

ПАНДЕМИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: ОПЫТ ПЕРВОЙ ВОЛНЫ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

ФЕДОТОВ ВАСИЛИЙ ДМИТРИЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-4307-9321; канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, e-mail: basil11@yandex.ru

ТУЛИЧЕВ АЛЕКСАНДР АЛЕКСЕЕВИЧ, канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

ФЕДОТОВА ОЛЬГА ОЛЕГОВНА, врач-терапевт ГБУЗ НО «Городская поликлиника № 1», Россия, 603107, Нижний Новгород, пл. Маршала Жукова, 5

ДОБРОТИНА ИРИНА СЕРГЕЕВНА, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Россия, 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

ШАКУРОВА ДИНА НУРИСЛАМОВНА, главный врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 3» (Нижегородский гериатрический центр), Россия, 603155, Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 21

Реферат. Цель исследования – проанализировать данные реальной клинической практики диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции, полученные в период первой волны распространения вируса в Нижегородской области. **Материал и методы.** Было проанализировано 4250 записей в региональном регистре больных с подтвержденной коронавирусной инфекцией. Для детального анализа случайным образом было отобрано 184 медицинские карты стационарного больного медицинских организаций г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области с установленным диагнозом подтвержденной коронавирусной инфекции различного течения и исхода. Из них в качестве анализируемых групп использовались пациенты, выписанные с улучшением – выздоровевшие ($n_1 = 86$) и умершие ($n_2 = 98$). Всем больным проводилось медицинское обследование в соответствии с актуальными временными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Office (Excel), США и Statistica 10,0 (Statsoft, США). **Результаты и их обсуждение.** Полученные нами данные позволяют заключить, что благоприятно на прогноз заболевания влияет госпитализация в раннюю легочную стадию заболевания, раннее начало этиотропной и патогенетической терапии, отсутствие сопутствующей патологии, добавление системных глюкокортикостероидов на 6–8-е сут пребывания в стационаре (что соотносится с данными публикаций), тоцилизумаба. Все пациенты получали антикоагулянты, однако для изучения их влияния на исход требуется более детальный анализ корреляции назначаемых доз с прогнозом. **Выводы.** Неблагоприятными прогностическими факторами оказались пожилой возраст, кардиоваскулярная и респираторная коморбидность, полиморбидность, поздняя обращаемость за медицинской помощью, 2 и более эпизода десатурации ниже 90% на фоне лечения, нарастание лейкоцитоза в динамике, сохранение относительной лимфопении ниже 20% и моноцитопении в динамике, сохранение несмотря на терапию высоких показателей C-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и ферритина.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, пандемия, первая волна.

Для ссылки: Пандемия новой коронавирусной инфекции: опыт первой волны в Нижегородской области / В.Д. Федотов, А.А. Туличев, О.О. Федотова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 2. – С. 39–45. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(2).39-45.

CORONAVIRUS PANDEMIC: EXPERIENCE OF THE FIRST WAVE IN THE NIZHNY NOVGOROD REGION

FEDOTOV VASILY D., ORCID ID: 0000-0003-4307-9321; C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine and general medical practice of Volga Research Medical University, Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minin i Pozharsky sqr., 10/1, tel. +7(920)014-61-06, e-mail: basil11@yandex.ru

TULICHEV ALEXANDER A., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of introduction to internal medicine of Volga Research Medical University, Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharsky sqr., 10/1, e-mail: mr.tulichhev@mail.ru

FEDOTOVA OLGA O., internist of City outpatient clinic № 1, Russia, 603107, Nizhny Novgorod, Marshal Zhukov sqr., 5, e-mail: basil11@yandex.ru

DOBROTINA IRINA S., C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine and general medical practice of Volga Research Medical University, Russia, 603005, Nizhny Novgorod, Minin i Pozharsky sqr., 10/1, e-mail: dobrotina@mail.ru

SHAKUROVA DINA N., chief physician of City Hospital № 3 (Geriatric Center in Nizhny Novgorod), Russia, 603155, Nizhny Novgorod, Verkhne-Volzhszkaya emb., 21, e-mail: geront-nn@yandex.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to analyze the data from real clinical practice of diagnosis and treatment of a new coronavirus infection obtained during the first wave of the virus in Nizhny Novgorod Region. **Material and methods.** We analyzed 4,250 records in the regional register of patients with confirmed coronavirus infection. For detailed analysis, 184 medical records of inpatients of medical institutions in Nizhny Novgorod and Nizhny Novgorod region with a diagnosis of confirmed coronavirus infection of different course and outcome were randomly selected. Of these, we used as analyzed groups the patients discharged with improvement (recovered) ($n_1 = 86$) and those who died ($n_2 = 98$). All patients underwent medical examination according to the current temporary clinical guidelines

for the diagnosis and treatment of COVID-19 new coronavirus infection. Statistical processing was performed using Microsoft Office software package (Excel), USA and Statistica 10.0 (Statsoft, USA). **Results and discussion.** Our data allowed us to conclude that the prognosis is favorably influenced by early hospitalization in the pulmonary stage of the disease, by early etiotropic and pathogenetic therapy, by the absence of concomitant disease, by adding systemic glucocorticosteroids on day 6–8 of hospitalization (which corresponds to the published data), and by tocilizumab. All patients received anticoagulants, but a more detailed analysis of the correlation of prescribed doses with prognosis is required to understand their impact on the outcome. **Conclusion.** Unfavorable prognostic factors were elderly age, cardiovascular and respiratory comorbidity, polymorbidity, late seeking medical care, 2 or more episodes of desaturation below 90% during treatment, increasing leukocytosis in the course of treatment, preservation of relative lymphopenia below 20% and monocytopenia in the course of treatment, preservation of high C-reactive protein, LDH and ferritin values despite the therapy.

Key words: coronavirus infection, pandemic, first wave.

For reference: Fedotov VD, Tulichev AA, Fedotova OO, Dobrotina IS, Shakurova DN. Coronavirus Pandemic: experience of the first wave in the Nizhny Novgorod region. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (2): 39-45.

DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(2).39-45.

Введение. Коронавирусная инфекция известна человечеству с 1965 г. Таксономия коронавирусов насчитывает около 40 видов. Из них 4 (229E, OC43, NL63, HKU1) постоянно циркулируют в популяции, вызывая от 20 до 50% всех круглогодичных ОРВИ легкого и среднетяжелого течения [1]. В этой связи вполне закономерным является появление с 2002 по 2020 г. таких генетических мутантов, как MERS и SARS. По различным причинам, заболеваемость ассоциированными с ними тяжелыми респираторными синдромами достигала лишь эпидемического масштаба. Текущая же пандемия обусловлена новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 – одноцепочечным, позитивно-полярным, РНК-содержащим вирусом. Высокая контагиозность, системность поражения, тяжесть течения, высокая летальность, отсутствие данных об эффективном противовирусном и патогенетическом лечении, необходимость серьезных социальных и эпидемиологических мер с разрушением старого уклада жизни – все это характерные эпипитеты при описании современной борьбы с новой коронавирусной инфекцией.

Патогенез, факторы патогенности и иммунный статус макроорганизма в разгар инфекционного процесса при SARS-CoV-2 продолжают изучать повсеместно. Известно о прямом и опосредованном цитопатическом действии вируса на органы и ткани. Имея минимум доказанных факторов патогенности (трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа, S-протеин), он оказывает мощное цитолитическое действие на альвеолоциты II типа, вызывая таким образом диффузное альвеолярное повреждение [2]. Протективную же роль в этом плане играет рецептор к ангиотензину II. На основе секвенирования генома предприняты первые попытки обоснования генетической предрасположенности развития тяжелого респираторного синдрома. Так, например, обнаружен дефект Toll-подобных рецепторов у молодых, заболевших новой коронавирусной инфекцией, способствующей развитию у них гипериммунной реакции [3]. Опосредованное действие вируса выражается в формировании патологической активации клеточного иммунитета (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз), больше известной как «цитокиновый шторм» («синдром высвобождения цитокинов»). Сам по себе данный процесс представляет собой не только гиперактивацию иммунитета, классический

синтетический «цитокиновый каскад», но и извращение различных иммунных механизмов, связанных с макрофагами верхних и нижних дыхательных путей. Одновременно прямое и не прямое действие SARS-CoV-2 в конечном итоге приводит к формированию системного эндотелиита, ОРДС и ДВС-синдрома, что обуславливает высокий показатель смертности.

Действительно, одной из статистических особенностей инфекции SARS-Cov-2 является высокая заболеваемость легкими формами, которая сочетается с высокими показателями смертности при тяжелых и среднетяжелых формах. Острым остается вопрос о разработке достоверных клинических предикторов летальности при новой коронавирусной инфекции. На настоящий момент пользуются экспериментальной моделью (485 случаев COVID-19) L. Yan, H. Zhang et al. (2020). Согласно публикации, точность прогноза этой модели достигает 90% [4]. Для анализа используется С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и число лимфоцитов в периферической крови.

В то же время появляются данные о том, что термин «цитокиновый шторм» является не вполне точным. Все больше и больше исследователей склоняются к теории «брадикининного шторма». Нарушение ангиотензинпревращающего фермента 2 приводит к накоплению сначала брадикинина, затем ангиотензина. В конечном итоге каскад реакций приводит к выделению цитокинов [5, 6].

Лечение новой коронавирусной инфекции представляет собой серьезную проблему. В настоящее время применяются ингибиторы РНК-зависимой полимеразы вируса (фавипиравир, ремдесивир), существенно сокращающие сроки выздоровления и снижающие вирусную нагрузку [7, 8]. Неотъемлемой частью также является патогенетическая терапия. Оправданными в качестве симптом-модифицирующих препаратов у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением системного воспаления считаются препараты генно-инженерной терапии: ингибиторы янус-киназ, антиинтерлейкиновые препараты. Назначение гидроксихлорохина и колхицина до сих пор является спорным и подлежит дальнейшему исследованию [9, 10, 11]. Однако при всех положительных результатах ни один из вышеупомянутых препаратов не оказывает существенного влияния на летальность. В этом отношении более оптимистична патогенетическая терапия глюкокортикостероидами

(ГКС). Так, согласно исследованию RECOVERY, низкие дозы дексаметазона снижают смертность на 30% у больных, требующих донации кислорода, между тем профилактическое назначение ГКС не имеет смысла [12]. У пациентов с тяжелой формой SARS-CoV-2, получавших пульс-терапию метилпреднизолоном или дексаметазоном, достоверно снижалась активность воспаления, а также восстанавливалась оксигенирующая функция легких [13, 14].

Нижегородская область находится среди субъектов, наиболее пострадавших от распространения вируса. Так, по данным оперативного мониторинга на начало октября 2020 г. в Нижегородской области зарегистрировано 33 805 (2,7% от общероссийского уровня) случаев новой коронавирусной инфекции, выздоровело 28 965 пациентов (2,9% от общероссийского уровня), 596 летальных исходов (2,7% от общероссийского уровня) при ежедневной выявляемости от 120 до 296 случаев в сут. В связи с этим данные реальной клинической практики диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции в Нижегородской области представляют значительный интерес.

Цель исследования – проанализировать данные реальной клинической практики диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции, полученные в период первой волны распространения вируса в Нижегородской области.

Материал и методы. Для анализа использовались записи в региональном регистре (всего нами было проанализировано 4250 записей больных с подтвержденной коронавирусной инфекцией).

Кроме этого, для детального анализа случайным образом было отобрано 184 медицинские карты стационарного больного медицинских организаций г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области с установленным диагнозом подтвержденной коронавирусной инфекции различного течения и исхода. Из них в качестве анализируемых групп использовались пациенты, выписанные с улучшением – выздоровевшие ($n_1 = 86$) и умершие ($n_2 = 98$).

Всем больным проводилось медицинское обследование в соответствии с актуальными временными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. В обязательном порядке изучались данные физикального и лабораторного исследования, в том числе общий анализ крови, общий анализ мочи,

биохимическое исследование крови, исследование С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), Д-димера и коагулограммы, электролитов, тропонина и ферритина. Учитывались данные рентгенографии легких, мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки, электрокардиограммы. Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета программ Microsoft Office (Excel, США) и Statistica 10,0 (Statsoft, США).

Результаты и их обсуждение. Согласно данным регистра, женщины заболевали чаще мужчин (68,1% всей исследуемой популяции). В структуре преобладала коронавирусная инфекция средней степени тяжести (54,1%). Реже встречалось заболевание в легкой (38,2%) и тяжелой (7,2%) форме. Бессимптомные формы наблюдали в единичных случаях (0,5%). Летальность согласно регистру составляла 4,8% случаев. Больше, чем в половине случаев наблюдали развитие пневмонии (68,9%). Необходимо отметить, что пик заболеваемости приходился на лиц старше 65 лет.

Затем были проанализированы данные медицинских карт стационарного больного медицинских организаций Нижнего Новгорода и Нижегородской области. Средний возраст группы «умерших» был выше «выписанных» и составил ($69,7 \pm 12,3$) года. При этом доля лиц старше 75 лет среди умерших составила 33,7%. Гендерный состав обеих групп был практически идентичен; характеристика представлена в *табл. 1*.

Несомненную роль в увеличении смертности больных коронавирусной инфекцией играет сопутствующая патология. Доля персоналий с наличием 3 и более сопутствующих заболеваний среди «умерших» более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель у «выписанных» пациентов. В настоящее время доказано, что наличие кардиологических заболеваний утяжеляет течение COVID. Поэтому закономерно, что в структуре коморбидности у госпитализированных пациентов преобладала сердечно-сосудистая патология как в группе умерших, так и среди выписанных (*рис. 1*).

Среди летальных случаев хроническая кардиологическая патология встречалась на 27% чаще (соответственно 72,4 и 56,9%). Повышенную массу тела или ожирение также констатировали чаще у «умерших», чем «выписанных» (71,4% против 54,7%).

Таблица 1

Клиническая характеристика выписанных и умерших больных с новой коронавирусной инфекцией

Показатель	Выписанные ($n_1=86$)	Умершие ($n_2=98$)
Средний возраст, лет	54,85±13,67	69,7±12,3
Мужчин, чел. (%)	32 (37,6)	41 (41,8)
Женщин, чел. (%)	53 (62,4)	57 (58,2)
Количество персоналий с 3 и более сопутствующими заболеваниями, чел. (%)	22 (25,6)	64 (65,3)
Доля лиц с исходной сатурацией ниже 90%, чел. (%)	25 (29,1)	58 (58,9)
Доля лиц с повышенной массой тела и ожирением, чел. (%)	47 (54,7)	70 (71,4)
Средний срок нахождения в стационаре, дней	18,07±9,81	9,36±3,45

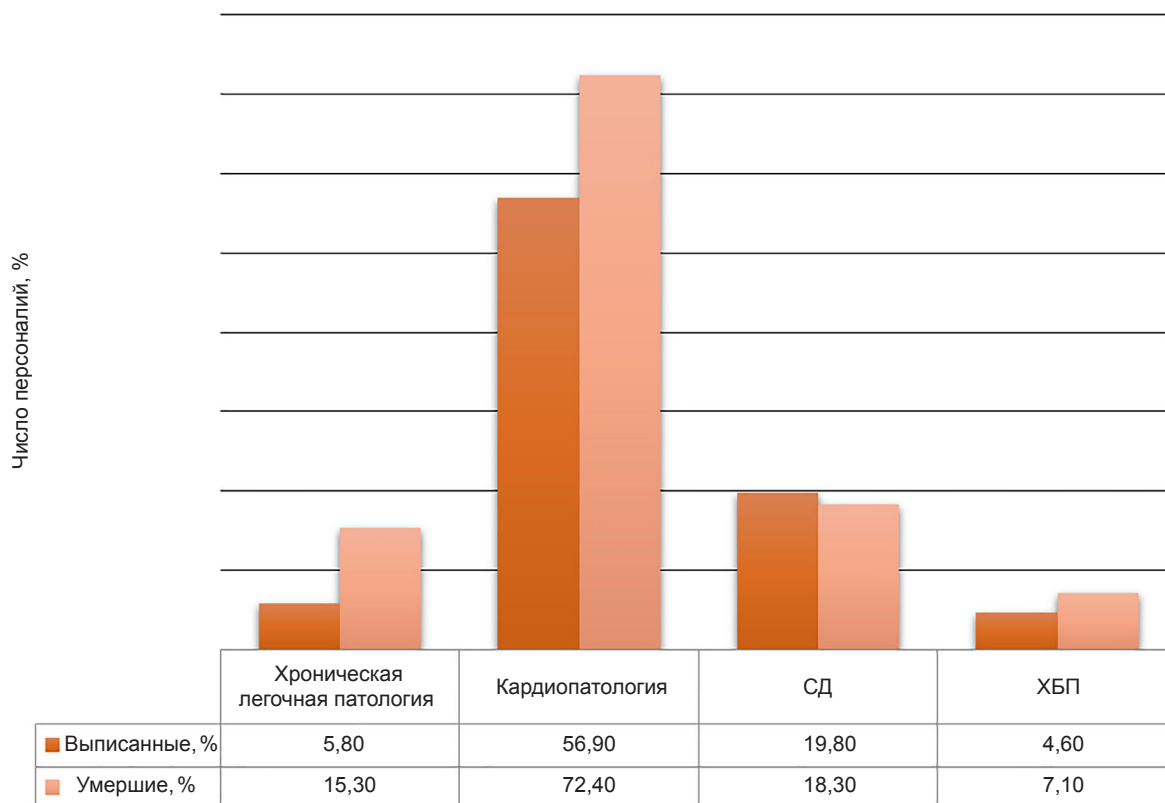


Рис. 1. Коморбидность у больных коронавирусной инфекцией

Труднообъяснимой является низкая распространенность тяжелой коронавирусной инфекции при хронической бронхолегочной патологии. Это может быть, в частности, связано с гиподиагностикой и невозможностью применения метода спирометрии в медицинских организациях. Парадоксально и то, что курение как ведущий фактор риска бронхолегочной патологии наблюдали лишь в небольшом проценте случаев (17,4% среди «выписанных» и 9,1% у «умерших»). Однако летальность в стационаре оказалась почти в 3 раза выше при наличии диагностированных хронических бронхолегочных заболеваний.

Была проанализирована структура причины смерти у коронавирусных больных (рис. 2). Основной из них явилась острая дыхательная недостаточность (ОДН) (41%). Кроме того, коронавирусные больные часто умирали от полиорганной недостаточности (17%), септического шока (14%), острой сердечной недостаточности (10%) и острого нарушения мозгового кровообращения (14%). Полученные данные вполне сочетаются с описанным в литературе танатогенезом.

Предикторы летальности изучались в обеих группах при поступлении и непосредственно перед смертью (выпиской). В основном отмечались характерные для коронавирусной инфекции изменения, доказывающие наличие активного первичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Так, в общем анализе крови констатировали статистически значимое уменьшение процентного соотношения

как лимфоцитов, так и моноцитов. Стоит отметить, что монопению выявили в 78,3% случаев, тогда как лимфопения встречалась в 59,7% случаев. У выписанных больных при поступлении в среднем обнаруживали нормальное процентное соотношение лимфоцитов 21,2% [13,8; 27,3]. В этом отношении процентное соотношение моноцитов – более надежный маркер поражения иммунокомпетентных клеток. Острофазовые показатели (С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа, ферритин) были достоверно выше у умерших по сравнению с выписанными. Высокие значения С-реактивного белка сохранялись у них с момента госпитализации до исхода (соответственно 140,0 [10,8; 134] и 101,5 [24; 150]) (табл. 2).

Методами Пирсона и Спирмена с использованием критерия знаков получено влияние вышеперечисленных показателей на летальность, что вполне позволяет использовать их как расчетные предикторы смерти у таких больных. Умеренной силы влияние на смертность показано для нарастания лейкоцитоза, лимфомонопении и повышения С-реактивного белка (табл. 3).

Одной из серьезных проблем организации помощи больным новой коронавирусной инфекцией является поздняя обращаемость больных. В среднем заболевшие получали стационарную медицинскую помощь на 10-й день. Прослежена четкая зависимость между конечной точкой и днем обращения (рис. 3). Наименьший срок «день заболевания – день обращения» замечен у выписанных, наибольший – у умерших.

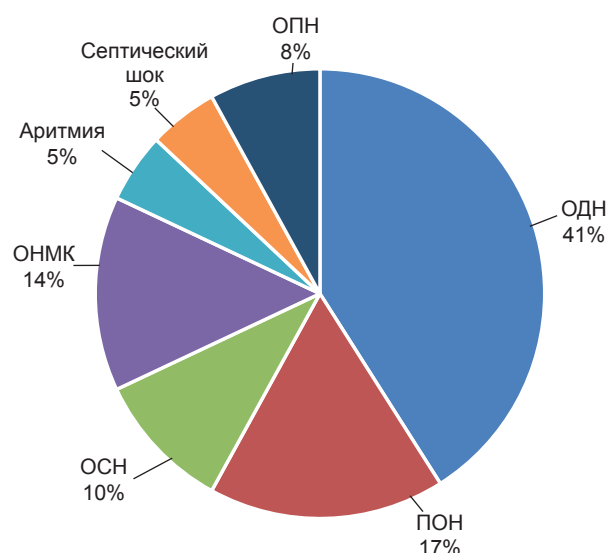


Рис. 2. Структура причин смерти у больных COVID-19

Таблица 2

Сравнение лабораторных показателей выписанных и умерших больных новой коронавирусной инфекцией, Ме [25р; 75р]

	Лейкоциты, $10^9/л$	Лимфоциты, %	Лимфоциты, абс. число	Моноциты, %	Моноциты, абс. число	С-реактивный белок, мг/л	ЛДГ, Е/л	Ферритин, нг/л
При поступлении								
Выписанные	7,0 [4,5; 8,1]	21,2 [13,8; 27,3]	1,47 [0,58; 1,95]	7,8 [5,7; 9,9]	0,55 [0,19; 0,81]	16,1 [6,6; 23,6]	633,5 [443; 758]	647,7 [173; 1121]
Умершие	10,0 [5,1; 12,5]	12,7 [3,65; 17,8]	1,27 [0,9; 2,25]	5,6 [2,6; 7,8]	0,55 [0,1; 0,79]	100,0 [10,8; 134]	675,7 [503; 841,5]	1021,9 [269; 1451,1]
Результат накануне исхода (смерть/выписка)								
Выписанные	8,19 [5,95; 9,6]	18,5 [10,5; 26,5]	1,51 [1,07; 2,63]	8,24 [4,6; 11,1]	0,67 [0,46; 1,15]	9,59 [3,2; 12,8]	554,3 [344; 652,5]	345,8 [67; 632,5]
Умершие	13,3 [7,9; 17]	9,2 [3,14; 13]	1,22 [0,85; 2,15]	4,5 [2,3; 4,6]	0,60 [0,42; 1,27]	101,5 [24; 150]	755,33 [540; 877,0]	1222 [473; 1781,9]
Различия в группах выписанных и умерших, p								
При поступлении	0,094	0,033		0,018		0,017	0,103	0,022
Накануне исхода	0,035	0,019		0,010		0,023	0,233	0,012

Примечание: различия между группами получены с помощью критерия Манна – Уитни.

Таблица 3

Корреляционный анализ предполагаемых предикторов летальности

Показатель	Спирмен-ранк	P-level
Лейкоциты, $г/л$	0,39	0,000002
Лимфоциты, %	0,45	0,000003
Моноциты, %	0,45	0,000003
С-реактивный белок	0,51	0,000104

Исходно поступившие случаи с выраженной дыхательной недостаточностью (насыщением кислорода менее 90%) заканчивались смертью в 31,5% случаев. В свою очередь, только 58,9% от всех умерших пациентов имели респираторные симптомы тяжелого течения, а 23,4% при поступлении вообще имели нормальную сатурацию кислорода. В то же время среди «выписанных» исходную сатурацию более 95% имели только 34,8%. В проанализиро-

ванных историях перевод на инвазивную ИВЛ вне зависимости от длительности, режима респираторной поддержки в 70% случаев заканчивался смертью, что отражает высокий уровень летальности у больных с критической степенью тяжести гипоксии. Важным в оценке неблагоприятного прогноза являлось наличие двух и более эпизодов десатурации менее 90% у больных в течение госпитализации, что ассоциировалось с летальным исходом.

В первую волну подъема новой коронавирусной инфекции сочетание гидроксихлорохина с азитромицином использовалось больше чем у половины всех исследованных. 69,8% из них выписались на амбулаторное лечение с положительной динамикой или излеченными. Фавипиравир только начинали использовать в нашей стране, он был назначен в значительно меньших объемах (в 5,7%), что связано с действующими на тот момент актуальными вре-

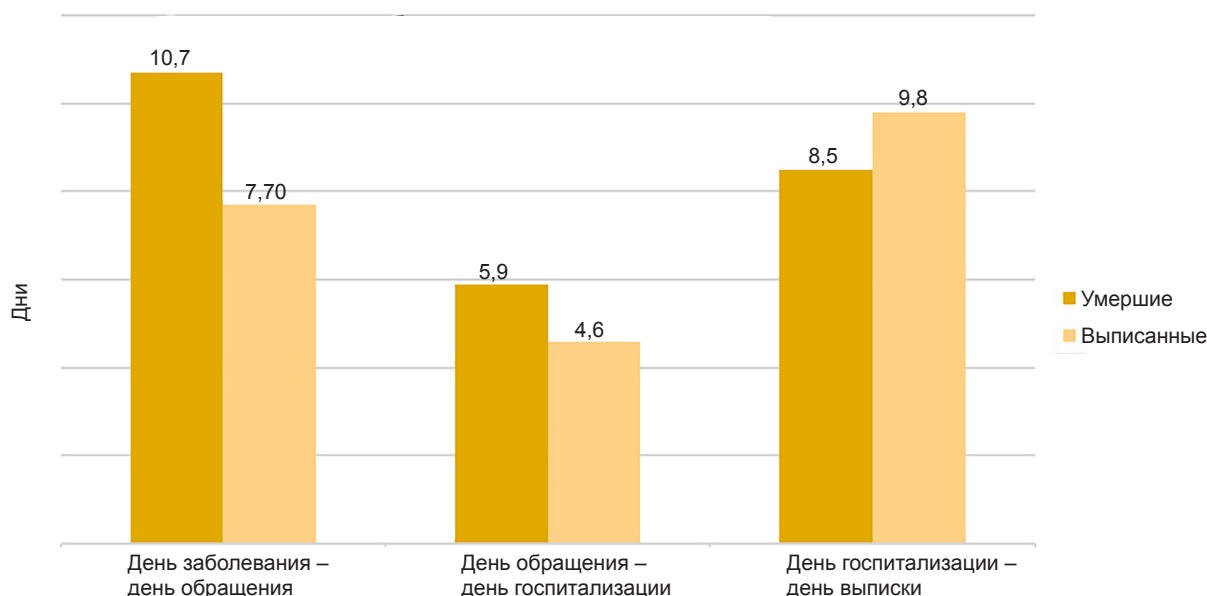


Рис. 3. Зависимость обращаемости и исходов:

показатель «день заболевания – день обращения» – среднее количество дней с момента начала заболевания до первичного обращения; показатель «день обращения – день госпитализации» – среднее количество дней с момента первичного обращения до госпитализации; показатель «день госпитализации – день выписки» – среднее количество дней с момента госпитализации до исхода (конечной точки)

менными клиническими рекомендациями. При этом на фоне данной противовирусной терапии не было зарегистрировано ни одного летального исхода. В анализируемый период у части больных в качестве этиологической терапии использовали лопинавир/ритонавир в сочетании с интерферонами. Среди умерших доля получавших лопинавир/ритонавир составила 35%. На сегодняшний момент сочетание интерферонов с лопинавиром/ритонавиром признано неэффективным. Глюкокортикостероиды получали только 9,2% умерших и 53,4% выписанных. Среди выписанных больных в 75% случаев назначение кортикостероидов приходилось в среднем на 6–8-е сут пребывания в стационаре, включая пульс-терапию метилпреднизолоном, парентеральное введение дексаметазона. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) для купирования «цитокинового шторма» (тоцилизумаб, барицитиниб) также применялись в нижегородских стационарах, что способствовало снижению летальности у самых тяжелых пациентов (в 4,08% случаев умерших и 13,9% выживших). Антикоагулянты в стационаре получали все больные в обеих анализируемых группах.

Выводы. Полученные нами данные позволяют заключить, что благоприятно на прогноз заболевания влияет госпитализация в раннюю легочную стадию заболевания, раннее начало этиотропной и патогенетической терапии, отсутствие сопутствующей патологии, добавление системных глюкокортикостероидов на 6–8-е сут пребывания в стационаре (что соотносится с данными публикаций), тоцилизумаба. Все пациенты получали антикоагулянты, однако для изучения их влияния на исход требуется более детальный анализ корреляции назначаемых доз с прогнозом. Неблагоприятными прогностическими факторами

оказались пожилой возраст, кардиоваскулярная и респираторная коморбидность, полиморбидность, поздняя обращаемость за медицинской помощью, 2 и более эпизода десатурации ниже 90% на фоне лечения, нарастание лейкоцитоза в динамике, сохранение относительной лимфопении ниже 20% и моноцитопении в динамике, сохранение несмотря на терапию высоких показателей С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и ферритина.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weiss, S.R. Forty years with coronaviruses / S.R. Weiss // Journal of Experimental Medicine. – 2020. – Vol. 217, № 5. – P.1–2.
2. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis / R.L. Chua, S. Lukassen, S. Trump [et al.] // Nat. Biotechnol. – 2020. – Vol. 1, № 37 – P.450–459.
3. Van der Made, C.I. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19 / C.I. van der Made, A. Simons, J. Shuurs-Hoeijmakers // JAMA. – 2020 – Vol. 324, № 7. – P.663–673. – DOI:10.1001/jama.2020.13719.
4. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients / L. Yan, H. Zhang, J. Goncalves [et al.] // Nat. Mach. Intell. – 2020. – № 7. – P.96–110. – DOI: 10.1038/s42256-020-0180-7.

5. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation / M. Mahmudpour, J. Roozbeh, M. Keshavarz [et al.] // *Cytokine*. – 2020. – № 133. – P.151–155. – DOI:10.1016/j.cyto.2020.155151
6. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm / M.R Garvin, C. Alvarez, L. Miller [et al.] // *Elife*. – 2020. – Vol. 9, № 5. – P.77–91. – DOI:10.7554/eLife.59177.
7. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19 / D. Jason, M.D. Goldman, C.B. David [et al.] // *NEJM*. – 2020. – № 1. – P.1–14. – DOI: 10.1056/NEJMoa2015301.
8. A Review on Current Repurposing Drugs for the Treatment of COVID-19 Reality and Challenges / M.S. Hossen, M.A. Barek, N. Jahan [et al.] // *SN Compr. Clin. Med.* – 2020. – P.1–13. – DOI:10.1007/s42399-020-00485-9.
9. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial / S.G. Deftereos, G. Giannopoulos, D.A. Vrachatis [et al.] // *JAMA*. – 2020. – Vol. 1, № 3. – P.131–136. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.
10. Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? / M. Cumhuri Cure, A. Kucuk, E. Cure // *Clin. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39, № 7. – P.2101–2102. – DOI:10.1007/s10067-020-05144-x.
11. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis / M.R. Mehra, S.S. Desai, F. Ruschitzka [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 6736, № 20. – P.31180-31186. – DOI:10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
12. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial / J. Villar, C. Ferrando, D. Martinez [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 8, № 3. – P. 267–276.
13. Зайцев, А.А. Эффективность пульс-терапии метил-преднизолоном у пациентов с COVID-19 / А.А. Зайцев, Е.З. Голухова, М.Л. Мамалыга // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2020. – Т. 22, № 2. – С.88–91.
14. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study / Y. Li, X. Zhou, T. Li [et al.] // *Emerging Microbes & Infections*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P.1869–1877. – DOI: 10.1080/22221751.2020.1807885.
15. Weiss SR. Forty years with coronaviruses. *Journal of Experimental Medicine*. 2020; 217 (5): 1-2.
16. Chua RL, Lukassen S, Trump S, et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions identified by single-cell analysis. *Nat Biotechnol*. 2020; 1 (37): 450-459.
17. Van der Made CI, Simons A, Shuurs-Hoeijmakers J. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (7): 663-673. DOI:10.1001/jama.2020.13719
18. Yan L, Zhang H, Goncalves J, et al. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell*. 2020; 7: 96-110. DOI: 10.1038/s42256-020-0180-7
19. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, et al. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 2020; 133: 151-155. DOI:10.1016/j.cyto.2020.155151
20. Garvin MR, Alvarez C, Miller L, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020; 9 (5): 77-91. DOI:10.7554/eLife.59177
21. Jason D, Goldman MD, David CB, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *NEJM*; 2020; 1: 1-14. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
22. Hossen MS, Barek MA, Jahan N, et al. A Review on Current Repurposing Drugs for the Treatment of COVID-19 Reality and Challenges. *SN Compr Clin Med*. 2020; 1-13. DOI:10.1007/s42399-020-00485-9
23. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020; 1 (3): 131-136. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.
24. Cumhuri Cure M, Kucuk A, Cure E. Colchicine may not be effective in COVID-19 infection; it may even be harmful? *Clin Rheumatol*. 2020; 39 (7): 2101-2102. DOI:10.1007/s10067-020-05144-x
25. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020; 6736 (20): 31180-31186. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
26. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020; 8 (3): 267-276.
27. Zajcev AA, Goluhova EZ, Mamalyga ML. Jeftektivnost' pul's-terapii metilprednizolonom u pacientov s COVID-19 [Effectiveness of Pulse Methylprednisolone Therapy in COVID-19 Patients]. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija* [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2020; 22 (2): 88-91.
28. Li Y, Zhou X, Li T, et al. Corticosteroid prevents COVID-19 progression within its therapeutic window: a multicentre, proof-of-concept, observational study. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9 (1): 1869-1877. DOI: 10.1080/22221751.2020.1807885

REFERENCES

15. Weiss SR. Forty years with coronaviruses. *Journal of Experimental Medicine*. 2020; 217 (5): 1-2.
16. Chua RL, Lukassen S, Trump S, et al. COVID-19 severity correlates with airway epithelium-immune cell interactions