

УДК 619.9, 614.2

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.10

Читать
онлайн

Научная статья

РИСК РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ COVID-19 У СОТРУДНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ В НАЧАЛЬНЫЙ ПЕРИОД ПАНДЕМИИ: ВНЕПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Т.А. Платонова^{1,2}, А.А. Голубкова^{3,4}, М.С. Скляр^{1,5}, Е.А. Карбовничая¹,
С.С. Смирнова^{2,6}, К.В. Варченко⁷, А.А. Иванова⁷, А.Б. Комиссаров⁷, Д.А. Лиознов^{7,8}

¹Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», Россия, 620144, г. Екатеринбург, ул. Шейнкмана, 113

²Уральский государственный медицинский университет, Россия, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

³Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Россия, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а

⁴Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Россия, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁵Уральская горно-металлургическая компания, Россия, 624091, г. Верхняя Пышма, пр. Успенский, 1

⁶Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром», Россия, 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23

⁷Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17

⁸Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

В условиях пандемии COVID-19 работники медицинских организаций имели наиболее высокие риски заражения этой инфекцией, что обуславливает необходимость специализированных исследований в данной профессиональной группе.

Определены внепрофессиональные факторы риска и лабораторные маркеры развития тяжелых клинических форм новой коронавирусной инфекции у медицинских работников в начальный период пандемии. В исследование включили 366 работников, которые перенесли COVID-19 в течение 2020–2021 гг. Диагноз заболевания подтверждали результатами исследования мазков из зева и носа методом ПЦР. Часть образцов исследована с использованием

© Платонова Т.А., Голубкова А.А., Скляр М.С., Карбовничая Е.А., Смирнова С.С., Варченко К.В., Иванова А.А., Комиссаров А.Б., Лиознов Д.А., 2023

Платонова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, заведующий эпидемиологическим отделом врач-эпидемиолог; ассистент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации Госсанэпидслужбы (e-mail: fill.1990@inbox.ru; тел.: 8 (343) 344-27-67 (доб. 1894); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5441-854X>).

Голубкова Алла Александровна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи; профессор кафедры эпидемиологии (e-mail: allagolubkova@yandex.ru; тел.: 8 (912) 617-39-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4812-2165>).

Скляр Михаил Семенович – доктор медицинских наук, генеральный директор; советник генерального директора (e-mail: info@ugmk-clinic.ru; тел.: 8 (343) 344-27-67 (доб. 1000); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1692-522X>).

Карбовничая Елена Александровна – заведующий клинико-диагностической лабораторией (e-mail: KarbovnichaiaEA@ugmk-clinic.ru; тел.: 8 (343) 344-27-67 (доб. 1940); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6236-4916>).

Смирнова Светлана Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации Госсанэпидслужбы; ведущий научный сотрудник, руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (e-mail: smirnova_ss69@mail.ru; тел.: 8 (343) 261-99-47 (доб. 106); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-4611>).

Варченко Кирилл Вадимович – ведущий программист отдела этиологии и эпидемиологии (e-mail: kirill.varchenko@gmail.com; тел.: 8 (911) 176-25-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3273-0660>).

Иванова Анна Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии (e-mail: anna.e.svobodniy@gmail.com; тел.: 8 (911) 758-44-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3495-4393>).

Комиссаров Андрей Борисович – заведующий лабораторией молекулярной вирусологии (e-mail: a.b.komissarov@gmail.com; тел.: 8 (921) 927-37-29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>).

Лиознов Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, директор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии (e-mail: office@influenza.spb.ru; тел.: 8 (812) 499-15-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-7354>).

технологии полногеномного секвенирования SARS-CoV-2. Для определения лабораторных прогностических критериев развития более тяжелых форм болезни (пневмонии) у ряда сотрудников проведено лабораторное обследование в острый период заболевания, а именно биохимическое и общеклиническое исследование крови, иммунофенотипирование лимфоцитов, анализ системы гемостаза и уровня цитокинов. Для изучения внепрофессиональных факторов риска пневмонии всем сотрудникам после выздоровления было предложено заполнить разработанную авторами Google-форму.

Наиболее тяжелые клинические формы COVID-19 регистрировали у сотрудников в возрастной группе старше 40 лет, с низкой физической активностью, имевших индекс массы тела более 25,0, сахарный диабет и патологию мочеполовой системы.

При анализе результатов лабораторных исследований выявлены маркеры развития пневмонии и определены их критические значения (точки cut-off): уровень лимфоцитов (ниже $1,955 \cdot 10^9/\text{л}$), Т-цитотоксических лимфоцитов (ниже $0,455 \cdot 10^9/\text{л}$), Т-хелперов (ниже $0,855 \cdot 10^9/\text{л}$), натуральных киллеров (ниже $0,205 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитов (ниже $239 \cdot 10^9/\text{л}$), скорости оседания эритроцитов (выше 11,5 мм/ч), D-димера (выше 0,325 мкг/мл), общего белка (ниже 71,55 г/л), лактатдегидрогеназы (выше 196 Ед/л), С-реактивного белка (выше 4,17 мг/л), интерлейкина-6 (выше 3,63 пг/л).

В исследовании определены внепрофессиональные факторы риска развития тяжелых форм COVID-19 и установлены лабораторные прогностические критерии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, медицинские работники, клинические проявления, внепрофессиональные факторы риска, лабораторные маркеры, прогностические критерии тяжелых клинических форм.

Коронавирусная инфекция (COVID-19), которая впервые была выявлена в конце 2019 г. в г. Ухань Китайской Народной Республики (КНР), за несколько месяцев распространилась практически по всему миру, что повсеместно сопровождалось значительным социальным и экономическим уроном. По официальным данным, на 01.01.2023 в мире выявлено более 650 млн случаев заражения вирусом SARS-CoV-2 и более 6,5 млн летальных исходов¹ [1, 2].

С самого начала пандемии специалисты здравоохранения всех стран мира активно включились в изучение новой инфекции, ее эпидемиологических, клинических и иммунопатологических особенностей, разработку и внедрение в практику новых средств для ее успешной профилактики и эффективного лечения [3–8]. Наиболее значимы такие исследования для лиц из профессиональных групп риска инфицирования SARS-CoV-2, в том числе работников медицинских организаций (МО), которые первыми встретились с новым заболеванием и стали наиболее пострадавшей группой населения. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников (МР) была существенно выше, по сравнению с другими профессиональными категориями, во все периоды пандемии [9–11].

В ряде исследований показано, что ведущими факторами риска заражения коронавирусной инфекцией у МР в процессе выполнения ими профессиональных обязанностей были контакт с заболевшими, его теснота и продолжительность, работа с биоматериалом больных, недостаточная обеспеченность и дефекты применения средств индивидуальной защиты, отсутствие качественного инструктажа перед работой с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2, и т.д. При этом в данной профессиональной группе частота развития клинических форм с поражением легочной ткани не отличалась от таковой у совокупного населения [11–13].

Следует учитывать, что сотрудники МО, равно как и специалисты организаций другого профиля, имеют определенный гендерный, возрастной, соматический и поведенческий «портрет», что ставит задачи по изучению не только профессиональных, но и внепрофессиональных факторов риска заражения и развития в последующем тяжелых форм болезни.

Неоспоримый факт, что обеспечение безопасности персонала медицинских организаций, разработка наиболее эффективных программ профилактики, новых протоколов их лечения и реабилитации являются одной из приоритетных задач здравоохранения в современных условиях.

С учетом вышеизложенного в настоящее время необходимы исследования, посвященные изучению как клинических проявлений COVID-19 у работников МО, так и внепрофессиональных факторов риска развития тяжелых клинических форм заболевания и выявлению ряда лабораторных параметров, которые можно использовать в клинической практике в качестве маркеров течения инфекции и ее исхода.

Цель исследования – определить внепрофессиональные факторы риска и лабораторные маркеры развития тяжелых клинических форм новой коронавирусной инфекции у медицинских работников в начальный период пандемии.

Материалы и методы. Исследование проведено в 2020–2021 гг. в период первого и второго эпидемических подъемов заболеваемости коронавирусной инфекцией в Российской Федерации. Дизайн исследования одобрен на заседании локального этического комитета ООО «УГМК-Здоровье» (протокол № 1э от 02.06.2020). Участие в исследовании было добровольным, каждый сотрудник МО заполнял бланк информированного добровольного согласия.

В исследование включили 366 сотрудников медицинских организаций Свердловской области с диаг-

¹ Статистика коронавируса в мире [Электронный ресурс] // GOGOV. – URL: <https://gogov.ru/covid-19/world> (дата обращения: 01.01.2023).

нозом: COVID-19. Среди участников исследования было 110 врачей (30,0 %), 93 средних и 28 младших медицинских работников (25,4 и 7,7 % соответственно), 40 специалистов административно-управленческого аппарата (10,9 %), а также 95 сотрудников хозяйственной и технической служб (25,9 %). Возраст участников исследования был в интервале от 18 до 70 лет (медиана – 38 лет). Большая часть респондентов была женского пола (305, или 83,3 %).

У 85 сотрудников (23,2 %) заболевание было в форме пневмонии – группа наблюдения, у 281 (76,8 %) – острой респираторной инфекции (ОРИ) – группа контроля. Летальных исходов среди участников исследования не было. Постановку диагноза COVID-19 проводили согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версии 6–8).

Каждый сотрудник для подтверждения диагноза и в последующем для оценки сроков персистенции SARS-CoV-2 проходил несколько обследований методом ПЦР с интервалом в 3–5 дней для выявления РНК вируса в мазках из зева и носа (в сумме 2356 образцов). Исследование организовано в ПЦР-лаборатории ООО «Европейский медицинский центр “УГМК-Здоровье”». Для ПЦР-исследований были использованы тест-системы производства ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», ООО «МЕДИПАЛТЕХ», ООО «ДНК-Технология ТС» и АО «Вектор-Бест». Проведен анализ связи между значением порогового цикла (C_t), характеризующим вирусную нагрузку, и тяжестью клинических проявлений, а также периодом заболевания. Образцы со значением порогового цикла (C_t) ниже 30 были направлены в ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России (лабораторию молекулярной вирусологии), где проведено полногеномное секвенирование SARS-CoV-2 (58 образцов). Данное исследование выполнено методом секвенирования нового поколения (NGS) на приборе Illumina MiSeq с использованием модифицированного протокола ARTIC Network. Полученные последовательности были выравнены с помощью MAFFT v7.453. и депонированы в международную (EpiCov GISAID²) и российскую (VGARus³) платформы агрегации информации о геномах вирусов.

В острый период заболевания было проведено дополнительное лабораторное обследование части сотрудников – 186 человек, в том числе 67 с COVID-19 в форме пневмонии (опытная группа) и 119 – острой респираторной инфекции (контрольная группа). Блок лабораторных исследований включал общий анализ крови, иммунофенотипирование субпопуляций лимфоцитов методом проточной цитометрии

(Т-лимфоциты, в том числе Т-хелперы и цитотоксические Т-лимфоциты, CD-индекс, В-лимфоциты, NK-клетки и TNK-клетки), оценку ряда биохимических показателей (амилазы, щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК), глюкозы, общего белка, креатинина, холестерина, общего билирубина, мочевины, С-реактивного белка (СРБ)), показателей системы гемостаза (D-димер) и некоторых цитокинов (интерфероны IFN- α , IFN- β , IFN- γ , С9-компонент системы комплемента, TNF- α , интерлейкины IL-1 β , IL-6, IL-10) методом иммуноферментного анализа. У всех сотрудников было предусмотрено несколько точек лабораторного контроля (от одной до четырех). Суммарное количество исследований составило: для биохимического и общеклинического анализа крови – по 304 лабораторные единицы (205 – опытная, 99 – контрольная группа), для иммунофенотипирования лимфоцитов – 286 (195 – опытная, 91 – контрольная), для оценки уровня D-димера – 101 (49 – опытная, 52 – контрольная), цитокинового профиля, в том числе для IL-6 – 288 (190 – опытная, 98 – контрольная) и для других параметров (IL-1 β , IL-10, TNF- α , IFN- α , IFN- β , IFN- γ) – 84 (опытная – 43, контрольная – 41). Единицы измерения и референсные значения анализируемых параметров представлены в табл. 2. Блок лабораторных исследований выполнен на базе клиничко-диагностической лаборатории ООО «Европейский медицинский центр “УГМК-Здоровье”» на гематологическом анализаторе Sysmex XN 1000, Roller 20 PN / ALIFAX, биохимическом анализаторе AU680, Beckman Coulter, анализаторе гемостаза STA Compact Max, DIAGNOSTICA STAGO S.A.S., проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II с оригинальными реагентами данных производителей. При исследовании цитокинов использовали анализатор Cobas e411, Roche, с оригинальными реагентами Elecsys IL6, автоматический микропланшетный промыватель Thermo Scientific WellWash, IEMS инкубатор / шейкер, микропланшетный фотометр Multiskan Ascent и следующие реагенты: Humen Complement C9 ELISA Kit, VeriKine Human IFN Beta ELISA Kit, Human IFN gamma ELISA Kit, Human IFN α ELISA Kit, Human TNF α ELISA Kit, Human IL-1 β ELISA Kit, Human IL-10 ELISA Kit.

Для изучения клинических проявлений заболевания и идентификации внепрофессиональных факторов риска развития тяжелых форм COVID-19 всем сотрудникам после выздоровления было предложено заполнить разработанную авторами онлайн-анкету для уточнения клинических и анамнестических данных. Google-форма включала 66 вопросов, объеди-

² GISAID: база данных [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.gisaid.org> (дата обращения: 01.12.2022).

³ VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia): российская платформа агрегации информации о геномах вирусов [Электронный ресурс]. – URL: <https://genome.cri.ru/app/index> (дата обращения: 19.12.2022).

ненных в несколько информационных блоков, а именно: паспортная часть, потенциальные факторы риска (антропометрические параметры, группа крови и резус-фактор (Rh), прием профилактических препаратов, курение, употребление алкогольных напитков, двигательная активность, занятия спортом, хронические заболевания или состояния, вакцинация против ряда инфекционных заболеваний), клинические проявления COVID-19, вопросы, связанные с лечением, последствия перенесенной инфекции и реабилитация. При анализе прививочного анамнеза (вакцинации против гепатита В, дифтерии, столбняка, кори, краснухи, гриппа, пневмококковой инфекции) дополнительно были использованы данные сертификатов профилактических прививок сотрудников.

Исследование проведено с использованием эпидемиологического, клинического, иммунологического, молекулярно-генетического и статистического методов. Распределение данных оценивали на основании расчета критериев Шапиро – Уилка и Колмогорова – Смирнова. При описании количественных данных использовали медиану (*Me*), первый и третий квартили (Q_1 – Q_3), минимальные и максимальные значения (*Min*–*Max*), при описании категориальных – долю и частоту, выраженные в процентах (%). Для оценки статистической значимости различий при сопоставлении количественных параметров рассчитывали критерий Манна – Уитни, при сравнении категориальных – критерий хи-квадрат (χ^2). Анализ корреляционной связи между показателями проводили по коэффициенту Спирмена, тесноту связи оценивали по шкале Чеддока. Различия интерпретировали как статистически значимые при $p \leq 0,05$. Вероятность исхода в зависимости от воздействия различных факторов риска оценивали путем составления четырехпольной таблицы сопряженности и расчета отношения шансов (*OR*) с 95%-ным доверительным интервалом (95 % *CI*). Для определения лабораторных маркеров развития тяжелых форм COVID-19 и их пороговых значений были построены ROC-кривые. Учитывались только те прогностические модели, которые обладали статистической значимостью ($p < 0,05$), а также чувствительностью и специфичностью более 50 %. Статистическую обработку материалов проводили в программах Microsoft Office 2016 и 26-й версии IBM SPSS Statistics.

Результаты и их обсуждение. Наиболее часто респонденты указывали следующие клинические проявления COVID-19, свойственные ОРВИ: насморк (211, или 57,7 %), кашель (189, или 50,3 %), который в большинстве случаев (до 85 %) был непродуктивным, а также боль в горле (133, или 36,3 %), ощущение «сдавленности» и боль в области грудной клетки (101, или 27,6 %), одышку (80, или 21,9 %). Среди общеинфекционных симптомов заболевания многие сотрудники отмечали выраженную слабость и повышенную утомляемость (289, или 79,0 %), болезненные ощущения в мышцах и суставах (188, или 51,3 %) и повышение температуры тела (279, или

76,2 %), которое в 47,7 % случаев было до 37,5 °С, в 33,7 % – в диапазоне 37,5–38,5 °С и в 18,6 % – выше 38,5 °С. У определенной части сотрудников выявлены неврологические симптомы, проявляющиеся в виде аносмии (265, или 72,4 %), головной боли (210, или 57,4 %) и несколько реже – головокружения (83, или 22,7 %) и болезненности в области глазных яблок (97, или 26,5 %). В других случаях регистрировали симптомы, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта, а именно: диспепсические проявления в виде тошноты или рвоты (37, или 10,1 %), диареи (66, или 18,0 %), нарушение восприятия вкусовых ощущений (176, или 48,0 %). В редких случаях сотрудники указывали на кожные проявления заболевания в виде высыпаний с различными морфологическими элементами, дискоординацию движений, избыточную потливость, нарушение сердечного ритма, обостренное восприятие запахов, металлический привкус во рту, судороги в нижних конечностях и нарушение сна. Единичные случаи заболевания сопровождались паническими атаками, повышенной тревожностью и раздражительностью или апатией.

Клинические проявления коронавирусной инфекции могли сохраняться у заболевших работников в течение 1–28 дней (*Me* = 10 дней). Параллельно с изучением клинических проявлений заболевания в данном исследовании была проведена оценка вирусной нагрузки посредством анализа значения порогового цикла в ПЦР в разные периоды заболевания и при различных его клинических формах, а также сроков персистенции вируса SARS-CoV-2 в организме заболевших. Установлено, что у работников с разными клиническими формами COVID-19 значение *Ct* не имело статистически значимых различий: у лиц с коронавирусной инфекцией в форме ОРВИ медианное значение *Ct* составило 24,8, в форме пневмонии – 26,6 ($p = 0,136$). При этом отмечено, что увеличение значения порогового цикла (снижение вирусной нагрузки) происходило параллельно с развитием заболевания – коэффициент корреляции Спирмена между значением *Ct* и днем заболевания соответствовал 0,410 (прямая связь умеренной тесноты по шкале Чеддока), $p < 0,001$.

После исчезновения основных симптомов COVID-19 у подавляющего большинства сотрудников в ПЦР-исследовании мазков из зева и носа еще можно было обнаружить РНК коронавируса, что ставило вопросы об их эпидемиологической опасности как потенциальных источников возбудителя инфекции и невозможности их допуска на рабочие места. С учетом длительной персистенции SARS-CoV-2 у заболевших период их отсутствия на рабочем месте варьировался в интервале от 13 до 45 дней (медианное значение – 22 дня). При разных клинических формах заболевания были установлены разные сроки выделения возбудителя в окружающую среду. Так, при COVID-19 в форме ОРВИ этот срок составил от 13 до 34 дней (*Me* = 21 день), при течении заболевания

с поражением легочной ткани – от 14 до 45 дней ($Me = 24$ дня). По данным полногеномного секвенирования SARS-CoV-2 от заболевших сотрудников установлено, что доминирующим штаммом у медицинских работников в первый и второй эпидемические подъемы заболеваемости был В.1.1 (до 50 % исследованных образцов), в остальных случаях идентифицированы геноварианты В.1, В.1.1.397, В.1.1.317, В.1.1.387, В.1.1.409, В.1.1.141, В.1.1.274, а в единичных случаях – некоторые другие.

Анализ внепрофессиональных факторов риска развития тяжелых форм коронавирусной инфекции у персонала МО (табл. 1) позволил установить, что статистически значимый более высокий риск имели сотрудники в возрасте старше 40 лет с индексом массы тела (ИМТ), соответствующим избыточному весу (более 25,0), с недостаточной физической активностью, связанной с отсутствием регулярных спортивных тренировок. Гендерная принадлежность, группа крови,

резус-фактор, курение и употребление алкогольных напитков, профилактический прием различных препаратов и витаминов не были потенциальными факторами риска развития пневмонии у медицинских работников. При этом среди хронических заболеваний отмечено влияние патологии мочеполовой системы и сахарного диабета на вероятность развития клинических форм заболевания с поражением легочной ткани. При анализе прививочного анамнеза персонала не было установлено воздействия предшествующих вакцинаций против вирусного гепатита В, дифтерии, столбняка, кори, краснухи, гриппа и пневмококковой инфекции на риск развития пневмонии в случае инфицирования SARS-CoV-2.

Далее в рамках настоящего исследования было проведено лабораторное обследование сотрудников, которые дали согласие на данные процедуры. Результаты лабораторных исследований представлены в табл. 2.

Таблица 1

Факторы риска развития пневмонии, обусловленной SARS-CoV-2, у сотрудников медицинских организаций

№	Фактор риска	Клиническая форма COVID-19				OR	95 % CI	χ^2	p
		пневмония (опытная группа)		ОРИ (контрольная группа)					
		абс. ч.	%	абс. ч.	%				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	Возраст, лет								
1.1	18–19	0	0,0	2	0,7	–	–	–	–
1.2	20–29	10	11,8	61	21,7	0,48	0,23–0,99	4,13	0,043
1.3	30–39	22	25,9	105	37,4	0,59	0,34–1,01	3,79	0,052
1.4	40–49	31	36,5	66	23,5	1,87	1,11–3,15	5,65	0,018
1.5	50–59	16	18,8	35	12,4	1,63	0,85–3,12	2,21	0,138
1.6	Старше 60 лет	6	7,0	12	4,3	1,70	0,62–4,68	1,09	0,298
1.7	*Старше 40 лет	53	62,4	113	40,2	2,46	1,49–4,01	12,91	< 0,001
2	Пол								
2.1	Мужской	17	20	43	15,3	1,38	0,74–2,58	1,05	0,306
2.2	Женский	68	80	238	84,7	0,72	0,39–1,35	–	–
3	Индекс массы тела								
3.1	Менее 18,5	2	2,4	18	6,4	0,35	0,08–1,55	2,08	0,150
3.2	18,5–24,9	37	43,5	147	52,3	0,70	0,43–1,15	2,01	0,156
3.3	25–29,9	28	32,9	79	28,1	1,26	0,75–2,17	0,74	0,392
3.4	30–34,9	12	14,1	25	8,9	1,68	0,81–3,51	1,96	0,162
3.5	35–39,9	6	7,1	11	3,9	1,86	0,67–5,20	1,46	0,228
3.6	Более 40	0	0,0	1	0,4	–	–	0,30	0,582
3.7	*Более 25	116	41,3	46	54,1	1,68	1,03–2,73	4,36	0,037
4	Группа крови								
4.1	I	28	32,9	95	33,8	0,96	0,57–1,61	0,02	0,883
4.2	II	28	32,9	109	38,8	0,78	0,46–1,29	0,95	0,329
4.3	III	20	23,5	52	18,5	1,36	0,76–2,43	1,04	0,308
4.4	IV	9	10,6	25	8,9	1,21	0,54–2,71	0,22	0,638
5	Резус-фактор								
5.1	Rh+	72	84,7	236	84,0	1,06	0,54–2,07	0,03	0,874
5.2	Rh-	13	15,3	45	16,0	0,95	0,48–1,85		
6	Группа крови и резус-фактор								
6.1	I, Rh+	24	28,2	80	28,5	0,99	0,58–1,69	0,002	0,967
6.2	I, Rh-	4	4,7	15	5,3	0,88	0,28–2,71	0,05	0,818
6.3	II, Rh+	25	29,4	91	32,4	0,87	0,51–1,48	0,27	0,606
6.4	II, Rh-	3	3,5	18	6,4	0,65	0,18–2,29	0,99	0,318
6.5	III, Rh+	16	18,8	44	15,7	1,25	0,66–2,35	0,48	0,490
6.6	III, Rh-	4	4,7	8	2,8	1,69	0,49–5,74	0,71	0,400

Окончание табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6.7	IV, Rh+	7	8,2	21	7,5	1,11	0,46–2,71	0,05	0,817
6.8	IV, Rh-	2	2,4	4	1,4	1,67	0,30–9,27	0,35	0,555
7	Профилактический прием различных препаратов								
7.1	Отсутствие регулярного приема поливитаминов	54	63,5	183	65,1	0,22	0,13–0,36	0,07	0,788
7.2	Отсутствие регулярного приема витамина С	77	90,6	255	90,7	0,98	0,43–2,26	0,002	0,965
7.3	Отсутствие регулярного приема витамина D	72	84,7	228	81,1	1,29	0,66–2,49	0,56	0,454
7.4	Отсутствие регулярного приема цинка	82	96,5	267	95,0	1,43	0,40–5,11	0,31	0,578
8	Вредные привычки								
8.1	Курение	15	17,6	61	21,4	0,77	0,41–1,45	0,65	0,419
8.2	Употребление алкоголя	67	78,8	233	82,9	0,77	0,42–1,41	0,74	0,390
9	Занятия спортом и общая двигательная активность								
9.1	Отсутствие занятий спортом	58	68,2	153	54,5	1,79	1,08–3,01	5,08	0,025
9.2	Недостаточная динамичность в течение дня (менее 5000 шагов в день)	23	32,9	53	72,6	1,56	0,87–2,81	2,27	0,132
10	Наличие хронических заболеваний или состояний								
10.1	Патология сердечно-сосудистой системы	14	16,5	35	12,5	1,39	0,71–2,72	0,91	0,341
10.2	Патология бронхо-легочной системы	7	8,2	17	6,0	1,39	0,56–3,48	0,51	0,476
10.3	Патология нервной системы	7	8,2	14	5,0	1,71	0,67–4,39	1,28	0,259
10.4	Патология желудочно-кишечного тракта	24	28,2	64	22,8	1,33	0,77–2,31	1,07	0,303
10.5	Патология мочеполовой системы	14	16,5	16	5,7	3,27	1,52–7,01	10,07	0,002
10.6	Сахарный диабет	5	5,9	1	0,4	17,5	2,02–151,96	12,36	< 0,001
10.7	Онкопатология	1	1,2	3	1,1	1,10	0,11–10,75	0,01	0,933
10.8	Аутоиммунные заболевания	2	2,4	7	2,5	0,94	0,19–4,63	0,01	0,943
10.9	Аллергические заболевания	7	8,2	34	12,1	0,65	0,29–1,53	0,98	0,323
10.10	Герпесвирусная инфекция	7	8,2	20	7,1	1,17	0,48–2,82	0,12	0,730
10.11	Беременность	0	0,0	6	2,1	–	–	1,845	0,175
11	Наличие в анамнезе прививок против								
11.1	Вирусного гепатита В	85	100,0	279	99,3	–	–	0,61	0,436
11.2	Дифтерии	85	100,0	279	99,3	–	–	0,61	0,436
11.3	Столбняка	85	100,0	279	99,3	–	–	0,61	0,436
11.4	Кори	85	100,0	280	99,6	–	–	0,30	0,582
11.5	Краснухи	63	74,1	230	81,6	0,64	0,36–1,13	2,44	0,118
11.6	Пневмококковой инфекции	7	8,2	45	16,0	0,47	0,20–1,09	3,24	0,072
12	Вакцинация против гриппа								
12.1	Регулярная	40	47,1	142	50,5	0,87	0,54–1,41	0,32	0,575
12.2	Периодическая	34	40,0	95	33,8	1,31	0,79–2,15	1,09	0,296
12.3	Отсутствие прививки	11	12,9	44	15,7	0,80	0,39–1,63	0,38	0,540

Таблица 2

Результаты лабораторных исследований у сотрудников с различными клиническими формами COVID-19

№	Показатель	Единица измерения	Референсные значения	Клиническая форма COVID-19						p
				пневмония (опытная группа)			ОРИ (контрольная группа)			
				Me	Q1–Q3	Min–Max	Me	Q1–Q3	Min–Max	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.	Общеклинический анализ крови									
1.1	Лейкоциты	10 ⁹ /л	4,5–10,2	5,81	4,63–7,26	1,84–37,73	5,42	4,56–6,81	2,66–9,62	0,104
1.2	Лимфоциты	10 ⁹ /л	1–6,5	1,49	0,99–2,15	0,15–4,61	1,97	1,58–2,37	0,68–3,94	< 0,001
1.3	Нейтрофилы	10 ⁹ /л	1,8–7,7	3,23	2,27–4,73	0,54–34,07	2,74	1,85–3,65	1,03–5,44	0,001
1.4	Эозинофилы	10 ⁹ /л	0–0,7	0,04	0,01–0,14	0,0–0,5	0,07	0,03–0,13	0,0–1,29	0,014
1.5	Базофилы	10 ⁹ /л	0–0,2	0,02	0,01–0,03	0,0–0,53	0,03	0,02–0,04	0,01–0,3	0,099

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.6	Моноциты	10 ⁹ /л	0–0,95	0,50	0,35–0,69	0,12–1,45	0,51	0,41–0,68	0,25–1,49	0,243
1.7	Эритроциты	10 ¹² /л	3,8–5,3	4,49	4,11–4,84	2,47–5,62	4,59	4,34–4,89	3,73–5,54	0,010
1.8	Гематокрит	%	34–47	39,5	36,5–42,4	23,5–52,2	39,5	37,0–43,3	30,8–47,9	0,332
1.9	Гемоглобин	г/л	115–155	137	126–147	74–175	137,5	128–152	96–166	0,21
1.10	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	г/л	310–370	347	338–354	279–379	348	341–354	303–372	0,497
1.11	Среднее содержание гемоглобина в эритроците	пг	26–34	30,6	29,7–31,4	22,6–35,1	30,3	29,1–31,1	20,8–31,0	0,055
1.12	Средний объем эритроцита	фл	73–101	87,7	85,5–90,2	72,6–107,1	86,7	83,7–89,4	68,6–97,3	0,004
1.13	Анизоцитоз эритроцитов	фл	37–54	40,9	39,2–44,6	34,2–71,0	40,0	38,5–42,2	33,2–47,0	0,001
1.14	Анизоцитоз эритроцитов, %	%	11,6–14,8	12,9	12,3–13,8	11,0–21,2	12,6	12,1–13,4	11,3–18,0	0,044
1.15	Нормобласты	10 ⁹ /л	0,03	0,0	0,0–0,003	0,0–0,3	0,0	0,0–0,0	0,0–0,01	0,001
1.16	Тромбоциты	10 ⁹ /л	142–424	226	184–280	25–540	253	198–301	112–584	0,054
1.17	Средний объем тромбоцита	фл	7–13	10,8	10,1–11,5	8,7–14,6	10,3	9,8–10,7	9,1–12,2	< 0,001
1.18	Коэффициент крупных тромбоцитов	%	13–43	30,5	25,3–36,5	15,0–56,8	27,3	22,3–30,8	16,9–42,6	< 0,001
1.19	Ширина распределения тромбоцитов по объему	фл	9–17	12,6	11,2–13,9	9,1–25,3	11,7	10,6–12,8	9,0–16,2	< 0,001
1.20	Тромбоцитрит	%	0,17–0,35	0,24	0,19–0,29	0,06–0,59	0,25	0,20–0,30	0,12–0,56	0,162
1.21	СОЭ	мм/ч	0–20	23	10–37	2–108	7	4–13	2–41	< 0,001
2.	CD-типирование субпопуляций лимфоцитов									
2.1	Т-лимфоциты	10 ⁹ /л	0,80–2,20	1,13	0,70–1,64	0,09–4,11	1,47	1,15–1,91	0,64–2,97	< 0,001
2.2	Т-хелперы	10 ⁹ /л	0,60–1,60	0,69	0,41–0,97	0,01–1,93	0,92	0,71–1,12	0,36–1,98	< 0,001
2.3	Цитотоксические Т-лимфоциты	10 ⁹ /л	0,19–0,65	0,41	0,24–0,58	0,03–2,44	0,49	0,37–0,62	0,03–1,66	< 0,001
2.4	CD-индекс	у.е.	1,0–2,5	1,70	1,20–2,50	0,0–4,80	1,85	1,40–2,40	0,30–4,10	0,203
2.5	NK-клетки	10 ⁹ /л	0,15–0,60	0,15	0,09–0,24	0,02–1,57	0,24	0,17–0,34	0,06–0,97	< 0,001
2.6	В-лимфоциты	10 ⁹ /л	0,10–0,50	0,16	0,11–0,25	0,0–0,83	0,19	0,13–0,26	0,07–0,53	0,019
2.7	TNK - клетки	10 ⁹ /л	0,01–0,85	0,03	0,01–0,06	0,0–1,0	0,03	0,01–0,07	0,0–0,57	0,590
3	Биохимическое исследование крови									
3.1	Щелочная фосфатаза	Ед/л	30–120	62	51–78	25–243	63	52–76	29–174	0,942
3.2	Амилаза	Ед/л	28–100	57	50–73	15–260	62	51–78	21–139	0,277
3.3	АСТ	Ед/л	6–36	27	21–35	13–109	21	19–27	11–66	< 0,001
3.4	АЛТ	Ед/л	7–55	26	17–37	7–198	18	14–30	4–162	< 0,001
3.5	КК	Ед/л	0–171	81,5	51–148	11–3152	70	50–93	15–661	0,016
3.6	ЛДГ	Ед/л	0–247	233	188–317	79–752	184,5	161–200	125–286	< 0,001
3.7	Общий белок	г/л	66–83	68,9	63,2–73,5	50,0–83,5	73,2	69,8–75,5	64,2–92,3	< 0,001
3.8	Мочевина	ммоль/л	2,8–7,2	5,0	3,9–7,9	2,5–69,4	4,4	3,7–5,0	2,1–8,9	< 0,001
3.9	Общий билирубин	мкмоль/л	5–21	9,7	6,9–13,5	2,6–128,4	8,2	6,0–10,9	2,5–28,2	0,002
3.10	Холестерин	ммоль/л	1,8–5,2	4,1	3,4–4,9	1,7–9,1	4,4	3,8–5,1	2,7–7,7	0,058
3.11	Глюкоза	ммоль/л	4,1–5,9	5,2	4,5–6,3	1,2–21,9	5,1	4,5–4,7	2,5–15,7	0,336
3.12	Креатинин	мкмоль/л	53–97	86	73–101	45,0–311,0	78	70–86	9,4–116,0	< 0,001
3.13	СРБ	мг/л	0–5	9,12	3,1–24,1	0,29–257,1	1,98	0,7–4,8	0,16–39,7	0,001
4	Показатели системы гемостаза									
4.1	D-димер	мкг/мл	0–0,5	0,40	0,27–0,59	0,10–1,80	0,29	0,21–0,37	0,06–2,0	< 0,001
5	Цитокиновый профиль									
5.1	IL-6	пг/мл	0–7	6,32	2,48–16,14	1,50–339,3	2,86	1,5–6,27	1,50–81,0	< 0,001
5.2	IL-1β	пг/мл	0	0,0	0,0–0,0	0,0–15,0	0,0	0,0–0,0	0,0–0,49	0,721
5.3	IL-10	пг/мл	7,9–12,9	2,68	1,78–3,59	1,22–155,0	1,72	1,58–2,23	1,15–109,0	0,018
5.4	TNF-α	пг/мл	0	0,0	0,0–0,166	0,0–19,8	0,0	0,0–0,063	0,0–0,66	0,327
5.5	IFN-α	пг/мл	0	0,0	0,0–0,20	0,0–35,1	0,0	0,0–0,35	0,0–48,4	0,961
5.6	IFN-β	пг/мл	1,2–150	5,33	0,0–17,42	0,0–5645	2,29	0,0–19,76	0,0–7839	0,634
5.7	IFN-γ	пг/мл	0–188,9	0,0	0,0–0,0	0,0–35,6	0,0	0,0–0,0	0,0–1,0	0,052
5.8	C9-компонент системы комплемента	мкг/мл	43,7–53,9	67,1	37,8–125,0	5,86–300,0	40,9	26,6–59,4	10,24–123,4	< 0,001

При анализе результатов лабораторных исследований были выявлены статистически значимые различия по ряду параметров, однако не все из них имели прогностическое значение. Для идентификации прогностических лабораторных маркеров был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых, расчетом площади под ними (AUC), и определением оптимальных порогов классификации (точек cut-off) с учетом максимальных уровней чувствительности и специфичности моделей.

При построении ROC-кривых для параметров общеклинического анализа крови установлено, что из них для прогноза развития более тяжелых форм COVID-19 имели прогностическое значение скорость оседания эритроцитов, уровень тромбоцитов и лимфоцитов.

ROC-кривая для СОЭ имела AUC, равную $0,759 \pm 0,029$ (95 % ДИ: 0,702–0,816), $p < 0,001$. СОЭ в точке cut-off была определена как 11,5 мм/ч. У сотрудников со значением СОЭ более 11,5 мм/ч имел место повышенный риск формирования пневмонии, при СОЭ менее 11,5 мм/ч риск был низким. Чувствительность модели составляла 70,0 %, специфичность – 72,4 %.

Для уровня тромбоцитов полученная ROC-кривая характеризовалась значением $AUC = 0,566 \pm 0,033$ (95 % ДИ: 0,491–0,621), $p = 0,054$. Точка cut-off для данного лабораторного параметра была определена как $239 \cdot 10^9/\text{л}$. У сотрудников с количеством тромбоцитов менее $239 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечали повышенный риск формирования пневмонии, в случае количества тромбоцитов более $239 \cdot 10^9/\text{л}$ риск был на низком уровне. Чувствительность модели – 55,5 %, специфичность – 54,5 %.

Для количества лимфоцитов площадь под ROC-кривой составляла $0,671 \pm 0,031$ (95 % ДИ: 0,611–0,731), $p < 0,001$. Пороговым значением лимфоцитов считали $1,955 \cdot 10^9/\text{л}$. При уровне лимфоцитов менее $1,955 \cdot 10^9/\text{л}$ риск формирования пневмонии считали повышенным, при уровне более $1,955 \cdot 10^9/\text{л}$ риск признавали низким. Чувствительность и специфичность модели составили 67,0 и 52,7 % соответственно.

При анализе результатов иммунофенотипирования лимфоцитов статистически значимые модели ($p < 0,05$) с чувствительностью и специфичностью более 50 % были получены для зависимости вероятности развития COVID-19-ассоциированной пневмонии от уровня Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) и NK-клеток.

ROC-кривая для Т-хелперов характеризовалась $AUC = 0,675 \pm 0,030$ (95 % ДИ: 0,613–0,736), $p < 0,001$. Значение Т-хелперов в точке cut-off соответствовало $0,855 \cdot 10^9/\text{л}$. Для лиц с количеством Т-хелперов $0,855 \cdot 10^9/\text{л}$ и менее был характерен повышенный риск формирования пневмонии, в случае количества Т-хелперов более $0,855 \cdot 10^9/\text{л}$ риск предполагался на низком уровне. Чувствительность модели – 64,9 %, специфичность – 58,0 %.

AUC ROC-кривой зависимости вероятности пневмонии от количества цитотоксических Т-лимфоцитов соответствовала $0,626 \pm 0,033$ (95 % ДИ: 0,561–0,690), $p < 0,001$. Пороговое значение ЦТЛ, разделяющее сотрудников на группы с повышенной и низкой вероятностью пневмонии, составило $0,455 \cdot 10^9/\text{л}$. При уровне ЦТЛ менее $0,455 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечали повышенный риск формирования пневмонии, в случае их количества более $0,455 \cdot 10^9/\text{л}$ риск оценивали как низкий. Чувствительность модели составляла 61,1 %, специфичность – 58,0 %.

AUC ROC-кривой для NK-клеток составляла $0,691 \pm 0,031$ (95 % ДИ: 0,630–0,752), $p < 0,001$. Пороговое значение NK-клеток – $0,205 \cdot 10^9/\text{л}$. При уровне NK-клеток менее $0,205 \cdot 10^9/\text{л}$ риск формирования пневмонии считали повышенным, при уровне более $0,205 \cdot 10^9/\text{л}$ – низким. Чувствительность модели – 65,4 %, специфичность – 64,0 %.

Далее были проанализированы результаты биохимического исследования крови. Прогностические модели с достаточной чувствительностью, специфичностью и статистической значимостью были получены для зависимости вероятности развития более тяжелых форм коронавирусной инфекции от уровня общего белка, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы.

AUC ROC-кривой для общего белка составляла $0,726 \pm 0,029$ (95 % ДИ: 0,618–0,784), $p < 0,001$. Значение уровня общего белка в точке cut-off соответствовало 71,55 г/л. У лиц с уровнем общего белка 71,55 г/л и менее отмечали повышенный риск развития пневмонии, при значении более 71,55 г/л предполагали низкий уровень риска. Чувствительность и специфичность модели составили 67,6 и 66,7 % соответственно.

ROC-кривая для С-реактивного белка характеризовалась значением $AUC = 0,774 \pm 0,027$ (95 % ДИ: 0,720–0,827), $p < 0,001$. Пороговое значение СРБ – 4,17 мг/л. У сотрудников с уровнем СРБ более 4,17 мг/л присутствовал повышенный риск формирования пневмонии, в случае СРБ менее 4,17 мг/л риск более тяжелых форм инфекции был на низком уровне. Чувствительность модели составила 67,7 %, специфичность – 69,5 %.

Для лактатдегидрогеназы ROC-кривая характеризовалась значением $AUC = 0,754 \pm 0,029$ (95 % ДИ: 0,697–0,810), $p < 0,001$. Количество ЛДГ в точке cut-off было определено как 196 Ед/л. У сотрудников с уровнем ЛДГ более 196 Ед/л имел место повышенный риск возникновения пневмонии, при ЛДГ менее 196 Ед/л риск был низким. Чувствительность модели – 68,4 %, специфичность – 67,4 %.

При анализе уровня D-димера у сотрудников с различными клиническими формами коронавирусной инфекции значение AUC составило $0,711 \pm 0,051$ (95 % ДИ: 0,611–0,811), модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговый уровень D-димера – 0,325 мкг/мл. У лиц с количеством D-димера более 0,325 мкг/мл был повышенный

риск формирования пневмонии, в случае уровня D-димера менее 0,325 мкг/мл риск считался низким. Чувствительность модели составила 63,3 %, специфичность – 63,5 %.

Далее в процессе исследования проводили анализ цитокинового профиля у заболевших сотрудников. Статистически значимые прогностические модели ($p < 0,05$) с достаточной чувствительностью и специфичностью были получены только для интерлейкина-6. AUC ROC-кривой для IL-6 составляла $0,658 \pm 0,032$ (95 % ДИ: 0,595–0,722). Наблюдаемая зависимость была статистически значимой ($p < 0,001$). Значение IL-6 в точке cut-off было определено как 3,63 пг/л. У лиц с уровнем IL-6 более 3,63 пг/л присутствовал повышенный риск формирования пневмонии, при IL-6 менее 3,63 пг/л вероятность тяжелых форм инфекции была низкой. Чувствительность модели составила 64,6 %, специфичность – 64,5 %.

Следует обратить внимание, что представленные пороговые уровни лабораторных маркеров находятся в диапазоне референсных значений, и в тактике ведения пациентов с COVID-19 имеет особое значение динамический мониторинг вышеуказанных параметров, которые прогностически значимы, и в случае появления тенденции к их росту или снижению относительно точки cut-off необходимо оценивать риски развития тяжелых форм инфекции и корректировать терапию.

При выполнении настоящего исследования были проанализированы клинические проявления коронавирусной инфекции у медицинских работников как группы высокого профессионального риска в первую и вторую «волну» пандемии COVID-19 в Российской Федерации, обусловленные преимущественно геновариантом SARS-CoV-2 B.1.1, проанализирована динамика вирусной нагрузки в течение заболевания и установлены сроки персистенции вируса у заболевших. В ходе исследования определены внепрофессиональные факторы риска и прогностические лабораторные критерии развития более тяжелых клинических форм коронавирусной инфекции у сотрудников медицинских организаций.

Среди внепрофессиональных факторов риска мы отметили возраст старше 40 лет, недостаточную физическую активность, ИМТ более 25 и некоторые сопутствующие заболевания. Полученные в нашем исследовании результаты в целом коррелируют с данными других авторов, но есть некоторые нюансы.

Так, в исследовании S. Molani et al. [14] были изучены данные 6906 госпитализированных взрослых с COVID-19 из системы общественного здравоохранения в пяти штатах на западе США. Продемонстрировано увеличение риска развития тяжелых форм заболевания у лиц старше 50 лет с высокими значениями индекса массы тела, что в целом соответствует нашим данным. Хотя, по результатам нашего исследования, у лиц из профессиональных групп риска повышенная вероятность развития пневмонии имеет место уже начиная с 40-летнего возраста.

В исследовании L. Kim et al. [15] проанализированы данные по 2491 взрослому, госпитализированному с лабораторно подтвержденным COVID-19 в период с 1 марта по 2 мая 2020 г. Использованы материалы из «Сети эпидемиологического надзора за госпитализацией, связанной с COVID-19» (COVID-NET), в которую заносят данные 154 больницы неотложной помощи в 74 округах в 13 штатах. Авторы применили многофакторный анализ для оценки связи между возрастом, полом, сопутствующими заболеваниями с госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и внутрибольничной летальностью. Установлено, что факторами, ассоциированными с госпитализацией в ОИТ, были возраст 50–64, 65–74, 75–84 года и ≥ 85 лет, по сравнению с 18–39 годами (скорректированные коэффициенты риска (aRR) – 1,53, 1,65, 1,84 и 1,43 соответственно); мужской пол (aRR – 1,34); ожирение (aRR – 1,31); иммуносупрессия (aRR – 1,29) и сахарный диабет (aRR – 1,13). Факторами, которые повышали вероятность летального исхода, были возраст 50–64, 65–74, 75–84 года и ≥ 85 лет, по сравнению с 18–39 годами (aRR – 3,11, 5,77, 7,67 и 10,98 соответственно); мужской пол (aRR – 1,30); иммуносупрессия (aRR – 1,39); почечная недостаточность (aRR – 1,33); хронические заболевания бронхолегочной системы (aRR – 1,31); сердечно-сосудистые заболевания (aRR – 1,28); неврологические расстройства (aRR – 1,25) и сахарный диабет (aRR – 1,19). Представленные в этом исследовании данные соответствуют нашим результатам в части влияния возраста и отдельных вариантов сопутствующей патологии на риск развития более тяжелых клинических форм коронавирусной инфекции.

В другом исследовании, выполненном J.Y. Ko et al. [16] с использованием базы данных COVID-NET, среди 5416 взрослых с коронавирусной инфекцией рассчитаны скорректированные коэффициенты частоты госпитализаций и их 95%-ные доверительные интервалы. Показано, что частота госпитализаций была выше среди лиц с тремя сопутствующими заболеваниями и более (по сравнению с их отсутствием) (5,0 [3,9–6,3]), тяжелым ожирением (4,4 [3,4–5,7]), хроническими заболеваниями почек (4,0 [3,0–5,2]), сахарным диабетом (3,2 [2,5–4,1]), артериальной гипертензией (2,8 [2,3–3,4]) и бронхиальной астмой (1,4 [2,3–3,4]), что вызывает определенный интерес в части комплексного анализа одновременного влияния нескольких факторов риска, что в последующем может быть реализовано при оценке данных в группе медицинских работников.

В исследовании, проведенном F. Zhou et al. [17] в г. Ухани, проанализированы данные 191 пациента, из которых 137 были выписаны и 54 умерли в больнице. Многофакторный регрессионный анализ показал увеличение шансов тяжелых клинических форм инфекции, в том числе с летальным исходом, у лиц пожилого возраста ($OR = 1,10$; 95 % CI : 1,03–1,17; $p = 0,004$), имеющих высокие баллы по шкале органной недостаточности SOFA ($OR = 5,65$; 95 % CI : 2,61–12,23; $p < 0,001$) и уровень D-димера более

1 мкг/мл ($OR = 18,42$; 95 % CI : 2,64–128,55; $p = 0,003$), что соответствует нашим данным в части оценки прогностического значения уровня D-димера у инфицированных лиц, но обращает на себя внимание более низкое его пороговое значение у лиц из профессиональных групп риска, имеющих определенный возрастной, гендерный и соматический «портрет».

В систематическом обзоре, подготовленном Y.-D. Gao et al. [18], было подтверждено, что факторами риска прогрессирования COVID-19 до тяжелой и критической стадии являются пожилой возраст, мужской пол, сопутствующие заболевания, такие как гипертония, сахарный диабет, ожирение, хронические заболевания легких, болезни сердца, печени и почек, онкологические заболевания, клинически выраженные иммунодефициты, локальные иммунодефициты, такие как ранняя способность к секреции интерферона I типа, беременность, что по ряду параметров (возраст, хронические заболевания) соответствует нашим данными в профессиональной группе высокого риска инфицирования.

Необходимо отметить, что в представленных выше исследованиях одним из факторов риска был мужской пол, чего мы не наблюдали в нашем исследовании. Возможно, это связано с гендерной характеристикой участников исследования и в целом со структурой сотрудников МО, и требуется проведение аналогичных исследований на более крупных выборках из категории медицинских работников.

Помимо этого, в настоящем исследовании мы не смогли установить роль групп крови и резус-фактора в прогнозе течения болезни. В других литературных источниках этот вопрос активно обсуждался. По данным систематического обзора, подготовленного Y. Kim et al. [19], во многих исследованиях сообщается, что вторая группа крови (B) может predisполагать к повышенной восприимчивости к инфекции, вызванной SARS-CoV-2, а первая группа крови (0) и отрицательный резус-фактор могут быть защитными факторами. При этом авторы отмечают, что влияние группы крови, Rh на клинические исходы остается неясным и, вероятнее всего, в настоящее время нет никакой связи между группой крови и тяжестью заболевания или летальностью при COVID-19, в связи с чем данные параметры авторами систематического обзора не рекомендуются использовать в качестве прогностических маркеров при ведении пациентов с коронавирусной инфекцией.

Важным вопросом в оценке риска развития тяжелых клинических форм был анализ прививочного анамнеза заболевших. В нашем исследовании не было выявлено статистически значимого влияния предшествующих вакцинаций против ряда инфекционных заболеваний на вероятность развития пневмонии у сотрудников МО, инфицированных SARS-CoV-2. Это касалось прививок против вирусного гепатита В, дифтерии, столбняка, кори, краснухи, пневмококковой инфекции и гриппа. Однако в ряде исследований было отмечено, что вакцинация

против гриппа, проведенная в предшествующий заболеванию эпидемический сезон, снижала как риск заражения, так и формирования более тяжелых клинических вариантов болезни. Так, в публикации A. Conlon et al. [20] было показано, что вероятность инфицирования SARS-CoV-2 была снижена у пациентов, получивших вакцину против гриппа, по сравнению с теми, кто ее не получил ($OR = 0,76$; 95 % CI : 0,68–0,86; $p < 0,001$). Вакцинированные против гриппа пациенты с COVID-19 с меньшей вероятностью нуждались в госпитализации ($OR = 0,58$; 95 % CI : 0,46–0,73; $p < 0,001$) или искусственной вентиляции легких ($OR = 0,45$; 95 % CI : 0,27–0,78; $p = 0,004$) и имели существенно меньшую продолжительность пребывания в стационаре ($OR = 0,76$; 95 % CI : 0,65–0,89; $p < 0,001$).

В исследовании M. Candelli [21] был установлен более низкий риск смерти через 60 дней от момента инфицирования коронавирусом у пациентов с предшествующей вакцинацией против гриппа, чем у не привитых против гриппа пациентов ($p = 0,001$). Авторы считают, что вакцинация против гриппа может снизить смертность от COVID-19.

При этом мы встретили отдельные публикации, посвященные оценке взаимосвязи вакцинации против гриппа и заболеваемости COVID-19 медицинских работников [22, 23]. Одно исследование провели N. Massoudi et al. [22] в Иране в 2020 г. среди 261 сотрудника МО. Авторы показали, что проведенная в 2019 г. вакцинация против гриппа позволяла снизить шансы заражения сотрудников коронавирусной инфекцией в 2020 г. Однако N. Massoudi et al. оценивали только риск заражения, но не течение заболевания и риск развития более тяжелых клинических форм инфекции. Другое исследование было организовано в Италии M. Bellingheri et al. [23] среди 3520 медицинских работников. Авторы не смогли выявить связи между вакцинацией против гриппа и риском инфицирования SARS-CoV-2.

Ряд исследований посвящен изучению связи прививки против пневмококковой инфекции и заболеваемости коронавирусной инфекцией. В систематическом обзоре, подготовленном группой авторов под руководством H. Im [24], было проанализировано несколько исследований, которые констатировали, что вакцинация против пневмококковой инфекции предотвращала тяжелые клинические формы COVID-19 за счет предупреждения заболеваемости и смертности от сопутствующих / вторичных инфекций и суперинфекций.

В другой работе [25] был проведен систематический обзор и метаанализ для оценки связи между сезонной вакцинацией против гриппа, вакцинацией против пневмококковой инфекции и COVID-19 и клиническими исходами этого заболевания. В общей сложности в метаанализ было включено 38 обсервационных исследований, в которых наблюдалась существенная неоднородность. Вакцинация против гриппа и пневмококка была связана с более

низким риском заражения SARS-CoV-2 ($OR = 0,80$; 95 % CI : 0,75–0,86 и $OR = 0,70$; 95 % CI : 0,57–0,88 соответственно). При анализе данных по вакцинации против гриппа с поправкой на возраст, пол, сопутствующие заболевания и социально-экономические показатели вышеуказанная связь со сниженным риском инфицирования SARS-CoV-2 уменьшалась. Однако это не относится к вакцинации против пневмококковой инфекции, для которой даже после поправки на эти кофакторы ассоциация сохранилась. Относительно более тяжелых конечных точек наблюдения, таких как госпитализация в отделение интенсивной терапии и летальный исход, текущие данные не подтвердили связь между прививками против гриппа и пневмококковой инфекции и исходами COVID-19.

Имеющиеся в литературных источниках данные о роли вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции в течении COVID-19 настолько неоднородные, что требуют проведения дополнительных углубленных аналитических исследований. Относительно других прививок Национального календаря публикаций в открытой печати найти не удалось, что не позволило сопоставить наши данные с результатами других исследований.

При анализе динамики лабораторных показателей у сотрудников с COVID-19 мы установили, что прогностическим значением обладают такие параметры, как уровень D-димера, общего белка, СРБ, ЛДГ, IL-6, СОЭ, тромбоцитов, лимфоцитов, Т-хелперов, ЦТЛ и натуральных киллеров. При сопоставлении наших результатов относительно блока лабораторных исследований в других публикациях были отмечены некоторые интересные моменты. Ряд позиций согласовывался с результатами других работ, но были и определенные особенности.

Так, в исследовании Y.-D. Gao et al. [18] наряду с изучением соматических факторов риска авторы уделили внимание анализу результатов лабораторного обследования лиц с COVID-19 и показали, что лабораторными параметрами для мониторинга прогрессирования заболевания должны быть лактатдегидрогеназа, прокальцитонин, С-реактивный белок, провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины IL-6, IL-1 β , гликопротеин Krebs von den Lungen-6 (KL-6) и ферритин. Уровни ЛДГ, СРБ, интерлейкина-6 уже были отмечены в нашем исследовании у медицинских работников как эффективные прогностические лабораторные маркеры развития клинических форм коронавирусной инфекции с поражением легочной ткани, однако при планировании дополнительных исследований в группах профессионального риска следует обратить внимание на прогностическое значение прокальцитонина, ферритина и KL-6.

В систематическом обзоре, выполненном M. Palladino [26], было подтверждено, что снижение количества тромбоцитов, лимфоцитов, гемоглобина, эозинофилов и базофилов, повышенное количество

нейтрофилов и соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, а также тромбоцитов и лимфоцитов были связаны с неблагоприятным клиническим исходом болезни у пациентов с COVID-19.

В метаанализе, касающемся 21 исследования, проведенном В.М. Henry et al. [27], были определены наиболее эффективные прогностические критерии развития более тяжелых форм коронавирусной инфекции – количество лейкоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов, уровень IL-6 и ферритина сыворотки.

В других исследованиях было показано, что уровень D-димера у пациентов с COVID-19 коррелировал с неблагоприятным исходом заболевания и являлся довольно точным биомаркером для прогнозирования течения инфекции [28–30]. При проведении ROC-анализа было определено пороговое значение D-димера, разграничивающее пациентов в зависимости от рисков выявления поражения легких, а именно – 0,370 мкг/мл [31], что достаточно близко нашему пороговому значению. В другом исследовании было определено оптимальное пороговое значение D-димера для прогнозирования смертности пациентов с COVID-19 – 1,5 мкг/мл [32].

В ряде работ показано значение уровня интерлейкина-6 как эффективного прогностического лабораторного параметра, что соответствует и результатам нашего исследования [33, 34].

При анализе результатов лабораторных исследований отдельное внимание было уделено данным ПЦР-диагностики. Показано, что значение порогового цикла, который считается обратно пропорциональным вирусной нагрузке, не связано с тяжестью клинических проявлений инфекции, при этом имеет статистически значимую связь с периодом заболевания и увеличивается параллельно болезни. Однако в литературных источниках можно встретить разное мнение по данному вопросу.

Так, в исследовании M.E. Brizuela et al. [35] при анализе данных 485 пациентов установлено, что вирусная нагрузка SARS-CoV-2 в образцах из дыхательных путей, определяемая по пороговому циклу, достоверно коррелировала с умеренными и тяжелыми случаями и с возрастом.

В работе V. Mishra et al. [36] показано, что доля высокой вирусной нагрузки ($Ct < 25$) оказалась значительно выше у лиц среднего и пожилого возраста, по сравнению с молодыми (44,6 и 43,7 % против 32,2 %, $p < 0,001$).

В исследовании H.C. Maltezou et al. [37] было установлено, что пациенты с более высокой вирусной нагрузкой имели более тяжелые клинические формы COVID-19, им чаще требовалось лечение в отделении интенсивной терапии. При этом авторы проследили, что более высокая вирусная нагрузка была у пациентов пожилого возраста, с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, артериальной гипертензией, хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, иммуносупрессией, ожирением и неврологической патологией. Авторы

предлагают использовать значение C_t для выявления пациентов с повышенным риском тяжелых форм инфекции и летального исхода.

Однако в других исследованиях получены противоположные данные. Так, A. Karahasan Yagci et al. [38] констатировали, что вирусная нагрузка не являлась фактором, связанным с риском госпитализации и летального исхода. Авторы отмечали даже более низкие значения C_t у пациентов с легкими клиническими вариантами COVID-19. Аналогичные данные были представлены в исследовании J.F. Samargo et al. [39].

В исследовании I. Saglik et al. [40] также не было выявлено четкой корреляции между вирусной нагрузкой SARS-CoV-2 и тяжестью клинических проявлений, летальностью у пациентов с COVID-19. При этом авторы установили, что значение C_t у пациентов нарастало с течением времени от начала заболевания, что соответствует нашим данным. Значения C_t были самыми низкими в течение пяти дней после появления симптомов, далее они значительно увеличились в течение второй и третьей недель от начала заболевания. Пол, возраст, сопутствующие заболевания существенно не отличались у пациентов с низкими (≤ 25) и высокими (> 25) значениями C_t .

I. Saglik et al. отметили, что количество нейтрофилов, тромбоцитов и особенно лимфоцитов было значительно ниже у пациентов с высокой вирусной нагрузкой. Оценка корреляции между значением C_t и уровнем прогностических лабораторных маркеров является одним из перспективных направлений исследований, что следует учесть при планировании дальнейшего развития данной темы.

В работе P.P. Salvatore et al. [41] продемонстрированы аналогичные исследованию I. Saglik et al. данные по динамике C_t в течении заболевания. Уровни порогового цикла были самыми низкими вскоре после появления симптомов и значительно коррелировали со временем, прошедшим с момента появления симптомов ($p < 0,001$); в течение семи дней после появления симптомов среднее значение C_t составило 26,5, а через 21 день – 35,0.

При проведении настоящего исследования было выполнено полногеномное секвенирование 58 выделенных от медицинских работников вирусов SARS-CoV-2. Установлено, что доминирующим геновариантом был B.1.1, другие определялись только в единичных случаях. Выявленные у сотрудников МО штаммы SARS-CoV-2 соответствовали спектру циркулирующих геновариантов вируса, идентифицированных в Свердловской области и Российской Федерации в начальный период пандемии, по результатам полногеномного секвенирования SARS-CoV-2, представленным в Российской

(VGARus)⁴ и международной (EpiCov GISAID)⁵ базах данных [42]. Полученные результаты имеют особое значение в комплексном анализе ситуации и организации системы молекулярно-генетического мониторинга возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний в Российской Федерации.

При динамическом обследовании сотрудников методом ПЦР были определены сроки персистенции вируса SARS-CoV-2 в организме заболевшего – от 13 до 45 дней (медиана – 22 дня) и выявлены определенные особенности при разных клинических формах инфекции. Аналогичные данные были продемонстрированы в некоторых публикациях других авторов. Так, в работе Y. Wang et al. [43], проведенной в первую «волну» пандемии, было продемонстрировано, что сроки персистенции возбудителя коррелировали с тяжестью состояния пациентов. У лиц с COVID-19 в форме ОРВИ в большинстве случаев (81,8 %) период выделения вируса составлял 10 дней, в то время как у пациентов с тяжелыми клиническими формами заболевания, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в 66,7 % случаев выделение вируса сохранялось более длительный срок – до 20–40 дней, что аналогично нашим данным. В исследовании X. Zhang et al. [44] установлено, что у 5,4 % пациентов могло сохраняться стойкое выделение вирусной РНК более 45 дней. При этом авторы отметили, что пиковая вирусная нагрузка была выше в группе пациентов с тяжелым течением заболевания, по сравнению с группой с легким течением.

Однако стоит отметить, что представленные выше публикации преимущественно имели отношение к общепопуляционным исследованиям без акцента на конкретные категории населения или профессиональные группы. В открытой печати довольно затруднительно встретить исследования, посвященные комплексному изучению различных аспектов заболеваемости COVID-19 сотрудников медицинских организаций, которые имели более высокие риски инфицирования в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции, что повышает ценность проведенного исследования и дает направления для дальнейших углубленных исследований среди профессиональных групп риска инфицирования.

Выводы. Таким образом, в процессе исследования были проанализированы клинические проявления COVID-19 у сотрудников медицинских учреждений в начальный период пандемии (первый и второй эпидемические подъемы заболеваемости) и дана характеристика клинических форм коронавирусной инфекции и представлены ведущие симптомы заболевания (общее инфекционные, симптомы острых респираторных инфекций, поражения желудочно-кишечного тракта, кожные проявления). По-

⁴ VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia): российская платформа агрегации информации о геномах вирусов [Электронный ресурс]. – URL: <https://genome.cric.ru/app/index> (дата обращения: 19.12.2022).

⁵ GISAID: база данных [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.gisaid.org> (дата обращения: 01.12.2022).

казано, что значение Ct в ПЦР-исследовании не связано с тяжестью клинических проявлений COVID-19, при этом имеет прямую корреляционную связь со временем от начала заболевания. При проведении исследования у медицинских работников были идентифицированы генетические варианты вируса SARS-CoV-2 (преимущественно В.1.1 и в единичных случаях некоторые другие – В.1, В.1.1.397, В.1.1.317, В.1.1.387, В.1.1.409, В.1.1.141, В.1.1.274), которые соответствовали структуре циркулировавших в регионе и стране геновариантов возбудителя в начальный период пандемии. Были установлены сроки их персистенции в организме заболевшего (от 13 до 45 дней, медиана – 22 дня).

В ходе данного исследования определены определены внепрофессиональные факторы риска развития клинических форм COVID-19 с поражением легочной ткани (возраст старше 40 лет, низкий уровень физической активности, избыточный вес, сахарный диабет и заболевания мочеполовой системы), а также лабораторные маркеры с точкой cut-off, ассоциированные с более тяжелыми вариантами COVID-19 у сотрудников МО (скорость оседания

эритроцитов выше 11,5 мм/ч, количество тромбоцитов ниже $239 \cdot 10^9$ /л, лимфоцитов – ниже $1,955 \cdot 10^9$ /л, Т-хелперов – ниже $0,855 \cdot 10^9$ /л, цитотоксических Т-лимфоцитов – ниже $0,455 \cdot 10^9$ /л, NK-клеток – ниже $0,205 \cdot 10^9$ /л, D-димера – выше 0,325 мкг/мл, общего белка – ниже 71,55 г/л, С-реактивного белка – выше 4,17 мг/л, лактатдегидрогеназы – выше 196 Ед/л, интерлейкина-6 – выше 3,63 пг/л).

Полученные данные о внепрофессиональных факторах риска развития тяжелых форм инфекционных заболеваний целесообразно учитывать при формировании рекомендаций по определению профессиональной пригодности для работы в отдельных медицинских специальностях. Установленные в процессе исследования лабораторные критерии могут иметь широкое применение в клинической практике, в том числе для оперативной корректировки протоколов лечения пациентов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации / Н.И. Брико, И.Н. Каграманян, В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, О.П. Чернявская, Н.А. Полежаева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 4–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12
2. COVID-19: этиология, клиника, лечение / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, О.А. Бургасова, И.С. Кружкова, В.В. Малеев // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 421–445. DOI: 10.15789/2220-7619-СЕС-1473
3. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China / W.-H. Liang, W.-J. Guan, C.-C. Li, Y.-M. Li, H.-R. Liang, Y. Zhao, X.-Q. Liu, L. Sang [et al.] // Eur. Respir. J. – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 2000562. DOI: 10.1183/13993003.00562-2020
4. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression / T. Zhang, W.-S. Huang, W. Guan, Z. Hong, J. Gao, G. Gao, G. Wu, Y.-Y. Qin // J. Thorac. Dis. – 2020. – Vol. 12, № 12. – P. 7429–7441. DOI: 10.21037/jtd-20-1743
5. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children // J. Med. Virol. – 2020. – Vol. 92, № 7. – P. 747–754. DOI: 10.1002/jmv.25807
6. Ретроспективный анализ факторов риска развития COVID-19 среди работающего населения / Е.А. Жидкова, Е.М. Гутор, Ю.А. Ткаченко, И.В. Рогова, И.А. Попова, К.Г. Гуревич // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 2 (37). – С. 25–30. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-25-30
7. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis / G. Xiang, L. Xie, Z. Chen, S. Hao, C. Fu, Q. Wu, X. Liu, S. Li // Ann. Palliat. Med. – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 2723–2735. DOI: 10.21037/apm-20-1278
8. Ретроспективный анализ эффективности применения тоцилизумаба и продленной инфузии метилпреднизолона в терапии госпитализированных пациентов с COVID-19 / С.Н. Галкина, А.С. Рыбалко, Н.А. Карпун, Е.А. Золотова, С.Н. Переходов, Н.И. Чаус // Медицинский алфавит. – 2022. – № 23. – С. 15–19. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-23-15-19
9. Burden, risk assessment, surveillance and management of SARS-CoV-2 infection in health workers: a scoping review / F. Calo, A. Russo, C. Camaioni, S. De Pascalis, N. Coppola // Infect. Dis. Poverty. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 139. DOI: 10.1186/s40249-020-00756-6
10. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review / R. Chou, T. Dana, D.I. Buckley, S. Selph, R. Fu, A.M. Totten // Ann. Intern. Med. – 2020. – Vol. 173, № 2. – P. 120–136. DOI: 10.7326/M20-1632
11. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study / L.H. Nguyen, D.A. Drew, M.S. Graham, A.D. Joshi, C.-G. Guo, W. Ma, R.S. Mehta, E.T. Warner [et al.] // Lancet Public Health. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. e475–e483. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X
12. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников. Вопросы биобезопасности и факторы профессионального риска / Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, А.В. Тутельян, С.С. Смирнова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 4–11. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11
13. Эпидемиологические риски и уроки первой волны новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в медицинских организациях / Е.И. Сисин, А.А. Голубкова, И.И. Козлова, Н.А. Остапенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 156–166. DOI: 10.17816/EID54401

14. Risk factors for severe COVID-19 differ by age for hospitalized adults / S. Molani, P.V. Hernandez, R.T. Roper, V.R. Duvvuri, A.M. Baumgartner, J.D. Goldman, N. Ertekin-Taner, C.C. Funk [et al.] // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 6568. DOI: 10.1038/s41598-022-10344-3
15. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) -Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET) / L. Kim, S. Garg, A. O'Halloran, M. Whitaker, H. Pham, E.J. Anderson, I. Armistead, N.M. Bennett [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 72, № 9. – P. e206–e214. DOI: 10.1093/cid/ciaa1012
16. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) -Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System / J.Y. Ko, M.L. Danielson, M. Town, G. Derado, K.J. Greenlund, P.D. Kirley, N.B. Alden, K. Yousey-Hindes [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 72, № 11. – P. e695–e703. DOI: 10.1093/cid/ciaa1419
17. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. Wang [et al.] // *Lancet.* – Vol. 395, № 10229. – P. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
18. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review / Y.-D. Gao, M. Ding, X. Dong, J.-J. Zhang, A.K. Azkur, D. Azkur, H. Gan, Y.-L. Sun [et al.] // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76, № 2. – P. 428–455. DOI: 10.1111/all.14657
19. Relationship between blood type and outcomes following COVID-19 infection / Y. Kim, C.A. Latz, C.S. DeCarlo, S. Lee, C.Y.M. Png, P. Kibrik, E. Sung, O. Alabi, A. Dua // *Semin. Vasc. Surg.* – 2021. – Vol. 34, № 3. – P. 125–131. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2021.05.005
20. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity / A. Conlon, C. Ashur, L. Washer, K.A. Eagle, M.A. Hofmann Bowman // *Am. J. Infect. Control.* – 2021. – Vol. 49, № 6. – P. 694–700. DOI: 10.1016/j.ajic.2021.02.012
21. Effect of influenza vaccine on COVID-19 mortality: a retrospective study / M. Candelli, G. Pignataro, E. Torelli, A. Gulli, E. Celestino Nista, M. Petrucci, A. Saviano, D. Marchesini [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. 1849–1855. DOI: 10.1007/s11739-021-02702-2
22. Massoudi N., Mohit B. A Case-Control Study of the 2019 Influenza Vaccine and Incidence of COVID-19 Among Healthcare Workers // *J. Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 41, № 2. – P. 324–334. DOI: 10.1007/s10875-020-00925-0
23. Association between seasonal flu vaccination and COVID-19 among healthcare workers / M. Belingheri, M.E. Paladino, R. Latocca, G. De Vito, M.A. Riva // *Occup. Med. (Lond.)*. – 2020. – Vol. 70, № 9. – P. 665–671. DOI: 10.1093/occmed/kqaa197
24. Promising Expectations for Pneumococcal Vaccination during COVID-19 / H. Im, J. Ser, U. Sim, H. Cho // *Vaccines (Basel)*. – 2021. – Vol. 9, № 12. – P. 1507. DOI: 10.3390/vaccines9121507
25. Kapoula G.V., Vennou K.E., Bagos P.G. Influenza and Pneumococcal Vaccination and the Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Diagnostics (Basel)*. – 2022. – Vol. 12, № 12. – P. 3086. DOI: 10.3390/diagnostics12123086
26. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review // *Biochem. Med. (Zagreb)*. – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. 030501. DOI: 10.11613/BM.2021.030501
27. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis / B.M. Henry, M.H. Santos de Oliveira, S. Benoit, M. Plebani, G. Lippi // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2020. – Vol. 58, № 7. – P. 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
28. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis / P. Paliogiannis, A.A. Mangoni, P. Dettori, G.K. Nasrallah, G. Pintus, A. Zinellu // *Front. Public Health.* – 2020. – Vol. 8. – P. 432. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00432
29. Düz M.E., Balcı A., Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis // *Tuberk. Toraks.* – 2020. – Vol. 68, № 4. – P. 353–360. DOI: 10.5578/tt.70351
30. Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Shah, K. Shah, S.B. Patel, F.S. Patel, M. Osman, P. Velagapudi, M.K. Turagam, D. Lakireddy, J. Garg // *Cardiol. Rev.* – 2020. – Vol. 28, № 6. – P. 295–302. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000330
31. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19 / M. Ozen, A. Yilmaz, V. Cakmak, R. Beyoglu, A. Oskay, M. Seyit, H. Senol // *Am. J. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 40. – P. 55–59. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.12.023
32. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19 / A. Poudel, Y. Poudel, A. Adhikari, B.B. Aryal, D. Dangol, T. Bajracharya, A. Maharjan, R. Gautam // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 8. – P. e0256744. DOI: 10.1371/journal.pone.0256744
33. Interleukin-6 and severity of COVID-19 patients in Hefei, China / Z. Zhao, J. Xie, M. Yin, Y. Yang, C. Ding, Y. Gao, X. Ma // *Med. Mal. Infect.* – 2020. – Vol. 50, № 7. – P. 629–631. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.06.005
34. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression // *Med. Mal. Infect.* – 2020. – Vol. 50, № 4. – P. 382–383. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.002
35. Correlation of SARS-CoV-2 Viral Load and Clinical Evolution of Pediatric Patients in a General Hospital From Buenos Aires, Argentina / M.E. Brizuela, S.E. Goñi, G.A. Cardama, M.A. Zinni, A.A. Castello, L.M. Sommese, H.G. Farina // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – P. 883395. DOI: 10.3389/fped.2022.883395
36. Comparison of Cycle Threshold and Clinical Status Among Different Age Groups of COVID-19 Cases / B. Mishra, J. Ranjan, P. Purushotham, P. Kar, P. Payal, S. Saha, V. Deshmukh, S. Das // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. e24194. DOI: 10.7759/cureus.24194
37. Association Between Upper Respiratory Tract Viral Load, Comorbidities, Disease Severity, and Outcome of Patients With SARS-CoV-2 Infection / H.C. Maltezou, V. Raftopoulos, R. Vorou, K. Papadima, K. Mellou, N. Spanakis, A. Kossyvakis, G. Gioula [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 223, № 7. – P. 1132–1138. DOI: 10.1093/infdis/jiaa804
38. Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID 19 / A. Karahasan Yagci, R.C. Sarinoglu, H. Bilgin, Ö. Yanılmaz, E. Sayın, G. Deniz, M.M. Guncu, Z. Doyuk [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 101. – P. 160–166. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1449

39. Camargo J.F., Lin R.Y., Komanduri K.V. Lack of correlation between the SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) value and clinical outcomes in patients with COVID-19 // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, № 10. – P. 6059–6062. DOI: 10.1002/jmv.27171
40. Association of SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) values with clinical course and serum biomarkers in COVID-19 patients / I. Saglik, B. Ener, H. Akalin, B. Ozdemir, G. Ocakoglu, B. Yalcin, U. Onal, O.A. Guclu, N.A.A. Ozturk [et al.] // *J. Infect. Dev. Ctries.* – 2022. – Vol. 16, № 3. – P. 445–452. DOI: 10.3855/jidc.15818
41. Epidemiological Correlates of Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values in the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) / P.P. Salvatore, P. Dawson, A. Wadhwa, E.M. Rabold, S. Buono, E.A. Dietrich, H.E. Reses, J. Vuong [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 72, № 11. – P. e761–e767. DOI: 10.1093/cid/ciaa1469
42. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 / В.Г. Акимкин, А.Ю. Попова, К.Ф. Хафизов, Д.В. Дубоделов, С.В. Углева, Т.А. Семенов, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* – 2022. – Т. 99, № 4. – С. 381–396. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-295>
43. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity / Y. Wang, L. Zhang, L. Sang, F. Ye, S. Ruan, B. Zhong, T. Song, A.N. Alshukairi [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, № 10. – P. 5235–5244. DOI: 10.1172/JCI138759
44. Viral and Antibody Kinetics of COVID-19 Patients with Different Disease Severities in Acute and Convalescent Phases: A 6-Month Follow-Up Study / X. Zhang, S. Lu, H. Li, Y. Wang, Z. Lu, Z. Liu, Q. Lai, Y. Ji [et al.] // *Virol. Sin.* – 2020. – Vol. 35, № 6. – P. 820–829. DOI: 10.1007/s12250-020-00329-9

Риск развития тяжелых клинических форм COVID-19 у сотрудников медицинских организаций в начальный период пандемии: внепрофессиональные факторы и лабораторные прогностические критерии / Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, М.С. Скляр, Е.А. Карбовнича, С.С. Смирнова, К.В. Варченко, А.А. Иванова, А.Б. Комиссаров, Д.А. Лиознов // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 1. – С. 97–114. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.10

UDC 619.9, 614.2

DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.10.eng



Research article

THE RISK OF DEVELOPING SEVERE CLINICAL FORMS OF COVID-19 IN HEALTHCARE WORKERS IN THE INITIAL PERIOD OF THE PANDEMIC: NON-OCCUPATIONAL FACTORS AND LABORATORY PROGNOSTIC INDICATORS

**T.A. Platonova^{1,2}, A.A. Golubkova^{3,4}, M.S. Sklyar^{1,5}, E.A. Karbovnichaya¹,
S.S. Smirnova^{2,6}, K.V. Varchenko⁷, A.A. Ivanova⁷, A.B. Komissarov⁷, D.A. Lioznov^{7,8}**

¹European Medical Center ‘UMMC-Health’, 113 Sheinkmana Str., Ekaterinburg, 620144, Russian Federation

²Ural State Medical University, 3 Repina Str., Ekaterinburg, 620028, Russian Federation

³Central Research Institute of Epidemiology, 3A Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russian Federation

⁴Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Str., bldg 1, Moscow, 125993, Russian Federation

⁵Ural Mining and Metallurgical Company, 1 Uspenskii Ave., Verkhnyaya Pyshma, 624091, Russian Federation

⁶Federal Scientific Research Institute of Viral Infections “Virome”, 23 Letnyaya Str., Ekaterinburg, 620030, Russian Federation

⁷Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17 Prof. Popova Str., Saint Petersburg, 197376, Russian Federation

⁸Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6-8 L’va Tolstogo Str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Under the COVID-19 pandemic, healthcare workers were at the highest risk of getting infected with the disease; this necessitates specialized studies in this occupational group.

The aim of the study was to identify non-occupational risk factors and laboratory markers indicating that severe clinical forms of new coronavirus infection would probably develop in healthcare workers in the initial period of the pandemic.

The study included 366 workers who suffered COVID-19 in 2020–2021. The disease was confirmed by examining smears from the pharynx and nose with PCR. Some of the samples were examined using the SARS-CoV-2 whole genome se-

quencing technology. To determine laboratory prognostic indicators evidencing the development of more severe forms of the disease (pneumonia), a number of healthcare workers underwent laboratory examination during the acute period of the disease, namely: general clinical and biochemical blood tests, immunophenotyping of lymphocytes, analysis of the hemostasis system and cytokine levels. To study non-occupational risk factors of pneumonia, all healthcare workers after recovery were asked to fill in a Google form developed by the authors.

The most severe clinical forms of COVID-19 were registered in healthcare workers who were older than 40 years, with low physical activity and a body mass index higher than 25.0, had diabetes mellitus and chronic diseases of the genitourinary system.

When analyzing the results of laboratory tests, markers indicating development of pneumonia were identified and their critical values (cut-off points) were determined: the level of lymphocytes (below 1.955·10⁹/l), T-cytotoxic lymphocytes (below 0.455·10⁹/l), T-helpers (below 0.855·10⁹/l), natural killers (below 0.205·10⁹/l), platelets (below 239·10⁹/l), erythrocyte sedimentation rate (above 11.5 mm/h), D-dimer (above 0.325 mcg/ml), total protein (below 71.55 g/L), lactate dehydrogenase (above 196 U/L), C-reactive protein (above 4.17 mg/l), and interleukin-6 (above 3.63 pg/l).

The study identified non-occupational risk factors causing development of severe COVID-19 and established laboratory prognostic indicators.

Keywords: coronavirus infection, COVID-19, healthcare workers, clinical manifestations, non-occupational risk factors, laboratory markers, prognostic indicators of severe clinical forms.

References

1. Briko N.I., Kagramanyan I.N., Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernyavskaya O.P., Polezhaeva N.A. Pandemic COVID-19. Prevention Measures in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*, 2020, vol. 19, no. 2, pp. 4–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-4-12 (in Russian).
2. Shchelkanov M.Yu., Kolobukhina L.V., Burgasova O.A., Kruzhkova I.S., Maleev V.V. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Infektsiya i immunitet*, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 421–445. DOI: 10.15789/2220-7619-CEC-1473 (in Russian).
3. Liang W.-H., Guan W.-J., Li C.-C., Li Y.-M., Liang H.-R., Zhao Y., Liu X.-Q., Sang L. [et al.]. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur. Respir. J.*, 2020, vol. 55, no. 6, pp. 2000562. DOI: 10.1183/13993003.00562-2020
4. Zhang T., Huang W.-S., Guan W., Hong Z., Gao J., Gao G., Wu G., Qin Y.-Y. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J. Thorac. Dis.*, 2020, vol. 12, no. 12, pp. 7429–7441. DOI: 10.21037/jtd-20-1743
5. She J., Liu L., Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 7, pp. 747–754. DOI: 10.1002/jmv.25807
6. Zhidkova E.A., Gutor E.M., Tkachenko Yu.A., Rogova I.V., Popova I.A., Gurevich K.G. Retrospective analysis of risk factors for COVID-19 in the working population. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2021, vol. 10, no. 2 (37), pp. 25–30. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-25-30 (in Russian).
7. Xiang G., Xie L., Chen Z., Hao S., Fu C., Wu Q., Liu X., Li S. Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Ann. Palliat. Med.*, 2021, vol. 10, no. 3, pp. 2723–2735. DOI: 10.21037/apm-20-1278

© Platonova T.A., Golubkova A.A., Sklyar M.S., Karbovnichaya E.A., Smirnova S.S., Varchenko K.V., Ivanova A.A., Komissarov A.B., Lioznov D.A., 2023

Tatyana A. Platonova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Epidemiological Department-epidemiologist; Assistant at the Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of Sanitary-Epidemiological Service (e-mail: fill.1990@inbox.ru; tel.: +7 (343) 344-27-67 (ext. 1894); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5441-854X>).

Alla A. Golubkova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher at the Laboratory for Healthcare-Associated Infections; Professor of the Department of Epidemiology (e-mail: allagolubkova@yandex.ru; tel.: +7 (912) 617-39-85; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4812-2165>).

Mikhail S. Sklyar – Doctor of Medical Sciences, general director; advisor to the general director (e-mail: info@ugmk-clinic.ru; tel.: +7 (343) 344-27-67 (ext. 1000); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1692-522X>).

Elena A. Karbovnichaya – Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory (e-mail: KarbovnichayaEA@ugmk-clinic.ru; tel.: +7 (343) 344-27-67 (ext. 1940); ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6236-4916>).

Svetlana S. Smirnova – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of Sanitary-Epidemiological Service; Leading Researcher, Head of Ural-Siberian scientific-methodological center for the prevention of healthcare-associated infections (e-mail: smirnova_ss69@mail.ru; tel.: +7 (343) 261-99-47 (ext. 106); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-4611>).

Kirill V. Varchenko – Leading Programmer at the Department of Etiology and Epidemiology (e-mail: kirill.varchenko@gmail.com; tel.: +7 (911) 176-25-75; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3273-0660>).

Anna A. Ivanova – Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Virology (e-mail: anna.e.svobodny@gmail.com; tel.: +7 (911) 758-44-84; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3495-4393>).

Andrey B. Komissarov – Head of the Laboratory of Molecular Virology (e-mail: a.b.komissarov@gmail.com; tel.: +7 (921) 927-37-29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>).

Dmitry A. Lioznov – Doctor of Medical Sciences, director; Head of the Department for Infectious Diseases and Epidemiology (e-mail: office@influenza.spb.ru; tel.: +7 (812) 499-15-00; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3643-7354>).

8. Galkina S.N., Rybalko A.S., Karpun N.A., Zolotova E.A., Perekhodov S.N., Chaus N.I. Methylprednisolone continuous infusion versus tocilizumab in treatment of hospitalized COVID-19 patients: Retrospective data analysis and comparison of effects. *Meditsinskii alfavit*, 2022, no. 23, pp. 15–19. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-23-15-19 (in Russian).
9. Calo F., Russo A., Camaioni C., De Pascalis S., Coppola N. Burden, risk assessment, surveillance and management of SARS-CoV-2 infection in health workers: a scoping review. *Infect. Dis. Poverty*, 2020, vol. 9, no. 1, pp. 139. DOI: 10.1186/s40249-020-00756-6
10. Chou R., Dana T., Buckley D.I., Selph S., Fu R., Totten A.M. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Ann. Intern. Med.*, 2020, vol. 173, no. 2, pp. 120–136. DOI: 10.7326/M20-1632
11. Nguyen L.H., Drew D.A., Graham M.S., Joshi A.D., Guo C.-G., Ma W., Mehta R.S., Warner E.T. [et al.]. Coronavirus Pandemic Epidemiology Consortium. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*, 2020, vol. 9, no. 5, pp. e475–e483. DOI: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X
12. Platonova T.A., Golubkova A.A., Tutelyan A.V., Smirnova S.S. The incidence of COVID-19 medical workers. The issues of biosafety and occupational risk factors. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*, 2021, vol. 20, no. 2, pp. 4–11. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11 (in Russian).
13. Sisin Y.I., Golubkova A.A., Kozlova I.I., Ostapenko N.A. Epidemiological risks and lessons from the first wave of new coronavirus infection (COVID-19) in medical organizations. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*, 2020, vol. 25, no. 4, pp. 156–166. DOI: 10.17816/EID54401 (in Russian).
14. Molani S., Hernandez P.V., Roper R.T., Duvvuri V.R., Baumgartner A.M., Goldman J.D., Ertekin-Taner N., Funk C.C. [et al.]. Risk factors for severe COVID-19 differ by age for hospitalized adults. *Sci. Rep.*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 6568. DOI: 10.1038/s41598-022-10344-3
15. Kim L., Garg S., O'Halloran A., Whitaker M., Pham H., Anderson E.J., Armistead I., Bennett N.M. [et al.]. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 72, no. 9, pp. e206–e214. DOI: 10.1093/cid/ciaa1012
16. Ko J.Y., Danielson M.L., Town M., Derado G., Greenlund K.J., Kirley P.D., Alden N.B., Yousey-Hindes K. [et al.]. Risk Factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 72, no. 11, pp. e695–e703. DOI: 10.1093/cid/ciaa1419
17. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y. [et al.]. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10229, pp. 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
18. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.-J., Azkur A.K., Azkur D., Gan H., Sun Y.-L. [et al.]. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*, 2021, vol. 76, no. 2, pp. 428–455. DOI: 10.1111/all.14657
19. Kim Y., Latz C.A., DeCarlo C.S., Lee S., Png C.Y.M., Kibrik P., Sung E., Alabi O., Dua A. Relationship between blood type and outcomes following COVID-19 infection. *Semin. Vasc. Surg.*, 2021, vol. 34, no. 3, pp. 125–131. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2021.05.005
20. Conlon A., Ashur C., Washer L., Eagle K.A., Hofmann Bowman M.A. Impact of the influenza vaccine on COVID-19 infection rates and severity. *Am. J. Infect. Control*, 2021, vol. 49, no. 6, pp. 694–700. DOI: 10.1016/j.ajic.2021.02.012
21. Candelli M., Pignataro G., Torelli E., Gulli A., Celestino Nista E., Petrucci M., Saviano A., Marchesini D. [et al.]. Effect of influenza vaccine on COVID-19 mortality: a retrospective study. *Intern. Emerg. Med.*, 2021, vol. 16, no. 7, pp. 1849–1855. DOI: 10.1007/s11739-021-02702-2
22. Massoudi N., Mohit B. A Case-Control Study of the 2019 Influenza Vaccine and Incidence of COVID-19 Among Healthcare Workers. *J. Clin. Immunol.*, 2021, vol. 41, no. 2, pp. 324–334. DOI: 10.1007/s10875-020-00925-0
23. Belingheri M., Paladino M.E., Latocca R., De Vito G., Riva M.A. Association between seasonal flu vaccination and COVID-19 among healthcare workers. *Occup. Med. (Lond.)*, 2020, vol. 70, no. 9, pp. 665–671. DOI: 10.1093/occmed/kqaa197
24. Im H., Ser J., Sim U., Cho H. Promising Expectations for Pneumococcal Vaccination during COVID-19. *Vaccines (Basel)*, 2021, vol. 9, no. 12, pp. 1507. DOI: 10.3390/vaccines9121507
25. Kapoula G.V., Vennou K.E., Bagos P.G. Influenza and Pneumococcal Vaccination and the Risk of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*, 2022, vol. 12, no. 12, pp. 3086. DOI: 10.3390/diagnostics12123086
26. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2021, vol. 31, no. 3, pp. 030501. DOI: 10.11613/BM.2021.030501
27. Henry B.M., de Oliveira M.H.S., Benoit S., Plebani M., Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2020, vol. 58, no. 7, pp. 1021–1028. DOI: 10.1515/cclm-2020-0369
28. Paliogiannis P., Mangoni A.A., Dettori P., Nasrallah G.K., Pintus G., Zinellu A. D-Dimer Concentrations and COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Public Health*, 2020, vol. 8, pp. 432. DOI: 10.3389/fpubh.2020.00432
29. Düz M.E., Balcı A., Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuberk. Toraks*, 2020, vol. 68, no. 4, pp. 353–360. DOI: 10.5578/tt.70351
30. Shah S., Shah K., Patel S.B., Patel F.S., Osman M., Velagapudi P., Turagam M.K., Lakkireddy D., Garg J. Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol. Rev.*, 2020, vol. 28, no. 6, pp. 295–302. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000330
31. Ozen M., Yilmaz A., Cakmak V., Beyoglu R., Oskay A., Seyit M., Senol H. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.*, 2021, vol. 40, pp. 55–59. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.12.023

32. Poudel A., Poudel Y., Adhikari A., Aryal B.B., Dangol D., Bajracharya T., Maharjan A., Gautam R. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 8, pp. e0256744. DOI: 10.1371/journal.pone.0256744
33. Zhao Z., Xie J., Yin M., Yang Y., Ding C., Gao Y., Ma X. Interleukin-6 and severity of COVID-19 patients in Hefei, China. *Med. Mal. Infect.*, 2020, vol. 50, no. 7, pp. 629–631. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.06.005
34. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med. Mal. Infect.*, 2020, vol. 50, no. 4, pp. 382–383. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.002
35. Brizuela M.E., Goñi S.E., Cardama G.A., Zinni M.A., Castello A.A., Sommesse L.M., Farina H.G. Correlation of SARS-CoV-2 Viral Load and Clinical Evolution of Pediatric Patients in a General Hospital From Buenos Aires, Argentina. *Front. Pediatr.*, 2022, vol. 10, pp. 883395. DOI: 10.3389/fped.2022.883395
36. Mishra B., Ranjan J., Purushotham P., Kar P., Payal P., Saha S., Deshmukh V., Das S. Comparison of Cycle Threshold and Clinical Status Among Different Age Groups of COVID-19 Cases. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. e24194. DOI: 10.7759/cureus.24194
37. Maltezou H.C., Raftopoulos V., Vorou R., Papadima K., Mellou K., Spanakis N., Kossyvakis A., Gioula G. [et al.]. Association Between Upper Respiratory Tract Viral Load, Comorbidities, Disease Severity, and Outcome of Patients With SARS-CoV-2 Infection. *J. Infect. Dis.*, 2021, vol. 223, no. 7, pp. 1132–1138. DOI: 10.1093/infdis/jiaa804
38. Karahasan Yagci A., Sarinoglu R.C., Bilgin H., Yanilmaz Ö., Sayin E., Deniz G., Guncu M.M., Doyuk Z. [et al.]. Relationship of the cycle threshold values of SARS-CoV-2 polymerase chain reaction and total severity score of computerized tomography in patients with COVID 19. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 101, pp. 160–166. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.1449
39. Camargo J.F., Lin R.Y., Komanduri K.V. Lack of correlation between the SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) value and clinical outcomes in patients with COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2021, vol. 93, no. 10, pp. 6059–6062. DOI: 10.1002/jmv.27171
40. Saglik I., Ener B., Akalin H., Ozdemir B., Ocakoglu G., Yalcin B., Onal U., Guclu O.A., Ozturk N.A.A. [et al.]. Association of SARS-CoV-2 cycle threshold (Ct) values with clinical course and serum biomarkers in COVID-19 patients. *J. Infect. Dev. Ctries*, 2022, vol. 16, no. 3, pp. 445–452. DOI: 10.3855/jidc.15818
41. Salvatore P.P., Dawson P., Wadhwa A., Rabold E.M., Buono S., Dietrich E.A., Reses H.E., Vuong J. [et al.]. Epidemiological Correlates of Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values in the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin. Infect. Dis.*, 2021, vol. 72, no. 11, pp. e761–e767. DOI: 10.1093/cid/ciaa1469
42. Akimkin V.G., Popova A.Yu., Khafizov K.F., Dubodelov D.V., Ugleva S.V., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V. [et al.]. COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Report II: dynamics of the circulation of SARS-CoV-2 genetic variants. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2022, vol. 99, no. 4, pp. 381–396. DOI: 10.36233/0372-9311-295 (in Russian).
43. Wang Y., Zhang L., Sang L., Ye F., Ruan S., Zhong B., Song T., Alshukairi A.N. [et al.]. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J. Clin. Invest.*, 2020, vol. 130, no. 10, pp. 5235–5244. DOI: 10.1172/JCI138759
44. Zhang X., Lu S., Li H., Wang Y., Lu Z., Liu Z., Lai Q., Ji Y. [et al.]. Viral and Antibody Kinetics of COVID-19 Patients with Different Disease Severities in Acute and Convalescent Phases: A 6-Month Follow-Up Study. *Virol. Sin.*, 2020, vol. 35, no. 6, pp. 820–829. DOI: 10.1007/s12250-020-00329-9

Platonova T.A., Golubkova A.A., Sklyar M.S., Karbovnychaya E.A., Smirnova S.S., Varchenko K.V., Ivanova A.A., Komisarov A.B., Lioznov D.A. The risk of developing severe clinical forms of COVID-19 in healthcare workers in the initial period of the pandemic: non-occupational factors and laboratory prognostic indicators. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 1, pp. 97–114. DOI: 10.21668/health.risk/2023.1.10.eng

Получена: 17.01.2023

Одобрена: 13.02.2023

Принята к публикации: 10.03.2023