

40. Robson M., Ruddy K. J., Im S.-A., Senkus E., Xu B. [et al.]. Health-related quality of life (HRQoL) in patients with HER2-negative metastatic breast cancer (mBC) and a germline BRCA mutation (gBRCAm) receiving olaparib monotherapy vs standard single-agent chemotherapy treatment of physician's choice (TPC). *Ann. Oncol.* 2017;28:v96. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx365.053>
41. Robson M., Im S.-A., Senkus E., Xu B., Domchek S. M. [et al.]. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(6):523-533. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706450>
42. Barber L. J., Sandhu S., Chen L., Campbell J., Kozarewa I. [et al.]. Secondary mutations in BRCA2 associated with clinical resistance to a PARP inhibitor. *J. Pathol.* 2013;229(3):422-429. <https://doi.org/10.1002/path.4140>
43. Domchek S. M., Postel-Vinay S., Im S. A., Park Y. H., Delord J.-P. [et al.]. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet. Oncol.* 2020;21(9):1155-1164. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30324-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30324-7)
44. Litton J., Rugo H., Ettl J., Hurvitz S., Gonçalves A. [et al.]. Abstract GS6-07: EMBRACA: A phase 3 trial comparing talazoparib, an oral PARP inhibitor, to physician's choice of therapy in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. In: *Cancer Research*. Vol 78. An Association for Cancer Research (AACR); 2018:GS6-07-GS6-07. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.sabcs17-gs6-07>
45. Tesaro Inc. A Phase III Trial of Niraparib Versus Physician's Choice in HER2 Negative, Germline BRCA Mutation – positive Breast Cancer Patients (BRAVO) 2017. <https://doi.org/clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01905592>
46. Lecarpentier J., Silvestri V., Kuchenbaecker K., Barrowdale D., Dennis J. [et al.]. Prediction of Breast and Prostate Cancer Risks in Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Using Polygenic Risk Scores. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(20):2.

Поступила 01.03.2021

Сведения об авторах:

Данишевич Анастасия Михайловна, врач-генетик Центра персонализированной медицины; тел.: 84953043039; e-mail: a.danishевич@mknc.ru

Жукова Людмила Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по онкологии; тел.: 84953043039; e-mail: l.zhukova@mknc.ru

Воронцова Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения детской тиреодологии, репродуктивного и соматического развития; тел.: 84991245832; e-mail: maria.v.vorontsova@mail.ru

Лисица Татьяна Сергеевна, биолог; тел.: 84955406171; e-mail: ttnlsc@gmail.com

Литвинова Мария Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент, врач-генетик, заместитель заведующего кафедрой генетики по научной работе; тел.: 84953043039; e-mail: m.litvinova@mknc.ru

Бодунова Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая Центром персонализированной медицины; тел.: 84953043039; e-mail: n.bodunova@mknc.ru

Хатьков Игорь Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор; тел.: 84953043039; e-mail: i.hatkov@mknc.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-06

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17082>

ISSN – 2073-8137

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Л. И. Дворецкий, И. С. Комарова, Н. В. Мухина, Н. А. Черкасова, Н. В. Дятлов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

NEW CORONAVIRAL INFECTION (COVID-19) IN PATIENTS OF THE ELDERLY AND SENILE AGE

Dvoretzky L. I., Komarova I. S., Mukhina N. V., Cherkasova N. A., Dyatlov N. V.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Russian Federation

Обзор посвящен особенностям течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных пожилого и старческого возраста. Приводятся данные об эпидемиологии, патогенетических механизмах развития, клинических проявлениях, течении и прогнозе заболевания среди гериатрических пациентов. Показана роль коморбидной патологии в течении и прогнозе новой коронавирусной инфекции у пожилых. Обсуждаются рекомендации лечения больных с акцентом на необходимость соблюдения строгих показаний к назначению антибактериальных препаратов у данной категории пациентов.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, пожилой больной, иммуностарение, коморбидность, антибактериальная терапия

The review is devoted to the peculiarities of the course of a new coronavirus infection (COVID-19) in elderly and senile patients. Data on the epidemiology, pathogenetic mechanisms of development, clinical manifestations, course and prognosis of the disease among geriatric patients are presented. The role of comorbid pathology in the course and prognosis of a new coronavirus infection in the elderly is shown. Recommendations for the treatment of patients with an emphasis on the need to comply with strict indications for prescribing antibacterial drugs in this category of patients are discussed.

Keywords: new coronavirus infection, elderly patient, immunosuppression, comorbidity, antibacterial therapy

Для цитирования: Дворецкий Л. И., Комарова И. С., Мухина Н. В., Черкасова Н. А., Дятлов Н. В. НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (COVID-19) У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(3):335-341. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17082>

For citation: Dvoretzky L. I., Komarova I. S., Mukhina N. V., Cherkasova N. A., Dyatlov N. V. NEW CORONAVIRAL INFECTION (COVID-19) IN PATIENTS OF THE ELDERLY AND SENILE AGE. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(3):335-341. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17082> (In Russ.)

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АТ – ангиотензин
ВБИ – внутрибольничная инфекция
ВН – вирусная нагрузка
СРБ – С-реактивный белок
ДДП – дома длительного проживания
ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ – интерлейкин
ИРААС – ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
НКИ – новая коронавирусная инфекция
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ – отношение шансов

В начале второго десятилетия XXI века арсенал современной инфекционной патологии пополнился новой коронавирусной инфекцией (НКИ) – COVID-19, повлекшей за собой ряд клинических, эпидемиологических, медико-социальных и других проблем. По данным ВОЗ, на 24 апреля 2021 года число заболевших НКИ составило 145 216 414, умерших – 3 079 390 человек. В России количество заболевших и умерших достигает 4 753 789 и 107 900 соответственно [1].

Эпидемиология

В 2021 году ВОЗ приняла новую классификацию возрастов, которая выглядит следующим образом: молодой возраст – 18–44 лет; средний возраст – 45–59 лет; пожилой возраст – 60–74 лет; старческий возраст – 75–90 лет; долголетие – 90 лет и старше.

Одной из наиболее уязвимых групп населения в отношении НКИ оказались лица пожилого и старческого возрастов, склонные к тяжелому течению заболевания, нередко с фатальным исходом [2], именно на эти факты обратили внимание исследователи в первых сообщениях о COVID-19. Так, в одной из ранних публикаций о 138 случаях НКИ в Ухани [3] пациенты, госпитализированные в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), были старше пациентов, находившихся в линейных отделениях. В другом исследовании из Ухани, включавшем 52 тяжелых больных [4], средний возраст умерших пациентов составил 64,6 года.

Летальность от НКИ в общей популяции составляет 2,3 %, однако среди пациентов старше 80 лет возрастает до 14,8 % [5]. В Нидерландах наиболее высокая смертность отмечена в возрастной группе 80–89 лет, особенно среди лиц со старческой астенией, находящихся в домах длительного проживания (ДДП) [6]. В США среди 114 000 умерших от НКИ в мае – августе 2020 года 78 % составили пациенты 65 лет и старше [7]. В США доля населения старше 65 лет не превышает 17 %. При этом среди пациентов с диагностированной НКИ данная возрастная категория составляет 31 %, среди госпитализированных 45 %, находящихся в ОРИТ 53 % и умерших 80 % [8]. С учетом ограниченного использования ПЦР-тестов в начале пандемии, особенно среди контингента пожилого и старческого возраста, показатели заболеваемости и смертности

от НКИ могли быть заниженными. Так, смертность в данной возрастной группе от всех причин в период первой вспышки возросла с 1160 до 2400 смертей в неделю, превысив этот показатель в «допандемический период» на 53 % [6].

Патогенетические особенности развития новой коронавирусной инфекции

Одним из факторов повышенной восприимчивости пожилых пациентов, особенно находящихся в ДДП, к развитию НКИ может быть высокая вирусная нагрузка (ВН), что также свойственно лицам данной категории по отношению к другим вирусам. Так, у взрослых старше 65 лет, а также у детей до года отмечается высокая ВН при гриппе А и В по сравнению с другими возрастными группами [9]. Высокая ВН в образцах смывов задней стенки глотки выявлена при исследовании 26 пожилых больных НКИ [10]. В другом исследовании высокая ВН, сопровождающаяся тяжелым течением НКИ, была выявлена у пациентов старшего возраста (средний возраст 56 лет), в то время как в группе молодых (средний возраст 44 года) ВН оказалась низкой [11]. Эта особенность может быть связана со снижением мукоцилиарного клиренса и угнетением локального иммунитета по мере старения.

Важное патогенетическое значение в развитии и течении НКИ у пожилых приобретает возрастное нарушение иммунологической компетентности организма. По мере старения в иммунной системе происходят разнообразные изменения, приводящие в конечном счете к нарушениям в системе Т-клеточного иммунитета и продукции антител, что обозначается как иммуностарение [12]. Наряду с возрастными нарушениями в иммунной системе повышается содержание провоспалительных медиаторов: интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли- α (ФНО α), С-реактивного белка (СРБ) даже при отсутствии более или менее заметных признаков воспаления. Такое патологическое состояние обозначается термином «Inflamm-aging» (воспаление, обусловленное старением) [13].

Имуностарение и inflamm-aging – два взаимосвязанных процесса, оказывающих влияние на развитие различной патологии (инфекционные, онкологические, сердечно-сосудистые и дегенеративные заболевания) в пожилом и старческом возрасте, рас-

цениваются как факторы риска развития НКИ [14]. Предполагается, что inflamm-aging способствует тяжелому течению НКИ у лиц пожилого и старческого возраста [15], в пользу чего отчасти может свидетельствовать эффективность применения тоцилизумаба (моноклонального антитела к рецептору ИЛ-6) у больных НКИ старше 60 лет [16].

Другая особенность патогенеза НКИ у пожилых связана со снижением экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), конвертирующего ангиотензин II (АТII) в ангиотензин I (АТИ). Снижение продукции АПФ2 может приводить к аккумуляции АТII, обладающего провоспалительными свойствами, локальной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), повышению сосудистой проницаемости и повреждающему действию в отношении различных анатомо-физиологических систем, в первую очередь легочной ткани [17]. Снижение экспрессии АПФ2 с возрастом, доказанное в эксперименте и подтвержденное у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [18], может ослаблять противовоспалительный эффект АПФ2 и способствовать усилению легочного воспалительного процесса у пожилых с наличием сердечно-сосудистой патологии. С этих позиций использование ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина у больных сердечно-сосудистой патологией могло бы способствовать тяжелому течению НКИ, однако убедительных доказательств этого предположения в клинических исследованиях не получено [19]. На рисунке представлена схема основных патогенетических механизмов развития и течения НКИ у пожилых пациентов [20].

У пациентов пожилого и старческого возраста НКИ ведет к двустороннему поражению легких, осложненному острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), а также развитию неконтролируемого системного воспаления вследствие продукции большого количества провоспалительных цитокинов, вызывая поражение эндотелия и активацию коагуляционного каскада, следствием чего являются развитие ДВС-синдрома с коагулопатией потребления (тромбоцитопения) и полиорганная недостаточность [21].

Основные проявления НКИ

Имеющиеся данные о различных аспектах НКИ у лиц пожилого и старческого возраста во многом базируются на крупномасштабном аналитическом обзоре результатов 20 клинических исследований, включающих 4965 больных в возрасте старше 60 лет с подтвержденной НКИ [22].

Клиническая симптоматика. По данным одного многоцентрового ретроспективного исследования, наиболее частыми клиническими симптомами НКИ у больных пожилого и старческого возраста на момент госпитализации являлись: лихорадка (66,7 %), кашель (64,8 %), слабость (33,3 %) [23]. Среди гериатрического контингента в сравнении с молодыми пациентами чаще отмечались слабость в сочетании с

Тяжелое течение COVID-19 у пожилых

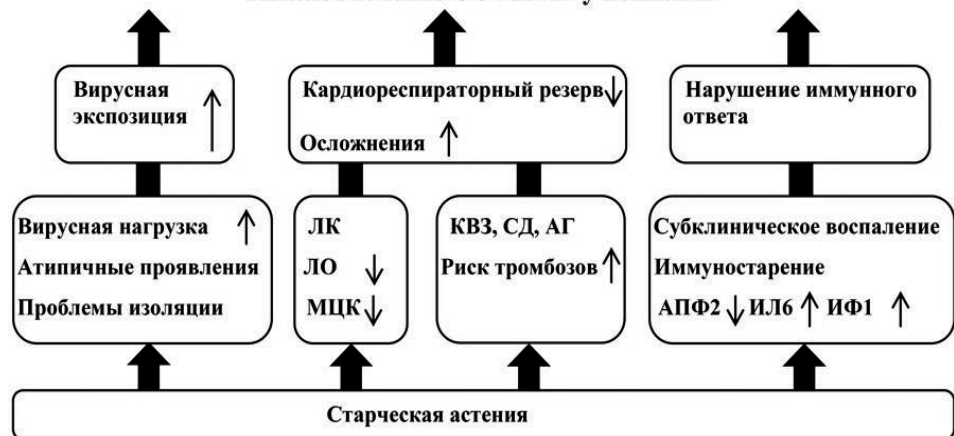


Рис. Основные патогенетические факторы тяжелого течения НКИ у пожилых [20 в мод.]
Сокращения: АГ – артериальная гипертензия; АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИФ-1 – интерферон 1 типа;
КВЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ЛК – легочная коморбидность;
СД – сахарный диабет; ЛО – легочные объемы; МЦК – мукоцилиарный клиренс

миалгией или без нее, гастро-интестинальные симптомы (тошнота и рвота, боли в животе, диарея), анорексия, головная боль, головокружение и другие [24]. Одним из проявлений НКИ, как и других инфекций у пожилых, может быть общезлобовая симптоматика в виде сонливости, развития когнитивных расстройств, нарушения сознания. Так, среди пациентов, госпитализированных в гериатрическое отделение (средний возраст 84 года), у 79 % наблюдалась спутанность сознания, а у 32 % – падения, при этом кашель и лихорадка отмечались лишь в 26 % и 37 % соответственно [25]. Таким образом, такие признаки, как спутанность сознания, тахикардия, гипотония, слабость, могут рассматриваться как начальные клинические проявления НКИ у пожилого пациента [26].

Лабораторные показатели. При анализе лабораторных показателей у 105 больных пожилого и старческого возраста изменения включали: лимфопению (31,4 %), повышение уровня D-димера (38,1 %), снижение содержания альбумина (36,2 %), повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (41,0 %), высокий уровень СРБ (79,0 %). Показатели протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) были удлинены в большей степени у больных старческого возраста [23]. Абсолютное количество лимфоцитов в крови снижается у пожилых в большей степени, чем среди лиц молодого и среднего возраста, а концентрация СРБ у гериатрических пациентов значительно выше [24].

Рентгенологические изменения при поражении легких у пожилых больных НКИ во многом сходны с таковыми у больных более молодого возраста и характеризуются преимущественно картиной «матового стекла», иногда с признаками консолидации. Обычно наблюдается двустороннее поражение с вовлечением нескольких долей и тенденцией к периферической локализации в средней и нижней долях, причем рентгенологические изменения у пожилых более очевидны по сравнению с молодыми пациентами [24].

Особенности течения НКИ у пожилых больных

Атипичность течения. Одной из особенностей течения НКИ, как, впрочем, и других инфекций, у лиц пожилого и старческого возраста является атипичность клинической симптоматики, что приводит к запоздалой диагностике заболевания. Этому способствует отсутствие ПЦР-тестирования пациентов с нетипичными

для COVID-19 симптомами, особенно лиц, находящихся в ДДП, что благоприятствует распространению вируса в замкнутом коллективе [26]. Факторами риска атипичного течения НКИ у пожилых пациентов являются старческая астения и коморбидная патология, декомпенсация которой является одним из проявлений атипичности, поскольку маскирует инфекцию.

Длительность течения НКИ у пожилых изучалась в нескольких исследованиях, по результатам которых наиболее короткое пребывание в стационаре составляло в среднем 4,5 дня (2,7–7,2 дня), а максимально длительная госпитализация достигала 28 дней. Состояние больных при госпитализации варьировало от среднетяжелого до тяжелого, а продолжительность пребывания в стационаре не всегда определялась тяжестью именно НКИ и ответом на лечение [22]. Время от появления первых симптомов заболевания до негативного ПЦР-теста, который являлся основанием для завершения этапа стационарного лечения, колебалось от 14 до 25 дней, составляя в среднем 18 дней [23]. Продолжительность заболевания от появления первых симптомов до летального исхода в группе пациентов старше 70 лет составляла 12 дней, а у пациентов молодого возраста – 20 дней [27].

Тяжесть течения. В целом в старшей возрастной группе чаще встречается тяжелое течение НКИ, по сравнению с молодыми пациентами: более высокий индекс поражения легких с вовлечением в процесс большего числа долей, высокая частота ОРДС [24]. Пекинские исследователи наблюдали более тяжелое течение заболевания среди пациентов старше 65 лет [28], а по данным исследования в Ухани, пожилой возраст являлся фактором риска смерти в стационаре [29]. В другом исследовании при анализе течения НКИ у 105 больных пожилого (81 %) и старческого возраста (19 %) было отмечено тяжелое и крайне тяжелое течение в 22,9 % и 10,5 % случаях соответственно [23]. Среди 339 больных НКИ тяжелого течения летальный исход был зарегистрирован у 65 (19,2 %), причем факторами риска летальности являлись наличие одышки, коморбидная патология (кардиоваскулярные заболевания, ХОБЛ) и ОРДС [30]. Приведенные данные свидетельствуют о склонности к тяжелому течению заболевания и неблагоприятном прогнозе у пациентов с НКИ пожилого и старческого возраста.

Коморбидность. Анализ течения и прогноза COVID-19 свидетельствует о влиянии коморбидности (артериальная гипертензия, сахарный диабет, кардиоваскулярные заболевания) на течение инфекции. Выявлена отчетливая зависимость достижения конечных точек (госпитализация в ОРИТ, ИВЛ, смерть) от количества хронических заболеваний [31]. Основными коморбидными состояниями у пожилых пациентов с НКИ, по данным многих аналитических исследований, являлись кардиоваскулярные заболевания, сахарный диабет, хронические легочные заболевания (преимущественно ХОБЛ), гиперхолестеринемия [22, 23]. При анализе течения НКИ в группе умерших и выживших больных со средним возрастом 74 года установлено, что предикторами госпитальной летальности являются пожилой возраст (ОШ 1,03, $p=0,03$), старческая астения (ОШ 5,1, $p<0,001$) и сниженная скорость клубочковой фильтрации при госпитализации (ОШ 0,98, $p=0,01$) [32].

Осложнения НКИ в значительной степени определяют тяжесть и прогноз заболевания, особенно у гериатрических пациентов.

Наиболее часто встречаются острое почечное повреждение (ОПП), печеночная недостаточность, ОРДС, вторичные бактериальные инфекции (ВБИ).

При анализе осложнений среди 3241 больного ОПП зарегистрировано у четверти пациентов, а частота остальных осложнений не превышала 5 %. Почечные и печеночные осложнения увеличивают сроки госпитализации, утяжеляют течение НКИ и повышают риск летальных исходов [33].

По данным многоцентрового китайского исследования, распространенность осложнений НКИ среди пациентов пожилого и старческого возраста составляла 14,1 % и 40,0 % соответственно ($p=0,0014$), а потребность в ИВЛ у пожилых была достоверно ниже, чем у пациентов старческого возраста (3,5 % и 25,5 % соответственно, $p=0,006$) [23].

Другим грозным осложнением COVID-19 являются ВБИ. При анализе 242 случаев НКИ у пациентов (средний возраст когорты 66 лет) частота ВБИ составила 19 %. При этом средний возраст больных с зарегистрированными ВБИ был выше, чем при отсутствии таковых (71,3 и 64,7 года соответственно). Чаще других выявлялись урогенитальные инфекции (57 %), основным возбудителем которых являлась *Escherichia coli* (26 %). При мультивариантном регрессионном анализе инфекция мочевыводящих путей, после поправки на демографические показатели и коморбидность, была определена как независимый фактор госпитальной летальности. Инфекции кожи, респираторного и желудочно-кишечного тракта регистрировались в 10 %, 8 % и 8 % случаев соответственно. У четверти пациентов с ВБИ выявлялась бактеремия. Среди пациентов с респираторными ВБИ чаще возникали показания к ИВЛ (44 % vs 17 %; $p<0,0001$) и отмечалась более высокая летальность (50 % vs 15 %; $p<0,0001$) [34].

Наиболее тяжелым осложнением НКИ является ОРДС, диагностируемый приблизительно в 5 % случаев. Отличительной особенностью ОРДС у больных НКИ является диссоциация между выраженностью гипоксемии и относительно сохранными показателями легочной вентиляции [35]. У пожилых пациентов чаще развивается ОРДС на фоне НКИ, особенно у лиц с функциональными сердечно-сосудистыми и почечными нарушениями [24].

Прогноз заболевания

В южнокорейском многоцентровом ретроспективном исследовании оценивались прогностические факторы тяжелого течения НКИ (смерть, тяжелая пневмония с необходимостью ИВЛ) у 340 пожилых больных на момент их госпитализации. Летальность составила 15 %, а тяжелая пневмония была диагностирована в 35,2 % случаев. Было показано, что такие признаки, как нарушение повседневной активности, лихорадка, наличие легочной инфильтрации и повышение СРБ при госпитализации, связаны с тяжелой пневмонией и в значительной степени – с летальностью [36].

В одном из редких европейских исследований среди 404 пациентов с НКИ (средний возраст 85,2 года) предикторами летальности, помимо пожилого возраста, были установлены такие факторы, как тахикардия, нарушение функции почек, усиление одышки за период госпитализации. В то же время благоприятными факторами выживания оказались женский пол, высокие показатели оксигенации, более высокое количество тромбоцитов при поступлении в стационар и прием ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИРААС) [37]. Полученные результаты подтверждают гипотезу некоторых авторов о протективной роли ИРААС у пациентов с НКИ, о возможном благоприятном течении инфекции на фоне приема данных препаратов [38]. Примечательно, что более низкая летальность была установлено по-

сле поправки на пол, возраст, артериальную гипертензию и другие сердечно-сосудистые заболевания, по поводу которых больные получали ИРААС. Поэтому приведенные результаты не только не подтверждают предположений о негативном влиянии приема ИРААС у больных НКИ (в частности, повышенную инфицированность и худший прогноз), а демонстрируют именно протективную роль ИРААС при НКИ.

Прогностическую ценность НКИ имеют и некоторые лабораторные показатели. Так, например, по данным 4-недельного наблюдения, у пожилых пациентов с летальным исходом наблюдалось более высокое содержание нейтрофилов, в то время как количество лимфоцитов, моноцитов и тромбоцитов было значительно ниже по сравнению с выжившими пациентами. Кроме того, среди пациентов с летальным исходом наблюдалось значительное удлинение протромбинового времени наряду с высокими показателями креатинина, D-димера и кардиоспецифических ферментов. В этом же исследовании было показано, что сочетание абсолютной лимфопении, одышки, хронической сердечно-сосудистой и легочной патологии является предиктором тяжелого течения НКИ [30].

Ведение пожилых пациентов с НКИ

При ведении данной категории пациентов правомочно ориентироваться на общие рекомендации для взрослых с учетом особенностей НКИ у лиц пожилого и старческого возраста (атипичность течения, старческая астения, коморбидность и др.), определяющих течение и прогноз заболевания.

Одной из проблем ведения пациентов с НКИ, в том числе лиц пожилого и старческого возраста, является принятие решения о назначении антибактериальной терапии. По данным ряда исследований, более 90 % больных НКИ получали антибиотики в качестве одного из лекарственных средств. За время пандемии НКИ в России произошел значительный рост продаж антибиотиков в розничных аптеках и закупок их лечебными учреждениями [39], в которых увеличилась частота назначений препаратов из данной группы пожилым пациентам по данным Управления здоровья ветеранов [40].

Анализ ведения пожилых больных НКИ говорит о неадекватности использования антибиотиков у данной категории пациентов, часто при отсутствии доказанной бактериальной инфекции. Об этом свидетельствуют результаты ретроспективного анализа 556 пациентов с COVID-19 в четырех голландских госпитализациях, где антибиотики назначались при госпитализации 60 % больным, хотя бактериальная инфекция диагностировалась только у 1,4 % пациентов. Приверженность к национальным локальным стандартам эмпирической антимикробной терапии составляла в среднем 60,3 % [42]. Аналогичные результаты о необоснованном назначении антибиотиков больным НКИ представлены в других сообщениях. В одном из них указывается, что антимикробные препараты получали 67 % больных НКИ несмотря на то, что у 72 % из них не было очевидных признаков бактериальной инфекции. При этом летальность среди пациентов, получавших антибиотики, была значительно выше, чем у лиц, которым данные препараты не назначались (30 % и 5 % соответственно, $p < 0,0001$) [34]. Необоснованная антимикробная терапия при НКИ может приводить к негативным результатам, которые могут значительно ухудшить состояние пожилых пациентов, отягощенных различной коморбидностью, а порой и привести к жизнеугрожающим последствиям. Среди больных НКИ, получавших антибиотики, отмечена более высокая летальность с 5-го по 20-й день по сравнению

с пациентами, которым данная группа препаратов не назначалась [43]. Национальные рекомендации МЗ РФ по профилактике, диагностике и лечению НКИ предусматривали возможность использования гидроксихлорохина в комбинации с азитромицином, основываясь на ранних публикациях немногочисленных клинических наблюдений. Проведенные в последующем исследования не только не подтвердили эффективность такой терапии при COVID-19, но и показали опасность данной комбинации в связи с неблагоприятными реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы.

Современные рекомендации по антибактериальной терапии НКИ базируются на следующих положениях [44]:

- неэффективность антибиотиков по отношению к вирусам, в том числе новому коронавирусу SARS-CoV-2;

- легочный воспалительный процесс в ранние сроки НКИ обусловлен не столько вирусной инфекцией, сколько активацией системы гемостаза, высвобождением провоспалительных цитокинов и не отвечает понятию «пневмония» в общепринятом значении этого термина;

- ошибочность назначения азитромицина и других макролидов пациентам с нетяжелым течением НКИ в расчете на их иммуномодулирующий эффект;

- назначение антибиотиков больным НКИ оправдано только при наличии клинических (гнойная мокрота) и лабораторных (повышение уровня прокальцитонина $> 0,5$ нг/м) признаков бактериальной инфекции;

- при развитии у больных НКИ нозокомиальной (внутрибольничной) бактериальной пневмонии антибактериальная терапия проводится с учетом тяжести состояния пациента, локальной эпидемиологии антибиотикорезистентности в стационаре/отделении, факторов риска антибиотикорезистентности и результатов микробиологических исследований.

Основные положения тактики ведения пожилых больных НКИ [45] могут быть сведены к следующим:

- своевременная диагностика НКИ с учетом атипичных клинических проявлений у пожилых (ПЦР-тестирование пожилых, особенно у пребывающих в ДДП);

- адекватная оценка характера и выраженности симптомов (несоответствие выраженности симптомов и тяжести состояния);

- оценка наличия и тяжести коморбидной патологии (фактор риска тяжелого течения и летальности);

- коррекция коморбидных функциональных нарушений (сердечная недостаточность, декомпенсация сахарного диабета и др.);

- прогностическая оценка клинических симптомов НКИ и изменений лабораторных показателей (лимфопения, показатели СРБ, прокальцитонина, признаки ДВС-синдрома);

- антикоагулянтная и антиагрегантная терапия с целью коррекции нарушений гемостаза или профилактики тромботических осложнений;

- назначение противовирусных препаратов в ранние сроки заболевания;

- своевременное назначение антибиотиков при наличии признаков ВБИ (гнойная мокрота, повышение содержания прокальцитонина и др.);

- использование вспомогательной вентиляции у пациентов с учетом показателей оксигенации крови, наличия коморбидной легочной патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Data last updated: 2021/2/03. <https://doi.org/covid19.who.int/>
- Zhang J., Litvinova M., Liang Y., Wang Y., Wang W. [et al.]. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science*. 2020;368(6498):1481-1486. <https://doi.org/10.1126/science.abb8001>
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X. [et al.]. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published correction appears in JAMA. 2021 16;325(11):1113]. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020>
- Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J. [et al.]. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020;8(4):e26]. *Lancet Respir. Med.* 2020;8(5):475-481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Central Bureau of Statistics. Sterfte in week 17 bij mensen met langdurige zorg 50 % hoger dan begin 2020. <https://www.cbs.nl/nl-nl/nieuws/2020/19/sterfte-in-week-17-bij-mensen-met-langdurige-zorg-50-hoger-dan-begin-2020>. Accessed June 27, 2020.
- Gold J. A. W., Rossen L. M., Ahmad F. B., Sutton P., Li Z. [et al.]. Race, Ethnicity, and Age Trends in Persons Who Died from COVID-19 – United States, May-August 2020. *Weekly*. 2020;69(42):1517-1521.
- Shahid Z., Kalayanamitra R., McClafferty B., Kepko D., Ramgobin D. [et al.]. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020;68(5):926-929. <https://doi.org/10.1111/jgs.16472>
- Granados A., Peci A., McGeer A., Gubbay J. B. [et al.]. Influenza and rhinovirus viral load and disease severity in upper respiratory tract infections. *J. Clin. Virol.* 2017;86:14-19. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2016.11.008>
- To K. K., Tsang O. T., Leung W. S., Tam A. R., Wu T. C. [et al.]. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(5):565-574. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Liu Y., Yan L. M., Wan L., Xiang T. X., Le A. [et al.]. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020;20(6):656-657. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
- Moskalev A., Stambler I., Caruso C. Innate and Adaptive Immunity in Aging and Longevity: The Foundation of Resilience. *Aging Dis.* 2020;11(6):1363-1373. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0603>
- Fulop T., Larbi A., Dupuis G., Le Page A., Frost E. H. [et al.]. Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front. Immunol.* 2018;8:1960. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960>
- Pietrobon A. J., Teixeira F. M. E., Sato M. N. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Front. Immunol.* 2020;11:579220. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579220>
- Meftahi G. H., Jangravi Z., Sahraei H., Bahari Z. [et al.]. The possible pathophysiology mechanism of cytokine storm in elderly adults with COVID-19 infection: the contribution of «inflamm-aging». *Inflamm. Res.* 2020;69(9):825-839. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01372-8>
- Guaraldi G., Meschiari M., Cozzi-Lepri A., Milic J., Tonelli R. [et al.]. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(8):E474-484. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30173-9](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30173-9)
- Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J. J. V., Pfeffer M. A. [et al.]. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(17):1653-1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>
- Al Ghatrif M., Cingolani O., Lakatta E. G. The Dilemma of Coronavirus Disease 2019, Aging, and Cardiovascular Disease: Insights From Cardiovascular Aging Science. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):747-748. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1329>
- Mancia G., Rea F., Ludergnani M., Apolone G., Apolone G. [et al.]. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(25):2431-2440. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
- Smorenberg A., Peters E. J., van Daele P., Nossent E. J., Muller M. [et al.]. How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity. *Eur. J. Intern. Med.* 2021;83:1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.11.024>
- Jin Y., Yang H., Ji W., Wu W., Chen S. [et al.]. Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
- Neumann-Podczaska A., Al-Saad S. R., Karbowski L. M. [et al.]. COVID 19 – Clinical Picture in the Elderly Population: A Qualitative Systematic Review. *Aging Dis.* 2020;11(4):988-1008. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0620>
- Guo T., Shen Q., Guo W., He W., Li J. [et al.]. Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. *Gerontology*. 2020;66(5):467-475. <https://doi.org/10.1159/000508734>
- Liu K., Chen Y., Lin R., Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J. Infect.* 2020;80(6):e14-e18. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>
- Olde Rikkert M. G. M., Vingerhoets R. W., van Geldorp N., de Jong N., Maas H. A. A. M. E. [et al.]. Atypisch beeld van COVID-19 bij oudere patiënten [Atypical clinical picture of COVID-19 in older patients]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 2020;164:D5004.
- D'Adamo H., Yoshikawa T., Ouslander J. G. Coronavirus Disease 2019 in Geriatrics and Long-Term Care: The ABCDs of COVID-19. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020;68(5):912-917. <https://doi.org/10.1111/jgs.16445>
- Wang W., Tang J., Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J. Med. Virol.* 2020;92(4):441-447. <https://doi.org/10.1002/jmv.25689>
- Tian S., Hu N., Lou J., Chen K., Kang X. [et al.]. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J. Infect.* 2020;80(4):401-406. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>
- Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Wang L., He W., Yu X., Hu D., Bao M. [et al.]. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J. Infect.* 2020;80(6):639-645. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>
- Guan W. J., Liang W. H., Zhao Y., Liang H. R., Chen Z. S. [et al.]. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020;55(5):2000547. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Chinnadurai R., Ogedengbe O., Agarwal P. [et al.]. Older age and frailty are the chief predictors of mortality in COVID-19 patients admitted to an acute medical unit in a secondary care setting- a cohort study. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):409. <https://doi.org/10.1186/s12877-020-01803-5>
- Vanmassenhove J., Kielstein J., Jörres A. [et al.]. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet*. 2017;389(10084):2139-2151. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31329-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31329-6)
- Neto A. G., Lo K. B., Wattoo A., Salacup G., Pelayo J. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients

- with COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020;93(3):1489-1495. <https://doi.org/10.1002/jmv.26441>
35. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rosi S., Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;15:201(10):1299-1300. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>
36. Hwang J., Ryu H. S., Kim H. A., Hyun M., Lee J. Y. [et al.]. Prognostic Factors of COVID-19 Infection in Elderly Patients: A Multicenter Study. *J. Clin. Med.* 2020;9(12):3932. <https://doi.org/10.3390/jcm9123932>
37. Mostaza J. M., García-Iglesias F., González-Alegre T., Blanco F., Varas M, [et al.]. Clinical course and prognostic factors of COVID-19 infection in an elderly hospitalized population [published online ahead of print, 2020 Jul 27]. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2020;91:104204. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104204>
38. Kuster G. M., Pfister O., Burkard T., Zhou Q., Twerenbold R. [et al.]. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur. Heart J.* 2020;41(19):1801-1803. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>
39. Зайцев А. А., Яковлев С. В., Козлов Р. С. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терапевтический архив.* 2020;92(11):4. [Zajcev A. A., Yakovlev S. V., Kozlov R. S. O primeneni antibakterialnoj terapii u pacientov s novoj koronavirusnoj infekciej COVID-19. *Terapevticheskij arkhiv.* – *Therapeutic archive.* 2020;92(11):4. (In Russ.)].
40. Dieringer T. D., Furukawa D., Graber C. J., Stevens V. W., Jones M. M. [et al.]. Inpatient antibiotic utilization in the Veterans' Health Administration during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2020;20:1-3. <https://doi.org/10.1017/ice.2020.1277>
41. Karami Z., Knoor B. T., Dofferhoff A. S. M., Blaauw M. J. T., Janssen N. A. [et al.]. Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infect. Dis. (Lond).* 2020;53(2):102-110. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1839672>
42. Rawson T. M., Moore L. S. P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K. [et al.]. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin. Infect. Dis.* 2020;71(9):2459-2468. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa530>
43. Odille G., Girard N., Sanchez S., Lelarge S., Mignot A. [et al.]. Should We Prescribe Antibiotics in Older Patients Presenting COVID-19 Pneumonia? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2020;4:S1525-8610(20)31020-3. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.11.034>
44. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10. 08.02.21. МЗ РФ. [Vremennye metodicheskiye rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoj infektsii (COVID-19). Versiya 10. 08.02.21. MZ RF. (In Russ.)].
45. Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Алексанян Л. А., Мильто А. С., Наумов А. В. [и др.]. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров «Новая коронавирусная инфекция SARS-COV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения» (Основные положения). *Российский журнал гериатрической медицины.* 2020;4:281-293. [Tkacheva O. N., Kotovskaya Yu. V., Aleksanyan L. A., Milto A. S., Naumov A. V. [i dr.]. Soglasovannaya pozitsiya ekspertov Rossyskoy assotsiatsii gerontologov i geriatrov «Novaya koronavirusnaya infektsiya SARS-COV-2 u patsiyentov pozhilogo i starcheskogo vozrasta: osobennosti profilaktiki, diagnostiki i lecheniya» (Osnovnye polozheniya). *Rossyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny.* – *Russian journal of geriatric medicine.* 2020;4:281-293. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-4-2020-281-293>

Поступила 01.04.2021

Сведения об авторах:

Дворецкий Леонид Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2; тел.: 89166764545; e-mail: dvoretski@mail.ru

Комарова Ирина Севастьяновна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89261134341; e-mail: plaksuchka@rambler.ru

Мухина Надежда Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89166432591; e-mail: nadin-andreeva@yandex.ru

Черкасова Наталья Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89166817166; e-mail: cherkasova31@gmail.com

Дятлов Никита Вячеславович, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89262726399; e-mail: Nick_dv@mail.ru