

Астма пожилых и COVID-19: результаты 90-дневного наблюдения на постгоспитальном этапе

© С.Н. АВДЕЕВ^{1,2}, В.В. ГАЙНИТДИНОВА¹, А.А. ПОЗДНЯКОВА³, Т.Ю. ГНЕУШЕВА¹, А.Е. ВЛАСЕНКО⁴, И.В. БАЙТИМЕРОВА⁵, М.Д. САМСОНОВА¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия;

³Университетская клиническая больница №4 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Новокузнецк, Россия;

⁵ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница №5», Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

После первой волны новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, усилия специалистов в области медицины были сосредоточены на выявлении потенциальных краткосрочных и долгосрочных осложнений после COVID-19, особенно у пациентов с высоким риском, после длительной госпитализации и интенсивной терапии.

Цель исследования. Изучить возможные исходы, неблагоприятные последствия после перенесенного тяжелого COVID-19 и их предикторы на 90-дневном постгоспитальном этапе у пожилых пациентов с бронхиальной астмой.

Материал и методы. В исследование включен 101 пожилой пациент (42 мужчины и 59 женщин; медиана возраста 74 [67; 79] года) с бронхиальной астмой, выписанный из стационара после тяжелой формы COVID-19. Наблюдение проводили в течение 90 сут после выписки из стационара. На госпитальном этапе наличие COVID-19 было подтверждено лабораторными исследованиями (мазок ПЦР) и/или клиничко-рентгенологически. Все пациенты имели в анамнезе документально подтвержденный диагноз «бронхиальная астма» (GINA, 2020).

Результаты и обсуждение. В течение 90-дневного постгоспитального наблюдения 86 (85%) пациентов выжили, 15 (15%) больных после выписки из стационара скончались. Летальные исходы зафиксированы в течение первых 1—4 нед после выписки: у 6 пациентов смерть наступила во время повторной госпитализации, у 6 — дома, у 3 — в реабилитационном центре. Многофакторная модель регрессионного анализа, скорректированная на все показатели, выявленные как статистически значимые, и ROC-анализ выявили наиболее значимые предикторы 90-дневной постгоспитальной летальности и их пороговые значения: индекс коморбидности Чарлсон 4 балла и более; процент поражения легких по КТ 30% и более; абсолютное количество эозинофилов менее 100 кл/мк; наличие сахарного диабета. Проведенный анализ показал, что 90-дневная постгоспитальная летальность зависит от комбинаций выявленных факторов риска: сочетание 2—3 и особенно всех 4 факторов риска значительно снижает среднее время дожития пациентов.

Заключение. К ключевым факторам риска 90-дневной постгоспитальной летальности у пожилых пациентов с бронхиальной астмой после перенесенного тяжелого COVID-19 относятся индекс коморбидности Чарлсон, процент поражения легких по КТ, абсолютное количество эозинофилов и наличие сахарного диабета. Постгоспитальная выживаемость напрямую зависит от числа выявленных факторов риска. Влияния тяжести бронхиальной астмы на 90-дневную постгоспитальную летальность у пожилых пациентов не выявлено.

Ключевые слова: бронхиальная астма пожилых, COVID-19, 90-дневный постгоспитальный период, предикторы летальности, время дожития.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Авдеев С.Н. — e-mail: serg_avdeev@list.ru

Гайнитдинова В.В. — e-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru

Позднякова А.А. — e-mail: pozdnikovaaaa@gmail.com

Гнеушева Т.Ю. — e-mail: dr_tatjana@list.ru

Власенко А.Е. — e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Байтимерова И.В. — e-mail: irinapulmo@gmail.com

Самсонова М.Д. — e-mail: samsonovamd99@gmail.com

Автор, ответственный за переписку: Гайнитдинова В.В. — e-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Авдеев С.Н., Гайнитдинова В.В., Позднякова А.А., Гнеушева Т.Ю., Власенко А.Е., Байтимерова И.В., Самсонова М.Д. Астма пожилых и COVID-19: результаты 90-дневного наблюдения на постгоспитальном этапе. *Профилактическая медицина*. 2023;26(3):91–100. <https://doi.org/10.17116/profmed20232603191>

Asthma in the elderly and COVID-19: results of the 90-day post-hospital follow-up

© S.N. AVDEEV^{1,2}, V.V. GAINITDINOVA¹, A.A. POZDNYAKOVA¹, T.YU. GNEUSHEVA¹, A.E. VLASENKO⁴, I.V. BAITIMEROVA⁴, M.D. SAMSONOVA¹

¹Sechenov University, Moscow, Russia;

²The Research Institute of Pulmonology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

³Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Doctors — a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Novokuznetsk, Russia;

⁵Ufa City Clinical Hospital No. 5, Ufa, Russia

ABSTRACT

Background. After the first wave of the new SARS-CoV-2 coronavirus infection, the researchers focused on identifying potential short- and long-term complications of COVID-19, especially in high-risk patients, after prolonged hospitalization and intensive care.

Objective. To study the outcomes, adverse effects of severe COVID-19 and their predictors 90 days after hospital discharge in elderly patients with asthma.

Material and methods. The study included elderly patients (101 subjects, 42 males and 59 females; median age 74 (67; 79) years) with asthma, discharged from the hospital after treatment of severe COVID-19. They were followed up for 90 days after discharge. In the hospital, COVID-19 was confirmed by laboratory tests (polymerase chain reaction method) and/or clinically and radiologically. All patients had a documented history of asthma according to GINA 2020 criteria.

Results and discussion. During the 90-day post-hospital follow-up, 86 (85%) patients survived, and 15 (15%) died after discharge. Deaths were reported within 1 to 4 weeks after discharge: 6 subjects died during re-hospitalization, 6 at home, and 3 in a rehabilitation center. The multivariate regression analysis model, adjusted for all statistically significant indicators, and the ROC analysis showed the most significant predictors of 90-day post-hospital mortality and their threshold values. They include the Charlson comorbidity index ≥ 4 points, lung damage according to computed tomography $\geq 30\%$, the absolute number of eosinophils ≤ 100 cells/ μL , and concomitant diabetes mellitus. The analysis showed that 90-day post-hospital mortality depends on combinations of identified risk factors; a combination of two, three, and especially four risk factors statistically significantly is associated with patients' lower average survival time.

Conclusion. The key risk factors for 90-day post-hospital mortality in elderly patients with asthma after severe COVID-19 include the Charlson comorbidity index, lung damage $\geq 30\%$ according to computed tomography, the absolute number of eosinophils ≤ 100 cells/ μL , and concomitant diabetes mellitus. The 90-day post-hospital survival rate is correlated with the number of risk factors identified in patients. The effect of asthma severity on 90-day post-hospital mortality in elderly patients was not observed.

Keywords: asthma of the elderly, COVID-19, 90-day post-hospital period, mortality predictors, survival time.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Avdeev S.N. — e-mail: serg_avdeev@list.ru

Gajnitdinova V.V. — e-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru

Pozdnyakova A.A. — e-mail: pozdniakovaaa@gmail.com

Gneusheva T.Yu. — e-mail: dr_tatjana@list.ru

Vlasenko A.E. — e-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Bajtimerova I.V. — e-mail: irinapulmo@gmail.com

Samsonova M.D. — e-mail: samsonovamd99@gmail.com

Corresponding author: Gajnitdinova V.V. — e-mail: gaynitdinova_v_v@staff.sechenov.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Avdeev SN, Gainitdinova VV, Pozdnyakova AA, Gneusheva TYu, Vlasenko AE, Baitimerova IV, Samsonova MD. Asthma in the elderly and COVID-19: results of the 90-day post-hospital follow-up. *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2023;26(3):91–100. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20232603191>

Введение

После первой волны новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, усилия ученых сосредоточились на выявлении потенциальных краткосрочных и долгосрочных осложнений после COVID-19 — так называемого «синдрома после выписки», особенно у пациентов с более высоким риском, после длительной госпитализации и интенсивной терапии [1].

В настоящее время имеется достаточно много исследований, которые предоставляют подробную информацию о спектре последствий и стойких симптомов после перенесенного тяжелого COVID-19 [2]. В ряде работ описано наличие стойких симптомов, сохраняющихся через 3, 6 мес после перенесенного COVID-19 [2–7]. Так, в ретроспективном обсервационном исследовании A. Romero-Duarte и соавт. [8] были идентифицированы, количествен-

но оценены персистирующие симптомы, сохраняющиеся в течение 6 мес после COVID-19, и проанализирована их связь с неблагоприятными исходами (обращение за неотложной медицинской помощью, повторная госпитализация и смерть) на протяжении этого периода. Авторы сообщили о том, что у пациентов, которым потребовалась госпитализация по поводу COVID-19 во время первой волны в Испании, наблюдалась высокая частота симптомов постковидного синдрома (63,9%) в течение первых 6 мес после выписки. При этом наиболее частыми симптомами постковидного синдрома были респираторные (42,0%), системные (36,1%), неврологические (20,8%), психические (12,2%), инфекционные (7,9%), сердечно-сосудистые (5,8%), офтальмологические (4,6%), нефрологические (4,5%), гематологические (4,4%) и урологические (4,3%) проявления. В исследовании F. Biancari и соавт. [9] у 167 тяжелобольных пациентов с COVID-19,

поступивших в отделение интенсивной терапии, пожилой возраст и тромбоцитопения были отмечены в числе значительных факторов риска 28-, 90- и 180-дневной постгоспитальной летальности.

В связи с этим важным являются выделение профилей пациентов и индивидуализация последующего клинического наблюдения в соответствии с риском и симптомами постковидного синдрома для правильного ведения пациентов, первичной медико-санитарной помощи и критериев выписки [8].

Основываясь на обзоре доступной литературы, посвященной бронхиальной астме (БА) и COVID-19, можно сказать, что БА сама по себе не является фактором риска COVID-19 в целом. Однако риск развития и тяжести COVID-19 при БА может зависеть от наличия других факторов окружающей среды и поведения (например, курение, сопутствующие заболевания), типа и тяжести астмы (например, фенотип астмы, не относящийся к типу 2, неконтролируемая астма), лечения этой патологии и приверженности терапии (недостаточная приверженность), возраста, сопутствующих заболеваний [10, 11].

В текущей литературе не найдено данных о возможных отрицательных исходах, связанных с постковидным синдромом (смерть после выписки, повторная госпитализация или неотложная помощь) у пожилых пациентов с БА. При этом известно, что БА у пожилых исходно имеет свои особенности: высокую коморбидность, применение большого числа лекарственных средств, индивидуальную реакцию на лечение, разное восприятие симптомов и самый высокий уровень смертности (51,3 на 1 млн населения), чем в любой другой возрастной группе [12, 13].

Цель исследования — изучение исходов, возможных неблагоприятных последствий после перенесенного тяжело COVID-19 и их предикторов на 90-дневном постгоспитальном этапе у пожилых пациентов с БА.

Материал и методы

Проведено одноцентровое неинтервенционное продольное наблюдательное исследование, одобренное Локальным этическим комитетом Сеченовского университета.

Всего в исследование был включен 131 пожилой (старше 60 лет согласно возрастной классификации Всемирной организации здравоохранения, 2020) пациент с БА, госпитализированный по поводу COVID-19. Наблюдение за пациентами осуществляли на госпитальном (131 больной) [14, 15] и постгоспитальном (101 больной) этапах (90 сут после выписки из стационара).

На госпитальном этапе наличие COVID-19 было подтверждено лабораторными исследованиями (мазок на РНК вируса SARS-CoV-2 из верхних дыхательных путей методом ПЦР) и/или клиничко-рентгенологически (наличие характерных для COVID-19 клинических признаков и КТ-картины вирусного поражения легких). При постановке диагноза и назначении лечения руководствовались Временными рекомендациями профилактики, диагностики и лечения COVID-19 Минздрава России (версия 9, 26.10.20).

Все пациенты имели в анамнезе документально подтвержденный диагноз «бронхиальная астма», соответствующий критериям GINA 2020 [16].

Критериями включения в исследование являлись: возраст 60 лет и старше; выписка из стационара после лечения по поводу COVID-19; подтвержденный диагноз «бронхи-

альная астма»; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения служили: несоответствие критериям включения в исследование; отказ от участия в исследовании.

На госпитальном этапе у всех больных оценивали демографические показатели, индекс массы тела (ИМТ), индекс оксигенации (SpO_2/FiO_2), симптомы заболевания, данные объективного, лабораторного (общий анализ крови, биохимический анализ крови, С-реактивный белок, коагулограмма, D-димер) и инструментального (компьютерная томография органов грудной клетки, КТ ОГК) исследований, определяли индекс коморбидности Чарлсон.

Дыхательную недостаточность определяли в соответствии с классификацией по степени тяжести, основанной на показателях пульсоксиметрии (SpO_2). Индекс курения (ИК) рассчитывали по формуле:

$$ИК = (\text{количество сигарет в день} \times \text{на количество лет курения}) / 20 \text{ (пачка/лет)}.$$

Для оценки питательного статуса пациентов использовали ИМТ, который рассчитывали по общепринятой формуле:

$$ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2.$$

При расчете индекса коморбидности Чарлсон суммировали баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляли 1 балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (т.е. 50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла и т.д.). Индекс SpO_2/FiO_2 (отношение насыщения крови кислородом к фракции вдыхаемого кислорода) рассчитывали по формуле:

$$SpO_2 / 21 + 3 \times \text{скорость потока кислорода} [17].$$

Пульсоксиметрию выполняли с помощью пульсоксиметра серии MD300C.

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

Статистическую обработку данных осуществляли с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 22 (лицензия 20160413-1). Проверка данных на соответствие нормальному закону распределения (критерий Шапиро—Уилка) показала, что распределение большинства рассматриваемых показателей было отлично от нормального. Описательная статистика исходных количественных признаков представлена медианой (Me) и интерквартильным размахом ($[Q_1; Q_3]$). Сравнение выживших и умерших по количественному признаку проводили при помощи критерия Манна—Уитни, для анализа качественных номинальных признаков применяли точный критерий Фишера. Для определения предикторов госпитальной летальности рассчитывали однофакторную и многофакторную модель пропорциональных рисков Кокса, допущение о пропорциональности рисков проверяли с помощью теста Грамбша—Терно. Для определения диагностической ценности маркеров использовали ROC-анализ с последующим определением точки отсечения с помощью индекса Юдена (J). Для оценки выживаемости пациентов в зависимости от признака использовали анализ Каплана—Майера, сравнение кривых выживаемости проводили с помощью лог-рангового теста (log-rank). Для поиска связей между количественными показателями применяли ранговый корреляционный анализ по Спирмену (r). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование был включен 101 пожилой пациент с БА, выписанный из стационара после тяжелой формы COVID-19 (Ме возраста 74 [67; 79] лет; мужчин 42, женщин 59; ИМТ 27,1 [24,9; 29,9] кг/м²). По шкале Чарлсон коморбидность у исследуемых пациентов составила 4 [3; 5] балла. У большинства (79%) пациентов БА была представлена неатопическим фенотипом, atopический фенотип был зарегистрирован в 27% случаев, фенотип БА с ожирением — в 22% случаев, фенотип БА с поздним дебютом — в 40,4% случаев. Частые обострения отмечали 22 (17%) пациента. Сопутствующие atopические заболевания (хронический риносинусит, сезонный поллиноз, крапивница) имелись у 27% пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний превалировала (23% случаев), ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь встречалась у 21% пациентов, хроническая сердечная недостаточность (систолическая) — у 19%, сахарный диабет 2-го типа — у 18%.

В течение 90-дневного постгоспитального наблюдения из 101 пациента выжили 86 (85%), умерли после выписки из стационара 15 (15%) пациентов. Таким образом, постгоспитальная летальность в исследуемой группе составила 15%. Летальные исходы были зафиксированы в течение первых 1—4 нед после выписки: у 6 пациентов смерть наступила во время повторной госпитализации, у 6 пациентов — дома, у 3 — в реабилитационном центре. Базисную терапию получали все умершие пациенты: 4 (27%) пациента с легкой степенью тяжести БА получали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и короткодействующие бронхолитики (сальбутамол, беродуал), 9 (60%) имели среднетяжелую БА и принимали

комбинацию ИГКС/ДДБА (длительнодействующие β_2 -агонисты) и 2 (13%) с тяжелой БА получали тройную терапию (ИГКС/ДДБА и тиопропия бромид респимат). Из них почти у 1/2 (48%) пациентов не было полного контроля симптомов БА [16].

При этом COVID-ассоциированное поражение легких средней степени тяжести (КТ 2-й степени с объемом поражения 25—49%) было диагностировано у 8 (53%) больных, тяжелой степени (КТ 3-й степени с объемом поражения на КТ 50—74%) — у 7 (47%). Во время госпитализации по поводу COVID-19 неинвазивную вентиляцию легких проводили у 60% (9 случаев) впоследствии умерших больных. Из них 7 пациентов имели тяжелое поражение легких, 2 пациента — среднетяжелое поражение с сопутствующими саркоидозом легких в анамнезе и хроническую obstructивную болезнь легких.

Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика групп исследования представлена в **таблице**.

Рассматривали как однофакторную модель для каждого отдельного показателя, так и полную, многофакторную, модель, скорректированную на все показатели, выявленные как статистически значимые в результате однофакторного анализа, а именно: индекс коморбидности Чарлсон, частоту дыхательных движений, процент поражения легких по КТ, уровень сатурации, абсолютное число эозинофилов, нейтрофилов, лейкоцитов, соотношение нейтрофилы/лимфоциты, сахарный диабет.

Каждый из рассматриваемых показателей по отдельности являлся статистически значимым предиктором летального исхода на постгоспитальном этапе (**рис. 1**; однофакторный анализ).

Однако многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми являлись 4 из них: индекс коморбидности

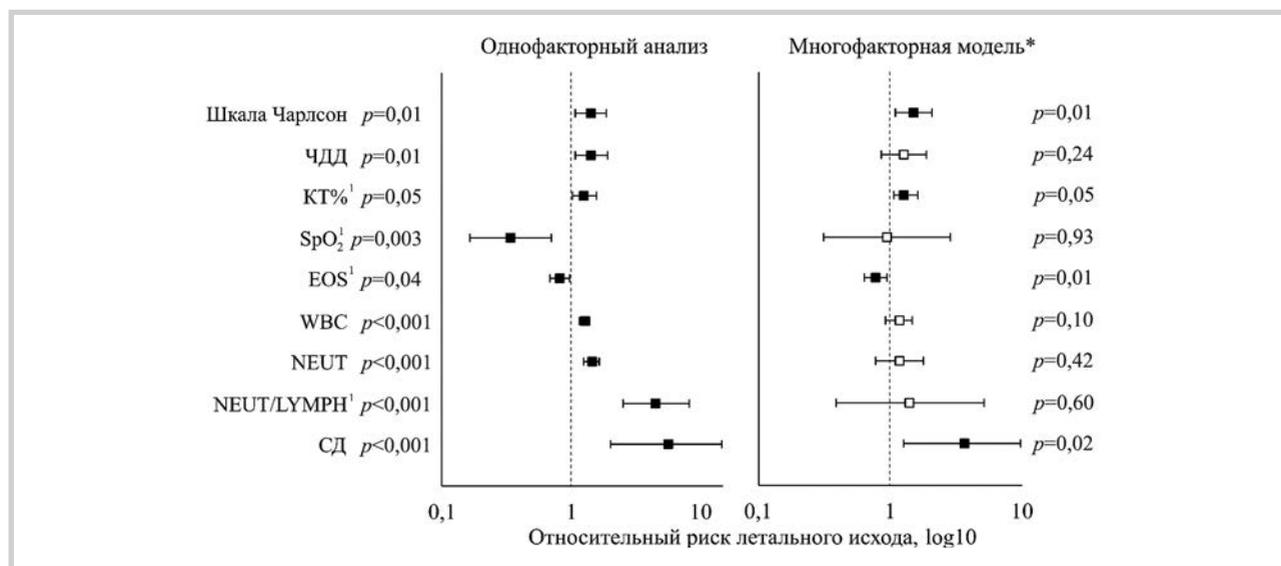


Рис. 1. Факторы, ассоциированные с высоким риском летального исхода на постгоспитальном этапе.

Приведены относительные риски (hazard ratio, HR) и их 95% доверительный интервал. Относительный риск рассчитан на 1 единицу измерения, если не указано другое. ЧДД — частота дыхания; КТ — компьютерная томография; SpO₂ — эозинофилы; EOS — эозинофилы; WBC — лейкоциты; NEUT — нейтрофилы; NEUT/LYMPH — нейтрофилы/лимфоциты; СД — сахарный диабет. * — многофакторная модель включает в себя все показатели, выявленные как предикторы летального исхода, в результате однофакторного анализа; ¹ — относительный риск рассчитан на 10 единиц измерения.

Fig. 1. Factors associated with a high post-hospital mortality risk.

The hazard ratio (HR) and 95% CI are reported. The hazard ratio is calculated per unit of measure unless otherwise specified. * — the multifactor model includes all variables identified as predictors of death in a single-factor analysis. ¹ — hazard ratio is calculated per 10 units of measure. RR — respiratory rate; CT — computed tomography; SpO₂ — blood oxygen saturation; EOS — eosinophils; WBC — white blood cells; NEUT — neutrophils; NEUT/LYMPH — neutrophils/lymphocytes; DM — diabetes mellitus.

Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика групп исследования в зависимости от исхода
Clinical, laboratory and instrumental characteristics of study groups

Показатель*	Все пациенты, n=101	Группа в зависимости от исхода		p**
		Выжившие, n=86	Умершие после выписки, n=15	
Возраст, лет	74 [67; 79]	73 [67; 79]	74 [68; 80]	0,64
Пол мужской, n (%)	42 (42); 32—51	33 (38); (29—49)	9 (60); 36—80	0,12
Курение, n (%)	16 (16); (10—24)	12 (14); (8—23)	4 (27); (11—52)	0,25
ИМТ, кг/м ²	27,1 [24,9; 29,9]	27,3 [25,0; 29,7]	26,0 [22,7; 31,0]	0,58
Шкала Чарлсон, баллов	4 [3; 5]	4 [3; 5]	5 [4; 6]	0,008
Температура тела, °С	37,2 [36,8; 37,6]	37,2 [36,8; 37,5]	37,5 [36,8; 37,8]	0,35
ЧДД, в мин	24 [22; 24]	23 [22; 24]	24 [24; 26]	0,009
ЧСС, уд/мин	86 [78; 96]	86 [78; 96]	88 [70; 98]	0,68
SpO ₂ , %	92 [89; 94]	92 [90; 94]	89 [86; 93]	0,006
SpO ₂ /FiO ₂	229 [189; 258]	233 [190; 258]	206 [165; 230]	0,07
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,1 [4,5; 8,8]	5,6 [4,3; 8,4]	9,5 [7,5; 14,6]	<0,001
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	4,1 [2,9; 7]	3,8 [2,7; 6,2]	8,1 [6,2; 12,4]	<0,001
Нейтрофилы/лимфоцитам	4,4 [2,7; 7,2]	3,9 [2,1; 6,1]	9,3 [7,2; 17,5]	<0,001
Лимфоциты, ·10 ⁹ /л	0,9 [0,6; 1,3]	0,9 [0,6; 1,4]	0,8 [0,5; 0,9]	0,06
Эозинофилы, кл/мкл	30 [10; 100]	40 [10; 100]	17 [9; 27]	0,01
Общий белок, г/л	66,1 [59,6; 70,1]	66,2 [59,6; 71,7]	62,8 [57,0; 69,4]	0,37
Креатинин, мкг/л	88 [78,4; 101]	87,1 [78,0; 100,0]	95,9 [80,9; 115,4]	0,38
Билирубин,	8,9 [6,9; 11,6]	8,6 [6,8; 11,5]	9,8 [8,4; 11,8]	0,21
АЛТ, Ед/л	30 [19; 40]	27 [18; 40]	36 [25; 64]	0,09
АСТ, Ед/л	32 [24; 41]	32 [24; 43]	33 [21; 38]	0,72
ЛДГ, Ед/л	470 [395; 628]	454 [381; 618]	558 [465; 664]	0,07
СРБ исходно, мг/л	40,3 [13,4; 71,5]	41,7 [11,9; 71,4]	35,5 [21,1; 92,2]	0,55
СРБ на 5-е сутки, мг/л	9,0 [3,2; 22]	8,2 [2,8; 22,3]	15,5 [7,0; 25,1]	0,15
Фибриноген, г/л	6,9 [5,2; 8,3]	6,8 [4,8; 8,4]	7,6 [6,6; 8,2]	0,12
D-димер, мкг/л	0,6 [0,5; 1,1]	0,6 [0,4; 1,1]	0,9 [0,6; 1,1]	0,28
КТ легких, %	30 [25; 45]	29 [25; 45]	40 [30; 60]	0,03
Госпитализация, сут	13 [10; 15]	13 [10; 15]	15 [10; 24]	0,07
Аллерг. астма, n (%)	27 (27); 19—36	24 (28); 20—38	3 (20); 7—45	0,75
ИБС, n (%)	23 (23); 16—32	20 (23); 16—33	3 (20); 7—45	1,00
ГБ, n (%)	21 (21); 14—30	16 (19); 12—28	5 (33); 15—58	0,28
ХОБЛ, n (%)	20 (20); 13—29	16 (19); 12—28	4 (27); 11—52	0,49
ХСН (с), n (%)	19 (28); 1—30	18 (21); 14—31	1 (7); 1—30	0,004
Сахарный диабет, n (%)	18 (18); 12—26	11 (13); 7—21	7 (47); 25—70	0,005
ГЭРБ, n (%)	9 (9); 5—16	8 (9); 5—170	1 (7); 1—30	1,00
Стероиды в течение года, n (%)	12 (12); 7—20	8 (9); 5—17	4 (27); 11—52	0,08
Астма 4—5-й степени, n (%)	4 (4); 2—10	4 (5); 2—11	0 (0); 0—20	1,00
НВЛ, n (%)	13 (13); 8—21	4 (5); 2—11	9 (60); 36—80	0,001

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ЧДД — частота дыхательных движений; ЧСС — частота сердечных сокращений; SpO₂ — насыщение крови кислородом; SpO₂/FiO₂ — индекс оксигенации; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КТ — компьютерная томография; ГБ — гипертоническая болезнь; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ХСН (с) — хроническая сердечная недостаточность со снижением систолической функции левого желудочка; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; НВЛ — неинвазивная вентиляция легких. * — количественные переменные представлены медианой и интерквартильным размахом (Me [Q₁; Q₃]); качественные признаки — в виде абсолютной и относительной (в %) частоты и 95% доверительного интервала; ** — для количественных показателей применяли критерий Крускала—Уоллиса (апостериорные тесты проводили с помощью критерия Данна), для качественных показателей — критерий χ^2 (апостериорные тесты проводились с помощью точного критерия Фишера с поправкой Холма—Бонферрони).

Note. ¹ — for quantitative variables, the median and interquartile range (Q1; Q3) are presented; for qualitative variables, absolute and relative (%) frequencies and 95% CI are presented. ² — for quantitative variables, the Kruskal-Wallis test was used (posterior tests were carried out using the Dunn criterion); for qualitative indicators, the χ^2 criterion was applied (post hoc tests were carried out using the exact Fisher test with the Holm-Bonferroni correction), where 1—2 — comparison between survivors and deaths in the hospital; 1—3 — comparison between survivors and deaths after discharge; 2—3 — comparison between deaths in the hospital and after discharge. BMI — body mass index; RR — respiratory rate; HR — heart rate; SpO₂ — blood oxygen saturation; SpO₂/FiO₂ — oxygenation index; CRP — C-reactive protein; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; LDH — lactate dehydrogenase; CT — computed tomography; AH — arterial hypertension; CHD — coronary heart disease; COPD — chronic obstructive pulmonary disease; CHF (s) — chronic heart failure with a left ventricular systolic dysfunction; GERD — gastroesophageal reflux disease; NIV — non-invasive ventilation.

Чарлсон, процент поражения легких по КТ, количество эозинофилов и наличие сахарного диабета. С высоким риском летального исхода после выписки из стационара оказались ассоциированы более высокие значения баллов по шкале Чарлсон, процент поражения легких, наличие сахарного диабета (относительный риск выше 1) и более низкое количество эозинофилов (относительный риск ниже 1) (рис. 1; многофакторная модель).

Площадь под ROC-кривой (показатель AUC) составила 0,71 (0,59–0,83) ($p=0,009$) для индекса коморбидности Чарлсон, 0,68 (0,55–0,80) ($p=0,03$) для процента поражения легких по КТ и 0,70 (0,58–0,82) ($p=0,01$) для эозинофилов (рис. 2). Для определения порогового значения показателей (ниже/выше которого риск летального исхода на постгоспитальном этапе выше) рассчитывали индекс Юдена. Для шкалы Чарлсон пороговое значение составило 4 балла включительно ($J=0,38$), у пациентов со значениями по шкале Чарлсон 4 балла и выше летальность на постгоспитальном этапе составила 23% (14–34%) (14 случаев из 62) против 3% (0–13%) (1 из 39) у пациентов со значением индекса коморбидности менее 4 баллов ($\chi^2=7,6$; $p=0,006$). Для процента поражения легких по КТ пороговое значение составило 30% включительно ($J=0,33$), у пациентов с поражением легких выше 30% постгоспитальная летальность составила 22% (13–34%) (12 случаев из 55) против 7% (2–18%) (3 из 46) у пациентов с поражением легких от 0 до 29% ($\chi^2=4,6$; $p=0,03$).

Для абсолютного числа эозинофилов в качестве порогового уровня был принят диапазон значений, при котором не было зафиксировано ни одного случая смерти на постгоспитальном этапе (100% протективный уровень), а именно от 100 кл/мкл и выше. У пациентов с уровнем эозинофилов менее или равным 100 кл/мкл уровень постгоспитальной летальности составлял 19% (12–29%) (15 случаев из 80), в то время как у пациентов с количеством эозинофилов более 100 кл/мкл не было зарегистрировано ни одного случая летального исхода (0 из 21), различия статистически значимы ($p=0,04$ по Фишеру). У пациентов с сахарным диабетом на постгоспитальном этапе летальность составила 39% (20–61%) (7 случаев из 18) против 10% (5–18%) (8 из 83) у пациентов без сахарного диабета ($p=0,005$ по Фишеру).

Таким образом, было выявлено, что к ключевым факторам риска летального исхода на постгоспитальном этапе относятся значения индекса коморбидности Чарлсон 4 балла и более, поражение легких по КТ $\geq 30\%$, абсолютное количество эозинофилов менее или равное 100 кл/мкл и наличие сахарного диабета.

Проведенный с помощью процедуры Каплана–Мейера сравнительный анализ постгоспитальной выживаемости пациентов с COVID-19 и БА со сроком наблюдения 90 сут показал разное среднее время дожития в зависимости от наличия/отсутствия выявленных факторов риска (медиана времени дожития во всех случаях была не менее 90 сут). Среднее время дожития после выписки из стационара у пациентов с оценкой по шкале Чарлсон 4 балла и более составляло 73 (65–81) сут против 87 (84–90) сут в группе пациентов с баллами ниже 4 (log-Rank=7,2; $p=0,007$). У пациентов с поражением легких по КТ $\geq 30\%$ среднее время дожития составляло 74 (66–82) сут против 85 (78–90) сут в группе пациентов с поражением легких от 0 до 29% (log-Rank=4,3; $p=0,04$). У пациентов с сахарным диабетом среднее время дожития составляло 57 (38–76) сут,

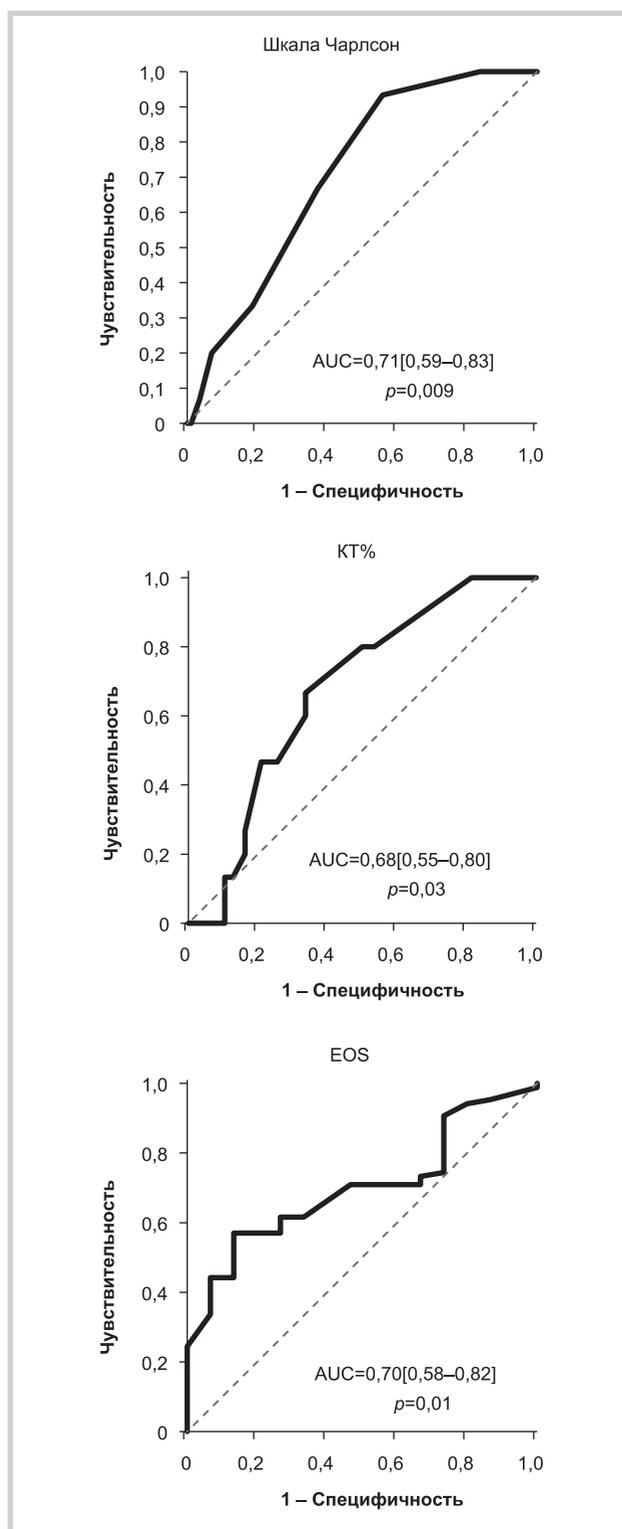


Рис. 2. ROC-кривые, характеризующие взаимосвязь указанных показателей с риском летального исхода на постгоспитальном этапе (выжившие $n=86$, умершие $n=15$).

Fig. 2. ROC curves characterizing the relationship of these indicators with the risk of post-hospital death ($n=86$ survivors, $n=15$ deaths).

а у пациентов без указанного фактора риска — 83 (79–87) сут (log-Rank=13,9; $p<0,001$). Среднее время дожития у пациентов с уровнем эозинофилов менее или равным 100 кл/мкл было 75 (69–82) сут, а у пациентов с уровнем

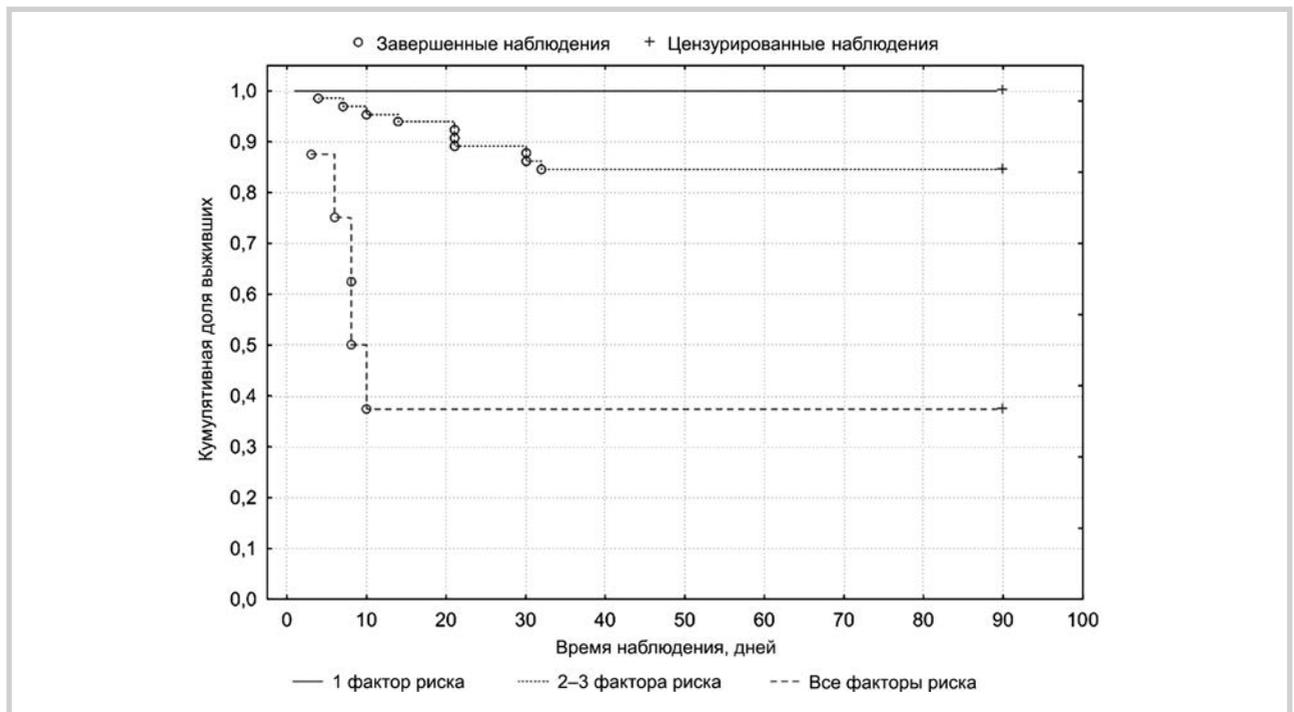


Рис. 3. Кривые 90-дневной постгоспитальной выживаемости пациентов с COVID-19 и БА в зависимости от наличия/отсутствия 4 факторов риска (индекс коморбидности Чарлсон 4 балла и более, поражение легких по КТ $\geq 30\%$, абсолютное количество эозинофилов менее или равное 100 кл/мкл, сахарный диабет).

Fig. 3. Curves of 90-day post-hospital survival of patients with COVID-19 and asthma depending on the presence/absence of the four risk factors (the Charlson comorbidity index ≥ 4 points, lung damage $\geq 30\%$ by CT, absolute eosinophil count ≤ 100 cells/ μL , diabetes mellitus).

эозинофилов выше 100 кл/мкл — не менее 90 сут ($\log\text{-Rank}=4,3; p=0,04$).

Также была проанализирована постгоспитальная выживаемость в зависимости от комбинаций выявленных факторов риска. Все пациенты имели как минимум один из выявленных факторов риска, поэтому были выделены следующие группы: пациенты с 1 фактором риска, пациенты с 2–3 факторами риска и пациенты со всеми 4 факторами риска (индекс коморбидности Чарлсон 4 балла и более, процент поражения легких по КТ $\geq 30\%$, абсолютное количество эозинофилов менее или равное 100 кл/мкл, сахарный диабет) (рис. 3).

Было выявлено, что наличие только одного фактора риска при соответствии всех остальных показателей норме (отсутствии остальных факторов риска) не увеличивает риск летального исхода: в данной группе не было зарегистрировано ни одного случая смерти на протяжении всех 90 сут наблюдения, таким образом, медиана и средняя выживаемость были не менее 90 сут. В то время как комбинация 2–3 факторов риска снижала среднее время дожития до 79 (72–85) сут (медиана не менее 90 сут), кривые выживаемости между пациентами с одним фактором риска и пациентами с 2–3 факторами различались статистически значимо ($\log\text{-Rank}=4,6; p=0,03$).

Наличие всех 4 факторов риска существенно снижало и медиану и среднее время дожития до 8 (4–11) и 38 (10–66) сут соответственно, кривая выживаемости пациентов данной группы различалась статистически значимо как по сравнению с пациентами только с одним фактором риска ($\log\text{-Rank}=23,2; p<0,001$), так и по сравнению с пациентами с 2–3 факторами риска ($\log\text{-Rank}=16,9; p<0,001$).

Обсуждение

В настоящем исследовании проанализирована 90-дневная постгоспитальная летальность у пожилых больных с бронхиальной астмой, перенесших тяжелую форму COVID-19. Так, 90-дневная постгоспитальная летальность в этой группе больных составила 15%. Летальные исходы зафиксированы в ранний постгоспитальный период (в течение 1–4 нед после выписки из стационара): у 6 человек смерть наступила во время повторной госпитализации, у 6 пациентов — дома и у 3 — в реабилитационном центре. Все пациенты получали базисную терапию согласно степени тяжести бронхиальной астмы, но контролируемое течение БА наблюдалось только в половине случаев. Во время первой госпитализации по поводу COVID-19 неинвазивная вентиляция легких проводилась у 60% наблюдаемых пациентов.

Рассматривалась как однофакторная модель для каждого отдельного показателя, так и полная, многофакторная модель, скорректированная на все показатели, выявленные как статистически значимые в результате однофакторного анализа, а именно: индекс коморбидности Чарлсон, частота дыхания, процент поражения легких по КТ, уровень сатурации, абсолютное число эозинофилов, нейтрофилов, лейкоцитов, соотношение нейтрофилы/лимфоциты, сахарный диабет.

Каждый из рассматриваемых показателей по отдельности является статистически значимым предиктором летального исхода на постгоспитальном этапе.

Однако многофакторный анализ показал, что наиболее значимыми являются 4 из них: индекс коморбидности

Чарлсон, процент поражения легких по КТ, количество эозинофилов и наличие сахарного диабета. С высоким риском летального исхода после выписки из стационара ассоциированы более высокие значения баллов по шкале Чарлсон, процент поражения легких, наличие сахарного диабета и более низкое количество эозинофилов. Представлены пороговые значения AUC выявленных предикторов.

Проведенный с помощью процедуры Каплана—Мейера сравнительный анализ постгоспитальной выживаемости пациентов с COVID-19 и БА со сроком наблюдения 90 сут показал разное среднее время дожития в зависимости от наличия/отсутствия выявленных факторов риска (медиана времени дожития во всех случаях была не менее 90 сут).

Также была проанализирована постгоспитальная выживаемость в зависимости от комбинаций выявленных факторов риска. Все пациенты имели как минимум один из выявленных факторов риска, поэтому были выделены следующие группы: пациенты с 1 фактором риска, пациенты с 2—3 факторами риска и пациенты со всеми 4 факторами риска (индекс коморбидности Чарлсон 4 балла и более, поражение легких по КТ $\geq 30\%$, абсолютное количество эозинофилов менее или равно 100 кл/мкл, сахарный диабет). Было выявлено, что наличие только одного фактора риска при соответствии всех остальных показателей норме (отсутствие остальных факторов риска) не увеличивает риск летального исхода: в этой группе не было зарегистрировано ни одного случая смерти на протяжении всех 90 сут наблюдения, таким образом, медиана и средняя выживаемость составили не менее 90 сут. В то время как комбинация 2—3 факторов риска снижала среднее время дожития, кривые выживаемости между пациентами с одним фактором риска и пациентами с 2—3 факторами различались статистически значимо. Наличие всех 4 факторов риска существенно снижало и медиану, и среднее время дожития.

COVID-19 часто требует стационарного лечения, и стационарная смертность при этом высока. В исследовании Y. Choi и соавт. смертность у пациентов с БА составила 8,3 и 3,0% у пациентов без астмы. Отношение риска смертности у больных с БА по сравнению с пациентами без астмы составило 2,20. У пациентов с астмой и сердечной недостаточностью был выявлен повышенный риск смерти [18].

Меньше известно о долгосрочных исходах в плане смертности и повторной госпитализации после стационарного лечения. Но в целом появляется все больше данных о развитии длительного постковидного синдрома, затрагивающего разные органы и системы. Результаты нескольких исследований показали, что основным социально-демографическим или клиническим фактором, связанным со смертностью после выписки, являлся пожилой возраст [8]. Также описано сохранение стойких симптомов на протяжении 3,0—3,5 мес в 55% случаев [3], через 50 сут после выписки — в 62,5% случаев [5]. Однако в других работах авторы сообщали о 68 и 87% случаев сохранения симптомов постковидного синдрома через 2 мес [6] и о 87% через 3 мес [4].

Недавно были опубликованы данные 6-месячного наблюдения за первыми 1733 госпитализированными пациентами с COVID-19 из Ухани [2]. Выжившие после COVID-19 страдали в основном от усталости или мышечной слабости, от проблем со сном, а также от беспокойства или депрессии. Полученные результаты совпали с последними данными повышенного риска развития неврологических

и психических расстройств через 6 мес после начала болезни [19].

Существует мнение, что диабет, как правило, ухудшает исход, но это не относится к пациентам, находившимся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), тогда как острая почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность и возраст являются причиной худшего исхода, независимо от ИВЛ [17, 20].

По данным в основном одноцентровых исследований, уровень 90-дневной постгоспитальной смертности колебался от 11% в Испании [21] до 29% в Дании [22] для всех госпитализированных пациентов, 27% в Швеции [23], 31% в Бельгии, Франции, Швейцарии [24] и 35% в датском исследовании пациентов, получивших лечение в отделениях интенсивной терапии [22]. Анализ данных более 100 тыс. госпитализированных пациентов с COVID-19 в США показал, что через 6 мес после выписки частота повторной госпитализации в ту же больницу составляла 9% [19].

В Германии было проведено когортное исследование (8679 пациентов), изучающее 6-месячную смертность от всех причин среди госпитализированных пациентов с COVID-19 в общенациональной когорте, включая повторную госпитализацию в течение этого периода времени. Результаты исследования показали: высокую 6-месячную смертность от всех причин среди пациентов с COVID-19, особенно среди тех, кому требовалась ИВЛ (53%); устойчивый и чрезвычайно благоприятный 6-месячный результат у женщин по сравнению с мужчинами; худшие значения 6-месячного коэффициента смертности от всех причин у пациентов в возрасте старше 80 лет (52%), особенно находящихся на ИВЛ (до 71%). Кроме того, коагулопатия, заболевания печени и тяжелое ожирение были связаны с низкой 6-месячной смертностью от всех причин. Наконец, частота повторной госпитализации достигла 27%, при этом большинство пациентов с диагнозом, потенциально связанным с COVID-19, были госпитализированы с респираторными или неврологическими расстройствами или осложнениями [7].

Долгосрочные эффекты COVID-19 также представлены в ретроспективном наблюдательном 6-месячном когортном исследовании, проведенном в Испании. Целью этого исследования были выявление и количественная оценка частоты и исходов, связанных с наличием последствий или стойкой симптоматики постковидного синдрома в течение 6 мес после выписки по поводу COVID-19. Исследуемую выборку составили 797 (82,2%) выживших пациентов (средний возраст 63,0 года; 53,7% — мужчины). Из них 509 (63,9%) пациентов сообщили о некоторых осложнениях, возникших в течение первых 6 мес после выписки. Наиболее частыми были респираторные (42,0%), системные (36,1%), неврологические (20,8%), психические (12,2%) и инфекционные (7,9%) симптомы постковидного синдрома с некоторыми различиями по полу. В общей сложности 160 (20,1%) пациентов обращались за медицинской помощью, 35 (4,4%) потребовалась повторная госпитализация и 8 (1,0%) умерли во время последующего наблюдения. Основными факторами, связанными с обращением за неотложной помощью, были стойкая лихорадка, боль в грудной клетке, поражения кожи, аритмия или сердцебиение, суперинфекция и пневмония. Факторами высокого риска повторной госпитализации являлись наличие стойкой лихорадки, пневмонии, поражение почек и пролежни; факторами смерти стали старческий возраст (82,1 года), бо-

лее высокая частота сопутствующих заболеваний и наличие зависимости [8].

Таким образом, в настоящем исследовании выявлены следующие ключевые факторы риска летального исхода у пожилых пациентов с БА на 90-дневном постгоспитальном этапе: значения индекса коморбидности Чарлсон 4 балла и более, поражения легких по КТ $\geq 30\%$, абсолютное количество эозинофилов менее или равное 100 кл/мкл и наличие сахарного диабета. Кроме того, обнаружена связь между 90-дневной постгоспитальной выживаемостью и комбинацией выявленных факторов риска: сочетание 2–3 и особенно всех 4 факторов риска значительно снижает среднее время дожития пациентов.

В настоящем исследовании статистически значимого влияния степени тяжести и получаемой базисной терапии на 90-дневную постгоспитальную летальность у пожилых пациентов с БА, перенесших COVID-19 с поражением легких, не выявлено. Вероятно, более значимую роль играют сопутствующие заболевания (их сочетание и количество) и особенности индивидуального ответа на воспаление (выраженность нейтрофильного лейкоцитоза, лимфопении, эозино-

пении и объем поражения легких). В других исследованиях также показано, что пациенты с любой сопутствующей патологией имели худшие клинические результаты, чем пациенты без нее. Большее число сопутствующих заболеваний также коррелировало с худшими клиническими исходами [24].

Однако взаимосвязь риска летального исхода в анализируемый период у пожилых пациентов с БА и конкретными сопутствующими заболеваниями удалось выявить только в случае сочетания астмы с сахарным диабетом. Также необходимо учитывать, что недостатками проведенного исследования явились отсутствие анализа данных лабораторно-инструментального обследований, полученных уже после выписки из стационара на амбулаторном этапе и относительно небольшое число пациентов. Безусловно, для более точной верификации факторов риска неблагоприятного прогноза у данной категории пациентов после выписки из стационара нужны дальнейшие исследования на более крупных когортах пациентов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Leung K, Wu JT, Liu D, Leung GM. First-wave COVID-19 transmissibility and severity in China outside Hubei after control measures, and second-wave scenario planning: a modelling impact assessment. *Lancet*. 2020; 395(10233):1382-1393. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30746-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30746-7)
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270): 220-232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Doucet L, Berkani S, Oliosi E, Mallart E, Corre F, Zarrouk V, Moyer JD, Galy A, Honsel V, Fantin B, Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):4-6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
- Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, Houben-Wilke S, Burtin C, Posthuma R, Franssen FME, van Loon N, Hajian B, Spies Y, Vijlbrief H, van 't Hul AJ, Janssen DJA, Spruijt MA. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542-02020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
- Rosales-Castillo A, García de Los Ríos C, Mediavilla García JD. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection: importance of follow-up. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:35-36. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.001>
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Günster C, Busse R, Spoden M, Rombey T, Schillinger G, Hoffmann W, Weber-Carstens S, Schuppert A, Karagiannidis C. 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLoS One*. 2021;16(8):e0255427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255427>
- Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, Serrano-Ortiz Á, González-Serna RO, Salcedo-Leal I, Jiménez-Mejías E, Cárdenas-Cruz A. 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>
- Biancari F, Mariscalco G, Dalén M, Settembre N, Welp H, Perrotti A, Wiebe K, Leo E, Loforte A, Chocron S, Pacini D, Juvonen T, Broman LM, Perna DD, Yusuff H, Harvey C, Mongardon N, Maureira JP, Levy B, Falk L, Ruggieri VG, Zipfel S, Folliguet T, Fiore A. Six-Month Survival After Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe COVID-19. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2021;35(7):1999-2006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255427>
- Aveyard P, Gao M, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, Coupland CAC, Tan PS, Clift AK, Harrison D, Gould DW, Pavord ID, Hippisley-Cox J. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(8):909-923. [https://doi.org/10.1016/S2653-4499\(20\)30281-6](https://doi.org/10.1016/S2653-4499(20)30281-6)
- Ritchie AI, Jackson DJ, Edwards MR, Johnston SL. Airway epithelial orchestration of innate immune function in response to virus infection. A focus on asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(suppl 1):55-63. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-421MG>
- Scichilone N, Pedone C, Battaglia S, Sorino C, Bellia V. Diagnosis and management of asthma in the elderly. *European Journal of Internal Medicine*. 2014;25(4):336-342. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.01.004>
- Battaglia S, Benfante A, Spatafora M, Scichilone N. Asthma in the elderly: a different disease? *Breathe*. 2016;12(1):18-28. <https://doi.org/10.1183/20734735.002816>
- Avdeev SN, Pozdnakova AA, Gaynitdinova VV, Chikina SYu, Vlasenko AE. Asthma in older adults with severe COVID-19: clinical outcomes and predictors of mortality. *Annals of Allergy, Asthma Immunology*. 2022;128(2): 213-215. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.10.016>
- 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. Gaynitdinova VV, Avdeev NN, Pozdnakova AA, Vlasenko AY, Baytимерова IV, Gneusheva TV. 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>
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Website. Accessed March 1, 2023. <https://www.ginasthma.org>
- Fernando SM, McIsaac DI, Rochweg B, Bagshaw SM, Muscedere J, Munshi L, Ferguson ND, Seely AJE, Cook DJ, Dave C, Tanuseputro P, Kyeremanteng K. 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>

18. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Liu XQ, Chen RC, Tang CL, Wang T, Ou CQ, Li L, Chen PY, Sang L, Wang W, Li JF, Li CC, Ou LM, Cheng B, Xiong S, Ni ZY, Xiang J, Hu Y, Liu L, Shan H, Lei CL, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Cheng LL, Ye F, Li SY, Zheng JP, Zhang NF, Zhong NS, He JX; China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. 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>
19. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8(5):416-427. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
20. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, Pearce L, Stechman M, Short R, Price A, Collins JT, Bruce E, Einarsson A, Rickard F, Mitchell E, Holloway M, Hesford J, Barlow-Pay F, Clini E, Myint PK, Moug SJ, McCarthy K; COPE Study Collaborators. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health*. 2020;5(8):444-451. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30146-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30146-8)
21. Garcia-Vidal C, Cózar-Llistó A, Meira F, Dueñas G, Puerta-Alcalde P, Cilioniz C, Garcia-Pouton N, Chumbita M, Cardozo C, Hernández M, Rico V, Bodro M, Morata L, Castro P, Almuedo-Riera A, García F, Mensa J, Antonio Martínez J, Sanjuan G, Torres A, Nicolás JM, Soriano A; COVID-19-researcher group. Trends in mortality of hospitalised COVID-19 patients: A single centre observational cohort study from Spain. *The Lancet Regional Health — Europe*. 2021;3:100041. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100041>
22. Brieghel C, Ellekvist P, Lund ML, Soborg C, Walsted ES, Thomsen JJ, Brieghel C, Ellekvist P, Lund ML, Soborg C, Walsted ES, Thomsen JJ, Biering-Sørensen T, Mohr T, Knop FK, Ravn P. Prognostic factors of 90-day mortality in patients hospitalised with COVID-19. *Dan Med J*. 2021;68(3):A09200705.
23. Zettersten E, Engerström L, Bell M, Jäderling G, Mårtensson J, Block L, Larsson E. Long-term outcome after intensive care for COVID-19: differences between men and women—a nationwide cohort study. *Crit Care*. 2021;25(1):86. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3822280>
24. Choi YJ, Park JY, Lee HS, Suh J, Song JY, Byun MK, Cho JH, Kim HJ, Lee JH, Park JW, Park HJ. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57:2002226. <https://doi.org/10.1183/13993003.02226-2020>

Поступила 01.10.2022

Received 01.10.2022

Принята к печати 05.11.2022

Accepted 05.11.2022