

Динамика госпитальной смертности в пандемию COVID-19

Д.Ф. Гареева^{✉1}, И.А. Лакман², А.А. Агапитов², Л.Ф. Садикова², П.А. Давтян¹, В.Л. Каюмова¹, Г.М. Нуртдинова¹, Е.А. Бадькова¹, М.С. Курбанов¹, И.Р. Идигов¹, Л. Фидлер³, Л.Я. Мотлох⁴⁻⁶, А.-М. Деплингер⁷, В.М. Тимирьянова², Н.Ш. Загидуллин¹

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», Уфа, Россия;

³Государственная больница, Винер-Нойштадт, Австрия;

⁴Университетская клиника внутренних болезней II, Медицинский университет Парацельса, Зальцбург, Австрия;

⁵Отделение внутренней медицины II, Клиника Зальцкаммергут, Фёклабрюк, Австрия;

⁶Университетская больница Кеплера, медицинский факультет, Университет Иоганна Кеплера, Линц, Австрия;

⁷Институт сестринского дела и науки, Медицинский университет Парацельса, Зальцбург, Австрия

Аннотация

Введение. Во время пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, отмечена значительная изменчивость как симптомов болезни, так и тяжести течения, в частности летальности госпитализированных пациентов. Выделен целый ряд вариантов, или штаммов, SARS-CoV-2: Альфа, Дельта, Омикрон и др.

Цель. Изучить госпитальную летальность у пациентов с разными штаммами COVID-19 в период с апреля 2020 по апрель 2022 г.

Материалы и методы. В ретроспективном сплошном нерандомизированном исследовании изучены 4749 истории болезни госпитализированных пациентов со штаммами Альфа ($n=2400$, апрель – декабрь 2020 г.), Дельта ($n=1722$, 2021 г.), Омикрон ($n=627$, январь – апрель 2022 г.). У всех включенных пациентов выявлена COVID-19-ассоциированная пневмония средней и тяжелой степеней тяжести, требующая госпитализации.

Результаты. Госпитальная летальность в группах составила при различных штаммах COVID-19: Альфа – 6%, Дельта – 5,7%, Омикрон – 1,5%; $p<0,001$. Выявлено, что сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность), сахарный диабет и хроническая болезнь почек являются факторами риска летального исхода при штаммах Альфа и Дельта, но не при варианте Омикрон. Отмечено значительное снижение срока госпитализации при штаммах Дельта [7 дней (5; 9)] и Омикрон [7 (5; 11)] по сравнению с вариантом Альфа [11 (9; 13)]; $p<0,001$, а также обнаружены различия в факторах риска летальности между исследованными COVID-вариантами.

Заключение. Выявлены различия в летальности и факторах риска летального исхода между вариантами COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, Альфа, Дельта, Омикрон, госпитальная смертность

Для цитирования: Гареева Д.Ф., Лакман И.А., Агапитов А.А., Садикова Л.Ф., Давтян П.А., Каюмова В.Л., Нуртдинова Г.М., Бадькова Е.А., Курбанов М.С., Идигов И.Р., Фидлер Л., Мотлох Л.Я., Деплингер А.-М., Тимирьянова В.М., Загидуллин Н.Ш. Динамика госпитальной смертности в пандемию COVID-19. Терапевтический архив. 2024;96(1):29–35. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202558

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Гареева Диана Фирдавиевна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: d.f.gareeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1874-8661

Лакман Ирина Александровна – канд. техн. наук, доц., вед. науч. сотр. управления научных исследований и разработок ФГБОУ ВО УУНиТ. ORCID: 0000-0001-9876-9202

Агапитов Александр Александрович – лаборант-исследователь управления научных исследований и разработок ФГБОУ ВО УУНиТ. ORCID: 0000-0002-3618-2657

Садикова Лиана Флоритовна – лаборант-исследователь управления научных исследований и разработок ФГБОУ ВО УУНиТ. ORCID: 0000-0001-9250-5548

Давтян Паруйр Артакович – аспирант каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-5972-6418

Каюмова Валерия Леонидовна – ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0009-0004-9006-6536

Нуртдинова Гузель Масхутовна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-1662-821X

Бадькова Елена Альбертовна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0002-8167-4271

Курбанов Магомед Салманович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0009-0005-0788-5336

Идигов Ислам Ризванович – студент лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0009-0000-4314-3704

Фидлер Лукас – доктор медицины (MD), ст. врач и электрофизиолог клиники внутренних болезней, кардиологии, нефрологии и интенсивной терапии Государственной больницы. ORCID: 0000-0003-2626-3098

[✉]Diana F. Gareeva. E-mail: d.f.gareeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1874-8661

Irina A. Lakman. ORCID: 0000-0001-9876-9202

Alexander A. Agapitov. ORCID: 0000-0002-3618-2657

Liana F. Sadikova. ORCID: 0000-0001-9250-5548

Paruir A. Davtian. ORCID: 0000-0002-5972-6418

Valeriia L. Kayumova. ORCID: 0009-0004-9006-6536

Guzel M. Nurtidinova. ORCID: 0000-0002-1662-821X

Elena A. Badykova. ORCID: 0000-0002-8167-4271

Magomed S. Kurbanov. ORCID: 0009-0005-0788-5336

Islam R. Idigov. ORCID: 0009-0000-4314-3704

Lukas Fiedler. ORCID: 0000-0003-2626-3098

Dynamics of hospital mortality in COVID-19 pandemia

Diana F. Gareeva¹, Irina A. Lakman², Alexander A. Agapitov², Liana F. Sadikova², Paruir A. Davtian¹, Valeriia L. Kayumova¹, Guzel M. Nurtdinova¹, Elena A. Badykova¹, Magomed S. Kurbanov¹, Islam R. Idigov¹, Lukas Fiedler³, Lukas Jaroslav Motloch⁴⁻⁶, Anna-Maria Dieplinger⁷, Venera M. Timiryanova², Naufal Sh. Zagidullin¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

²Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia;

³Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, Wiener Neustadt, Austria;

⁴Clinic II for Internal Medicine, University Hospital Salzburg, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria;

⁵Department of Internal Medicine II, Salzkammergut Klinikum, Vöcklabruck, Austria;

⁶Department of Cardiology, Kepler University Hospital, Medical Faculty, Johannes Kepler University, Linz, Austria;

⁷Institute for Nursing Science and Practice, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

Abstract

Background. During the pandemic of coronavirus infection (COVID-19) caused by a virus SARS-CoV-2 there has been significant variability in symptoms of the disease over time, severity of the course and in particular hospital mortality. Several SARS-CoV-2 variants have been identified such as Alpha, Delta, Omicron and others.

Aim. To investigate the hospital mortality in patients with different strain variants during the period from April 2020 to April 2022. All included patients had moderate to severe COVID-19-associated pneumonia requiring hospitalization.

Materials and methods. In this retrospective, conclusive, non-randomized, non-controlled study 4854 clinical records of hospitalized patients with Alpha ($n=2400$, April – December 2020), Delta ($n=1722$, 2021) and Omicron ($n=627$, January – April 2022) variants were investigated.

Results. Hospital mortality is 6% in Alpha variant patients (6%), 5.7% in Delta and significantly lower in Omicron (1.5%; $p<0,001$). Cardiovascular disease (arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure), diabetes mellitus and chronic kidney disease were risk factors for death in Alpha and Delta, but not in Omicron. There was also a significant decrease in the duration of hospitalization with strains Delta [7 days (5; 9)] and Omicron [7 (5; 11)] compared with Alpha [11 (9; 13); $p<0,001$], and differences in factors the risk of mortality between the tested COVID variants.

Conclusion. Thus, differences in mortality and risk factors for death between COVID-19 variants could be shown in our cohort.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, Alpha, Delta, Omicron, hospital mortality

For citation: Gareeva DF, Lakman IA, Agapitov AA, Sadikova LF, Davtian PA, Kayumova VL, Nurtdinova GM, Badykova EA, Kurbanov MS, Idigov IR, Fiedler L, Motloch LJ, Dieplinger A-M, Timiryanova VM, Zagidullin NSH. Dynamics of hospital mortality in COVID-19 pandemia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(1):29–35. DOI: 10.26442/00403660.2024.01.202558

Введение

За 3 года пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, в мире подтверждено более 6,5 млрд случаев заболевания и более 6 млн летальных исходов [1]. Уровень госпитализации и смертности от COVID-19 составил 1–4%. Хотя SARS-CoV-2 демонстрирует более низкую частоту мутаций по сравнению с другими вирусами, геном которых представлен рибонуклеиновой кислотой (РНК-вирусы), включая грипп и вирус иммунодефицита человека, во всем мире выявлено более 1800 мутаций [2, 3]. За время пандемии вирус SARS-CoV-2 прошел определенную эволюцию с развитием древа генотипов [4]. Первым штаммом, который появился в г. Ухань и являлся максимально активным в России в 2020 г., является

Альфа. Так называемый штамм Дельта (2021 г.) обладал более высокой потенциальной способностью к передаче, что обусловило, в том числе, распространение повторного инфицирования. Мутаций в штамме Омикрон, который появился в конце 2021 г., было больше, чем в любом предыдущем штамме вируса, – почти 50, из которых более 26 приходится на область его спайкового белка, что отражало процесс интенсивной мутации и адаптации к человеческому организму [5]. В литературе приведены исследования разных волн популяций, начиная с жалоб, клинических симптомов, частоты госпитализации и смертности [6, 7]. Однако в настоящее время отсутствует достоверная характеристика различий в госпитальной смертности у пациентов с различными штаммами COVID-19.

Информация об авторах / Information about the authors

Мотлах Лукас Ярослав – д-р медицины, д-р философии (MD, PhD), проф. Университетской клиники внутренних болезней II, Медицинский университет Парацельса, зав. отделения внутренней медицины II, Клиника Зальцкаммергут, каф. кардиологии Университетской больницы Кеплера, медицинский фак-т, Университет Иоганна Кеплера. ORCID: 0000-0002-5829-6743

Деплингер Анна-Мария – д-р медицины, д-р философии (MD, PhD), сотрудник (cooperator) Института сестринского дела и науки, Медицинский университет Парацельса. ORCID: 0000-0002-4332-2347

Тимирьянова Венера Маратовна – д-р экон. наук, доц., вед. науч. сотр. управления научных исследований и разработок ФГБОУ ВО УУНиТ. ORCID: 0000-0002-1004-0722

Загидуллин Науфаль Шамилович – д-р мед. наук, проф., дир. Научно-исследовательского института кардиологии, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ. ORCID: 0000-0003-2386-6707

Lukas Jaroslav Motloch. ORCID: 0000-0002-5829-6743

Anna-Maria Dieplinger. ORCID: 0000-0002-4332-2347

Venera M. Timiryanova. ORCID: 0000-0002-1004-0722

Naufal Sh. Zagidullin. ORCID: 0000-0003-2386-6707

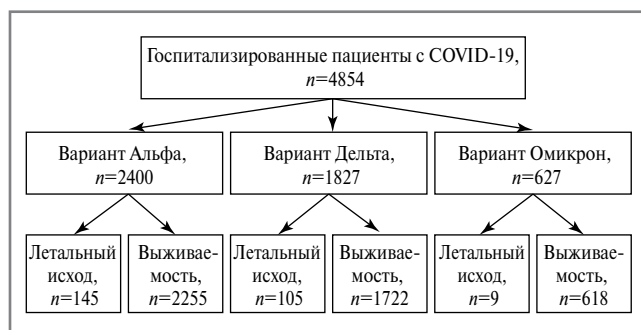


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

Цель – изучить госпитальную смертность у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией при разных вариантах (Альфа, Дельта и Омикрон) в динамике пандемии.

Материалы и методы

В ретроспективном нерандомизированном неконтролируемом сплошном исследовании изучено 4749 историй болезни пациентов, госпитализированных в ковидные госпитали г. Уфы (Клиника ФГБОУ ВО БГМУ и ГБУЗ ГКБ №3) в 2020–2022 гг. За 2020 г. госпитализированы 2440 пациентов, в основном с вариантом Альфа, за 2021 г. – 1722, преимущественно с вариантом Дельта, а за 2022 г. – 627, с преобладанием варианта Омикрон. Все включенные пациенты были старше 18 лет и имели COVID-19-ассоциированную пневмонию средней и тяжелой степеней тяжести, требующую госпитализации.

Первоначальный диагноз установлен с помощью сбора анамнеза, клинического исследования, компьютерной томографии, теста, проведенного методом полимеразной цепной реакции, определения специфических антител к COVID-19 при поступлении в соответствии с действующими в Российской Федерации рекомендациями по данному заболеванию. Неотложная медикаментозная терапия, включая противовирусную, проведена в соответствии с принятыми на момент болезни пациентами рекомендациями Минздрава России. Постановку дальнейшего актуального диагноза осуществляли на основании данных анамнеза, клинических симптомов и других инструментальных и лабораторных исследований при необходимости.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Подробная история болезни получена при поступлении, включая текущие клинические симптомы, а также сведения о данном и сопутствующих заболеваниях, лекарственной терапии.

Конечной точкой исследования принята госпитальная летальность.

Вариант вируса определяли в тот или иной период времени в соответствии с отчетами регионального отделения Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения. Вариант Альфа устанавливали с начала открытия COVID-госпитала в Клинике БГМУ с апреля по декабрь 2020 г., Дельта – с января по декабрь 2021 г., Омикрон – с января по апрель 2022 г.

Все пациенты подписывали информированное согласие для участия в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом по ФГБОУ ВО БГМУ по клиническим дисциплинам (№9 от 17 декабря 2021 г.).

Статистика. Для представления характеристик пациентов 3 групп использовали медиану (*Me*) и межквар-

тильный интервал (Q_1-Q_3) для непрерывных числовых признаков, абсолютные и относительные частоты для номинальных признаков, %. Для оценки различий в характеристиках применяли тесты Мана-Уитни (для непрерывных числовых признаков) и χ^2 -критерий для частот встречаемости (в том числе с поправкой Йейтса в случае, если в одной из групп сравнения признак наблюдали редко, т.е. менее 5%, или вовсе не наблюдали). Считали, что различия значимы, если *p*-уровень отклонения нулевой гипотезы об их отсутствии не превышал 0,05.

Для определения различий в госпитальной смертности использовали множительные оценки Каплана-Мейера, при этом для расчета доверительных интервалов применяли метод Гринвуда. Для оценки различий в выживаемости в 3 группах применяли логранговый критерий.

Для выявления предикторов риска госпитальной смертности использовали унивариантные (однофакторные) регрессионные модели выживаемости Кокса следующего вида:

$$h(t|x_i) = h_0(t) \exp(\beta \times x_i),$$

где $h(t|x_i)$ – риск смерти в период *t* при условии воздействия предиктора x_i , $h_0(t)$ – базовый риск смерти (риск, который существует без влияния факторов), β – коэффициент риска, оцениваемый методом частичного правдоподобия. Здесь под предикторами риска x_i рассматривали как бинарные переменные, такие как мужской пол, наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП), хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, так и числовые признаки, в частности возраст, индекс массы тела (ИМТ).

Для интерпретации результатов моделирования на основе полученных оценок коэффициентов β рассчитывали отношение рисков (HR) по формуле:

$$HR(x_i) = (h(t|x_i)) / (h_0(t)) = \exp(x_i \beta).$$

Для отношения рисков рассчитывали доверительный интервал с надежностью 95%. Все статистические расчеты проводили с использованием языка R.

Результаты

Всех пациентов распределили на 3 группы в зависимости от преобладающего штамма: Альфа, Дельта и Омикрон. Результаты простого статистического сравнения (табл. 1) показали, что различия в возрасте между пациентами волн Альфа и Дельта отсутствуют, но пациенты, госпитализированные в волну Омикрон, являлись значимо старше ($p < 0,001$). Самая большая продолжительность госпитализации выявлена у пациентов, госпитализированных в волну Альфа, самая меньшая – в волну Дельта ($p < 0,001$). Примечательно, что в среднем по росту, весу и, соответственно, по ИМТ пациенты 3 волн имели существенные различия ($p < 0,05$). По половому составу госпитализированные также различались: доля мужчин для волны Альфа составила 43%, что значимо больше, чем для волн Дельта и Омикрон ($p < 0,001$). В волнах Дельта и Омикрон чаще госпитализировали пациентов с наличием АГ ($p < 0,001$), ХБП ($p < 0,001$), ИБС ($p < 0,001$) и ХОБЛ ($p < 0,001$). Встречаемость ХСН значимо чаще наблюдали у пациентов в волну Альфа ($p < 0,001$), а перенесенный инсульт в анамнезе – в волну Дельта ($p < 0,001$). По частоте наличия СД у госпитализированных и ИМ в анамнезе группы между собой не имели различий ($p > 0,1$).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов в 3 вариантах COVID-19

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients in 3 variants of COVID-19

Параметр	Вся когорта, N=5224	Альфа, n ₁ =2400	Дельта, n ₂ =1827	Омикрон, n ₃ =627	p-уровень
Характеристика признаков Me (Q ₁ ; Q ₃), различия согласно тесту Манна-Уитни (p ₁ – между вариантами Альфа и Дельта, p ₂ – между вариантами Дельта и Омикрон, p ₃ – между вариантами Омикрон и Альфа)					
Возраст, лет	59,5 (49; 70)	59 (48; 67)	62 (40; 70)	66 (45,5; 74)	p ₁ =0,855 p ₂ <0,001*** p ₃ <0,001***
Продолжительность госпитализации, дни	9 (6; 12)	11 (9; 13)	7 (5; 9)	7 (5; 11)	p ₁ <0,001*** p ₂ =0,011 p ₃ <0,001***
Рост, см	166 (160; 172)	166 (160; 173)	165 (159; 171)	164 (158; 170)	p ₁ <0,001*** p ₂ =0,029* p ₃ <0,001***
Вес, кг	77,5 (67; 88)	78 (69; 90)	77 (67; 88)	72 (63; 83)	p ₁ =0,001** p ₂ <0,001*** p ₃ <0,001***
ИМТ, кг/м ²	28 (24; 31)	28 (25; 31)	27 (24; 31)	27 (23; 31)	p ₁ =0,067 p ₂ <0,001*** p ₃ <0,001***
Характеристика частоты встречаемости факторов риска, абс. (%), различия согласно χ ² -критерию (p ₁ – между вариантами Альфа и Дельта, p ₂ – между вариантами Дельта и Омикрон, p ₃ – между вариантами Омикрон и Альфа)					
Пол, м/ж	1902/3368	1055/1386 (43,2/56,8)	622/1210 (33,9/66,1)	219/408 (34,9/65,1)	p ₁ <0,001*** p ₂ =0,657 p ₃ <0,001***
АГ	2411 (46,2)	958 (39,9)	1048 (57,4)	359 (57,3)	p ₁ <0,001*** p ₂ =0,964 p ₃ <0,001***
СД	681 (13)	311 (12,9)	256 (14)	96 (15,3)	p ₁ =0,320 p ₂ =0,424 p ₃ =0,125
ХБП	135 (2,6)	95 (3,9)	19 (1)	21 (3,3)	p ₁ <0,001*** p ₂ <0,001*** p ₃ =0,480
ИБС	719 (13,8)	254 (10,6)	363 (19,9)	89 (14,2)	p ₁ <0,001*** p ₂ =0,002** p ₃ =0,012*
Перенесенный ИМ	175 (3,3)	72 (3)	70 (3,8)	28(4,5)	p ₁ =0,138, p ₂ =0,484 p ₃ =0,068
ХСН	366 (7)	229 (9,5)	105 (5,7)	31(4,9)	p ₁ <0,001*** p ₂ =0,449 p ₃ <0,001***
Перенесенный инсульт	128 (2,5)	46 (1,9)	66 (3,6)	16 (2,6)	p ₁ <0,001*** p ₂ =0,203 p ₃ =0,318
ХОБЛ	242 (4,6)	87 (3,6)	108 (5,9)	43 (6,9)	p ₁ <0,001*** p ₂ =0,395 p ₃ <0,001***

Здесь и далее в табл. 2: *, **, *** – различия значимы при уровне p<0,05, p<0,01 и p<0,001 соответственно.

Анализ характеристик выживших и умерших в госпитале пациентов всех 3 волн (табл. 2) показал значимое их различие по возрасту: умершие пациенты в среднем всегда были старше. Выжившие и умершие пациенты волны Дельта значимо различались по продолжительности госпитализации, а также по росту и весу: умершие имели меньший рост и больший вес. Пациенты мужского пола значимо чаще умирали в волнах Альфа (p<0,01) и Омикрон (p<0,05). В вол-

нах Альфа и Дельта чаще летальный исход фиксировали у пациентов с АГ (p<0,001), ИБС (p<0,001), ХБП (p<0,05), СД (p<0,001 и p<0,05 соответственно). Умершие пациенты, госпитализированные в волну Альфа, чаще имели в анамнезе ХСН (p<0,001), инсульт (p<0,05) и ХОБЛ (p<0,01).

Множительные оценки Каплана-Мейера госпитальной летальности в волнах Альфа, Дельта и Омикрон показали значимые различия (p<0,001); рис. 2. Такой же вывод под-

Таблица 2. Характеристика выживших и умерших в госпитале пациентов в группах Альфа, Дельта и Омикрон
Table 2. Characteristics of patients who survived and died in the hospital in the Alpha, Delta and Omicron groups

Параметр	Альфа, $n_1=2400$		Дельта, $n_2=1827$		Омикрон, $n_3=627$	
	выжившие	умершие	выжившие	умершие	выжившие	умершие
	2255 (94)	145 (6)	1722 (94,3)	105 (5,7)	618 (98,5)	9 (1,5)
<i>Характеристика признаков Me (Q1; Q3), различия согласно тесту Манна–Уитни</i>						
Возраст, лет	58 (48; 60)	70 (63; 75)	59 (49; 69)	74 (66; 82)	66 (45; 74)	76 (63; 82)
	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,033$	$p=0,033$
Продолжительность госпитализации, дни	11 (9; 13)	11 (7; 17)	7 (5; 9)	12 (7; 17)	7 (5; 11)	7 (6; 12)
	$p=0,642$	$p=0,642$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,696$	$p=0,696$
Рост, см	166 (160; 173)	167 (160; 173)	165 (159; 171)	163 (156; 170)	164 (158; 170)	168 (165; 170)
	$p=0,507$	$p=0,507$	$p=0,038^*$	$p=0,038^*$	$p=0,315$	$p=0,315$
Вес, кг	78 (69; 90)	90 (72; 96)	77 (67; 88)	81 (68; 94)	73 (63; 83)	70 (61; 70)
	$p=0,055$	$p=0,055$	$p=0,044^*$	$p=0,044^*$	$p=0,139$	$p=0,139$
ИМТ, кг/м ²	28 (25; 31)	29 (25; 32)	28 (24; 31)	29 (25; 32)	27 (23,5; 31)	24 (22,5; 24)
	$p=0,183$	$p=0,183$	$p=0,183$	$p=0,183$	$p=0,096$	$p=0,096$
<i>Характеристика частоты встречаемости, абс. (%)</i>						
Пол, м/ж	955/1300 (42,4/57,6)	79/66 (54,5/45,5)	582/1140 (33,8/66,2)	38/67 (36,2/63,8)	213/405 (34,5/65,5)	6/3 (66,6/33,4)
	$p=0,005^{**}$	$p=0,005^{**}$	$p=0,616$	$p=0,616$	$p=0,045^*$	$p=0,045^*$
АГ	880 (39)	80 (55,2)	969 (56,3)	79 (75,2)	353 (57,1)	6 (66,7)
	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,566$	$p=0,566$
СД	269 (11,9)	43 (29,7)	233 (13,5)	23 (21,9)	94 (15,2)	2 (22,2)
	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,017^*$	$p=0,017^*$	$p=0,562$	$p=0,562$
ХБП	84 (3,7)	11 (7,6)	15 (0,87)	4 (3,8)	21 (3,4)	0
	$p=0,021^*$	$p=0,021^*$	$p=0,018^*, \#$	$p=0,018^*, \#$	$p=0,511^\#$	$p=0,511^\#$
ИБС	211 (9,4)	43 (29,7)	328 (19,0)	35 (33,3)	88 (14,2)	1 (11,1)
	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,831^\#$	$p=0,831^\#$
Перенесенный ИМ	64 (2,8)	8 (5,5)	64 (3,7)	6 (5,7)	27 (4,4)	1 (11,1)
	$p=0,067$	$p=0,067$	$p=0,301$	$p=0,301$	$p=0,874^\#$	$p=0,874^\#$
ХСН	189 (8,4)	40 (27,6)	100 (5,8)	5 (4,8)	30 (4,9)	1 (11,1)
	$p<0,001^{***}$	$p<0,001^{***}$	$p=0,818^\#$	$p=0,818^\#$	$p=0,933^\#$	$p=0,933^\#$
Перенесенный инсульт	40 (1,8)	6 (4,1)	60 (3,5)	6 (5,7)	16/602	0
	$p=0,045^*$	$p=0,045^*$	$p=0,235$	$p=0,235$	$p=0,565^\#$	$p=0,565^\#$
ХОБЛ	75 (3,3)	12 (8,3)	99 (5,7)	9 (8,6)	42 (6,8)	1 (11,1)
	$p=0,002^{**}$	$p=0,002^{**}$	$p=0,234$	$p=0,234$	$p=0,877^\#$	$p=0,877^\#$

*При оценке различий использовали поправку Йейтса.

твердил логранговый критерий. Различия значимы при уровне $p<0,001$.

Результаты унивариантного анализа выживаемости Кокса показали, что для пациентов, госпитализированных в период волны Альфа, мужской пол увеличивал риск госпитальной смерти в 1,5 раза, наличие АГ – в 1,6, СД – в 1,8, ХОБЛ – в 2,3, ИБС – в 3,4, ХСН – в 3,1 раза. Возраст госпитализируемых в период волны Альфа также являлся значимым фактором риска – увеличение возраста пациента на 1 год относительно среднего (59,5 года) повышало риск смерти в 1,06 раза. Возраст пациента являлся значимым предиктором риска госпитальной смертности и для пациентов в волну Дельта: увеличение возраста пациента на 1 год относительно среднего (62 года) повышало риск

смерти в 1,07 раза. Предиктором, снижающим вероятность выживания для пациентов в волну Дельта, также являлось наличие ИБС с отношением рисков 1,8. Для пациентов, госпитализированных в волну Омикрон, достоверных факторов риска при $p<0,05$ не выявлено. При $p<0,1$ для пациентов с Омикрон низкий ИМТ значимо повышал вероятность госпитальной смерти.

Обсуждение

Агрессивный мутационный ландшафт SARS-CoV-2 связан с высокими уровнями аффинности к сайтам связывания клеточной мембраны (функциональным рецепторам), повышенными скоростями внутриклеточной репликации вируса, высокой передаваемостью/инфекционностью и,

наконец, тяжелым фенотипом заболевания (повышенные уровни заболеваемости и смертности) в подгруппе инфицированных пациентов с определенными демографическими, клиническими и генетическими/эпигенетическими сигналами [8, 9]. В мировых исследованиях смертность в 2020–2022 гг. в разных странах мира составляла 2–5%, причем в Российской Федерации она одна из самых высоких [10].

В нашем исследовании показано различие клинко-демографических параметров госпитализированных пациентов при сравнении 3 вариантов вируса. Более того, выявлена значимая разница в уровне госпитальной смертности, причем максимальная смертность характерна для варианта Альфа (6%), меньшая – для варианта Дельта (5,7%), значительно меньшая – для варианта Омикрон (1,5%; $p < 0,001$). Данный факт выявлен и в других публикациях, в которых отмечено снижение «агрессивности» последнего штамма [11]. Высокая смертность в начале пандемии при варианте Альфа могла быть связана и с отсутствием доказанных клинических стратегий и рекомендаций по лечению заболевания в начале пандемии, таких как антикоагулянтная терапия, эффективная и безопасная противовирусная терапия, использование глюкокортикоидов и биологической терапии [12]. Большая смертность в нашем исследовании, чем в популяции (2–5%), связана с анализом только госпитальной смертности, т.е. у изначально более тяжелых пациентов. Штамм Омикрон появился, когда человечество стояло на пороге достижения всемирного иммунитета с помощью глобальной вакцинации против SARS-CoV-2, а снижение летальности штамма может быть связано как с интенсивной мутацией вируса, так и с повсеместной вакцинацией [13, 14]. Нами отмечено значительное снижение срока госпитализации при штаммах Дельта [7 дней (5; 9)] и Омикрон [7 (5; 11)] по сравнению с вариантом Альфа [11 (9; 13); $p < 0,001$], что связано, возможно, с увеличением опыта диагностики и лечения пациентов в специализированных стационарах.

Выявлены различия в факторах риска летальности между исследованными COVID-вариантами. В частности, характерен достоверно больший возраст пациентов с вариантом Альфа ($p < 0,001$) по сравнению с остальными. Среди умерших для первых 2 штаммов больше характерен женский пол, тогда как в варианте Омикрон было больше мужчин. Такие сердечно-сосудистые заболевания, как АГ, ИБС, ХСН, а также ХБП и СД являлись факторами риска летального исхода при вариантах Альфа и Дельта, но не при штамме Омикрон. Данные факторы риска в отношении смертности при COVID-19 подтверждены в целом ряде других исследований [12, 15–17]. Многие авторы считают, что появление варианта Омикрон в большей степени с «респираторным» фенотипом по сравнению с «кардиоваскулярным» фенотипом при вариантах Альфа и Дельта обеспечило резкое снижение смертности/летальности при инфицировании [11, 18]. Вероятно, уменьшение смертности от варианта Омикрон и влияния соматических факторов риска на смертность свидетельствует об ограничении роли самого COVID-19 и увеличении влияния на смертность уже основной патологии (респираторные, эндокринологические и сердечно-сосудистые заболевания).

Следует отметить, что, несмотря на резкое снижение уровней заболеваемости COVID-19, госпитализации и летальности, все изучаемые штаммы остаются в популяции, особенно в закрытых когортах, и могут заново вызывать эндемичные очаги, учитывая повсеместное снижение частоты/отказ от вакцинации против COVID-19. Соответственно, полученные результаты представляют интерес в

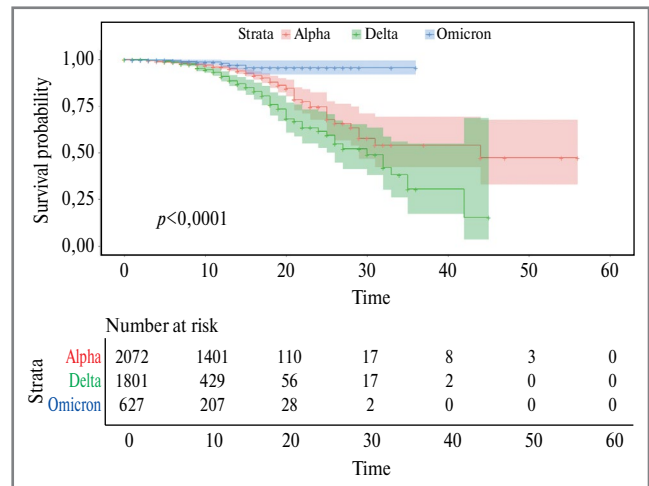


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера госпитальной летальности в стационаре.

Fig. 2. Kaplan–Meier curves for in-hospital mortality.

условиях возможностей быстрой и несложной идентификации варианта вируса [4].

Заключение

Показано различие в уровне госпитальной летальности между вариантами COVID-19, причем наибольшая выявлена при варианте Альфа, несколько меньшая – при Дельта, значительно меньшая – при штамме Омикрон. Показаны различия среди факторов риска летального исхода между вариантами, в частности выявлено, что сопутствующие заболевания (АГ, ИБС, ХСН, СД, ХБП) являлись факторами риска летального исхода для вариантов Альфа и Дельта, но не для штамма Омикрон.

Ограничения исследования. Исследование явилось одноцентровым. Вирусологическая идентификация штаммов проводилась только у части госпитализированных больных. Критерии диагностики, схемы лечения и критерии госпитализации постоянно трансформировались в течение 2020–2022 гг. в соответствии с рекомендациями Минздрава России, что могло оказать влияние на летальность пациентов. В нашем исследовании мы также не анализировали воздействие вакцинации госпитализированных пациентов, начавшейся в 2020 г.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом БГМУ по клиническим дисциплинам (№9 от 17 декабря 2021 г.). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Bashkir State Medical University in clinical disciplines (No. 9 dated December 17, 2021).

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда 22-18-20123.

Finding source. The study was supported by Russian Science Foundation's grant 22-18-20123.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
СД – сахарный диабет

ХБП – хроническая болезнь почек
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
COVID-19 – коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu>. Accessed: 02.08.2023.
- Burki T. Understanding variants of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2021;397(10273):462. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00298-1
- Winger A, Caspari T. The spike of concern – the novel variants of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2021;13(6):1002. DOI:10.3390/v13061002
- Molina-Mora JA, Cordero-Laurent E, Calderón-Osorno M, et al. Metagenomic pipeline for identifying co-infections among distinct SARS-CoV-2 variants of concern: study cases from Alpha to Omicron. *Sci Rep*. 2022;12(1):9377. DOI:10.1038/s41598-022-13113-4
- Bazargan M, Elahi R, Esmaeilzadeh A.OMICRON: Virology, immunopathogenesis, and laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2022;24(7):e3435. DOI:10.1002/jgm.3435
- Бычинин М.В., Клыпа Т.В., Мандель И.А., и др. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациентов реанимационного профиля первой и второй волн пандемии COVID-19. *Анестезиология и реаниматология*. 2022;4:57-65 [Bychinin MV, Klypa TV, Mandel IA, et al. Clinical and laboratory characteristics of intensive care patients of the first and second waves of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2022;4:57-65 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology202204157
- Haklai Z, Goldberger NF, Gordon E-S. Mortality during the first four waves of COVID-19 pandemic in Israel: March 2020 – October 2021. *Isr J Health Policy Res*. 2022;11(1):24. DOI:10.1186/s13584-022-00533-w
- V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-70. DOI:10.1038/s41579-020-00468-6
- Marchi R, Sugita B, Centa A, et al. The role of microRNAs in modulating SARS-CoV-2 infection in human cells: a systematic review. *Infect Genet Evol*. 2021;91:104832-9. DOI:10.1016/j.meegid.2021.104832
- COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet*. 2022;399(10334):1513-36. DOI:10.1016/S0140-6736(21)02796-3
- Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, COVID-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: prospective observational study. *BMJ*. 2022;376:e069761. DOI:10.1136/bmj-2021-069761
- Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Анализ влияния коморбидной сердечно-сосудистой патологии на течение и исходы COVID-19 у госпитализированных пациентов в первую и вторую волну пандемии в Евразийском регионе. *Кардиология*. 2022;62(12):38-49 [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Analysis of the impact of comorbid cardiovascular pathology on the course and outcomes of COVID-19 in hospitalized patients during the first and second waves of the pandemic in the Eurasian region. *Kardiologiya*. 2022;62(12):38-49 (in Russian)]. DOI:10.18087/cardio.2022.12.n2125
- Rahmani S, Rezaei N. Omicron (B.1.1.529) variant: Development, dissemination, and dominance. *J Med Virol*. 2021;94(5):1787-98. DOI:10.1002/jmv.27563
- Gu H, Krishnan P, Ng DYM, et al. Probable Transmission of SARS-CoV-2 Omicron Variant in Quarantine Hotel, Hong Kong, China, November 2021. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(2):460-2. DOI:10.3201/eid2802.212422
- Zagidullin NS, Motloch LJ, Musin TI, et al. J-waves in acute COVID-19: A novel disease characteristic and predictor of mortality? *PLoS ONE*. 2021;16(10):e0257982. DOI:10.1371/journal.pone.0257982
- Лакман И.А., Мусин Т.И., Галиуллина А.Р., и др. Факторы риска перевода больных с COVID-19 на искусственную вентиляцию легких в ретроспективном нерандомизированном исследовании. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2022;77(1):33-42 [Lakman IA, Musin TI, Galiullina AR, et al. Risk Factors of Transfer to Mechanical Ventilation of COVID-19 Patients in a Retrospective Non-Randomized Study. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(1):33-42 (in Russian)]. DOI:10.15690/vramn1673
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950
- El-Shabasy RM, Nayel MA, Taher MM, et al. Three waves changes, new variant strains, and vaccination effect against COVID-19 pandemic. *Int J Biol Macromol*. 2022;204:161-8. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2022.01.118

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.08.2023



OMNIDOCTOR.RU