



# ПРАКТИЧЕСКАЯ ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

ЖУРНАЛ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

№ 2/2021

## Оценка прогностической значимости отдельных показателей у пациентов с COVID-19 на различных этапах наблюдения

А.А. Визель, Д.И. Абдулганиева, В.Д. Федотов, А.В. Жестков, Р.Ф. Хамитов, Н.Э. Костина, Е.А. Соболева, И.Ю. Визель, Н.Г. Шамсутдинова, А.А. Туличев, Д.Ю. Константинов, Е.И. Темник, А.Ф. Молостцова, Л.М. Салимова, Р.Р. Имамутдинов, Э.Р. Абызова, Г.Ф. Хуснутдинова, К.В. Вендеревская, Е.В. Сушенцова, Н.Н. Гусева, Л.И. Хайруллина, Л.А. Визель

Представлен ретроспективный анализ диагностики и лечения 602 пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) из 8 городов Российской Федерации (РФ). Неблагоприятными факторами течения инфекции были мужской пол, пожилой и старческий возраст, яркая клиническая картина острой респираторной вирусной инфекции на момент обращения, повышение температуры тела, рентгенологическая тяжесть вирусной пневмонии КТ-3–4, повышение уровня С-реактивного белка  $>30$  мг/л, лейкоцитоз и лимфопения, повышенный уровень лактатдегидрогеназы, десатурация и отсутствие ресатурации при кислородотерапии. Прогностически благоприятными факторами лечения были раннее применение противовирусных препаратов согласно методическим рекомендациям МЗ РФ, назначение антикоагулянтов и/или назначение системных глюкокортикостероидов только при признаках избыточного воспаления и десатурации. Раннее назначение антибиотиков и глюкокортикостероидов оказывало негативное влияние на прогноз заболевания. По результатам работы были подтверждены основные положения федеральных методических рекомендаций по диагностике и лечению COVID-19, а также выявлены проблемы, связанные с отклонениями от этих рекомендаций.

**Ключевые слова:** COVID-19, диагностика, лечение, прогноз.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2, создала необычную ситуацию – необходимость разработки эффективных методов прогнозирования и лечения в течение короткого промежутка времени. В России ответы на эти вопросы врачи получают из временных методических рекомендаций, имеющих к моменту написания этой статьи 11-ю версию [1]. Этот документ отражает первый научно-практический опыт и обобщение мнений ведущих ученых и практиков. Динамичность изменений рекомендаций от версии к версии отражает быстрое накопление новых данных как в России, так и за рубежом. В связи с этим представлялось актуальным провести обобщение практи-

ческих данных по ведению больных COVID-19, полученных в ряде регионов России. Работа является продолжением анализа реальной клинической практики, опубликованного ранее [2].

Целью работы была оценка прогностической значимости различных исследований у пациентов с COVID-19 и эффективности применения указанных в методических рекомендациях препаратов.

### Материал и методы

Исследование было ретроспективным, неинтервенционным, основанным на данных по завершенным случаям COVID-19 в период с апреля 2020 г. до июня 2021 г. (период действия временных рекомендаций МЗ РФ от 5-й до 11-й версии).



Данные были получены из Казани, Нижнего Новгорода, Самары, Воронежа, Йошкар-Олы, Нижнекамска, Чистополя, Бугульмы. В исследование было включено 602 стационарных пациента, из которых 481 (79,9%) был выписан, а 121 (20,1%) умер. Положительный результат теста с полимеразной цепной реакцией (ПЦР) на SARS-CoV-2 при дебюте болезни имелся у 48,3% пациентов, а на протяжении всего срока наблюдения – у 62%. Только 2 пациента были ранее привиты от COVID-19 отечественной вакциной, оба они выздоровели. Сбор данных проводился в 3 точках наблюдения: 1-я точка – первые доступные данные о пациенте от момента выявления заболевания (3–6-й день); 2-я точка (у части пациентов) – при направлении на республиканский телемедицинский консилиум; 3-я точка – последние данные перед выпиской или смертью пациента. Это было исследование реальной клинической практики, а не спланированное клиническое исследование, в связи с чем в каждой точке исследования имелись не все данные. Сопостав-

ление данных выздоровевших и умерших пациентов в каждом случае проводилось на основании тех наблюдений, в которых по конкретному признаку имелись полные данные. Подробный анализ коморбидности не проводился. При оценке состояния пациентов была использована шкала NEWS (National Early Warning Score – шкала национального рейтинга раннего предупреждения), рекомендованная к применению в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации, имеющая высокую разрешающую способность и откалиброванная для оценки прогноза у пациентов с COVID-19 [3]. Во всех случаях при оценке анализов использовались 3 градации – выше нормы, норма и ниже нормы.

Сбор данных и их введение в электронную базу Excel осуществлялись с помощью специально созданной для этого программы COVIZ (C#), которая также формировала текстовую выписку на каждый клинический случай. После полного сбора данных обезличенная база была перенесена и статистически обработана с помощью программы

**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, проректор, зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Василий Дмитриевич Федотов** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клинического отдела ФБУН “Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии” Роспотребнадзора, доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” МЗ РФ, гл. внештатный пульмонолог МЗ Нижегородской области, Нижний Новгород.

**Александр Викторович Жестков** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Рустэм Фидагиевич Хамитов** – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Наталья Эдуардовна Костина** – канд. мед. наук, гл. внештатный пульмонолог Департамента здравоохранения Воронежской области, зав. пульмонологическим отделением БУЗ ВО “Воронежская областная клиническая больница № 1”.

**Екатерина Алексеевна Соболева** – гл. пульмонолог Республики Марий Эл, врач-пульмонолог ГБУ РМЭ “Медико-санитарная часть номер 1”, Йошкар-Ола.

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

**Наиля Гумеровна Шамсутдинова** – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Александр Алексеевич Туличев** – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО “Приволжский исследовательский медицинский университет” МЗ РФ, Нижний Новгород.

**Дмитрий Юрьевич Константинов** – докт. мед. наук, доцент, зав. кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Елизавета Игоревна Темник** – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Алсу Фердинандовна Молостова** – ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Лилия Михайловна Салимова** – ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Раиль Рамилович Имамутдинов** – врач анестезиолог-реаниматолог ГАУЗ “Бугульминская центральная районная больница”.

**Эльвина Рустамовна Абызова** – врач-пульмонолог ГАУЗ “Нижнекамская центральная районная многопрофильная больница”.

**Гульназ Рафаиловна Хуснутдинова** – врач терапевт-участковый ГАУЗ “Чистопольская центральная районная больница”.

**Кристина Владимировна Вендеревская** – врач-стажер КУЗ ВО “Воронежский областной клинический центр медицины катастроф”.

**Екатерина Вадимовна Сушенцова** – ординатор 2-го года кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Наталья Николаевна Гусева** – клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Лейсан Ильдусовна Хайруллина** – клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО “Казанский государственный медицинский университет” МЗ РФ.

**Леонид Александрович Визель** – студент ФГАОУ ВО “Казанский (Приволжский) федеральный университет”.

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



SPSS-18 (IBM, США). Статистическая обработка данных включала в себя оценку нормальности распределения рядов, расчет критерия сопряженности  $\chi^2$  Пирсона и отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистически значимым принималось  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

### Оценка прогноза исходов COVID-19

На первом этапе была проведена оценка прогностической значимости различных признаков и результатов исследований. В исследование вошло 330 женщин (54,8%) и 272 мужчины (45,2%) в возрасте от 20 до 93 лет (медиана [межквартильный интервал] 64 [55; 71] года). Шансы излечения у мужчин были в 2 раза ниже (ОШ 0,527; 95% ДИ 0,352–0,790), сопряженность исхода с полом была статистически значимой, мужчины умирали чаще. Была установлена сопряженность исходов с возрастом. Среди молодых пациентов (18–44 года) количество умерших составляло 4,1%, среди пациентов в возрасте 45–59 лет – 14%, больше смертей наблюдалось среди пожилых (60–74 года) – 52,1% и среди лиц старческого возраста (75–90 лет) – 29,9%.

Индекс массы тела (ИМТ) не имел сопряженности с исходом. Превышение нормального значения ИМТ ( $>24,99$  кг/м<sup>2</sup>) отмечалось у 81,5% излеченных и у 82,6% умерших. Ожирение (ИМТ  $>29,99$  кг/м<sup>2</sup>) имело место у 37,8% излеченных и у 43% умерших, ожирение III степени – у 5,8 и 7,4% соответственно. Статистически значимых различий по ИМТ между выздоровевшими и умершими не установлено.

Результат ПЦР-теста также не влиял на исход болезни. Хотя бы 1 положительный тест за весь период наблюдения был у 70,6% излеченных и у 66,7% умерших. Положительный тест до начала лечения был у 68,1% выздоровевших и у 61,2% умерших. При расчете сопряженности ПЦР-тестов и ОШ выздоровления не было установлено ее статистической значимости как при выявлении заболевания, так и на протяжении всего периода наблюдения. Эссенциальная артериальная гипертензия также не имела сопряженности с исходом заболевания.

**Клинические признаки.** Такой признак, как заложенность носа при выявлении заболевания, значимо чаще встречался в случаях с неблагоприятным исходом. Наличие этого признака существенно снижало шансы выживания (ОШ 0,182; 95% ДИ 0,115–0,288). Состояние проходимости носовых путей врачи описали в 89,5% случаев. У 90,7% пациентов в медицинской карте было описано состояние горла. Боль и дискомфорт в горле при выявлении заболевания

также оказались значимыми признаками: их наличие снижало шансы выживания (ОШ 0,216; 95% ДИ 0,140–0,338). В 85,8% случаев врачи описали состояние стула при выявлении заболевания. Послабление стула или диарея при выявлении заболевания существенно реже отмечались у лиц с благоприятным исходом, а их наличие снижало шанс выживания (ОШ 0,046; 95% ДИ 0,027–0,078). Сопряженность послабления стула при выявлении заболевания с исходом COVID-19 имела высокую статистическую значимость ( $\chi^2 = 180,034$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ).

Данные по **температуре тела** на момент выявления заболевания были представлены у 78,6% пациентов. Этот показатель имел значимую степень сопряженности с исходом заболевания. У пациентов с плохим исходом реже была нормальная температура и в 3 раза чаще – пиретическая ( $>39^\circ\text{C}$ ). При этом такая жалоба, как озноб, встречалась с равной частотой – у 63,0% выживших и у 62,3% умерших. При направлении больных на консилиум сопряженности температуры тела с исходом не было ввиду малого числа наблюдений умерших. У 97,2% пациентов были известны данные о температуре тела в конечной точке наблюдения. Более 90% больных имели нормальную температуру тела, но среди впоследствии умерших повышенная в разной степени температура тела встречалась чаще, что определило значимую сопряженность температуры тела по градациям (нормальная – до  $37^\circ\text{C}$ , субфебрильная –  $37$ – $37,9^\circ\text{C}$ , фебрильная –  $38$ – $38,9^\circ\text{C}$  и пиретическая –  $\geq 39^\circ\text{C}$ ) с исходами COVID-19 ( $\chi^2 = 16,122$ ; d.f. = 3;  $p < 0,01$ ). Повышение температуры тела до  $\geq 37^\circ\text{C}$  имело прогностическое значение на момент выявления заболевания и было значимым в конечной точке наблюдения.

Шкала NEWS при направлении на консилиум использовалась в 54,5% случаев. Градации шкалы NEWS на момент выявления заболевания имели сильную сопряженность с исходами COVID-19 ( $\chi^2 = 34,271$ ; d.f. = 2;  $p < 0,001$ ).

**Сатурация.** Насыщение артериальной крови кислородом (сатурация, SaO<sub>2</sub>) было измерено у 96,7% пациентов при выявлении COVID-19. Сатурация при выявлении заболевания имела сопряженность с его исходом. Снижение SaO<sub>2</sub>  $<93\%$  существенно уменьшало шансы на благополучный исход (ОШ 0,380; 95% ДИ 0,251–0,577). У 44,2% пациентов имелись данные по сатурации при направлении на консилиум для обсуждения оптимизации лечения. В этой точке наблюдения сохранялась та же сопряженность, но снижение шансов на благополучный исход при десатурации было менее выраженным (ОШ 0,939; 95% ДИ 0,894–0,988). Перед выпиской или смертью сату-



рация была измерена у 77,5% пациентов. Десатурация в этот момент имела наиболее сильную сопряженность с летальным исходом ( $\chi^2 = 311,308$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ). При десатурации на момент завершения наблюдения шансы выживания были крайне низкими (ОШ 0,02; 95% ДИ 0,000–0,008).

Сатурация при разных вариантах кислородной поддержки на момент выявления заболевания была измерена только у 202 пациентов (33,4%). Отсутствие восстановления сатурации  $>90\%$  на фоне кислородотерапии имело значимую сопряженность с выживанием, при отсутствии восстановления сатурации до  $\geq 90\%$  шанс выживания был низким (ОШ 0,030; 95% ДИ 0,003–0,280). При направлении на консилиум в стационаре данные о сатурации на фоне кислородной поддержки были доступны только у 22,1% больных. Нормальная сатурация при направлении на консилиум встречалась в 2 раза реже у умерших пациентов, но ввиду малого количества летальных случаев различия не достигали статистической значимости. Шансы благоприятного исхода также не были статистически значимыми (ОШ 0,381; 95% ДИ 0,40–3,624). Наиболее сильная сопряженность десатурации, несмотря на кислородотерапию, с исходами COVID-19 отмечалась в конечной точке наблюдения. При нормализации сатурации на фоне кислородной поддержки вероятность выписки увеличивалась более чем в 5 раз (ОШ 5,833; 95% ДИ 3,831–8,883).

**Клинический анализ крови.** Уровень лейкоцитов периферической крови при выявлении заболевания был известен у 95% пациентов. Лейкоцитоз ( $>9,0 \times 10^9/\text{л}$ ) среди впоследствии умерших отмечался в 40,6% случаев против 20,6% случаев среди выздоровевших ( $\chi^2 = 18,284$ ; d.f. = 2;  $p < 0,001$ ) и имел достоверную сопряженность с исходом ( $\chi^2 = 18,284$ ; d.f. = 2;  $p < 0,001$ ) при градации  $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ ,  $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$  (норма) и  $>9,0 \times 10^9/\text{л}$ . При направлении на консилиум данные о лейкоцитах имелись у 45,5% пациентов. У пациентов с неблагоприятным исходом лейкоцитоз также встречался более чем в 2 раза чаще, чем у выздоровевших. Но статистической значимости результат не достигал ввиду малого числа случаев с летальным исходом. В конечной точке наблюдения лейкоциты периферической крови были подсчитаны у 91,9% пациентов. Связь значений этого показателя с исходами в конечной точке была наиболее сильной, и среди умерших доля пациентов с нормальным количеством лейкоцитов была самой низкой из 3 точек наблюдения (19,8 против 55,2%;  $\chi^2 = 39,395$ ; d.f. = 2;  $p < 0,001$ ). При этом лейкоцитоз, как и в 2 других точках, встречался почти в 2 раза чаще при неблагоприятном исходе (72,5 против 42%), а лейкопение

имела место у 2,8 и 7,7% пациентов соответственно. Количество палочкоядерных нейтрофилов при выявлении COVID-19 было подсчитано у 36,2% пациентов, а при направлении на консилиум – у 29,6%. Сопряженности палочкоядерного сдвига  $>6\%$  с исходом не было установлено ни при выявлении заболевания, ни при направлении на консилиум. В конечной точке наблюдения этот показатель был известен в 40,5% случаев, при этом сопряженность с исходом стала пограничной по значимости, что трактуется как тенденция. Сохранение нормальных значений доли палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле сопровождалось тенденцией к увеличению шансов благополучного исхода в 2 раза (ОШ 2,248; 95% ДИ 0,964–5,246). Значимость палочкоядерного сдвига возрастала от начала болезни к исходу. Данные о доле лимфоцитов в лейкоцитарной формуле при выявлении COVID-19 имелись в 74,5% случаев, при направлении на консилиум – в 41,2% и в конечной точке – в 76,5%. У пациентов с плохим исходом чаще отмечалась лимфопения  $<18\%$ , и количество лимфоцитов имело значимую сопряженность с исходами заболевания в начальной и конечной точках наблюдения ( $\chi^2 = 19,952$ ; d.f. = 2;  $p < 0,001$ ).

Количество тромбоцитов периферической крови было известно у 97,8% пациентов на момент выявления заболевания, у 44,4% при направлении на консилиум и у 96,3% в конечной точке исследования. Установлена сопряженность количества тромбоцитов с исходом в начальной и конечной точках исследования. При этом на момент диагностики тромбоцитопения  $<170,0 \times 10^9/\text{л}$  чаще встречалась у выживших, в конечной точке – у тех, кто вскоре умер (25,8 против 15%;  $\chi^2 = 8,003$ ; d.f. = 2;  $p < 0,05$ ).

**Биохимическое исследование крови.** Данные об уровне С-реактивного белка (СРБ) на момент выявления заболевания имелись в 88% включенных в анализ случаев. Повышение уровня СРБ  $>5$  мг/л при первом обследовании имело значимую сопряженность с исходом COVID-19. Поиск значимой величины для прогноза проводился посредством деления пациентов по принципу больших или меньших значений показателя СРБ – 5, 10, 30 или 40 мг/л. При уровне СРБ  $<5$  мг/л вероятность благополучного исхода была выше в 3 раза (ОШ 3,051; 95% ДИ 1,194–7,796), при уровне  $<10$  мг/л – в 5 раз (ОШ 5,456; 95% ДИ 2,164–13,753), при уровне  $<30$  мг/л – в 1,6 раза (ОШ 1,597; 95% ДИ 1,059–2,410), а при уровне  $<40$  мг/л – в 1,7 раза (ОШ 1,697; 95% ДИ 1,539–1,871). Среди умерших уровень СРБ на момент выявления заболевания был  $>40$  мг/л в 100% случаев, а среди выздоровевших – в 35,3%



( $\chi^2 = 155,026$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ). Данные о значениях СРБ при направлении на консилиум имелись в 43,4% включенных в анализ случаев. На этот момент наблюдения значимая сопряженность с исходом COVID-19 была установлена только при пограничном значении 30 мг/л ( $\chi^2 = 4,240$ ; d.f. = 1;  $p < 0,05$ ). В конечной точке наблюдения (выписка или смерть) уровень СРБ был определен в 87,5% случаев. Все 4 использованные градации повышения уровня СРБ имели сопряженность с исходом с наибольшим значением в группе с уровнем  $\geq 30$  мг/л. Шансы выживания были высокими при уровнях СРБ  $\leq 5$  мг/л (ОШ 42,899; 95% ДИ 10,673–180,566),  $\leq 10$  мг/л (ОШ 40,752; 95% ДИ 17,312–95,928),  $\leq 30$  мг/л (ОШ 39,611; 95% ДИ 21,497–72,990) и  $\leq 40$  мг/л (ОШ 38,208; 95% ДИ 20,047–72,823). Иными словами, значения показателя СРБ имели наибольшую прогностическую ценность при выявлении заболевания и на конечном этапе ведения пациентов с COVID-19.

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при постановке диагноза COVID-19 был определен у 51,7% пациентов. При анализе была выявлена проблема, связанная с различиями в референсных значениях в разных лабораториях, но пограничное значение 550 ЕД/л во всех случаях было выше нормы и позволило установить сопряженность повышения этого показателя с исходом заболевания. При уровне ЛДГ  $< 550$  ЕД/л при первом измерении почти в 3 раза повышался шанс пациента выздороветь (ОШ 2,736; 95% ДИ 1,271–5,889). Значения  $> 1125$  ЕД/л имели сопряженность с неблагоприятным исходом ( $\chi^2 = 8,345$ ; d.f. = 1;  $p < 0,01$ ). К моменту направления на консилиум только в 23,1% случаев были известны значения показателя ЛДГ, среди которых только в 5 случаях были летальные исходы. Расчеты сопряженности и ОШ были недостоверными ввиду неравного и малого количества наблюдений. В конечной точке исследования данные по ЛДГ имелись у 51,7% пациентов. Этот показатель имел статистически значимую сопряженность с исходами. Его нормальные значения в конечной точке наблюдения в 5 раз повышали шанс на выздоровление (ОШ 5,204; 95% ДИ 2,331–11,621). Анализ показал, что повышение уровня ЛДГ у больных COVID-19 как на момент выявления заболевания, так и во время пребывания в стационаре является неблагоприятным прогностическим признаком.

Ферритин был определен у 39,5% пациентов при выявлении заболевания и у 13,6% при направлении на консилиум. В этих 2 точках наблюдения сопряженности указанного показателя с исходами не установлено. В конечной точке уровень ферритина был известен у 25,1% пациентов, и его значения имели сопряженность с исхо-

дом; он был  $> 143$  мкг/л у 96% умерших и у 77% выживших ( $\chi^2 = 4,738$ ; d.f. = 1;  $p < 0,05$ ). Нормальные значения (8–143 мкг/л) в конечной точке наблюдения сопровождалась повышением в 7 раз вероятности выздоровления (ОШ 7,175; 95% ДИ 0,93–55,34), но эти показатели не достигали статистической значимости.

**Коагулограмма.** Фибриноген сыворотки крови при выявлении заболевания был определен в 58,8% случаев. Уровень фибриногена имел сопряженность с исходом, при этом нормальные величины (2–4 г/л) чаще встречались у умерших впоследствии пациентов (55,9 против 32,5%;  $\chi^2 = 13,007$ ; d.f. = 1;  $p < 0,01$ ). При направлении на консилиум данные об уровне фибриногена имелись у 26,9% пациентов. Сопряженности этого показателя с исходами не установлено. В конечной точке наблюдения данные об уровне фибриногена имелись у 41,8% пациентов, и его сопряженность с исходом была статистически значимой. Нормальные значения этого показателя отмечались у 65,1% выздоровевших и у 41,4% умерших, а снижение  $< 2$  г/л – у 4,4 и 13,8% соответственно ( $\chi^2 = 8,317$ ; d.f. = 2;  $p < 0,05$ ). То есть у умерших отклонения этого показателя от нормы как в сторону повышения, так и в сторону снижения встречались чаще.

D-димер в 1-й точке наблюдения был оценен в 37,0% случаев. Сопряженности повышения уровня D-димера с исходом не установлено. При направлении на консилиум D-димер был оценен у 16,9% больных. Сопряженности повышения показателя с исходом на этот момент наблюдения также не установлено. В конечной точке наблюдения D-димер был оценен у 21,7% пациентов, при этом сопряженность повышения его уровня с исходами была статистически значимой. Нормальное значение показателя D-димера (в DDU (единицы D-димера)  $\leq 0,25$  мкг/мл или в FEU (фибриногенэквивалентные единицы)  $\leq 0,5$  мкг/мл) сопровождалось увеличением шансов выздоровления в 7 раз (ОШ 7,375; 95% ДИ 1,603–33,925).

Оба параметра свертываемости крови имели связь с исходом только в конечной точке наблюдения, т.е. когда проводимая терапия не обеспечила (или обеспечила) нормализацию коагулограммы.

**Компьютерная томография (КТ).** Данные КТ при выявлении заболевания были известны у 49,7% пациентов. Большой объем (согласно градации КТ-0–4) поражения на момент выявления заболевания имел сильную сопряженность с летальным исходом. Шанс выжить при КТ-1–2 на момент выявления заболевания был в 8 раз выше, чем при КТ-3–4 (ОШ 8,369; ДИ 96% 2,901–24,142). В 59,3% случаев были известны данные КТ на момент госпитализации (в осталь-



ных случаях проводилась рентгенография, и они в анализ включены не были). Шанс выжить при КТ-1–2 на момент госпитализации был в 4 раза выше, чем при КТ-3–4 (ОШ 4,612; ДИ 96% 2,397–8,871). Только в 29,4% случаев имелись данные КТ при направлении на консилиум. У 41,2% пациентов с благополучным исходом была КТ-3–4, а среди впоследствии умерших – у 57,1%. Различия не были статистически значимыми ввиду малого количества наблюдений в этой точке. Заключительная КТ в медицинской карте имелась у 117 выздоровевших пациентов, распределение лучевой картины у них было следующим: КТ-1 – 10,3% случаев, КТ-2 – 55,5%, КТ-3 – 28,2% и КТ-4 – 6%. Среди пациентов с летальным исходом ни в одном случае не было данных о проведенных КТ в последней временной точке исследования. Объем поражения согласно градации КТ-0–4 был связан с прогнозом на этапах выявления заболевания и госпитализации. К моменту направления на консилиум эта разница значительно уменьшалась. У 1/3 выздоровевших пациентов при выписке отмечалась КТ-3–4.

#### Оценка влияния лечения на исходы COVID-19

**Начальная терапия после выявления заболевания.** Противовирусная терапия, соответствовавшая федеральным методическим рекомендациям 11-й версии (умифеновир, фавипиравир, ремдесивир или интерферон- $\alpha$ 1b), назначалась в 2 раза чаще выздоровевшим пациентам, без этой стартовой терапии шанс на выздоровление был более чем в 2 раза ниже (ОШ 0,407; 95% ДИ 0,247–0,669).

Гидроксихлорохин, рекомендованный изначально для лечения COVID-19 в большинстве стран мира, в нашем исследовании не подтвердил свою эффективность. Более того, его назначение встречалось достоверно чаще у пациентов с плохим исходом (ОШ 2,104; 95% ДИ 1,394–3,176). При сопоставлении пациентов, получавших и не получавших этот препарат, по уровню СРБ значимых различий не отмечалось до уровня 40 мг/л. При применении гидроксихлорохина уровень СРБ был >40 мг/л среди выздоровевших пациентов только в 35,3% случаев, а среди умерших – в 100% ( $p < 0,01$ ); поражение легких по данным КТ у выздоровевших соответствовало КТ-3–4 в 16,6% случаев, а у умерших – в 62,6% ( $p < 0,001$ ). То есть применение гидроксихлорохина с первых дней заболевания не улучшало выживаемость пациентов.

Аналогичный результат был получен в отношении азитромицина. Выздоровевшие пациенты более чем в 2 раза реже получали азитромицин (19,3 против 47,9%;  $p < 0,05$ ). Среди не получав-

ших этот антибиотик шанс выздороветь был значимо выше (ОШ 3,841; 95% ДИ 2,518–5,860). Среди выздоровевших начали его получать в первые 5 сут болезни 52,7% пациентов, а среди умерших – 70,7% (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,23–0,93). Среди получавших азитромицин частота назначения противовирусных препаратов у пациентов с разными исходами не различалась (16,1 и 20,7% соответственно). Однако среди получавших азитромицин и выздоровевших частота назначения гидроксихлорохина составляла 76,3%, а среди умерших – 62,1% ( $p = 0,06$ ). Последний факт дал надежду, что использование двух препаратов имеет положительное влияние на прогноз. Но результаты последующего анализа применения комбинации азитромицин + гидроксихлорохин вновь свидетельствовали об ухудшении прогноза при таком лечении: у не получавших эту комбинацию шанс выжить был больше (ОШ 2,446; 95% ДИ 1,538–3,890), а в первые 5 дней после выявления COVID-19 назначение этой комбинации у излеченных встречалось реже, чем у умерших. Шанс выжить у получавших эту комбинацию в первые 5 дней был ниже, чем у получавших ее позднее (ОШ 0,354; 95% ДИ 0,150–0,839).

После выявления заболевания 36,7% пациентов получали бромгексин или амброксол. Применение препаратов этой группы было сопряжено с улучшением прогноза, значимо снижая вероятность летального исхода (ОШ 0,474; 95% ДИ 0,301–0,748). Эти препараты получали 39,9% выздоровевших и 24% умерших ( $\chi^2 = 10,586$ ; d.f. = 1;  $p < 0,01$ ). Среди получавших эти препараты выздоровели 79,9% пациентов, а умерли – 20,1%.

Парацетамол получали 39% пациентов, и его применение также имело значимую сопряженность с исходами, снижая шанс смерти (ОШ 0,317; 95% ДИ 0,196–0,513). Выздоровевшие получали его в 43,9% случаев, а умершие – в 19,8% ( $\chi^2 = 23,463$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ).

**Антикоагулянты.** Подкожное (п/к) и внутривенное (в/в) введение антикоагулянтов (эноксапарин, надропарин, гепарин) имело сильную статистически значимую связь с исходами COVID-19. Среди умерших они применялись в 9,1% случаев, а среди выздоровевших – в 65,7%. Шанс на выживание у не получавших парентеральные антикоагулянты был очень низким (ОШ 0,052; 95% ДИ 0,027–0,100). Чаще всего назначался п/к эноксапарин – у 45,6% выздоровевших и у 6,7% умерших, сопряженность с исходом была статистически значимой. Шансы на благополучный исход без назначения эноксапарина были низкими (ОШ 0,060; 95% ДИ 0,029–0,127). Среди выздоровевших гепарин получали 33,5%, а среди умерших – 5,2% ( $p < 0,05$ ). Сопряжен-



ность применения гепарина с исходами была статистически значимой ( $\chi^2 = 34,011$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ). Среди больных, не получавших никакой антикоагулянтной терапии, вероятность смерти была в 10 раз выше, чем среди получавших гепарин (ОШ 0,108; 95% ДИ 0,046–0,257). Анализ показал, что применение антикоагулянтов было одним из самых сильных факторов, влияющих на выживание больных COVID-19.

**Глюкокортикостероиды (ГКС)** в/в получали 355 пациентов (59%) (преднизолон – 50 (8,3%), метилпреднизолон – 27 (4,5%) и дексаметазон – 328 (54,5%)), часть из них получали последовательно 2 разных препарата. Внутривенное введение ГКС имело значимую связь с исходами ( $\chi^2 = 21,362$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ) и существенно снижало риск смерти (ОШ 0,393; 95% ДИ 0,261–590). Значимая сопряженность с исходами болезни установлена для сроков начала применения ГКС – до 7-го дня от выявления болезни и позднее ( $\chi^2 = 6,085$ ; d.f. = 1;  $p < 0,05$ ): при начале инфузий позднее 7-го дня с момента выявления COVID-19 отмечалось снижение шансов летального исхода в 2 раза (ОШ 0,456; 95% ДИ 0,242–0,869). Кроме того, преднизолон per os получал 41 пациент (6,8%), метилпреднизолон per os – 9 (1,5%) и дексаметазон внутримышечно – 7 (1,2%). При объединении всех случаев назначения ГКС (355 пациентов (59%)) была подтверждена статистически значимая связь их применения в сроки  $\geq 3$  дней с исходами COVID-19. Среди излеченных больных 88% получали ГКС не ранее 4-го дня заболевания, тогда как среди умерших 54,2% получили ГКС в первые 3 сут от начала заболевания ( $\chi^2 = 50,480$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ). При применении ГКС в срок до 4 сут от начала заболевания вероятность выздоровления снижалась почти в 10 раз (ОШ 0,115; 95% ДИ 0,059–0,224).

**Антицитокиновая терапия и малые молекулы.** Ингибитор янус-киназ барицитиниб получали 37 пациентов, все они выздоровели. Олокизумаб п/к получали 45 пациентов, все с хорошим исходом. Из 53 пациентов, получавших в/в олокизумаб, умерли только 2 (3,8%). Левилимаб п/к получали 7 пациентов, а в/в – 21 пациент, все они выздоровели. Из 27 пациентов, которым вводили тоцилизумаб, умерли 5 (13,5%). Ввиду неоднородности и малого размера групп, а также малого количества наблюдений с летальным исходом статистический анализ не проводился.

**Антибиотики.** Аминопенициллины (простые и защищенные) были назначены 70 пациентам, из них 21 (30%) умер. Среди умерших аминопенициллины получали 17,4%, а среди выздоровевших – 10,2%. Не получавшие аминопеницилли-

ны имели в 1,8 раза более высокий шанс выздоровления (ОШ 1,851; 95% ДИ 1,062–3,227). Срок назначения аминопенициллинов от начала заболевания имел значимую сопряженность с исходом ( $\chi^2 = 16,333$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ), а назначение препарата в первые 3 дня от начала заболевания снижало шанс выживания в 10 раз (ОШ 0,103; 95% ДИ 0,031–0,337) по сравнению с группой, не получавшей аминопенициллины в эти сроки.

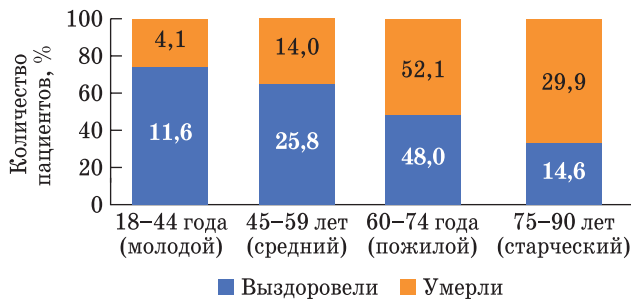
Сопряженности между применением цефалоспоринов и исходами не установлено. Но срок первого применения этих антибиотиков имел тесную сопряженность с исходом ( $\chi^2 = 26,440$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ). Среди умерших цефалоспорины вводили уже в первые 3 дня от начала заболевания в 46,4% случаев, а среди выздоровевших – только в 14,5% ( $\chi^2 = 26,440$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ). Применение этих антибиотиков в первые 3 дня от начала заболевания снижало вероятность выздоровления в 5 раз (ОШ 0,196; 95% ДИ 0,102–0,377) по сравнению с группой, не получавшей цефалоспорины в эти сроки.

Применение респираторных фторхинолонов имело значимую сопряженность с исходами (использовались у 15,8% выписанных и у 50,4% умерших;  $\chi^2 = 65,891$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ). Среди выздоровевших только 9,2% получали эти препараты в первые 3 дня болезни, а среди умерших – 24,6%. Раннее назначение респираторных фторхинолонов в 3 раза ухудшало прогноз (ОШ 0,311; 95% ДИ 0,118–0,822) по сравнению с группой, не получавшей указанные антибиотики в первые 3 дня.

При объединении антибиотиков этих 3 групп (350 пациентов) статистически значимая сопряженность была установлена как с исходами: антибиотики чаще получали умершие ( $\chi^2 = 16,090$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ), и шанс на летальный исход увеличивался в 2 раза (ОШ 2,357; 95% ДИ 1,530–3,609), – так и со сроками назначения: при применении антибиотиков в первые 3 дня сопряженность с исходами была высокой ( $\chi^2 = 33,551$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ), а шанс на неблагоприятный исход увеличивался в 5 раз (ОШ 0,298; 95% ДИ 0,119–0,362) по сравнению с группой, не получавшей какие-либо антибиотики в эти сроки.

Начали получать антибактериальную терапию в первые 2 нед (14 дней) болезни 94,9% пациентов, среди выздоровевших – 93,1%, среди умерших – 100%, что не позволило оценить эффективность антибактериальной терапии на поздних этапах болезни.

Среди умерших антибиотики в 81,3% случаев были назначены при отсутствии палочкоядерного сдвига в лейкоформуле. Иначе говоря, применение антибиотиков разных групп не



**Рис. 1.** Возраст пациентов с COVID-19 ( $n = 602$ ) с различными исходами болезни ( $\chi^2 = 24,068$ ; d.f. = 3;  $p < 0,001$ ).

улучшало прогноз течения COVID-19, а назначение их в первые 3 сут заболевания значительно ухудшало ( $p < 0,001$ ). При выделении группы пациентов, получавших антибиотик, доля умерших была выше, чем при применении других препаратов.

### Обсуждение результатов исследования

Результаты проведенного нами исследования подтвердили многие ранее высказанные положения. Сатурация являлась важным прогностическим признаком исхода COVID-19. Без дополнительного использования кислорода этот показатель был наиболее значимым при выявлении заболевания, а при кислородной поддержке в конечной точке наблюдения наиболее значимым было восстановление сатурации как минимум  $>90\%$ . Так, английские исследователи протестировали 22 возможные прогностические модели у 411 пациентов с COVID-19, и ни одна из них не

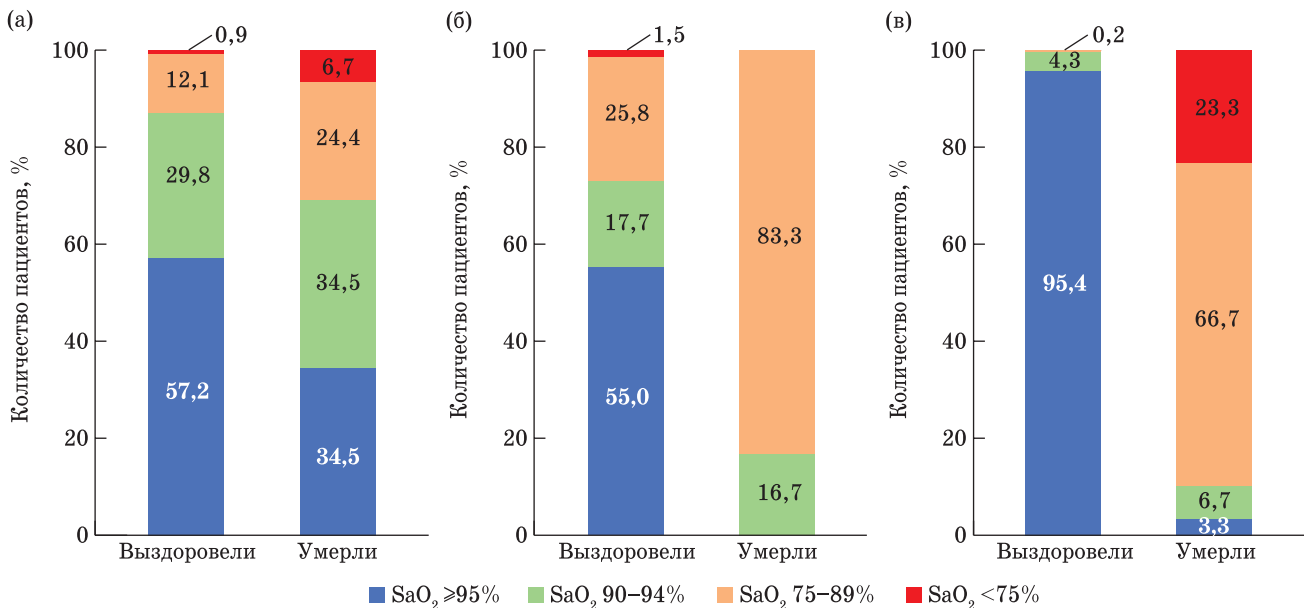
продемонстрировала надежности и преимуществ. Сатурация при дыхании комнатным воздухом и возраст пациента также оказались сильными предикторами ухудшения состояния и смертности среди госпитализированных взрослых с COVID-19 [4]. Возраст являлся важным фактором риска летального исхода и в крупном африканском исследовании, но в последнем также были отмечены сопутствующие заболевания и недостаток ресурсов здравоохранения [5]. Это полностью совпало с нашими результатами, что отражено на рис. 1 и 2.

На рис. 1 отчетливо прослеживается снижение частоты выздоровления с возрастом.

На рис. 2 наглядно проиллюстрирована высокая частота снижения сатурации у пациентов с последующим летальным исходом на всех этапах наблюдения.

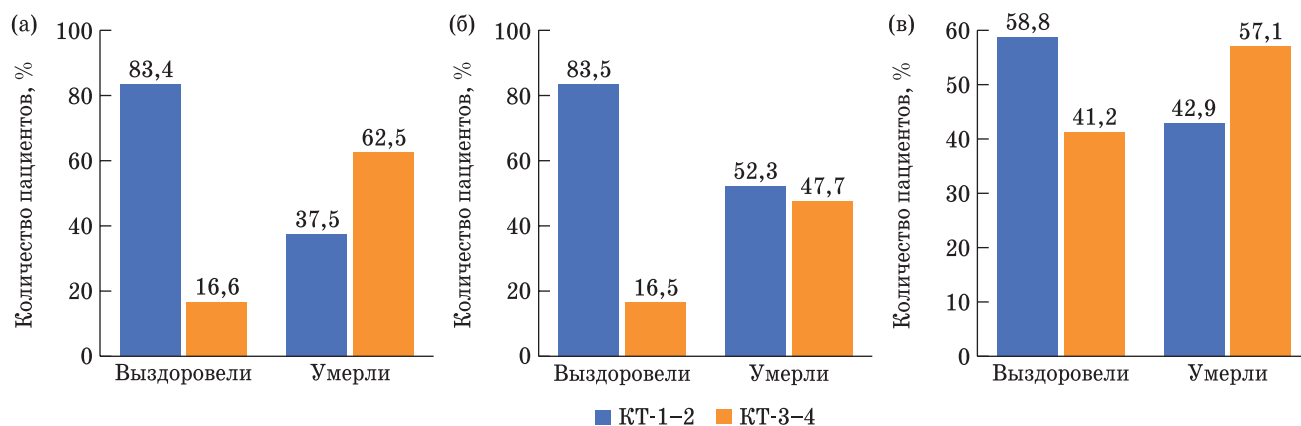
В работе отмечена статистическая значимость показателей шкалы NEWS при сравнении пациентов с разными исходами. В сравнении с другими шкалами NEWS продемонстрировала высокую валидность при COVID-19 [6]. Отмечена информативность указанной шкалы при динамической оценке биологической терапии COVID-19 [7]. Всё это позволяет рекомендовать шкалу NEWS для более широкого использования при оценке состояния больных с новой коронавирусной инфекцией.

Отечественные методические рекомендации учитывают площадь поражения легких по данным КТ в оценке тяжести заболевания [1]. В нашем исследовании прогностическая значимость



**Рис. 2.** Сатурация на воздухе у пациентов с COVID-19 ( $n = 602$ ) с различными исходами болезни: а – при выявлении заболевания ( $\chi^2 = 35,536$ ; d.f. = 3;  $p < 0,001$ ); б – при направлении на консилиум ( $\chi^2 = 19,575$ ; d.f. = 3;  $p < 0,05$ ); в – в конечной точке ( $\chi^2 = 404,459$ ; d.f. = 3;  $p < 0,001$ ).





**Рис. 3.** Объем поражения легких по данным КТ на разных этапах наблюдения: а – при выявлении заболевания ( $\chi^2 = 20,671$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ); б – при госпитализации ( $\chi^2 = 23,878$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ); в – при направлении на консилиум ( $\chi^2 = 0,704$ ; d.f. = 1;  $p < 0,1$ ).

КТ была очень высокой при выявлении COVID-19 и госпитализации, тогда как при последнем исследовании площадь поражения утрачивала свою значимость (рис. 3).

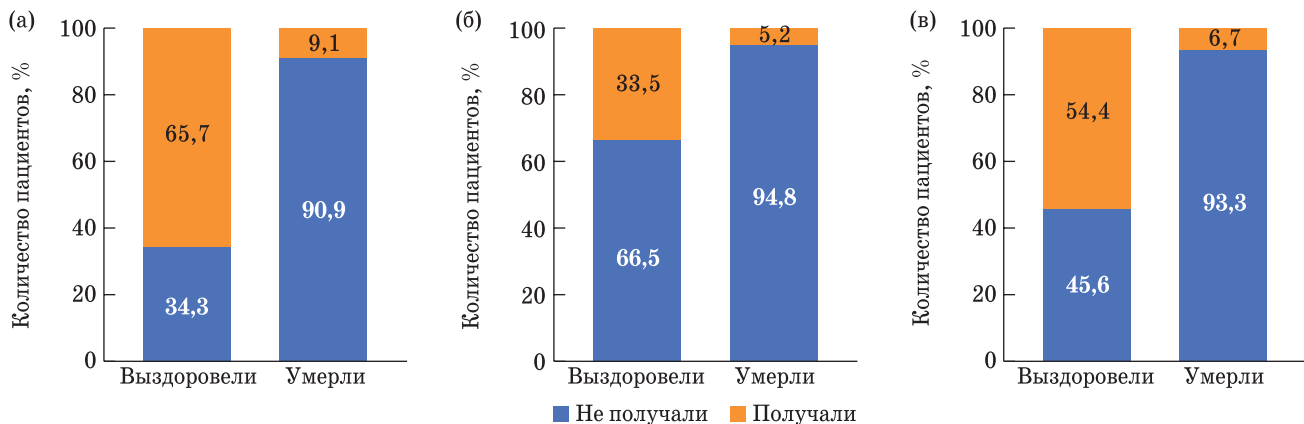
На рис. 3 проиллюстрирован тот факт, что больший объем поражения легких на КТ имел сопряженность с исходом только при выявлении COVID-19 и госпитализации, тогда как при направлении на консилиум в связи с прогрессированием заболевания эта связь утрачивалась.

Китайские исследователи отмечали, что воспалительная реакция играет решающую роль в COVID-19, а цитокиновый шторм увеличивает ее тяжесть. При изучении данных 140 пациентов они установили, что уровни интерлейкина-6 и СРБ являются независимыми предикторами тяжести течения и исхода COVID-19 [8], методические рекомендации МЗ РФ также рассматривают СРБ как один из ключевых критериев тяжести состояния [1]. В нашем исследовании этот показатель имел тесную сопряженность с исходами. Было отмечено, что отсутствие нормализации большинства лабораторных показателей в конечной точке наблюдения являлось высокозначимым фактором неблагоприятного прогноза.

Значимое влияние лечения и сроков его назначения четко прослеживалось в нашем исследовании. Рекомендованные во многих странах азитромицин и его сочетание с гидроксихлорохином не оправдали себя. Результаты нашего исследования полностью поддержали обновленные положения о нецелесообразности применения этих препаратов при COVID-19. В недавно проведенном в Великобритании исследовании также были получены данные о том, что добавление азитромицина к стандартному лечению не снижало риск последующей госпитализации или смерти, а в крупном исследовании RECOVERY пациенты, получавшие гидроксихлорохин, не имели преимуществ в

снижении 28-дневной летальности [9, 10]. Столь же негативным оказался результат раннего назначения антибиотиков всех групп. Ранее (в первые 3 и 14 дней) применение антибиотиков не давало никаких преимуществ в выживании. В недавно опубликованной работе факторы риска, выявленные как при назначении антибиотиков, так и при проведении  $>1$  курса антибиотиков, включали увеличение продолжительности пребывания в больнице (в среднем 12 дней), госпитализацию в отделение интенсивной терапии и необходимость в искусственной вентиляции легких [11]. Кроме того, ранняя антибиотикотерапия (в первые 48 ч) также не улучшала прогноз у пациентов в возрасте старше 75 лет, которые, как известно, имеют сопутствующие болезни и риск инфицирования резистентной микрофлорой [12]. В этой связи, несмотря на публикации о наличии бактериальной коинфекции у больных COVID-19, необходимо проводить этиологическую диагностику патогенов у тяжелых больных с SARS-CoV-2 [13]. В нашей работе наряду с негативными факторами раннего назначения была отмечена важность более позднего назначения антибиотиков (не ранее 3-х суток), которые, к сожалению, применялись рано и без показаний.

Применение антикоагулянтов признается одной из ключевых позиций в лечении COVID-19 [1]. В работе французских авторов показано, что раннее применение антикоагулянтов значительно снижает риск попадания в отделение интенсивной терапии или смерти по совокупным критериям, тогда как поздняя антикоагулянтная терапия, начатая в стационаре, лишена этих преимуществ. Авторы отметили, что антикоагулянтная терапия, применяемая на ранних стадиях заболевания, может предотвратить коагулопатию и эндотелиопатию, связанные с COVID-19, и способствовать лучшему прогнозу [14]. В нашей работе при-



**Рис. 4.** Частота назначения антикоагулянтов у пациентов с COVID-19 с различными исходами болезни: а – п/к и в/в антикоагулянты ( $\chi^2 = 124,843$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ); б – п/к или в/в гепарин ( $\chi^2 = 34,011$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ); в – п/к эноксапарин ( $\chi^2 = 86,412$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ).

менение антикоагулянтов имело статистически значимую сопряженность с благоприятным исходом и высоким шансом на выздоровление (рис. 4).

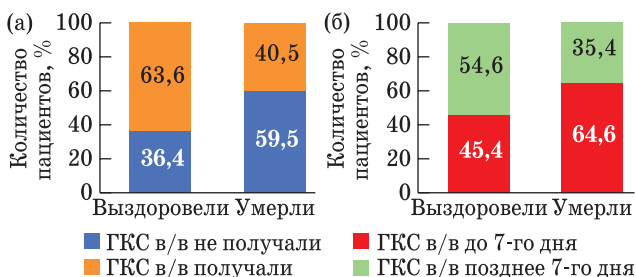
На рис. 4 проиллюстрирована высокая степень сопряженности применения антикоагулянтов с исходами COVID-19. Во всех анализируемых подгруппах низкая частота антикоагулянтной терапии встречалась среди пациентов с летальным исходом.

Применение системных ГКС было предметом дискуссий в первые месяцы появления новой коронавирусной инфекции. В настоящее время показания к их применению четко изложены в методических рекомендациях [1]. Как в руководствах, так и в публикациях зарубежных исследователей ГКС рекомендованы при выявлении гипоксемии и лабораторных признаков цитокинового шторма. При введении метилпреднизолона по этим показаниям греческие исследователи отметили, что пациенты избежали интубации и госпитализации в реанимацию, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) разрешился в течение 11,8 дня (медиана) [15]. Данные нашей работы полностью подтверждают значимость временного “окна” в назначении ГКС. На рис. 5 отражена сопряженность введения ГКС с исхода-

ми, при этом исходы оказались значимо лучше, если ГКС применялись позднее 7-го дня от начала болезни. Также в пользу назначения ГКС в стационаре как жизнеспасающей терапии свидетельствуют и данные реальной клинической практики, полученные в “первую волну” пандемии, когда режимы этой терапии еще обсуждались экспертным сообществом [16].

На рис. 5 проиллюстрированы 2 важные позиции: сам факт применения ГКС встречался чаще среди выздоровевших пациентов, но среди умерших они в 2/3 случаев были назначены в первые 7 дней болезни. Этот факт указывает на “терапевтическое окно” для ГКС.

Между тем среди умерших также был немалый процент больных, получавших терапию ГКС. Это можно объяснить несколькими обстоятельствами, которые повлияли на исход болезни, о части из них, таких как возраст, активность воспаления, сатурация, было сказано выше. Но еще одним немаловажным неблагоприятным фактором является поздняя госпитализация больных COVID-19. Вследствие такой задержки пациент поступает в клинику в фазу поздней гипоксии, которая, по данным литературы, служит проявлением пролиферативной стадии ОРДС или вторичной организуемой пневмонии [17]. Как видно из данных по КТ, умершие имели больший объем поражения легочной паренхимы на момент госпитализации, и с учетом специфики этого процесса назначение патогенетической терапии, в том числе с применением ГКС, уже не имело столь хорошего эффекта, что свидетельствует о важности ранней госпитализации больных COVID-19 с факторами риска тяжелого течения, а также о необходимости дальнейших исследований режимов терапии ГКС в зависимости от фазы заболевания с возможностью проведения пульс-терапии ГКС в поздние сроки заболевания [18].



**Рис. 5.** Эффективность в/в введения ГКС: а – у всех больных ( $\chi^2 = 21,362$ ; d.f. = 1;  $p < 0,001$ ); б – на разных сроках болезни ( $\chi^2 = 6,085$ ; d.f. = 1;  $p < 0,05$ ).



Среди статистических находок – улучшение прогноза при приеме амброксола/бромгексина. Объединение этих препаратов в одну аналитическую группу обусловлено общим конечным действующим веществом, амброксолом, который является активным метаболитом бромгексина [19]. Выявленное положительное влияние этих препаратов на прогноз COVID-19 связано с действием амброксола не только как муколитика. Широкий спектр фармакологических противовоспалительных свойств амброксола описан *in vitro* и *in vivo*, включая ингибирование или устранение в тканях окислительного стресса, снижение уровня провоспалительных цитокинов и метаболитов арахидоновой кислоты и др. [20]. Амброксол входит в перечень одобренных FDA (U.S. Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) модуляторов ионного транспорта. Это его свойство связывают с ингибирующим действием на продукцию оксида азота. В данном ключе амброксол относят к препаратам, для которых ионные насосы и ионные каналы могут служить мишенями для более селективного иммуномодулирующего действия, не вызывая явной иммуносупрессии [21]. В литературе отмечен противовирусный и протективный эффект этого препарата при COVID-19, связанный с влиянием на секрецию сурфактанта альвеолярными клетками II типа и защитой клеток от проникновения вируса, но только для ингаляционного пути введения [22, 23]. Выявленное в нашем исследовании положительное влияние пероральных форм амброксола/бромгексина на прогноз течения COVID-19 может стать предметом дальнейшего анализа перспективности их применения при этой инфекции.

Антицитокиновая терапия в настоящем исследовании не была проанализирована ввиду недостаточности полученных данных. В целом же у большинства пациентов, получавших эти препараты, имели место положительные исходы.

## Заключение

Результаты проведенного исследования подтвердили прогностическую значимость риска неблагоприятных исходов COVID-19 у мужчин, у лиц старшего возраста и на момент выявления заболевания – при более яркой клинической картине, повышенной температуре тела, поражении легких (КТ-3–4), десатурации, повышении уровня СРБ >30 мг/л, лейкоцитозе и лимфопении, повышенном уровне ЛДГ, десатурации с отсутствием ресатурации при кислородотерапии.

Прогностически благоприятными факторами лечения являлись раннее применение противовирусных препаратов согласно методическим рекомендациям МЗ РФ, назначение ГКС позднее 7-го дня заболевания при признаках воспаления и десатурации, отсутствие антибиотиков в составе стартовой терапии.

Особое внимание следует обратить на обязательное применение антикоагулянтов (в частности, эноксапарина натрия и надропарина кальция) в терапии пациентов с COVID-19 в строгом соответствии с методическими рекомендациями по профилактике и лечению коронавирусной инфекции. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенном их влиянии на положительный исход заболевания.

Полученные в настоящей работе данные подтвердили основные положения федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению COVID-19, но при этом были выявлены проблемы, связанные с отклонениями от этих рекомендаций.

**Конфликт интересов.** У всех авторов статьи отсутствует конфликт интересов, связанный с выполнением работы и публикацией статьи. Внебюджетных источников финансирования не было.

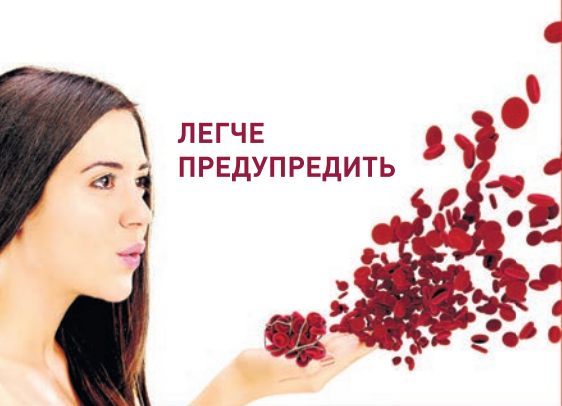
Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)

## The Assessment of Predictive Significance of Individual Indicators in Patients with COVID-19 at Different Stages of Observation

A.A. Vizel, D.I. Abdulganieva, V.D. Fedotov, A.V. Zhestkov, R.F. Khamitov, N.E. Kostina, E.A. Soboleva, I.Yu. Vizel, N.G. Shamsutdinova, A.A. Tulichev, D.Yu. Konstantinov, E.I. Temnik, A.F. Molostvova, L.M. Salimova, R.R. Imamutdinov, E.R. Abyzova, G.F. Khusnutdinova, K.V. Venderevskaya, E.V. Sushentsova, N.N. Guseva, L.I. Khairullina, and L.A. Vizel

Retrospective analysis presented of diagnosis and treatment of 602 patients with novel coronavirus infection (COVID-19) from 8 cities of the Russian Federation. Unfavorable factors of infection course included male sex, elderly and senile age, clinical signs and symptoms of acute respiratory viral infection at admission, such as fever, radiographic severity of viral pneumonia CT-3–4, increase in the level of C-reactive protein >30 mg/L, leukocytosis and lymphopenia, elevated levels of lactate dehydrogenase, desaturation; and lack of resaturation after initiation of oxygen therapy. Prognostically favorable factors of treatment included early use of antiviral drugs in accordance with the guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation, administration of anticoagulants and/or systemic glucocorticoids only with signs of excessive inflammation and desaturation. Early administration of antibiotics and glucocorticoids had negative impact on disease prognosis. Based on the results of the work, the main provisions of the national clinical guidelines for the diagnosis and treatment of COVID-19 were confirmed and problems associated with deviations from them were identified.

**Key words:** COVID-19, diagnosis, treatment, prognosis.



ЛЕГЧЕ  
ПРЕДУПРЕДИТЬ

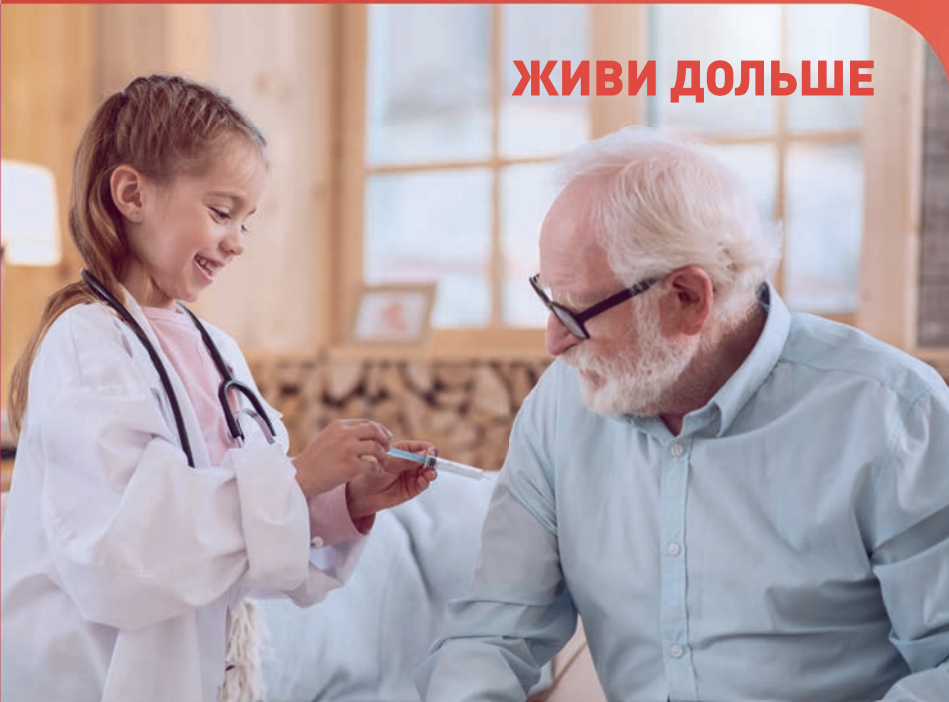
# ДЕТРОМБИН®

надропарин кальция

## ЭНИКСУМ®

эноксапарин натрия

- профилактика венозных тромбозов и эмболий<sup>5</sup>
- лечение ТГВ/ТЭЛА<sup>5</sup>
- профилактика тромбообразования при гемодиализе<sup>5</sup>
- острый коронарный синдром<sup>5</sup>:
  - лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема ST
  - лечение острого инфаркта миокарда с подъемом ST
- большой выбор форм выпуска<sup>5</sup>



**ЖИВИ ДОЛЬШЕ**

- ✦ Профилактика тромбоэмболических осложнений<sup>4</sup>
- ✦ Профилактика свертывания крови во время гемодиализа<sup>4</sup>
- ✦ Лечение ТЭЛА средней/тяжелой степени тяжести или проксимального ТГВ нижних конечностей<sup>4</sup>
- ✦ Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q<sup>4</sup>

**Низкомолекулярные гепарины включены в методические рекомендации по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)<sup>1-3</sup>**



Детромбин® – регистрационное удостоверение ЛП-№(000337)-(РГ-РУ) от 27.08.2021. Эниксум® – регистрационное удостоверение ЛП-№(000037) – (РГ-РУ) от 26.02.2020.

Информация для медицинских и фармацевтических работников. Имеются противопоказания. Перед использованием следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению. Контакты для информации о нежелательных явлениях/реакции, претензиях на качество продуктов компании: 8 800 250 48 25 (звонок по России бесплатный).

1. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 14 от 27.12.2021. 2. Методические рекомендации "Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей". Версия 2 от 03.07.2020. 3. Методические рекомендации "Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19". Версия 4 от 05.07.2021. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Детромбин® от 27.08.2021. 5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эниксум® от 26.02.2020.

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии  
ТГВ – тромбоз глубоких вен

Реклама

ЗАО «ФармФирма «Сотекс». 115201, Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4, стр. 7  
Тел.: +7 495 231 1512. Факс: +7 495 231 1509. www.sotex.ru

