



## Анализ ведения больных с новой инфекцией COVID-19: опыт первых 5 мес

**А.А. Визель, Д.И. Абдулганиева, А.Д. Баялиева, А.А. Ванюшин, И.Н. Салахова, А.Р. Вафина, П.Е. Колесников, Е.В. Сушенцова, М.К. Сагдиева, Е.А. Соболева, И.Ю. Визель**

Представлены обобщенный опыт диагностики и лечения больных COVID-19 в первые 5 мес борьбы с этим заболеванием и оценка причинно-следственных связей рассмотренных факторов с исходами болезни. Установлена высокая прогностическая информативность данных компьютерной томографии высокого разрешения, а также таких показателей, как количество лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови и уровень С-реактивного белка. Отмечена эффективность раннего применения интерферона- $\alpha 2b$  и его сочетания с умифеновиром, раннего применения антикоагулянтов, но назначения глюкокортикостероидов только при прогрессировании процесса. Применение антибиотиков и их комбинаций, лопинавира/ритонавира, интерферона- $\beta 1b$  не улучшало прогноза течения новой инфекции COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, диагностика, лечение, противовирусные, антикоагулянты, глюкокортикостероиды.

В декабре 2019 г. в Ухане, провинция Хубэй, были зарегистрированы первые случаи вирусной пневмонии нового типа, а затем 12 января 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала вирус “новым коронавирусом 2019 г.” и 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции – COVID-19. Рекомендации по тактике ведения таких больных были созданы и опубликованы в феврале 2020 г. группой китайских ученых [1], следом за ними были разработаны локальные рекомендации во многих странах, применительно к условиям региона. Первая версия российских временных клинических рекомендаций увидела свет 29 ян-

варя 2020 г. [2]. Быстрое распространение новой инфекции и отсутствие ожидаемого ответа на многие противовирусные и антибактериальные препараты, тяжелые последствия цитокинового шторма, не встречавшиеся ранее так часто и с такой степенью выраженности при вирусных инфекциях, создали необычную для медицинской науки и практики ситуацию, когда требовалась быстрая логичная реакция в отсутствие данных доказательной медицины. По мере накопления мирового и локального опыта производилось оперативное обновление рекомендаций, которых в России на момент написания данной статьи уже 10 версий.

**Александр Андреевич Визель** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Диана Ильдаровна Абдулганиева** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, проректор ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Айнагуль Джолдошевна Баялиева** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Александр Анатольевич Ванюшин** – зам. гл. врача по медицинской части ГАУЗ “Республиканский клинический онкологический диспансер” МЗ РТ, Казань.

**Ирина Николаевна Салахова** – аспирант кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Аделя Рустемовна Вафина** – аспирант кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Павел Евгеньевич Колесников** – аспирант кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

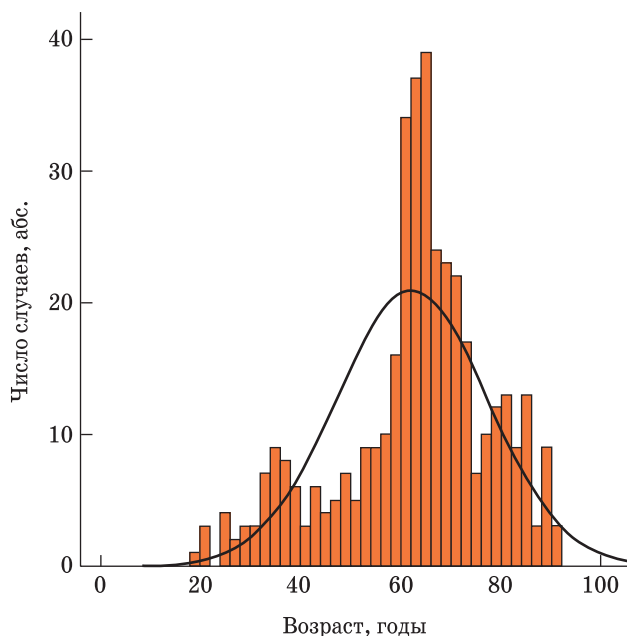
**Екатерина Валерьевна Сушенцова** – клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Мария Константиновна Сагдиева** – врач-терапевт участковый ГАУЗ “Городская поликлиника № 10”, Казань.

**Екатерина Алексеевна Соболева** – врач-пульмонолог ГБУ РМЭ “Медико-санитарная часть № 1”, Йошкар-Ола.

**Ирина Юрьевна Визель** – докт. мед. наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ, науч. сотр. ФГБНУ “Центральный НИИ туберкулеза”, Москва.

**Контактная информация:** Визель Александр Андреевич, lordara@inbox.ru



**Рис. 1.** Распределение больных COVID-19 ( $n = 395$ ) по возрасту (среднее 62,26 (стандартное отклонение 15,078);  $Z = 2,72$ ;  $p < 0,0001$ ).

Целью настоящего исследования было обобщение опыта диагностики и лечения больных COVID-19 в первые 5 мес борьбы с этим заболеванием и оценка причинно-следственных связей рассмотренных факторов с исходами болезней.

### Материал и методы

Был проведен ретроспективный анализ 395 медицинских карт пациентов, которым был установлен диагноз COVID-19 (212 женщин (53,7%), 183 мужчины (46,3%)). В исследование были включены медицинские карты больных за период с 8 марта по 31 июля 2020 г. из времен-

ных инфекционных госпиталей (77%) и карты, поступившие на врачебную экспертизу (33%). Данные 395 больных собраны более чем из 30 лечебно-профилактических учреждений России, из них 304 случая пришлось на Республиканскую клиническую больницу МЗ РТ (Казань). В 84,3% случаев имело место излечение и в 15,7% – летальный исход.

Для анализа была создана база данных в программе SPSS-18. Проводилась проверка массивов на нормальность распределения посредством статистики  $Z$  Колмогорова–Смирнова, рассчитывались критерий сопряженности  $\chi^2$  с разной степенью свободы (degrees of freedom, d.f.), отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

Сильной стороной исследования было отсутствие критериев исключения и случайный характер включения пациентов в базу данных по мере получения медицинских карт исследователями или поступления медицинских документов на экспертизу. Слабой стороной были ретроспективный характер исследования и отсутствие всех изучаемых данных во всех анализируемых случаях, т.е. массивы обработки варьировались от 100 до 65% выборки.

### Результаты исследования

Распределение больных по возрасту отличалось от нормального ( $Z = 2,72$ ;  $p < 0,0001$ ) (рис. 1), поэтому сопоставление было непараметрическим. При разделении больных по возрасту на группы старше и моложе 50 и 60 лет сопряженности этого показателя с исходами не было. Но при разделении пациентов на группы моложе и старше 70 лет возраст оказался достоверно сопряжен с исходом,

**Таблица 1.** Сопоставление данных больных COVID-19 ( $n = 395$ ) с различными исходами заболевания (в %)

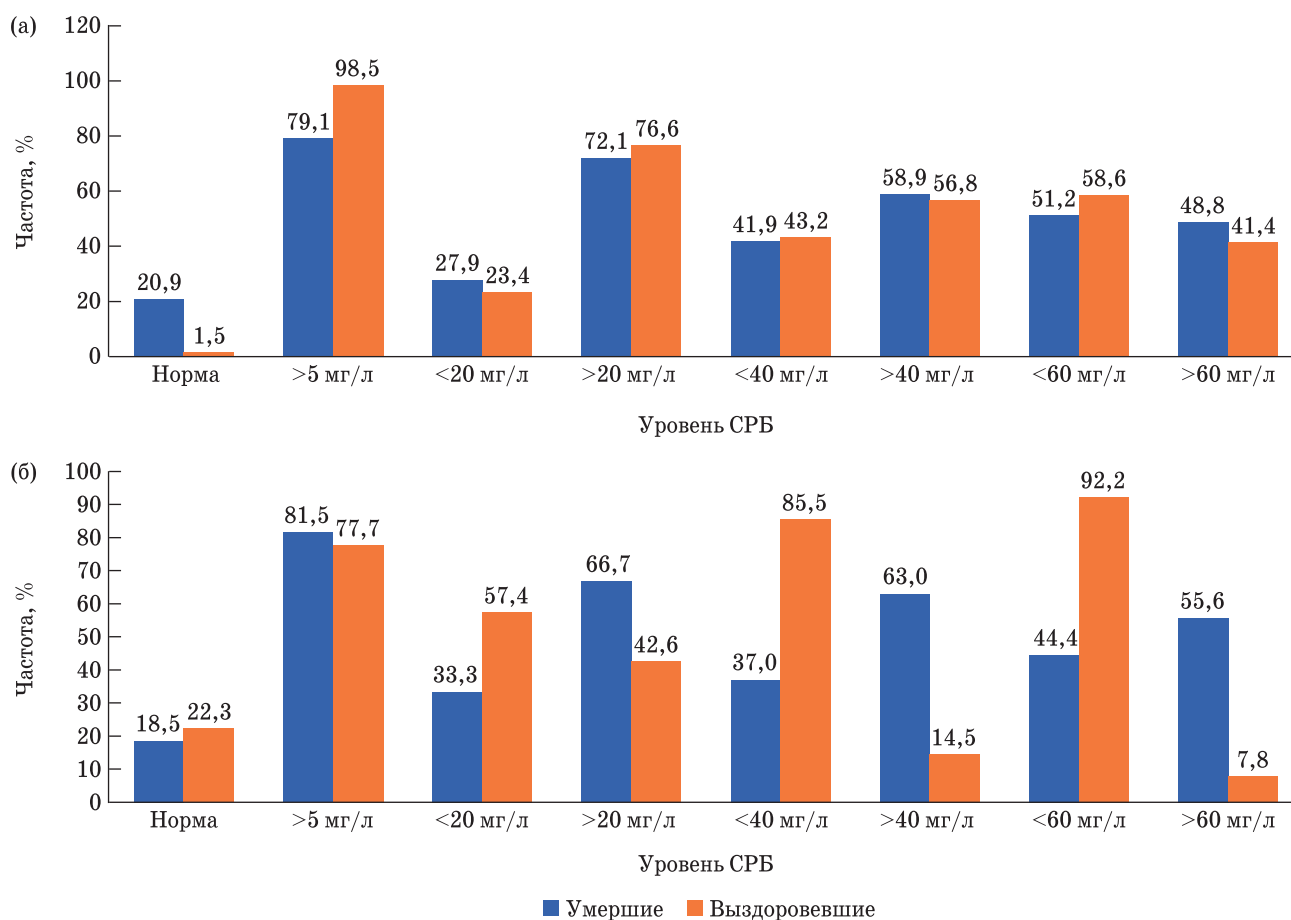
Параметр	Умершие ( $n = 62$ )	Выздоровевшие ( $n = 333$ )	Статистические показатели			
			$\chi^2$	d.f.	p	ОШ (95% ДИ)
Пол			5,27	1	<0,050	1,89 (1,09–3,29)
мужчины	59,7	43,8				
женщины	40,3	56,2				
Возраст			13,98	1	<0,001	0,35 (0,20–0,62)
до 70 лет	53,2	76,3				
старше 70 лет	46,8	23,7				
Гипертоническая болезнь	59,7	62,8	2,98	1	>0,500	0,62 (0,36–1,70)
Сахарный диабет	30,6	19,8	3,45	1	0,063	0,557 (0,299–1,039)
Ожирение			4,92	1	<0,050	0,49 (0,26–0,93)
есть	29,0	16,8				
нет	71,0	83,2				
ПЦР-тест при выявлении			1,23	1	>0,100	0,67 (0,33–1,35)
отрицательный	18,3	25,0				
положительный	81,7	75,0				



Таблица 1. Окончание

Параметр	Умершие (n = 62)	Выздоровевшие (n = 333)	Статистические показатели			
			$\chi^2$	d.f.	p	ОШ (95% ДИ)
Максимальное поражение легких			59,9	3	<0,001	–
КТ-1	0	8,8				
КТ-2	6,5	49,2				
КТ-3	80,6	40,0				
КТ-4	12,9	2,0				
Максимальное поражение легких			52,9	1	<0,0001	0,05 (0,02–0,14)
КТ-1–2	6,5	58,0				
КТ-3–4	93,5	42,0				
Лейкоциты, первый анализ			0,12	2	>0,100	–
лейкопения	14,3	14,0				
норма	58,9	61,3				
лейкоцитоз	26,8	24,7				
Лейкоциты, последний анализ			32,14	2	<0,001	–
лейкопения	6,8	7,7				
норма	29,5	69,9				
лейкоцитоз	63,6	22,4				
Лимфоциты, первый анализ			33,32	2	<0,001	–
лимфопения <18%	66,7	25,1				
норма 18–40%	31,3	61,9				
лимфоцитоз >40%	2,0	13,0				
Лимфоциты, последний анализ			34,44	2	<0,001	–
лимфопения <18%	84,2	33,8				
норма 18–40%	15,8	52,5				
лимфоцитоз >40%	0	13,7				
Частота повышения СРБ сыворотки крови, первый анализ			40,50	4	<0,001	–
<5 мг/л	20,9	1,5				
6–20 мг/л	7,0	22,0				
21–40 мг/л	14,0	19,8				
41–60 мг/л	9,3	15,4				
>60 мг/л	48,8	41,4				
Частота повышения СРБ сыворотки крови, последний анализ			53,88	4	<0,001	–
<5 мг/л	18,5	22,3				
6–20 мг/л	14,8	35,2				
21–40 мг/л	3,7	28,1				
41–60 мг/л	7,4	6,6				
>60 мг/л	55,6	7,8				
Тромбоциты, первый анализ			0,14	2	>0,100	–
тромбоцитопения	25,5	27,4				
норма	72,7	70,4				
тромбоцитоз	1,8	2,2				
Тромбоциты, последний анализ			15,08	2	<0,050	–
тромбоцитопения	26,2	7,4				
норма	71,4	84,9				
тромбоцитоз	2,4	7,8				

Обозначения: КТ-1–4 – 1–4-я степень поражения при компьютерной томографии, ПЦР – полимеразная цепная реакция, СРБ – С-реактивный белок.



**Рис. 2.** Частота различной степени повышения СРБ у больных COVID-19 при первом (а) и последнем (б) исследовании сыворотки крови (n = 283).

равно как и ОШ. Анализ сопряженности исходов с данными пациентов представлен в табл. 1.

У 85,1% заболевших COVID-19 были сопутствующие заболевания. Гипертоническая болезнь не имела сопряженности с исходом. Сахарный диабет встречался чаще в группе умерших (30,6%), чем при благоприятном исходе (19,8%;  $p = 0,06$ ). Ожирение было оценено по двум критериям суммарно – по индексу массы тела ( $>30 \text{ кг/м}^2$ ) и по клиническим записям, констатирующим эту патологию, и почти в 2 раза чаще отмечалось при неблагоприятном исходе (29%), чем при благоприятном (16,8%;  $p < 0,05$ ).

В 312 медицинских картах имелись достаточные данные для оценки результатов лучевого исследования (компьютерной томографии, КТ). Была установлена статистически значимая сопряженность исхода болезни с максимальным зарегистрированным объемом поражения как при делении по 4 степеням поражения (КТ-1, КТ-2, КТ-3, КТ-4), так и при делении на КТ-1–2 и КТ-3–4 (см. табл. 1).

Количество лейкоцитов периферической крови в первом анализе не было сопряжено с исхо-

дом COVID-19. Но при последнем измерении (перед выпиской или смертью) исход заболевания имел сильную сопряженность с количеством лейкоцитов, у выздоровевших реже встречался лейкоцитоз и чаще было нормальное количество лейкоцитов, тогда как частота лейкопении не различалась у умерших и выздоровевших. Лимфопения встречалась чаще и была сопряжена с неблагоприятным исходом при ее выявлении как при первом, так и при последнем исследовании крови. Исход заболевания не имел сопряженности с изначальным количеством тромбоцитов периферической крови, но в последнем анализе крови тромбоцитопения у умерших встречалась достоверно чаще, чем у выздоровевших (26,2 против 7,4%;  $p < 0,05$ ).

Оценка сопряженности высоких значений С-реактивного белка (СРБ) при первом измерении не дала достоверных результатов при выборе в качестве пограничных значений 20, 40 и 60 мг/л, однако сопряженность оказалась значимой при делении пациентов по минимально значимой границе 5 мг/л (табл. 2, рис. 2). При этом нормальные величины СРБ в начале болезни



**Таблица 2.** Значения критерия сопряженности исходов COVID-19 с различной степенью повышения уровня СРБ сыворотки крови в начальной и конечной точках наблюдения больных (n = 283)

Уровень СРБ	Первое измерение			Последнее измерение		
	$\chi^2$	d.f.	p	$\chi^2$	d.f.	p
Больше и меньше 5 мг/л	35,681	1	<0,001	0,557	1	>0,100
Больше и меньше 20 мг/л	1,264	1	>0,100	5,729	1	<0,050
Больше и меньше 40 мг/л	0,946	1	>0,100	37,224	1	<0,001
Больше и меньше 60 мг/л	0,843	1	>0,100	51,368	1	<0,001

значительно чаще имели место у пациентов с неблагоприятным исходом (ОШ 17,801; 95% ДИ 5,200–60,941), возможно, потому что такой уровень СРБ не настораживал врачей и они не начинали проведение активной терапии. Относительно последней оценки уровня СРБ (перед выпиской или летальным исходом) был получен обратный результат. Сопряженность уровня СРБ с неблагоприятным исходом была значимой при максимуме 60 мг/л. Иначе говоря, у пациентов с летальным исходом уровень СРБ был выше 60 мг/л в 55,6% случаев, а у выздоровевших – только в 7,8% (ОШ 0,068; 95% ДИ 0,028–0,164). То есть если на фоне проводимой терапии уровень СРБ оставался выше 60 мг/л, риск летального исхода был более чем в 10 раз выше, чем у других пациентов. Повышение уровня СРБ было сопряжено с объемом поражения легких на КТ (КТ-1–2/КТ-3–4) только при уровне выше/ниже 60 мг/л: при КТ-1–2 СРБ >60 мг/л в 33,1% случаев, а при КТ-3–4 – в 51,0% (p < 0,01). Повышение уровня СРБ более 60 мг/л было в 2,1 раза вероятнее при КТ-3–4 (d.f. = 1; ОШ 2,107; 95% ДИ 1,31–3,40).

### Анализ проведенного лечения

Азитромицин в дозе 500 мг/сут получали 77,7% пациентов (медиана лечения 5 дней). Сам факт применения азитромицина имел высокую сопряженность с исходом болезни. Препарат получали 82,3% выздоровевших и 53,2% умерших (p < 0,0001), ОШ указывало на более высокую вероятность выживания у получавших этот макролид. Среди получавших азитромицин выздоровели 89,2% пациентов, а среди не получавших – только 67%. Однако ни день назначения препарата от начала болезни, ни длительность приема не имели сопряженности с исходом заболевания (табл. 3).

Гидроксихлорохин получали 64,8% больных. Медиана дня назначения этого препарата составила 7. Среди получавших гидроксихлорохин выздоровели 87,1% пациентов, среди не получавших – 79,1%. Факт применения гидроксихлорохина был сопряжен с исходом заболевания. Умершие получили его в 53,2% случаев, выздо-

ровевшие – в 67,0% (p < 0,05). В 1-ю неделю заболевания этот препарат получали 54,5% умерших и 51,4% выздоровевших (p > 0,1). Медиана длительности приема составляла 7 дней. Среди излеченных гидроксихлорохин применялся более 7 дней в 31,8% случаев, среди умерших – в 18,2%; разница была статистически незначимой. Сочетание гидроксихлорохина с азитромицином получали 60,3% пациентов, сопряженность применения этой комбинации с исходом заболевания была статистически значимой, а ОШ на выздоровление составило 3,357 (p < 0,001). Высокая частота сочетанного применения снижает ценность оценки эффекта каждого из этих препаратов.

Комбинацию лопинавир/ритонавир получали 43,5% больных COVID-19, умершие – в 53,2% случаев, выздоровевшие – в 41,7% (p = 0,094), т.е. применение этой комбинации приводило к небольшой тенденции к худшему исходу. Среди получавших лопинавир/ритонавир выздоровели 80,8% пациентов, среди не получавших – 86,9%. Умифеновир был назначен только 15,4% пациентов, в 16,8% случаев – у излеченных и в 8,1% случаев – у умерших (p = 0,08), отмечалась тенденция к положительному его влиянию. Среди получавших умифеновир с первых дней болезни 91,8% пациентов выздоровели.

Интерферон- $\alpha 2b$  интраназально получали 14,7% больных, 16,8% – среди излеченных и 3,2% – среди умерших (p < 0,001), т.е. имела место значимая сопряженность применения этого препарата с благоприятным исходом. Среди получавших этот интерферон с первых дней болезни 96,6% пациентов выздоровели.

Комбинацию интерферон- $\alpha 2b$  + умифеновир получали 9,6% пациентов, или 11,4% излеченных. Никто из умерших эту комбинацию не получал, а 100% пациентов, получавших эту комбинацию с 1-го дня, выздоровели.

Интерферон- $\beta 1b$  был назначен подкожно 2,5% больных, 12,9% – среди умерших и 0,6% – среди выздоровевших (p < 0,001). Среди получавших этот препарат 80% умерли.

Тоцилизумаб был назначен только 7 пациентам, из которых 4 выздоровели и 3 скончались.



Таблица 3. Частота назначений лекарственных препаратов и лечебных процедур у больных COVID-19 (n = 395) с различными исходами заболевания (в %)

Параметры	Умершие (n = 62)	Выздоровевшие (n = 333)	Статистические показатели			
			$\chi^2$	d.f.	p	ОШ (95% ДИ)
Азитромицин			25,48	1	<0,0001	4,08 (2,30–7,24)
не получали	46,8	17,7				
получали	53,2	82,3				
Азитромицин			0,50	1	>0,100	0,76 (0,36–1,62)
в первые 5 дней	37,5	44,1				
позднее 5 дней	62,5	55,9				
Азитромицин			3,31	1	0,070	0,51 (0,24–1,07)
в первые 7 дней	50,0	66,4				
позднее 7 дней	50,0	33,6				
Азитромицин			2,71	1	0,099	0,483 (0,200–1,170)
в первые 10 дней	75,0	86,1				
позднее 10 дней	25,0	13,9				
Азитромицин			0,39	1	>0,100	0,786 (0,340–1,760)
до 5 дней	71,9	76,9				
более 5 дней	28,1	23,1				
Гидроксихлорохин			4,33	1	<0,050	1,782 (1,030–3,080)
не получали	46,8	33,0				
получали	53,2	67,0				
Гидроксихлорохин + азитромицин			18,84	1	<0,0001	3,357 (1,900–5,820)
не получали	64,5	35,1				
получали	35,5	64,9				
Лопинавир/ритонавир			2,31	1	0,094	0,630 (0,370–1,090)
не получали	46,8	58,3				
получали	53,2	41,7				
Умифеновир			3,07	1	0,080	2,305 (0,880–6,010)
не получали	91,9	83,2				
получали	8,1	16,8				
Интерферон- $\alpha$ 2b			6,07	1	<0,050	6,07 (1,44–25,54)
не получали	96,8	83,2				
получали	3,2	16,8				
Умифеновир + интерферон- $\alpha$ 2b			7,83	1	<0,010	0,826 (0,790–0,870)
не получали	100,0	88,6				
получали	0,0	11,4				
Интерферон- $\beta$ 1b п/к			32,01	1	<0,001	0,040 (0,008–0,197)
не получали	87,1	99,4				
получали	12,9	0,6				
Системные антикоагулянты п/к			15,68	1	<0,0001	2,97 (1,71–5,17)
не получали	51,6	26,4				
получали	48,4	73,6				
Эноксапарин п/к			42,02	1	<0,0001	6,60 (3,63–12,02)
не получали	71,0	27,0				
получали	29,0	73,0				
Эноксапарин п/к			23,21	1	<0,0001	16,22 (3,76–70,02)
до 10 дней	92,9	44,5				
более 10 дней	7,1	55,5				



Таблица 3. Окончание

Параметры	Умершие (n = 62)	Выздоровевшие (n = 333)	Статистические показатели			
			$\chi^2$	d.f.	p	ОШ (95% ДИ)
Глюкокортикостероиды			0,18	1	0,674	1,12 (0,64–1,97)
не применяли	62,9	60,1				
применяли	37,1	39,9				
Глюкокортикостероиды			5,37	1	0,020	2,86 (1,14–7,15)
до 7-го дня болезни	60,9	35,2				
после 7-го дня болезни	39,1	64,8				
Метилпреднизолон			6,14	1	0,013	5,18 (1,23–21,87)
не получали	96,8	85,3				
получали	3,2	14,7				
Дексаметазон			2,93	1	0,087	1,76 (0,92–3,38)
не получали	79,0	68,2				
получали	21,0	31,8				
Дексаметазон			2,76	1	0,099	2,64 (0,81–8,63)
до 7-го дня болезни	61,5	37,7				
после 7-го дня болезни	38,5	62,3				
Антибактериальные препараты			9,33	1	<0,010	0,188 (0,060–0,620)
не получали	5,8	21,3				
получали	94,2	78,7				
Цефтриаксон			1,06	1	>0,100	1,33 (0,77–2,31)
не получали	43,5	36,5				
получали	56,5	63,4				
Левифлоксацин			56,82	1	<0,0001	0,107 (0,060–0,200)
не получали	54,8	91,9				
получали	45,2	8,1				
Антибактериальные препараты			62,29	1	<0,0001	0,087 (0,040–0,170)
1 препарат	52,5	92,7				
2 препарата и более	47,5	7,3				
Антибактериальные препараты			2,56	1	>0,100	1,74 (0,88–3,43)
до 6-го дня болезни	55,2	41,5				
после 6-го дня болезни	44,8	58,5				
ИВЛ			198,08	1	<0,0001	0,014 (0,006–0,031)
не находились	30,6	97,0				
находились	69,4	3,0				

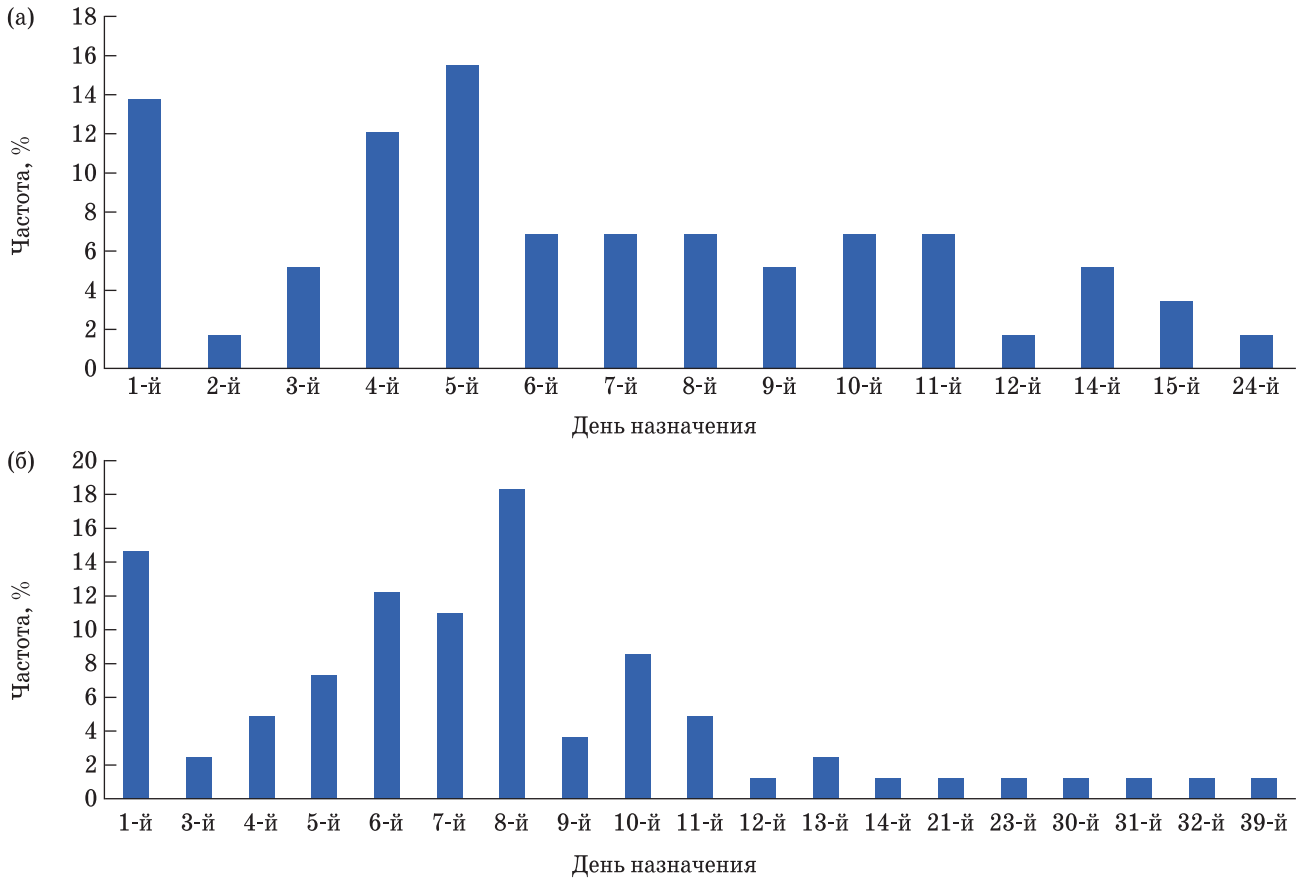
Обозначения: ИВЛ – искусственная вентиляция легких, п/к – подкожно.

Сарилумаб получал 1 пациент, который умер. В исследуемой когорте не было отмечено случаев применения барицитиниба. В анализируемый период эти препараты только начали применять.

Антикоагулянты получали 275 пациентов (69,7%), 66,2% – эноксапарин (в том числе Эниксум, “ФармФирма “Сотекс”) и 3,5% – гепарин. Из 14 случаев стартовой терапии гепарином только в 2 случаях в последующем имело место излечение. Сопряженность применения обоих антикоагулянтов с исходом заболевания была высокой, получавшие эти препараты были излечены в 73,6% случаев, а не получавшие – в 48,4% (p < 0,001).

Эноксапарин получали 73,0% излеченных больных и 29,0% умерших (p < 0,0001). Среди получавших эноксапарин излечение наступило в 93,1% случаев, а среди не получавших – в 61,7% (p < 0,001). Применение эноксапарина более 10 дней имело сильную сопряженность с благоприятным исходом COVID-19: среди выздоровевших его получали в течение этого срока 55,5%, среди умерших – 7,1% (p < 0,001). Иначе говоря, среди получавших эноксапарин более 10 дней выздоровело 98,3%, а при меньших сроках – 78,8%.

Один из системных глюкокортикостероидов (ГКС) получали 39,6% больных, 37,1% – среди



**Рис. 3.** Частота первого назначения антибиотиков ( $\beta$ -лактамы, фторхинолоны) в разные дни от начала заболевания среди умерших (а) и выздоровевших (б).

умерших и 39,9% – среди выздоровевших. Но среди выздоровевших ГКС в 64,8% случаев были назначены позднее 7-го дня болезни, а среди умерших гормональная терапия в 60,9% случаев была начата в 1-ю неделю. Раннее применение ГКС в 2,9 раза уменьшало вероятность выздоровления. При этом частота назначения ГКС не была сопряжена с объемом поражения на КТ, при КТ-1–2 они были назначены в 48,3% случаев, а при КТ-3–4 – в 49,7% ( $p > 0,1$ ).

Преднизолон получали 9,6% больных, 12,9% – среди умерших и 9% – среди выздоровевших ( $p > 0,1$ ). Метилпреднизолон получали 12,9% больных, 3,2% – среди умерших и 14,7% – среди выздоровевших ( $p < 0,05$ ). Несмотря на небольшую выборку получавших метилпреднизолон (41 пациент), его применение имело статистически значимую сопряженность с благоприятным исходом. Следует отметить, что препарат был назначен не ранее 5-х суток от начала болезни.

Дексаметазон получали 119 пациентов (30,1%) (31,8% – среди излеченных и 21% – среди умерших;  $p = 0,09$ ) в течение от 1 до 15 дней (медиана 6,18 дня). Среди получавших дексаметазон

тазон выздоровели 89,1%, а среди не получавших – 82,2%. Среди излеченных дексаметазон был назначен после 7-го дня болезни в 62,3% случаев, а среди умерших – в 38,5%. Дексаметазон оказался препаратом, который чаще других ГКС назначался в первые 5 сут от начала заболевания (26,1%), что имело негативные последствия.

Антибактериальные препараты получали 81,3% пациентов, при этом частота их применения была достоверно более высокой у умерших – 94,2% против 78,7% у выживших ( $p < 0,01$ ). Цефтриаксон получали 62,3% пациентов, 56,5% – среди умерших, 63,4% – среди выздоровевших ( $p > 0,1$ ). Левофлоксацин получали 13,9% пациентов, 45,2% – среди умерших и 8,1% – среди выздоровевших ( $p < 0,001$ ). При этом 69,4% больных получали 1 препарат, 11,9% – 2 препарата и более. Среди умерших 2 антибиотика и более применялись в 47,5% случаев, а среди излеченных – только в 7,3% ( $p < 0,0001$ ). День назначения не играл роли в исходе лечения: при летальных исходах антибиотики были назначены до 6-го дня болезни в 55,2% случаев, а среди выздоровевших – в 41,5% ( $p > 0,1$ ) (рис. 3).





Информация по ведению тяжелых больных была отражена в картах недостаточно детально, поскольку данные о реанимационной помощи не входили в аналитическую карту. В 23% случаев в картах было отмечено, что пациенты получали кислород. Его получали 85,5% умерших и 11,4% выздоровевших. В 10 случаях в картах было указано о пребывании больных в прон-позиции, но все эти случаи были летальными. Неинвазивная вентиляция легких была описана у 8 больных – все случаи летальные. На искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) были переведены 13,4% пациентов. Среди выздоровевших на ИВЛ находились 3% больных, среди умерших – 69,4% ( $p < 0,0001$ ), т.е. попадание на ИВЛ было в высокой степени сопряжено с летальным исходом, повышая ОШ смерти. Применение ИВЛ имело сильную сопряженность с объемом поражения легких на КТ: при КТ-3–4 вероятность перевода больного на ИВЛ увеличивалась в 10 раз ( $\chi^2 = 33,97$ ; d.f. = 1;  $p < 0,0001$ ; ОШ 9,66; 95% ДИ 3,99–23,38).

### Обсуждение результатов исследования

В задачи работы не входила оценка правильности действий врачей, поскольку в анализируемый период менялись рекомендации по ведению больных COVID-19, а применение любых методов лечения этой инфекции пока остается off-label и требует серьезного анализа эффективности и безопасности. По результатам исследования были выявлены значимые факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19, которыми оказались мужской пол, возраст старше 70 лет, наличие ожирения, площадь поражения легких на КТ более 50%, лейкоцитоз и лимфопения, повышение уровня СРБ и нарастание тромбоцитопении в период пребывания больного в стационаре.

Среди факторов лечения значимая сопряженность с благоприятным исходом была установлена для применения гидроксихлорохина, азитромицина, назальной формы интерферона- $\alpha 2b$  и его комбинации с умифеновиром, с подкожно вводимыми антикоагулянтами и особенно с эноксапарином (в том числе Эниксум, “ФармФирма “Сотекс”), с применением ГКС после 7-го дня от начала заболевания с наилучшими прогнозами при применении метилпреднизолона. Использование лопинавира/ритонавира не имело сопряженности с исходами заболевания.

Полученные результаты согласуются с данными других авторов. Так, в недавно опубликованной в США работе, в которой было проанализировано более 12 000 случаев COVID-19, в качестве факторов риска неблагоприятного исхода заболевания были указаны старший возраст, вы-

сокая масса тела и ожирение, рентгенологические признаки обширного поражения [3]. Мета-анализ 14 исследований, в которых были задокументированы данные 4659 пациентов, показал, что факторами риска смерти у госпитализированных больных были артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет. Те, кто умер, по сравнению с теми, кто выжил, при поступлении имели повышенный уровень сердечного тропонина, СРБ, интерлейкина-6, D-димера, креатинина и аланинаминотрансферазы, а также сниженный уровень альбумина сыворотки крови [4]. В ретроспективном анализе 145 случаев COVID-19 в Марокко с подтвержденным при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) наличием SARS-CoV-2 было отмечено, что уровень СРБ при поступлении представляет собой простой и независимый фактор раннего определения степени тяжести COVID-19 [5]. При анализе данных 51 633 больных COVID-19 и 5332 летальных исходов, проведенном в Мексике, было установлено, что факторами риска смерти являлись сахарный диабет, особенно рано возникший (дебют в возрасте моложе 40 лет), ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких, пожилой возраст, артериальная гипертония, иммуносупрессия и хроническая почечная болезнь [6]. Результаты анализа 3740 случаев COVID-19, проведенного в Китае, свидетельствовали о высокой прогностической значимости таких параметров, как частота дыхания и сатурация, а среди лабораторных показателей значимыми были азот мочевины крови, лактатдегидрогеназа, кальций, глюкоза крови и СРБ [7]. Отечественные авторы отмечали значимость оценки таких показателей, как уровни прокальцитонина и СРБ [8].

Опубликованные данные об эффективности гидроксихлорохина противоречивы. В глобальном наблюдательном исследовании RECOVERY, включавшем пациентов, госпитализированных с COVID-19, при сравнении данных 1561 больного, получавшего гидроксихлорохин, и 3155 больных, его не получавших, у тех, кто получал этот препарат, частота смерти через 28 дней была не ниже, чем у тех, кто получал обычную терапию [9]. Результаты нашего исследования оказались ближе к результатам пилотного китайского исследования, в котором было отмечено умеренное положительное влияние гидроксихлорохина на динамику клинических и лучевых данных, но при отсутствии различий по влиянию на сероконверсию вируса по данным ПЦР [10]. Нам не встретилось серьезного анализа эффективности азитромицина при новой инфекции COVID-19, поскольку большинство публикаций были по-



священы сочетанию азитромицина и гидроксихлорохина. На эту комбинацию в начале пандемии возлагали большие надежды, поскольку азитромицин действует подобно гидроксихлорохину в качестве ацидотропного липофильного слабого основания [11]. В проведенном во Франции наблюдательном исследовании, включавшем 80 больных, было отмечено быстрое снижение носоглоточной вирусной нагрузки: 83% отрицательных результатов на 7-й день и 93% на 8-й день. Культуры вирусов из респираторных образцов были отрицательными у 97,5% пациентов на 5-й день. Авторы даже охарактеризовали применение этой комбинации как потенциально спасающую жизнь терапевтическую стратегию при незначительной стоимости [12]. Однако американские исследователи на основании обобщенных данных 1438 наблюдений констатировали, что лечение гидроксихлорохином, азитромицином или обоими препаратами не было значимо связано с различиями в исходах болезни [13]. В нашем исследовании эта комбинация была эффективной, но оценка каждого из препаратов была малозначимой ввиду редкого их назначения по отдельности.

Умифеновир получали 15,4% пациентов, при тенденции к большему числу получавших этот препарат среди выздоровевших. В недавно опубликованном сравнительном исследовании, проведенном в Китае, препарат продемонстрировал достоверные преимущества в сравнении с комбинацией лопинавир/ритонавир [14]. В нашем исследовании более убедительным в отношении благоприятного исхода был эффект комбинации умифеновир + интерферон- $\alpha$ 2b. Расчет статистики для интерферона- $\alpha$ 2b также был позитивным, но в большинстве случаев эти препараты применялись совместно.

Следует отметить, что интерферон- $\alpha$ 2b применяется во многих странах. Так, в исследовании, проведенном в Канаде и Австралии, лечение ингаляциями интерферона- $\alpha$ 2b в сочетании с пероральным приемом умифеновира или без него значительно сокращало продолжительность выявления РНК вируса в верхних дыхательных путях и одновременно снижало длительность повышения в крови маркеров воспаления интерлейкина-6 и СРБ [15]. Китайские исследователи констатировали, что ингаляции интерферона- $\alpha$ 2b в первые 5 дней болезни или их сочетание с приемом лопинавира/ритонавира после 3 дней от появления симптомов ускоряли элиминацию вируса. Они отметили важность раннего назначения этого препарата [16]. В нашем исследовании применение лопинавира/ритонавира не имело сопряженности с исходами COVID-19, что

согласуется с результатами рандомизированного контролируемого исследования RECOVERY, в котором применение лопинавира/ритонавира не было связано со снижением 28-дневной смертности, уменьшением продолжительности пребывания в стационаре, снижением риска перевода больных на ИВЛ или смерти [17].

Значимость тромбозов при новой инфекции COVID-19 стала очевидной довольно быстро. В опубликованном в июне 2020 г. обзоре исследований отмечалось, что частота тромботических осложнений варьировала от 40 до 87%, при этом уже тогда были описаны как венозные, так и артериальные тромбозы [18]. Представленный итальянскими авторами в декабре 2020 г. обзор 30 исследований, обобщавший 3827 случаев COVID-19, подтвердил значимость венозной тромбоэмболии у госпитализированных пациентов с COVID-19. У пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, венозная тромбоэмболия встречалась в 5–66% случаев, тромбоэмболия легочной артерии – в 6–47%, а частота изолированного тромбоза глубоких вен варьировала от 0 до 69% [19]. Применение гепаринов стало одной из ведущих концепций патогенетической терапии этого заболевания. Отечественные авторы, проводившие многомерный кластерный анализ, выявили, что анти-Ха-активность менее 0,4 МЕ/мл никак не влияла ни на процессы тромбообразования и воспаления, ни на течение заболевания в целом. Они подчеркнули, что дозирование низкомолекулярных гепаринов при COVID-19 должно всегда проводиться с учетом массы тела пациента и рекомендуемая доза составляет не менее 0,65 МЕ/мл [20]. Результаты нашего исследования были сходны с результатами анализа данных 4297 пациентов, госпитализированных с COVID-19 и лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 с 1 марта по 31 июля 2020 г., проведенного в США за аналогичный период. Авторы отметили, что имеются убедительные реальные доказательства в поддержку руководящих принципов, рекомендующих использование профилактических антикоагулянтов в качестве начальной терапии у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар и раннее начало профилактической антикоагуляции [21]. В нашем исследовании наряду с фактом применения антикоагулянтов (прежде всего подкожного введения эноксапарина, в том числе Эниксума, “ФармФирма “Сотекс”) была отмечена значимость длительного применения гепаринов.

Результаты анализа применения ГКС свидетельствовали о необходимости их рационального назначения. Так, сам факт применения ГКС не



имел сопряженности с исходами, тогда как их применение после 7-го дня от начала заболевания улучшало прогноз, а раннее назначение ухудшало. Наиболее сильное влияние на исход оказывало применение метилпреднизолона. В работах, опубликованных еще в марте 2020 г., американские инфекционисты отмечали эффективность внутривенного применения метилпреднизолона у госпитализированных больных, при этом ранним они называли его применение уже после госпитализации [22]. Греческие исследователи также отметили, что внутривенное введение 125 мг метилпреднизолона сразу после госпитализации больным с нарастающей гипоксемией позволило избежать их перевода на ИВЛ [23]. В метаанализе, представленном экспертной группой ВОЗ, применение дексаметазона, гидрокортизона или метилпреднизолона у госпитализированных больных с критическим ухудшением состояния приводило к снижению 28-суточной летальности [24]. В отечественном наблюдательном исследовании было отмечено, что пульс-терапия метилпреднизолоном является одним из наиболее перспективных подходов при ведении больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 [25]. По данным ретроспективного исследования, проведенного в Греции, применение ГКС при развивающемся остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) приводило к уменьшению воспаления и десатурации, однако сохранение умеренного ОРДС на 7-й день их применения было предиктором неблагоприятного исхода [26]. Все эти работы и наше исследование свидетельствуют о целесообразности применения ГКС при прогрессировании заболевания, но нам не встретилось работ, в которых бы одобрялось их применение с первых дней болезни либо их внутримышечное введение.

В проведенном нами исследовании была выявлена высокая частота применения антибактериальных препаратов среди умерших пациентов, не отмечено их положительного влияния на исходы, что вполне логично при вирусной инфекции. Если для конкретного больного раннее применение антибиотиков – это отсутствие эффективности терапии и ухудшение прогноза, то в глобальном аспекте – это возрастание резистентности к современным антибактериальным препаратам. Исследование, проведенное в США, показало, что 71% пациентов с COVID-19 получали антибиотики, в то время как только 4% имели истинную бактериальную сопутствующую инфекцию. При этом было отмечено увеличение на 10% устойчивости к нескольким классам антибиотиков (по сравнению с 2019 г.) в одном и том же учреждении [27].

Антицитокиновая терапия при COVID-19 показала себя перспективной во многих исследованиях [28], но наша работа относится к раннему периоду лечения, и на тот момент было недостаточно наблюдений для того, чтобы делать выводы.

### Заключение

Проведенный ретроспективный анализ начального этапа лечения больных COVID-19 показал высокую прогностическую информативность КТ высокого разрешения, оценки количества лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови и уровня СРБ. Отмечена перспективность раннего применения интерферона- $\alpha 2b$  и его сочетания с умифеновиром, раннего применения антикоагулянтов и назначения ГКС только при прогрессировании процесса. Применение антибиотиков и их комбинаций, лопинавира/ритонавира, интерферона  $\beta 1b$  не улучшало прогноза течения новой инфекции COVID-19.

### Список литературы

1. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Deng T, Fan YP, Fang C, Huang D, Huang LQ, Huang Q, Han Y, Hu B, Hu F, Li BH, Li YR, Liang K, Lin LK, Luo LS, Ma J, Ma LL, Peng ZY, Pan YB, Pan ZY, Ren XQ, Sun HM, Wang Y, Wang YY, Weng H, Wei CJ, Wu DF, Xia J, Xiong Y, Xu HB, Yao XM, Yuan YF, Ye TS, Zhang ZC, Zhang YW, Zhang YG, Zhang HM, Zhao Y, Zhao MJ, Zi H, Zeng XT, Wang YY, Wang XH for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research* 2020 Feb;7(1):4.
2. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Версия 1 (29.01.2020). М., 2020. 51 с.
3. Sun H, Jain A, Leone MJ, Alabsi HS, Brenner LN, Ye E, Ge W, Shao YP, Boutros CL, Wang R, Tesh RA, Magdamo C, Collens SI, Ganglberger W, Bassett IV, Meigs JB, Kalpathy-Cramer J, Li MD, Chu JT, Dougan ML, Stratton LW, Rosand J, Fischl B, Das S, Mukerji SS, Robbins GK, Westover MB. CoVA: an Acuity Score for outpatient screening that predicts COVID-19 prognosis. *The Journal of Infectious Diseases* 2021 Jan;223(1):38-46.
4. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson CJ, Li RH, Sigurslid HH, Wooster L, Rotter JI, Guo X, Malhotra R. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 2020 Oct;92(10):1875-83.
5. Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *Journal of Medical Biochemistry* 2020 Oct;39(4):500-7.
6. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, Naveja JJ, Aguilar-Salinas CA. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 Aug;105(8):dgaa346.
7. Wang JM, Liu W, Chen X, McRae MP, McDevitt JT, Fenyő D. Predictive modeling of morbidity and mortality in COVID-19 hospitalized patients and its clinical implications. *medRxiv* 2020 Dec 5;2020.12.02.20235879. Preprint.



8. Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., Голухова Е.С., Рыбка М.М. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации). Лечащий врач 2020;6:74-9.
9. Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, Emberson JR, Wiselka M, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Whitehouse T, Felton T, Williams J, Faccenda J, Underwood J, Baillie JK, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Lim WS, Montgomery A, Rowan K, Tarning J, Watson JA, White NJ, Juszczak E, Haynes R, Landray MJ; RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine* 2020 Nov;383(21):2030-40.
10. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, Ling Y, Huang D, Song S, Zhang D, Qian Z, Li T, Shen Y, Lu H. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020 May;49(2):215-9.
11. Choudhary R, Sharma AK. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance. *New Microbes and New Infections* 2020 Apr;35:100684.
12. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, Mailhe M, Doudier B, Aubry C, Amrane S, Seng P, Hocquart M, Eldin C, Finance J, Vieira VE, Tissot-Dupont HT, Honoré S, Stein A, Million M, Colson P, La Scola B, Veit V, Jacquier A, Deharo JC, Drancourt M, Fournier PE, Rolain JM, Brouqui P, Raoult D. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020 Mar-Apr;34:101663.
13. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, Weinberg P, Kirkwood J, Muse A, DeHovitz J, Blog DS, Hutton B, Holtgrave DR, Zucker HA. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA* 2020 Jun;323(24):2493-502.
14. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, Makiani MJ, Roham M, Laali A, Dehghan N, Navaei M, Ranjbar M. Effect of arbidol (umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases* 2020 Dec;20(1):954.
15. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X, Wang X, Wang ZH, Tebbutt SJ, Kollmann TR, Fish EN. Interferon- $\alpha$ 2b treatment for COVID-19. *Frontiers in Immunology* 2020 May;11:1061.
16. Liu JY, Hua MX, Du CJ, Pu L, Xiang P, Li CS, Xiong HF, Liu XZ, Chen ZH, Xie W, Li A. The dual role of anti-viral therapy in the treatment of Coronavirus disease 2019. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2020 Nov;24(22):11939-44.
17. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* 2020 Oct;396(10259):1345-52.
18. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *The European Respiratory Journal* 2020 Jun;56(1):2001608.
19. Porfidia A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AWS, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research* 2020 Dec;196:67-74.
20. Ройтман Е.В., Буланов А.Ю., Печенников В.М. Дозирование низкомолекулярных гепаринов и анти-фактор Ха активность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2020;4:57-67.
21. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, Skanderson M, Brittain E, King JT, Ho YL, Eden S, Kundu S, Lann MF, Greevy RA, Ho PM, Heidenreich PA, Jacobson DA, Douglas IJ, Tate JP, Evans SJ, Atkins D, Justice AC, Freiberg MS. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of COVID-19 mortality: a nationwide cohort study of hospitalized patients in the United States. medRxiv 2020 Dec 11;2020.12.09.20246579. Preprint.
22. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, Miller J, Kenney RM, Alangaden G, Ramesh MS; Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases* 2020 Nov;71(16):2114-20.
23. Kolilekas L, Loverdos K, Giannakaki S, Vlassi L, Levounets A, Zervas E, Gaga M. Can steroids reverse the severe COVID-19 induced "cytokine storm"? *Journal of Medical Virology* 2020 Nov;92(11):2866-9.
24. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Jüni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Möller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC; WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1-13.
25. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., Чернов С.А., Рыбка М.М., Крюков Е.В., Ключников И.В., Семенов В.Ю., Орлов И.Н. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2020;22(2):88-91.
26. Vidal-Cortés P, Del Río-Carabajo L, Nieto-Del Olmo J, Prol-Silva E, Tizón-Varela AI, Rodríguez-Vázquez A, Rodríguez-Rodríguez P, Díaz-López MD, Fernández-Ugidos P, Pérez-Veloso MA. COVID-19 and acute respiratory distress syndrome. Impact of corticosteroid treatment and predictors of poor outcome. *Revista Española de Quimioterapia* 2021 Feb;34(1):33-43.
27. Arshad M, Mahmood SF, Khan M, Hasan R. Covid-19, misinformation, and antimicrobial resistance. *BMJ* 2020 Nov;371:m4501.
28. Rossotti R, Travi G, Ughi N, Corradin M, Baiguera C, Fumagalli R, Bottiroli M, Mondino M, Merli M, Bellone A, Basile A, Ruggeri R, Colombo F, Moreno M, Pastori S, Perno CF, Tarsia P, Epis OM, Puoti M; Niguarda COVID-19 Working Group. Safety and efficacy of anti-IL6-receptor tocilizumab use in severe and critical patients affected by coronavirus disease 2019: a comparative analysis. *The Journal of Infection* 2020 Oct;81(4):e11-7.

## ***The Analysis of Management of Patients with COVID-19: Experience of the First 5 Months***

**A.A. Vizel, D.I. Abduganieva, A.D. Bayalieva, A.A. Vanyushin, I.N. Salakhova, A.R. Vafina, P.E. Kolesnikov, E.V. Sushentsova, M.K. Sagdieva, E.A. Soboleva, and I.Yu. Vizel**

The experience of diagnosis and treatment of patients with COVID-19 during the first 5 months and the assessment of causal relationships of considered factors with outcomes of the disease are presented. High prognostic informational value of high-resolution computed tomography and the number of leukocytes and lymphocytes of peripheral blood and C-reactive protein level was established. The efficacy of early use of interferon- $\alpha$ 2b and its combination with umifenovir, early use of anticoagulants was noted but glucocorticosteroids should be administered only with progression of the process. The use of antibiotics and their combinations, lopinavir/ritonavir, interferon- $\beta$ 1b did not improve the prognosis of course of COVID-19.

**Key words:** COVID-19, diagnosis, treatment, antiviral, anticoagulants, glucocorticosteroids.