет 9% [25].

Y. Zhu et al. в своем исследовании показали, что в случае 167 тяжелобольных пациентов с COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, было обнаружено, что пожилой возраст и тромбоцитопения среди прочего были значительными факторами риска 28-, 90- и 180-дневной летальности [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неблагоприятные исходы тяжелой формы COVID-19 у пожилых пациентов с БА включают в себя госпитальную и 90-дневную постгоспитальную летальность. Общими наиболее значимыми предикторами летальности являются индекс коморбидности и более низкий уровень эозинофилов. Госпитальная летальность дополнительно характеризуется более высоким соотношением нейтрофилов и лимфоцитов и пониженным содержанием общего белка; 90-дневная постгоспитальная летальность – объемом поражения легких по КТ и наличием сахарного диабета.

В нашем исследовании на госпитальном этапе тяжесть БА у пожилых пациентов ассоциируется с летальным исходом, в то время как статистически значимого влияния степени тяжести БА на 90-дневную постгоспитальную летальность не выявлено.

Значимую роль играют сопутствующие заболевания (их сочетание и количество) и особенности индивидуального ответа на воспаление (выраженность нейтрофильного лейкоцитоза, лимфопении, эозинопении и объем поражения легких). Однако взаимосвязь риска летального исхода у пожилых пациентов с БА и конкретными сопутствующими заболеваниями удалось выявить только в случае сочетания астмы с хронической сердечной недостаточностью на госпитальном этапе, с сахарным диабетом – после выписки из стационара.

Для более точной верификации факторов риска неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов на госпитальном этапе и после выписки из стационара нужны дальнейшие исследования на больших когортах пациентов.

Поступила / Received 05.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 21.11.2022
Принята в печать / Accepted 25.11.2022

Список литературы / References

1. Ejaz H., Alsrhani A., Zafar A., Javed H., Junaid K., Abdalla A.E. et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833–1839. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014.
2. 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 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648.
3. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020.
4. Eger K., Bel E.H. Asthma and COVID-19: do we finally have answers? *Eur Respir J.* 2021;57(3):2004451. https://doi.org/10.1183/13993003.04451-2020.
5. Eggert L.E., He Z., Collins W., Lee A.S., Dhondalay G., Jiang S.Y. et al. Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long-term symptoms in COVID-19. *Allergy.* 2022;77(1):173–185. https://doi.org/10.1111/all.14972.
6. Skevaki C., Karsonova A., Karaulov A., Xie M., Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1295–1301. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.09.017.
7. Butler M.W., O'Reilly A., Dunican E.M., Mallon P., Feeney E.R., Keane M.P., McCarthy C. Prevalence of comorbid asthma in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):334–335. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.061.
8. Choi H.G., Wee J.H., Kim S.Y., Kim J.H., Il Kim H., Park J.Y. et al. Association between asthma and clinical mortality/morbidity in COVID-19 patients using clinical epidemiologic data from Korean Disease Control and Prevention. *Allergy.* 2021;76(3):921–924. https://doi.org/10.1111/all.14675.
9. Avdeev S.N., Pozdnakova A.A., Gaynitdinova V.V., Chikina S.Y., Vlasenko A.E. Asthma in older adults with severe coronavirus disease 2019: Clinical outcomes and predictors of mortality. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(2):213–215. https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.10.016.
10. Гайнитдинова В.В., Авдеев С.Н., Позднякова А.А., Власенко А.Е., Байтимерова И.В., Гнеушева Т.Ю. Бронхиальная астма и COVID-19 у пожилых пациентов: особенности течения, выживаемость, предикторы летальности. *Пульмонология.* 2022;32(2):151–161. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-151-161.
Gaynitdinova V.V., Avdeev N.N., Pozdniakova A.A., Vlasenko A.Y., Baytimerova I.V., Gneusheva T.V. Asthma and COVID-19 in the elderly: course, survival, predictors of mortality. *Pulmonologiya.* 2022;32(2):151–161. (In Russ.) https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2-151-161.
11. Yang J.M., Koh H.Y., Moon S.Y., Yoo I.K., Ha E.K., You S. et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):790–798. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.08.008.
12. Chhiba K.D., Patel G.B., Vu T.H.T., Chen M.M., Guo A., Kudlaty E. et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):307–314.e4. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.010.
13. Lieberman-Cribbin W., Rapp J., Alpert N., Tuminello S., Taioli E. The Impact of Asthma on Mortality in Patients With COVID-19. *Chest.* 2020;158(6):2290–2291. https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.575.
14. Milanese M., Di Marco F., Corsico A.G., Rolla G., Sposato B., Chieco-Bianchi F. et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study. *Respir Med.* 2014;108(8):1091–1099. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.05.016.
15. Romero-Duarte Á., Rivera-Izquierdo M., Guerrero-Fernández de Alba I., Pérez-Contreras M., Fernández-Martínez N.F., Ruiz-Montero R. et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 2021;19(1):129. https://doi.org/10.1186/s12916-021-02003-7.
16. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные клинические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020).* М.; 2020. 236 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N. *Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Interim Clinical Guidelines. Version 9 (10/26/2020).* Moscow; 2020. 236 p. (In Russ.) Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/548/original/MP_COVID-19_%28v.9%29.pdf.
17. Coudroy R., Frat J.P., Girault C., Thille A.W. Reliability of methods to estimate the fraction of inspired oxygen in patients with acute respiratory failure breathing through non-rebreather reservoir bag oxygen mask. *Thorax.* 2020;75(9):805–807. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214863.
18. James K.M., Peebles R.S. Jr, Hartert T.V. Response to infections in patients with asthma and atopic disease: an epiphenomenon or reflection of host susceptibility? *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(2):343–351. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.056.
19. Choi Y.J., Park J.Y., Lee H.S., Suh J., Song J.Y., Byun M.K. et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur Respir J.* 2021;57(3):2002226. https://doi.org/10.1183/13993003.02226-2020.

20. Romero-Duarte Á., Rivera-Izquierdo M., Guerrero-Fernández de Alba I., Pérez-Contreras M., Fernández-Martínez N.F., Ruiz-Montero R. et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 2021;19(1):129. https://doi.org/10.1186/s12916-021-02003-7.
21. Fernando S.M., McIsaac D.I., Rochwerg B., Bagshaw S.M., Muscedere J., Munshi L. et al. Frailty and invasive mechanical ventilation: association with outcomes, extubation failure, and tracheostomy. *Intensive Care Med.* 2019;45(12):1742–1752. https://doi.org/10.1007/s00134-019-05795-8.
22. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–e6. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029.
23. Rosales-Castillo A., García de Los Ríos C., Mediavilla García J.D. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection: importance of follow-up. *Med Clin (Barc).* 2021;156(1):35–36. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.001.
24. Carfì A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–605. https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603.
25. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., Vaes A.W., Meys R., Machado F.V.C. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6(4):00542-2020. https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020.
26. Zhu Y., Zhang J., Li Y., Liu F., Zhou Q., Peng Z. Association between thrombocytopenia and 180-day prognosis of COVID-19 patients in intensive care units: A two-center observational study. *PLoS ONE.* 2021;16(3):e0248671. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248671.

Информация об авторах:

Гайнитдинова Вилия Вилевна, д.м.н., профессор кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-9928-926X; ivv_08@mail.ru

Авдеев Сергей Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель клинического отдела, Научно-исследовательский институт пульмонологии; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; https://orcid.org/0000-0002-5999-2150; serg_avdeev@list.ru

Позднякова Анна Алексеевна, врач-терапевт приемного отделения, Университетская клиническая больница № 4 Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова (Сеченовского Университета); 119991, Россия, Москва, ул. Доватора, д. 15, стр. 2; https://orcid.org/0000-0001-9125-1873; pozdniakovaaa@gmail.com

Власенко Анна Егоровна, к.т.н., преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; https://orcid.org/0000-0001-6454-4216; vlasenkoanna@inbox.ru

Гнеушева Татьяна Юрьевна, ассистент кафедры пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-6757-8961; dr_tatjana@list.ru

Тер-Акопян Карен Арменович, студент 5-го курса Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; https://orcid.org/0000-0002-4621-6689; terkaren@mail.ru

Аллабердина Диана Ураловна, к.м.н., доцент кафедры терапии и профессиональных болезней с курсом Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; https://orcid.org/0000-0001-7158-6676; dallaberdina@mail.ru

Information about the authors:

Viliya V. Gaynitdinova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9928-926X; ivv_08@mail.ru

Sergey N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of Clinical Department, Research Institute for Pulmonology; 8, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; https://orcid.org/0000-0002-5999-2150; serg_avdeev@list.ru

Anna A. Pozdniakova, General Practitioner of the Admissions Department, University Clinical Hospital No. 4 of Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 15, Bldg. 2, Dovator St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9125-1873; pozdniakovaaa@gmail.com

Anna E. Vlasenko, Cand. Sci. (Tech.), Lecturer of the Department of Medical Cybernetics and Informatics, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Avenue, Novokuznetsk, 654005, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6454-4216; vlasenkoanna@inbox.ru

Tatiana Yu. Gneusheva, Assistant of the Department of Pulmonology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6757-8961; dr_tatjana@list.ru

Karen A. Ter-Akopian, 5th Year Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4621-6689; terkaren@mail.ru

Diana U. Allaberdina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Occupational Diseases with the course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; https://orcid.org/0000-0001-7158-6676; dallaberdina@mail.ru