

БИОМЕДИЦИНА ВА АМАЛИЁТ ЖУРНАЛИ ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE

Ботир Тургунпулатович ДАМИНОВ

Кафедра факультетской терапии, военно-полевой терапии,
профессиональных заболеваний, госпитальной терапии и
пропедевтики внутренних болезней, Ташкентский
Педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

Лола Тургунпулатовна ДАМИНОВА

Кафедра предметов терапевтического направления №2,
Ташкентский государственный стоматологический
институт. Республика Узбекистан.

Даврон Кадиорович МУМИНОВ

Кафедра факультетской терапии, военно-полевой терапии,
профессиональных заболеваний, госпитальной терапии
и пропедевтики внутренних болезней, Ташкентский
Педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

ПРЕДИКТОРЫ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ФИБРОЗА ЛЕГОЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КОНЕЧНЫХ ТОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

For citation: B.T. Daminov, L.T. Daminova, D.K. Muminov PREDICTORS OF RISK OF PROGRESSION OF PULMONARY PARENCHYMAL FIBROSIS AND UNFAVORABLE ENDPOINTS IN PATIENTS WITH POSTCOVID SYNDROME Journal of Biomedicine and Practice. 2021, vol. 6, issue 3, pp. 212-219

 <http://dx.doi.org/10.26739/2181-9300-2021-3-114>

АННОТАЦИЯ

Цель исследования. На основании ретроспективного анализа определить прогностические маркеры прогрессирования фиброза легочной паренхимы и развития неблагоприятных конечных точек у больных с постковидным синдромом.

Материал и методы исследования. Материалом исследования служили истории болезни 128 больных, перенесших COVID-19 и находящиеся на ранней медицинской реабилитации. Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни и их статистическая обработка.

Результаты исследования. Больные с прогрессирующим фиброзом легких, отличались большей коморбидностью ($p < 0,001$). У них достоверно чаще встречались БА ($p < 0,05$), ХИБЛ ($p < 0,05$), ожирение и стеатогепатит ($p < 0,001$) и тромбоэмболические события в течение месяца после выписки из инфекционного стационара ($p < 0,001$). Тромбоэмболические события возникли у 66 больных (51,56%), умерло 12 больных (9,38%), комбинированная конечная точка (смерть + тромбоэмболия) имела место у 70 больных (54,69%). Риск возникновения неблагоприятных конечных точек достоверно выше у больных, перенесших тяжелую и крайне тяжелую форму COVID-19. У этих больных среднее количество фоновых патологий было

достоверно больше ($p<0,001$), среди которых чаще встречались ХОБЛ ($p<0,001$), СД 2 типа ($p<0,05$), ожирение и стеатогепатит ($p<0,001$), синдром Паркинсона ($p<0,05$). Также группа больных с развитием тромбоэмболий и смертельных исходов отличалась более выраженным поражением легких ($p<0,05$), большей частотой встречаемости тяжелых и крайне тяжелых течений инфекции ($\chi^2=6,98$, $p<0,01$).

Заключение. Ретроспективный анализ показал, что риск прогрессирования фиброза легочной паренхимы у больных COVID-19 увеличивается при наличии БА в 1,83 раза ($p<0,05$), ХИБЛ – в 2,46 раз ($p<0,05$), ожирения и стеатогепатита – в 7,22 раз ($p<0,001$), развития тромбоэмболических событий в течение первого месяца – в 9,39 раз ($p<0,001$). Риск развития комбинированной неблагоприятной конечной точки (смерть и тромбоэмболические события) COVID-19 увеличивается в 1,63 раз при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания, в 2,33 раза – при наличии ХОБЛ ($p<0,001$), в 1,63 раза – при наличии СД 2 типа ($p<0,05$), в 3,64 раза – при наличии ожирения и стеатогепатита ($p<0,001$).

Ключевые слова: COVID-19, фиброз легких, тромбоэмболия, коморбидность при COVID-19.

Botir Turgunpulatovich DAMINOV

Department off Faculty internal diseases, occupational pathology, MFT, hospital internal diseases and PID, Tashkent Pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Lola Turgunpulatovna DAMINOVA

Department of therapeutic directions № 2, Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Davron Kadirovich MUMINOV

Department off Faculty internal diseases, occupational pathology, MFT, hospital internal diseases and PID, Tashkent Pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

PREDICTORS OF RISK OF PROGRESSION OF PULMONARY PARENCHYMAL FIBROSIS AND UNFAVORABLE ENDPOINTS IN PATIENTS WITH POSTCOVID SYNDROME

ANNOTATION

Purpose of the study. Based on a retrospective analysis, to determine prognostic markers for the progression of fibrosis of the pulmonary parenchyma and the development of unfavorable endpoints in patients with postcovid syndrome.

Material and research methods. The material of the study was the case histories of 128 patients who underwent COVID-19 and are in early medical rehabilitation. A retrospective analysis of the data of case histories and their statistical processing were carried out.

Research results. Patients with progressive pulmonary fibrosis were more comorbid ($p<0.001$). BA ($p<0.05$), CIPD ($p<0.05$), obesity and steatohepatitis ($p<0.001$) and thromboembolic events within a month after discharge from the infectious hospital ($p<0.001$) were significantly more frequent in them. Thromboembolic events occurred in 66 patients (51.56%), 12 patients died (9.38%), the combined endpoint (death + thromboembolism) occurred in 70 patients (54.69%). The risk of adverse endpoints is significantly higher in patients with severe and extremely severe COVID-19. In these patients, the average number of background pathologies was significantly higher ($p<0.001$), among which COPD ($p<0.001$), type 2 diabetes ($p<0.05$), obesity and steatohepatitis ($p<0.001$), Parkinson's syndrome ($p<0.05$). Also, the group of patients with the development of thromboembolism and deaths was distinguished by more pronounced lung damage ($p<0.05$), a higher incidence of severe and extremely severe infections ($\chi^2=6.98$, $p<0.01$).

Conclusion. Retrospective analysis showed that the risk of progression of fibrosis of the pulmonary parenchyma in patients with COVID-19 increases in the presence of AD by 1.83 times ($p<0.05$), CIBD - 2.46 times ($p<0.05$), obesity and steatohepatitis - 7.22 times ($p<0.001$), the development of thromboembolic events during the first month - 9.39 times ($p<0.001$). The risk of

developing a combined unfavorable endpoint (death and thromboembolic events) COVID-19 increases 1.63 times in severe and extremely severe disease, 2.33 times in the presence of COPD ($p < 0.001$), 1.63 times - in the presence of type 2 diabetes ($p < 0.05$), 3.64 times - in the presence of obesity and steatohepatitis ($p < 0.001$).

Key words: COVID-19, pulmonary fibrosis, thromboembolism, comorbidity with COVID-19.

Ботир Тургунпулатович ДАМИНОВ

Факультет ички касалликлари, касб касалликлари,
ХДТ, госпитал ички касалликлари ва ИКП кафедраси,
Тошкент педиатрия тиббиёт институти,
Тошкент, Ўзбекистон Республикаси

Лола Тургунпулатовна ДАМИНОВА

2-сон терапевтик йуналишдаги фанлар кафедраси,
Тошкент давлат стоматология институти,
Тошкент, Ўзбекистон Республикаси

Даврон Кадиорович МУМИНОВ

Факультет ички касалликлари, касб касалликлари,
ХДТ, госпитал ички касалликлари ва ИКП кафедраси,
Тошкент педиатрия тиббиёт институти,
Тошкент Ўзбекистон Республикаси

ПОСТСОВИД СИНДРОМИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА ЎПКА ПАРЕНХИМАСИ ФИБРОЗ ВА САЛБИЙ СЎНГИ НУҚТАЛАРНИ РИВОЖЛАНИШИНИ ХАВФ ПРЕДИКТОРЛАРИ

АННОТАЦИЯ

Тадқиқотнинг мақсади. Ретроспектив таҳлил асосида постковид синдроми бўлган беморларда ўпка паренхимаси фиброзини ва салбий сўнги нуқталарни (endpoints) ривожланишини прогностик белгиларини аниқлаш.

Тадқиқот материали ва усуллари. Тадқиқот материаллари COVID-19 ўтказган ва эрта тиббий реабилитацияда бўлган 128 нафар беморларни касаллик тарихи еди. Касаллик тарихи маълумотлари ретроспектив анализ ва статистик таҳлил қилинган. Прогрессив ўпка фиброзига чалинган беморлар кўпроқ коморбидлик билан ажралиб турганидлар ($p < 0.001$). Ушбу беморларда БА ($p < 0.05$), ЎСИК ($p < 0.05$), семизлик ва стеатогепатит ($p < 0.001$) ва касалхонадан чиққандан кейин бир ой ичида тромбоемболик ҳодисалар сезиларли даражада ($p < 0.001$). юқори бўлган. Шуниндек, тромбоемболия ва ўлим бўлган беморлар гуруҳи ўпкани кучлироқ шикастланиши ($p < 0,05$), инфекцияни оғир ва ўта оғир кечиш даражаси (хи квадрат = 6,98, $p < 0,01$) билан ажлаиб туради.

Хулоса. Ретроспектив таҳлил шуни кўрсатдики, COVID-19 билан оғриган беморларда ўпка паренхимаси фиброзини ривожланиш хавфи БА бўлганда 1.83 marta ($p < 0,05$), ЎСИК – 2.46 marta ($p < 0,05$), семизлик ва стеатогепатит – 7.22 marta ($p < 0,001$), биринчи ой давомида тромбоемболик ҳодисаларнинг ривожланиши – 9.39 marta ($p < 0,001$) ортади. COVID-19 да комбинацияланган салбий сўнги нуқталар (ўлим ва тромбоемболик воқеалар) ривожланиши хавфи оғир ва жуда оғир касалликда 1.63 марта, ЎСОК ($p < 0.001$) - 2.33 marta, 2-турдаги диабет ($p < 0.05$) - 1.63 marta, ва семизлик ва стеатогепатит ($p < 0.001$) - 3.64 marta ортади.

Калит сўзлар: COVID-19, ўпка фибрози, тромбоемболия, коморбидлик.

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2. Появление COVID-19 поставило перед

специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным [1]. Как показывает врачебная практика во всем мире основными задачи в введении больных COVID-19 являются оперативная диагностики коронавирусной инфекции, оказание специализированной медицинской помощи, а также реабилитации и вторичной профилактики [2,3]. Это связано с тем, что в ряде случаев в результате перенесённого заболевания возникают долговременные осложнения, получившие название «долгий COVID» и «постковидный синдром». В специализированной литературе появляются статьи, описывающие феномен симптомов или различных жалоб, которые длятся более 3–4 недель, о которых сообщают пациенты, перенесшие инфекцию SARS-CoV-2 [4]. Среди множества проведенных исследований и полученных данных, важными вопросами на сегодняшний день являются выявление прогностических маркеров развития постковидного синдрома и его течения [5].

Цель исследования. На основании ретроспективного анализа определить прогностические маркеры прогрессирования фиброза легочной паренхимы и развития неблагоприятных конечных точек (endpoints) у больных с постковидным синдромом.

Материал и методы исследования. Материалом исследования служили истории болезни 128 больных, перенесших COVID-19 и имеющие жалобы и клинические патологические, возникшие в острый период заболевания и не объяснимые другими причинами. Больные были госпитализированы в РСНПМЦТ и МР для ранней медицинской реабилитации после перенесенного COVID-19.

Методы исследования: ретроспективный анализ данных историй болезни и их статистическая обработка для выявления частота возникновения фиброза легочной паренхимы и неблагоприятных конечных точек в течение месяца после перенесенного COVID-19 и определения предикторов развития этого осложнения.

Статистическая обработка. Все данные, полученные в ходе исследования заносились в сводные таблицы Excell. Межгрупповое сравнение проводилось с использованием парного и непарного критерия Стьюдента. В случае непараметрических признаков межгрупповое различие частотного распределения оценивалось с использованием табличного критерия Хи квадрат и подтверждением его достоверности по таблицам в зависимости от количества степеней свободы.

Результаты исследования и их обсуждение. Известно, что одним неблагоприятным осложнением COVID-19 является прогрессирующий фиброз легочной паренхимы. В нашем исследовании он отмечался у 44 больных, включенных в ретроспективный анализ, что составило 34,38% от общего количества больных. В ходе исследования было проведено сравнение клинических характеристик больных, у которых фиброз легочной паренхимы прогрессировал после купирования инфекционного заболевания и больных с регрессией изменений легочной ткани (1). В результате было выявлено, что больные, у которых отмечалась прогрессирующее течение фиброза легких, отличались большей коморбидностью (в среднем $5,48 \pm 2,21$ нозологии против $4,04 \pm 2,00$, $p < 0,001$). Также у больных с фиброзом легочной паренхимы достоверно чаще встречались БА ($p < 0,05$), ХИБЛ ($p < 0,05$), ожирение и стеатогепатит ($p < 0,001$) и тромбоэмболические события в течение месяца после выписки из инфекционного стационара ($p < 0,001$).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных с постковидным синдромом в зависимости от развития фиброза легочной паренхимы (указаны только достоверно различающиеся признаки)

Показатель	Больные с фиброзом легких (n=44)	Больные с регрессией легочных изменений (n=84)	Хи квадрат
БА	14 (31,82%)	12 (14,29%)	5,34*
ХИБЛ	4 (9,09%)	1 (1,19%)	4,43*

Ожирение и стеатогепатит	39 (88,66%)	9 (10,71%)	75,58***
Тромбоэмболические события	40 (90,91%)	26 (30,95%)	41,62***

Примечание: * - достоверность критерия хи квадрат. Один знак – $p<0,05$, три знака – $p<0,001$.

Анализ предикторной значимости указанных состояний показал, что наличие БА увеличивает риск прогрессирования фиброза легочной паренхимы в 1,83 раза ($p<0,05$), наличие ХИБЛ – в 2,46 раз ($p<0,05$), ожирения и стеатогепатита – в 7,22 раз ($p<0,001$), тромбоэмболических событий в течение первого месяца после выписки из инфекционного стационара – в 9,39 раз ($p<0,001$).

По данным литературы ранние патологические изменения легких имеют диффузное повреждение альвеол с выраженным отеком, что соответствует морфологии вирусной интерстициальной пневмонии. Это свидетельствует о том, что у пациентов с ранней стадией легкой инфекции COVID-19 даже после улучшения состояния и выписки из больницы существует потенциальный скрытый риск дальнейшего прогрессирования фиброза легких [22]. По данным метаанализа, из 50 466 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, у 14,8% пациентов, больных COVID-19, развился ОРДС. Менее чем у 20% пациентов, перенесших ОРДС, ассоциированной с SARS-коронавирусом, развивался легочный фиброз, причем через 3 и 6 месяцев после инфицирования фиброз легких обнаруживался у 36 и 30% больных соответственно [23]. Таким образом, воспалительное поражение нижних дыхательных путей как легкого, так и тяжелого течения COVID-19 способно прогрессировать до пневмофиброза.

В ходе данного исследования была проанализирована частота возникновения неблагоприятных конечных точек в течение месяца после перенесенного COVID-19. Результаты ретроспективного анализа показали, что тромбоэмболические события возникли у 66 больных (51,56%), умерло 12 больных (9,38%), комбинированная конечная точка (смерть + тромбоэмболия) имела место у 70 больных (54,69%). Обнаружено, что частота возникновения конечных точек не зависела от возрастной категории больных. Распределение больных в зависимости от тяжести перенесенной инфекции показало, что риск возникновения неблагоприятных конечных точек достоверно выше у больных, перенесших тяжелую и крайне тяжелую форму COVID-19, по сравнению с больными, перенесшими форму средней тяжести (достоверность для различия риска смерти и тромбоэмболических событий - $p<0,05$, для риска развития комбинированной конечной точки - $p<0,01$, табл.2).

Таблица 2

Риск возникновения неблагоприятных конечных точек в течение 1 месяца после перенесенного COVID-19 в зависимости от степени тяжести заболевания.

Конечная точка	Средней тяжести (n=44)	Тяжелое и крайне тяжелое течение (n=84)	Хи квадрат	Относительный риск
Тромбоэмболические события	17 (38,64%)	49 (58,33%)	4,51*	1,51
Смерть	1 (2,27%)	11 (13,10%)	4,41*	5,76
Комбинированная конечная точка	17 (38,64%)	53 (63,10%)	6,98**	1,63

Примечание: * - достоверность критерия хи квадрат. Один знак – $p<0,05$, два знака – $p<0,01$.

В ходе ретроспективного анализа группы больных с развитием неблагоприятных конечных точек и без такового осложнения сравнивались по частоте встречаемости различных фоновых патологий. Проведенный анализ обнаружил, что у больных, у которых развились конечные неблагоприятные точки, среднее количество фоновых патологий было достоверно больше ($5,61\pm 2,04$ нозологий против $3,60\pm 1,90$ нозологий, $p<0,001$). Наиболее чаще в числе фоновых

состояний встречались ХОБЛ ($p<0,001$), СД 2 типа ($p<0,05$), ожирение и стеатогепатит ($p<0,001$), синдром Паркинсона ($p<0,05$, табл 3). Также группа с развитием тромбозов и смертельных исходов отличалась более выраженным поражением легких ($51,93\pm 23,42\%$ против $37,90\pm 22,95\%$, $p<0,05$), большей частотой встречаемости тяжелых и крайне тяжелых течений инфекции (53 больных – $75,71\%$ против 31 больного – $53,45\%$, $\chi^2=6,98$, $p<0,01$).

Таблица 3

Частота встречаемости некоторых фоновых нозологий у больных с постковидным синдромом в зависимости от развития неблагоприятных конечных точек (указаны только нозологии, по которым частотные различия носили статистически достоверный характер)

нозология	Группа с развитием комбинированной конечной точки (n=70)	Группа без развития комбинированной конечной точки (n=58)	Хи квадрат
ХОБЛ	32 (45,71%)	2 (3,45%)	29,18***
Синдром Паркинсона	10 (14,29%)	2 (3,45%)	4,57*
СД2 типа	14 (20%)	3 (5,17%)	6,21*
Ожирение и стеатогепатит	47 (67,14%)	1 (1,72%)	58,01***

Примечание: * - достоверность критерия хи квадрат. Один знак – $p<0,05$, три знака – $p<0,001$.

Исходя из полученных результатов исследования была проведена оценка прогностической значимости выделенных клинических предикторов риска развития неблагоприятных конечных точек (табл.4). Установлено, что тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 увеличивает риск развития комбинированной конечной точки (смерть и тромбозы) в 1,63 раз ($p<0,01$), наличие ХОБЛ в качестве фоновой нозологии – в 2,33 раза ($p<0,001$), СД 2 типа – в 1,63 раза ($p<0,05$), ожирения и стеатогепатита – в 3,64 раза ($p<0,001$). Наличие паркинсонизма и возраст не обнаружили значимой прогностической ценности.

Таблица 4

Предикторная значимость клинических состояний в отношении риска развития комбинированной конечной точки у больных, перенесших COVID-19 (в числителе – количество больных с развитием конечных точек/количество больных в группе, в знаменателе – относительная доля в процентах)

предиктор	Частота конечных точек при наличии предиктора	Частота конечных точек в отсутствие предиктора	Хи квадрат	ОР развития неблагоприятных конечных точек при наличии предиктора
Тяжелая и крайне тяжелая степень COVID-19	53/84 63,10%	17/44 38,64%	6,97**	1,63
ХОБЛ	32/34 94,12%	38/94 40,43%	29,18***	2,33
Паркинсонизм	7/9 77,78%	63/119 52,94%	Нд	
СД2 типа	14/17 82,36%	56/111 50,45%	6,21*	1,63
Ожирение и стеатогепатит	48/48 100%	22/80 27,50%	63,74***	3,64
Возраст старше 47 лет	34/59 57,63%	36/69 52,17%	нд	

Примечание: * - достоверность критерия хи квадрат. Один знак – $p<0,05$, два знака – $p<0,01$, три знака – $p<0,001$.

Исследования проведенные во многих странах, также показали важную роль коморбидной патологии в тяжелом течении и неблагоприятном прогнозе COVID-19. По данным российских исследований в отсутствие коморбидных состояний частота летального исхода составила 9,4%. Хотя бы одно коморбидное состояние повышало частоту неблагоприятного исхода до 13,9%, мультиморбидность - до 24,8%. [8]. В метаанализе 11 исследований [9] показано, что у страдающих ХОБЛ риск тяжелого течения COVID-19 составляет 4,38 (95% доверительный интервал: 2,34- 8,20). Международная группа экспертов в области диабета и эндокринологии отмечает, что СД 2 типа является значимым фактором риска развития тяжелой пневмонии, ОРДС взрослых и септического течения вирусной инфекции, ассоциированного с развитием полиорганной недостаточности, повышением риска осложнений и смерти [10]. По данным Gao F, et al. у недиабетических пациентов с COVID-19 наличие НАЖБП и стеатогепатита ассоциировалось с 4-кратным повышением риска развития тяжелой COVID-19. При этом, вероятность осложнений повышалась с увеличением числа метаболических факторов риска [11].

Заключение. Ретроспективный анализ показал, что риск прогрессирования фиброза легочной паренхимы у больных COVID-19 увеличивается при наличии БА в 1,83 раза ($p<0,05$), ХИБЛ – в 2,46 раз ($p<0,05$), ожирения и стеатогепатита – в 7,22 раз ($p<0,001$), развитии тромбоэмболических событий в течение первого месяца – в 9,39 раз ($p<0,001$). Риск развития комбинированной неблагоприятной конечной точки (смерть и тромбоэмболические события) COVID-19 увеличивается в 1,63 раз при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания, в 2,33 раза – при наличии ХОБЛ ($p<0,001$), в 1,63 раза - при наличии СД 2 типа ($p<0,05$), в 3,64 раза - при наличии ожирения и стеатогепатита ($p<0,001$).

Литература

1. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e19. Epub 2020/02/28.
2. Рекомендации по организации поэтапной медицинской реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» МЗ РУз, РСПМЦТиМР, 28.08.2020
3. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med*. 2020; 52(4);jrm00046.
4. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. и соавт.; ARC Study Group. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*, 2020. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215 8180
5. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community. NICE Guideline [NG163] 3 April 2020, last updated 30 April 2020. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2020. Wang J., Wang B.J., Yang J.C. et al. Advances in the research
6. of mechanism of pulmonary fibrosis induced by corona virus disease 2019 and the corresponding therapeutic measures. *Zhonghua Shaoshang Zazhi*. 2020;36:e006. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200307-00132
7. Sun P.F., Qie S.Y., Liu Z.J. et al. Clinical characteristics of 50466 hospitalized patients with 2019-nCoV infection. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(6):612–617. DOI:10.1002/jmv.25735
8. Molochkov A.V., Karateev D.E., Ogneva E.Yu., Zulkarnaev A.B., Luchikhina E.L., Makarova I.V., Semenov D.Yu. Comorbidities and predicting the outcome of COVID-19: the treatment results of 13,585 patients hospitalized in the Moscow Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48:1-10. (In Russ.)
9. Zhao Q, Meng M, Kumar R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and metaanalysis. *J Med Virol*. 2020. doi:10.1002/jmv.25889

10. Sinclair A, Dhatariya K, Burr O, et al. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the Covid-19 pandemic. *Diabet Med.* 2020. doi:10.1111/dme.14317
11. Gao F, Zheng KI, Wang XB, et al. Metabolic associated fatty liver disease increases coronavirus disease 2019 disease severity in nondiabetic patients [published online ahead of print, 2020 May 21]. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;10.1111/jgh.15112. doi:10.1111/jgh.15112