

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.98:576.858+615.015

3.1.18 Внутренние болезни

DOI: 10.37903/vsgma.2024.1.7 EDN: IHGIAV

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ© Елистратов Н.Д.¹, Ржевцева Е.Д.¹, Цветная М.П.¹, Сафонова К.А.², Дехнич Н.Н.¹, Пунин А.А.¹¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²ОГБУЗ «Клиническая больница №1», Россия, 214006, Смоленск, ул. Фрунзе, 40*Резюме*

Цель. Провести оценку выживаемости пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар, при использовании рекомендуемых средств этиотропной, патогенетической и антимикробной терапии.

Методика. Было изучено 385 историй болезни пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, осложненной двусторонней вирусной пневмонией, поступивших в ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» г. Смоленска с 1 июня по 31 августа 2021 г. На основании данных о проводимой терапии были сформированы выборки из пациентов, получавших курс того или иного лекарственного средства. Для каждой выборки была рассчитана выживаемость.

Результаты. Средняя длительность госпитализации – 17,4±0,5 койко-дней. Общая выживаемость пациентов составила 78,4% (n=302), выживаемость при тяжелом и крайне тяжелом течении болезни – 43,4% (n=36). Выживаемость при использовании фавипиравира значительно не отличалась от выживаемости без его применения – 77,9% и 80,0% соответственно (p=0,33). Отказ в применении глюкокортикостероидов (дексаметазон) был значимым фактором риска смерти у пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 (OR=1,9; 95% ДИ: 1,51-2,28). Выживаемость пациентов, получавших олокизумаб, значительно не отличалась от пациентов, не получавших данный препарат, и составила 73,6% и 80,8% соответственно (p=0,06). Выживаемость больных, получавших тоцилизумаб (50,0%), была значительно ниже, чем у пациентов, не получавших тоцилизумаб (79,5%, p<0,01). Группа пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, надропарин), показала высокую выживаемость – 89,9%, по сравнению с группой контроля, не получавшей гепаринотерапию (69,2%, p=0,02). При использовании нефракционированного гепарина выживаемость (75,8%) значительно не отличалась от выживаемости у пациентов без гепаринотерапии (p=0,3). Выживаемость пациентов, получавших курс селективных ингибиторов фактора Ха (апиксабан, ривароксабан) составила 85,7% (выживаемость группы контроля 78,3%, p=0,3). Выживаемость больных при различных вариантах антимикробной терапии значительно не отличалась от остальных пациентов, за исключением групп, получавших меропенем и цефепим.

Заключение. Наибольшую значимость для выживаемости пациентов среди рассмотренных средств фармакотерапии показали низкомолекулярные гепарины (эноксапарин или надропарин). Использование глюкокортикостероидов (дексаметазон) значительно снижало риск смерти у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, выживаемость, лекарственные средства

SURVIVAL OF PATIENTS WITH COVID-19 BY USING VARIOUS DRUGS

Yelistratov N.D.¹, Rzhvtseva E.D.¹, Tsvetnaya M.P.¹, Safonova K.A.², Dekhnich N.N.¹, Punin A.A.¹¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Regional State Funded Healthcare Facility “Clinical Hospital №1”, 40, Frunze St., 214006, Smolensk, Russia

Abstract

Objective. To assess the survival of hospitalized patients with COVID-19 using recommended etiological, pathogenetic and antimicrobial therapy.

Methods. Our approach is based on a case history of 385 patients of Smolensk Clinical Hospital №1 with confirmed coronavirus infection complicated with double pneumonia and admitted from June 1st to August 31st in 2021. The article gives a sample of patients treated with one or another medicinal product and calculates the survival rate for each sample.

Results. The median duration of hospitalization was 17.4±0.5 days. The overall survival rate is 78.4% (n=302), the survival rate for patients with severe and extremely severe disease cases is 43.4% (n=36). Survival with the use of favipiravir does not differ significantly from survival without its use – 77.9% and 80.0% respectively (p=0.33). A discontinuation of treatment with glucocorticoids (dexamethasone) is a significant risk factor for dying from COVID-19 with severe and extremely severe cases (RR=1.9; 95% CI: 1.51-2.28). The survival rate of patients receiving olokizumab does not differ significantly from patients who did not receive this drug and is 73.6% and 80.8% respectively (p=0.06). The survival rate of patients receiving tocilizumab (50.0%) is significantly lower than that of patients not receiving the drug (79.5%, p<0.01). The group of patients receiving low-molecular-weight heparin (enoxaparin, nadroparin) shows a high survival rate of 89.9% compared to the control group that does not receive heparin therapy (69.2%, p=0.02). When using unfractionated heparin, survival rate (75.8%) does not differ significantly from survival rate of patients without heparin therapy (p=0.3). The survival rate of patients receiving a course of selective factor Xa inhibitors (apixaban, rivaroxaban) is 85.7% (control group survival = 78.3%, p=0.3). The survival rate of people with various types of antimicrobial therapy does not differ significantly from other patients, with the exception for the group receiving meropenem and cefepime.

Conclusion. Low-molecular-weight heparins (enoxaparin and nadroparin) are the most important pharmacotherapeutic agents for patient survival. The use of glucocorticoids (dexamethasone) significantly reduced the risk of death in patients with severe and extremely severe COVID-19.

Keywords: COVID-19, survival rates, medications

Введение

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – это вирусное респираторное заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2 [15]. На 1 ноября 2023 г. в мире было зарегистрировано более 690 млн случаев заболевания, приведших к более чем 6,9 млн смертей [19].

Для лечения COVID-19 в разное время применялись различные схемы терапии [2]. Только в России временные методические рекомендации пересматривали 18 раз. Из-за недостаточного количества информации о новом вирусе и эмпирическом подходе к лечению длительное время не существовало единого научного консенсуса об эффективности и рациональной терапии [12]. В нашем исследовании были изучены назначения из историй болезни, основанные на временных клинических рекомендациях 11 пересмотра [3], актуальные на момент госпитализации пациентов. Цель исследования – провести оценку выживаемости пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар, при использовании рекомендуемых средств этиотропной, патогенетической и антимикробной терапии.

Методика

В ретроспективном исследовании было изучено 385 историй болезни пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, осложненной двусторонней вирусной пневмонией, поступивших в ОГБУЗ «Клиническая больница №1» г. Смоленска с 1 июня 2021 г. по 31 августа 2021 г. Демографические и анамнестические данные, клинические особенности течения коронавирусной инфекции и проводимая терапия были получены из историй болезни пациентов. Оценка выживаемости по этиотропной и патогенетической терапии проводилась на основании листа назначений истории болезни пациента на момент поступления в клинику. Оценка антибактериальной терапии охватывала все дни пребывания в стационаре, так как на момент поступления антибактериальные препараты назначались эмпирически, а этиотропная терапия назначалась по результатам обследований и динамики состояния пациентов.

Данные пациентов были анонимизированы и заменены системой кодирования в порядке нумерации при заполнении индивидуальной регистрационной карты (ИРК). Информация, внесенная в ИРК, была введена в специально разработанную электронную базу данных, созданную на основе системы OpenClinica версия 3.14.

Статистический анализ данных проводился с использованием языка программирования R (ver. 4.1.1.). На основании данных о проводимой терапии были сформированы выборки из пациентов, получавших или не получавших курс того или иного лекарственного средства. Для каждой выборки была рассчитана абсолютная и относительная частота выживаемости (категориальная переменная). Частота выживаемости сравнивалась с использованием критерия Хи-квадрат. При проверке статистических гипотез использовался уровень критической значимости $\alpha=0,05$. При особенностях выборки, не позволявших использовать критерий Хи-квадрат, оценивался риск летального исхода при отсутствии лекарственной терапии методом расчета относительного риска (ОР) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты исследования и их обсуждение

В исследование было включено 385 взрослых пациентов в возрасте от 19 до 97 лет, среди которых женщины составили 50,9% (n=196), мужчины – 49,1% (n=189). Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $58,5 \pm 0,8$ лет. Средняя длительность госпитализации – $17,4 \pm 0,5$ койко-дней. В среднем, каждый пациент получал 4 лекарственных препарата (не считая симптоматической терапии и лечения сопутствующих заболеваний). За время госпитализации умерло 21,6% пациентов (n=83). Таким образом, выживаемость составила 78,4% (n=302). С тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 поступило 21,6% пациентов (n=83). Их выживаемость составила 43,4% (n=36).

Данные о проводимой терапии и выживаемость пациентов, получавших курс тех или иных лекарственных средств, представлены в табл. 1. Дополнительно были выделены группы пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, так как данные состояния является значимым фактором риска летального исхода при COVID-19 [13].

Таблица 1. Выживаемость пациентов, получавших различные средства лекарственной терапии.

Лекарственное средство	Число пациентов, получавших лекарственное средство/число выживших пациентов (n)	Выживаемость пациентов, получавших лекарственное средство (%)	Число пациентов, не получавших лекарственное средство (группа контроля)/число выживших пациентов (n)	Выживаемость пациентов, не получавших лекарственное средство (%)	Значение p
НМГ* (эноксапарин, надропарин)	79/71	89,9	306/231	75,5	0,02
апиксабан (Эликвис) или ривароксабан (Ксарелто)	7/6	85,7	378/296	78,3	0,3
цефтриаксон	96/77	80,2	289/225	77,9	0,31
дексаметазон	361/286	79,2	24/16	66,7	0,07
фавипиравир	285/222	77,9	100/80	80,0	0,33
НФГ**	293/222	75,8	92/80	87,0	0,3
олокизумаб (Артлегиа)	125/92	73,6	260/210	80,8	0,06
цефоперазон	83/61	73,5	302/241	79,8	0,11
левофлоксацин	25/17	68,0	360/285	79,2	0,09
амоксиклав	21/14	66,8	364/288	79,1	0,09
цефепим	32/21	65,6	353/281	79,6	0,03
тоцилизумаб (Актебра)	14/7	50,0	371/295	79,5	<0,01
меропенем	27/8	29,6	358/294	82,1	<0,01

Примечания: * – низкомолекулярный гепарин; ** – нефракционированный гепарин

Таблица 2. Выживаемость пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19, получавших различные средства лекарственной терапии

Лекарственное средство	Число пациентов, получавших лекарство/число выживших пациентов (n)	Выживаемость пациентов, получавших лекарство (%)	Число пациентов, не получавших лекарство (группа контроля)/число выживших пациентов (n)	Выживаемость пациентов, не получавших лекарство (%)	Значение p
НМГ (эноксапарин, надропарин)	12/8	66,7	4/1	25,0	0,07
фавипиравир	62/30	48,4	21/6	28,6	0,06
дексаметазон	78/36	46,2	5/0	0,0	-
цефтриаксон	22/10	45,4	61/26	42,6	0,41
левофлоксацин	9/4	44,4	74/32	43,2	0,47
гепарин	67/27	40,3	4/1	25,0	0,27
амоксиклав	5/2	40,0	78/34	43,6	0,44
цефоперазон	20/8	40,0	63/28	44,4	0,36
тоцилизумаб (Актемра)	8/3	37,5	75/33	44,0	0,36
олокизумаб (Артлегиа)	25/9	36,0	58/27	46,6	0,06
меропенем	13/2	15,4	70/34	48,6	0,01
цефепим	7/1	14,3	76/35	46,1	0,05
апиксабан (Эликвис) или ривароксабан (Ксарелто)	1/0	0,0	82/36	43,9	-

Фавипиравир. Одним из основных средств этиотропной терапии, рекомендованным для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, является фавипиравир [3]. В литературе данные об эффективности препарата разнятся, указывается его эффективность при легком и среднетяжелом течении заболевания. Однако необходимы крупные рандомизированные контролируемые исследования, чтобы продемонстрировать, приводит ли эффект от препарата к клиническим преимуществам [18].

По данным, полученным в ходе настоящего исследования, курс фавипиравира получил 74,0% пациентов (n=285). Выживаемость при использовании фавипиравира значимо не отличалась от выживаемости без его применения – 77,9% и 80,0% соответственно (p=0,33). Выживаемость пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением заболевания при использовании фавипиравира составила 48,4% (n=30) против 28,6% без фавипиравира (n=6), при этом разница статистически незначима (p=0,06).

Глюкокортикостероиды. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами первого выбора для лечения больных с вторичным синдромом активации макрофагов, они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых в рамках цитокинового шторма ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития ОРДС и сепсиса [3]. Однако их использование может приводить к ряду побочных эффектов, в том числе развитию вторичной инфекции и реактивации латентных инфекций (вирусный гепатит, герпес, туберкулез) [8]. Согласно рекомендациям ВОЗ, предпочтительнее назначить кортикостероиды при лечении пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 и не назначать кортикостероиды при лечении пациентов с нетяжелым течением [20].

В качестве первой линии ГКС у исследуемых пациентов использовался дексаметазон. Он был назначен 93,8% больным (n=361), причем с практически равной частотой у пациентов с легким или среднетяжелым течением (93,7%) и тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 (94,0%). Выживаемость пациентов, получавших дексаметазон, составила 79,2%, не получавших – 66,7%, при этом разница была статистически не значима (p=0,07). Однако все пациенты с тяжелым или крайне тяжелым течением заболевания, не получавшие дексаметазон (n=5) умерли, при этом выживаемость таких пациентов при лечении дексаметазоном составила 46,2% (n=78). Таким образом, отказ в применении ГКС был значимым фактором риска смерти у пациентов с тяжелым или крайне тяжелым течением COVID-19 (ОР=1,9; 95% ДИ: 1,51-2,28). Напротив, назначение

дексаметазона у пациентов с легким или среднетяжелым течением коронавирусной инфекции не оказывало влияние на выживаемость пациентов ($p=0,29$), что подтверждает нецелесообразность применения дексаметазона при лечении пациентов с нетяжелым течением COVID-19.

Олокизумаб. В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19, большое значение придается ИЛ-6 [9]. Олокизумаб селективно связывается с человеческим ИЛ-6 и эффективно нейтрализует его эффекты [1]. Согласно литературным данным, применение олокизумаба при COVID-19-ассоциированной пневмонии продемонстрировало положительное влияние на клинические и лабораторные показатели у более тяжелых пациентов с выраженными воспалительными изменениями и нарушением функции дыхания [1,4,5]. В стационарах не всегда есть возможность для проведения анализа на цитокины, однако имеются иные маркеры, позволяющие оценить риск развития системной воспалительной реакции, требующей назначения иммунобиологических препаратов (СРБ, ЛДГ, лимфоциты, нейтрофилы, кальций и КТ-тяжесть) [14].

Олокизумаб (Артлегия) использовался у 32,5% пациентов ($n=125$). Использование других препаратов иммунобиологической терапии в данной группе исключалось. Выживаемость этих больных статистически значимо не отличалась от пациентов, не получавших данный препарат, и составила 73,6% и 80,8% соответственно ($p=0,06$). Значимых различий в выживаемости у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением так же не было – 36,0% с олокизумабом и 46,6% без него ($p=0,19$).

Тоцилизумаб. По данным литературы, применение блокаторов рецепторов к ИЛ-6 (в том числе тоцилизумаба) приводило к уменьшению смертности, а также снижению срока госпитализации [20]. Однако в некоторых источниках однозначной эффективности тоцилизумаба в терапии тяжелых случаев COVID-19 не наблюдалось. Кроме того, выявлен высокий риск развития серьезных нежелательных явлений в виде повышения активности печеночных ферментов, грибковых инфекций и тромбоцитопении [7].

Тоцилизумаб (Актемра) использовался у 3,6% пациентов ($n=14$). Выживаемость данных больных (50,0%) была статистически значимо ниже, чем у пациентов, не получавших препарат (79,5%, $p<0,01$). При этом различий в выживаемости у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания не было как при применении тоцилизумаба – 37,5%, так и без него – 44,0% ($p=0,36$).

Гепарины. В антитромботической терапии COVID-19-ассоциированной коагулопатии используются низкомолекулярный гепарин (НМГ) и нефракционированный гепарин (НФГ). У каждой из групп препаратов имеются свои преимущества и недостатки. На сегодняшний момент предпочтение отдается НМГ. Назначение НМГ как минимум в профилактических дозах показано всем госпитализированным пациентам. При недоступности НМГ или противопоказаниях к ним возможно использование НФГ [10].

Согласно данным, полученным в рамках настоящего исследования, наиболее часто используемым антикоагулянтом являлся нефракционированный гепарин – 76,1% пациентов ($n=293$). Низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, надропарин) были назначены лишь у 20,5% ($n=79$). Остальные пациенты, которые не получали гепарины (3,4%, $n=13$), вошли в группу контроля, которая использовалась для сравнения с группами, получавшие НФГ или НМГ. Группа пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, надропарин), показала высокую выживаемость – 89,9%, по сравнению с группой контроля, не получавшей гепаринотерапию (69,2%, $p=0,02$). При тяжелом и крайне тяжелом течении COVID-19 более высокая выживаемость у пациентов, получавших НМГ (66,7%; у группы контроля – 25,0%) статистически незначима ($p=0,07$), что вероятно связано с малым размером обеих выборок. При использовании нефракционированного гепарина выживаемость (75,8%) значимо не отличалась от выживаемости у пациентов без гепаринотерапии ($p=0,3$). При тяжелом и крайне тяжелом течении между этими пациентами так же не было выявлено статистически значимых различий – 40,3% и 25,0% соответственно ($p=0,27$). При сравнении групп, получавших НМГ или НФГ, выживаемость при использовании НМГ была выше, чем при использовании НФГ, как среди всех пациентов ($p<0,01$), так и среди пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением ($p=0,04$).

Селективные ингибиторы фактора Ха. Существуют данные о снижении риска тромбоэмболии и смертности у пациентов, получавших пероральные антикоагулянты (в том числе ривароксабан) [16]. Однако исследователи пришли к выводу, что следует избегать применения ривароксабана и других пероральных антикоагулянтов прямого действия у госпитализированных пациентов с COVID-19 при отсутствии показаний к назначению пероральных антикоагулянтов, так как применение ривароксабана не улучшало клинических исходов и повышало риск кровотечений по сравнению с пациентами, получавших парентеральные антикоагулянты (гепарины) [17].

В качестве антикоагулянтной терапии первой линии селективные ингибиторы фактора Ха (апиксабан и ривароксабан) использовались у 1,8% пациентов ($n=7$). Выживаемость этих больных составила 85,7%, при этом разница с контрольной группой, выживаемость в которой составила 78,3%, статистически была незначима ($p=0,3$), что вероятно связано с малым размером основной группы выборки. Единственный пациент в тяжелом состоянии, получавший селективный ингибитор фактора Ха, умер.

Антимикробные препараты. Антибактериальная терапия при COVID-19 должна назначаться только при подтверждении вторичной бактериальной инфекции. Наиболее достоверным признаком является повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл [6]. Дополнительным признаком служит лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ (при отсутствии предшествующего применения глюкокортикоидов). Согласно исследованиям, в целом доля пациентов с бактериальными инфекциями составляет 6,9% (при тяжелом течении несколько выше – 8,1%).

На момент проведения настоящего исследования прокальцитониновый тест не был выполнен ни у одного больного. Подавляющее большинство пациентов получало ГКС, что не позволяет интерпретировать уровень лейкоцитов. Несмотря на это, у 65,2% пациентов ($n=251$) была назначена антимикробная терапия. Выживаемость больных при различных вариантах антимикробной терапии значимо не отличалась от остальных пациентов, за исключением групп, получавших меропенем и цефепим (рис.). Отсутствие значимого положительного влияния на выживаемость пациентов, получавших антимикробную терапию в условиях стационара в рамках настоящего исследования, соответствовало имеющимся данным об отсутствии влияния на степень поражения легких и развитие легочных осложнений в ходе амбулаторного лечения пациентов антибактериальными препаратами [11].

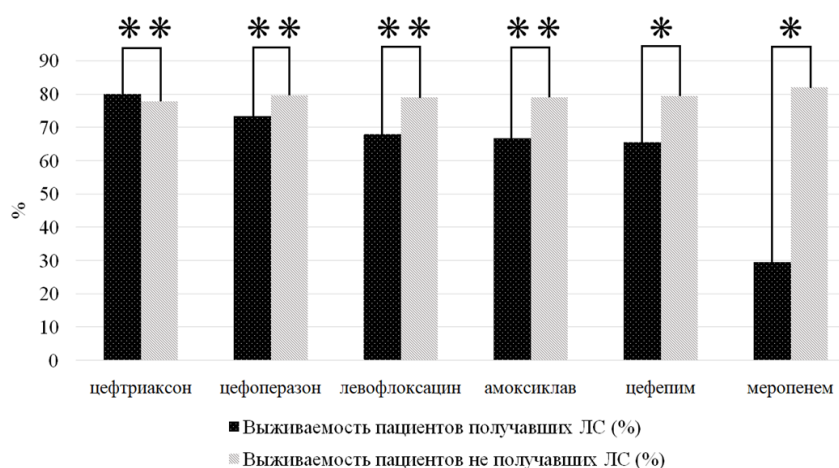


Рис. Выживаемость пациентов, получавших различные средства антимикробной терапии.

* – $p < 0,05$; ** – $p > 0,05$

Выживаемость пациентов на цефепиме составила 65,6%, контрольной группы – 79,6% ($p=0,03$). Выживаемость пациентов на меропенеме была наиболее низкой и составила 29,6%, контрольной группы – 82,1% ($p < 0,01$). Низкая выживаемость пациентов данных групп обусловлена более высокой долей больных в тяжелом и крайне тяжелом состоянии на момент поступления в стационар, а так же более тяжелым течением заболевания ещё до назначения меропенема и цефепима. При изначально тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания у этих пациентов выживаемость (меропенем – 15,4%, цефепим – 14,3%) так же была ниже выживаемости у пациентов, не получавших данные лекарственные средства: без меропенема – 48,6% ($p=0,01$), без цефепима – 46,1% ($p=0,05$).

Заключение

Наибольшую значимость для выживаемости пациентов среди рассмотренных средств фармакотерапии показали низкомолекулярные гепарины (эноксапарин или надропарин). Использование глюкокортикостероидов (дексаметазон) значимо снижало риск смерти у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Другие препараты этиотропной и

патогенетической терапии, а также антимикробной терапии, значимо не влияли на выживаемость пациентов. Положительное влияние на выживаемость селективных ингибиторов фактора Ха (апиксабана и ривароксабана) и цефтриаксона не было подтверждено статистической значимостью. Более низкая выживаемость пациентов, получавших меропенем и цефепим, обусловлена клиническими особенностями течения COVID-19 у пациентов, входивших в данную выборку.

Литература (references)

1. Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Прибыткова О.В. и др. Опыт применения олокизумаба у больных COVID-19 // *Терапевтический архив*. – 2020. – Т.92, №12. – С. 148-154. [Antonov V.N., Ignatova G.L., Pribytkova O.V. et al. *Terapevticheskiy arhiv*. Therapeutic archive. – 2020. – V.92, N12. – P. 148-154. (in Russian)]
2. Белобородова Н.В., Зуев Е.В., Замятин М.Н., Гусаров В.Г. Этиотропная терапия COVID-19: критический анализ и перспективы // *Общая реаниматология*. – 2020. – Т.16, №6. – С. 65-90. [Beloborodova N.V., Zuev E.V., Zamyatin M.N., Gusarov V.G. *Obshchaya reanimatologiya*. General critical care medicine. – 2020. – V. 16, N6. – P. 65-90. (in Russian)]
3. Временные методические рекомендации "Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11» (утв. Министерством здравоохранения РФ 7 мая 2021 г.). [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) version 11» (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on May 7, 2021). (in Russian)]
4. Ганюкова Н.Г., Ликстанов М.И., Косинова М.В. и др. Эффективность таргетной терапии ингибитором ил-6 (олокизумаб) в купировании гипервоспаления при среднетяжелой пневмонии, обусловленной вирусом Sars-Cov-2 // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2020. – Т.5, №4. – С. 8-13. [Ganyukova N.G., Likstanov M.I., Kosinova M.V. et al. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina*. Fundamental and clinical medicine. – 2020. – V.5, N4. – P. 8-13. (in Russian)]
5. Гома Т.В., Калягин А.Н., Рыжкова О.В., Соловьева Н.С. Эффективность применения препарата олокизумаб у пациентов с COVID-19 // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2022. – Т.7, №5-2. – С. 86-95. [Goma T.V., Kalyagin A.N., Ryzhkova O.V., Soloveva N.S. *Acta Biomedica Scientifica*. Acta Biomedical Science. – 2022. – V.7, N5-2. – P. 86-95. (in Russian)]
6. Зайцев А.А., Дронов И.А., Кондратьева Т.В. Стратегия прокальцитонин-контролируемой антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19 // *Туберкулез и болезни легких*. – 2022. – Т.100, №10. – С. 6-14. [Zaytsev A.A., Dronov I.A., Kondratieva T.V. *Tuberkulez i bolezni legkih*. Tuberculosis and Lung Diseases. – 2022. – V.100, N10. – P. 6-14. (in Russian)]
7. Колмыков Р.С., Сафоненков Е.М., Жаркова Л.П. Применение генно-инженерных биологических препаратов для терапии ковидной инфекции SARS-COV-2 // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2022. – Т.21, № 2. – С. 49-53. [Kolmykov R.S., Safonenkov E.M., Zharkova L.P. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N2. – P. 49-53. (in Russian)]
8. Макарова Е.В., Тюрикова Л.В., Любавина Н.А. Применение системных кортикостероидов при новой коронавирусной инфекции (с позиции международных и российских рекомендаций) // *Медицинский альманах*. – 2021. – №1 (66). – С. 74-82. [Makarova E.V., Tyurikova L.V., Lyubavina N.A. *Medicinskij al'manah*. Medical almanac. – 2021. – N1(66). – P. 74-82. (in Russian)]
9. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов ИЛ-6 // *Пульмонология*. – 2020. – Т.30, №5. – С. 629-644. [Nasonov E.L. *Pulmonologiya*. Pulmonology. – 2020. – V.30, N5. – P. 629-644. (in Russian)]
10. Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С. и др. Механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии. Диагностика. Лечение // *Лекарственный вестник*. – 2021. – Т.15, №2(82). – С. 21-27. [Petrov V.I., Gerasimenko A.S., Kulakova I.S. et al. *Lekarstvennyj vestnik*. Medicinal bulletin. – 2021. – V.15, N2 (82). – P. 21-27. (in Russian)]
11. Рачеева Ю.В., Плешков В.В., Авчинникова Д.А. Комплексная оценка клинических данных и лекарственной терапии амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2022. – Т.21, №2. – С. 69-78. [Racheeva Y.V., Pleshkov V.V., Avchinnikova D.A. *Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii*. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2022. – V.21, N2. – P. 69-78. (in Russian)]
12. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В. и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // *Медицинский совет*. – 2020. – №21. – С. 96-102. [Saluhov V.V., Haritonov M.A., Kryukov E.V. et al. *Medicinskij sovet*. Medical advice. – 2020. – N21. – P. 96-102. (in Russian)]

13. Сафонова К.А., Дехнич Н.Н., Елистратов Н.Д. и др. Факторы риска летального исхода COVID-19 у госпитализированных пациентов: результаты ретроспективного исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т.25, № 1. – С. 93-99. [Safonova K.A., Dekhnych N.N., Elistratov N.D. et al. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. – 2023. – V.25, N1. – P. 93-99. (in Russian)]
14. Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А., Тюрин И.Е. и др. Значение клинико-рентгенологических показателей для прогнозирования краткосрочных исходов и прогрессирования COVID-19 // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т.22, №1. – С. 66-75. [Strutynskaya A.D., Karnaushkina M.A., Tyurin I.E. et al. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii*. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. – 2023. – V.22, N1. – P. 66-75. (in Russian)]
15. Lei F., Liu Y.M., Zhou F. et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China // *Hepatology*. – 2020. – V.72, N2. – P. 389-398.
16. Li W., Xu Z., Xiang H., Zhang C., Guo Y., Xiong J. Risk factors for systemic and venous thromboembolism, mortality and bleeding risks in 1125 patients with COVID-19: relationship with anticoagulation status // *Aging*. – 2021. – V.13, N7. – P. 9225-9242.
17. Lopes R.D., de Barros e Silva P.G.M., Furtado R.H.M., et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial // *Lancet*. – 2021. – V.397(10291). – P. 2253-2263.
18. Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19 // *International journal of infectious diseases*. – 2021. – V.102. – P. 501-508.
19. COVID. Coronavirus Statistics // *Worldometer*. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (дата обращения: 01.11.2023)
20. Therapeutics and COVID-19. Living guideline. 7 December 2021. WHO/2019-nCoV/therapeutics/2021.4. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/2021.4-lg-therapeutics-and-covid-19-2021-12-07-en.pdf> (дата обращения: 01.11.2023)

Информация об авторах

Елистратов Никита Дмитриевич – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nikita_elistratov@mail.ru

Ржевцева Елена Дмитриевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ksuurt@yandex.ru

Цветная Марина Павловна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: marina.tsvetnaya@gmail.com

Сафонова Ксения Анатольевна – врач-терапевт ОГБУЗ «Клиническая больница №1» Смоленск. E-mail: kсениya.safonova.2013@mail.ru

Дехнич Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: n.dekhnych@mail.ru

Пунин Александр Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: 001e316@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.11.2023

Принята к печати 15.03.2024