

**АНАЛИЗ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19  
ВО ВРЕМЕННОМ ИНФЕКЦИОННОМ ГОСПИТАЛЕ,  
РАЗВЕРНУТОМ В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЕ**

**ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ**, ORCID: 0000-0001-5028-5276; SPIN-код: 5918-465; AuthorID: 195447; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 987296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

**ХАДЕЕВА ВАСИЛЯ ЗУФАРОВНА**, заместитель генерального директора по лечебной работе ОАО «Городская клиническая больница № 12» г. Казани, 420036, Россия, г. Казань, ул. Лечебная, 7, тел.: +7 917 263-73-43, e-mail: hadeeva.vasilya@yandex.ru

**НУРИЕВА ЛАНДЫШ ФАРГАТОВНА**, врач терапевт, пульмонолог ОАО «Городская клиническая больница № 12» г. Казани; 420036, Россия, г. Казань, ул. Лечебная, 7, тел.: +7 927 441-83-68; e-mail: landishnurieva@mail.ru

**ВИЗЕЛЬ ИРИНА ЮРЬЕВНА**, ORCID: 0000-0002-8855-8177; SPIN-код: 6000-3813, AuthorID: 246946; докт. мед. наук, профессор РАЕ, доцент кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; научный сотрудник ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», 107564, г. Москва, Яузская аллея, 2, тел.: +7 917 903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru

**АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ**, ORCID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49; зам. начальника по науке клинического госпиталя МСЧ МВД России по РТ, 420059, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, тел.: +78432912676, e-mail: amirovnb@mail.ru

**САУБАНОВА КАРИНА ОЛЕГОВНА**, клинический ординатор кафедры фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7 937 152-41-72, e-mail: ksaubanovak@gmail.com

**ВИЗЕЛЬ ЛЕОНИД АЛЕКСАНДРОВИЧ**, студент ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, тел.: +7 917 279-09-03, e-mail: laskaleo2004@mail.ru

**Реферат. Актуальность.** Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, уже третий год остаётся глобальной проблемой мирового здравоохранения. Новым вызовом являются мутации вируса, меняющие клинические проявления и ответ на терапию. **Целью работы** была оценка состояния пациентов с COVID-19, проходивших лечение во временном инфекционном госпитале, развернутом в неинфекционной многопрофильной больнице, и выявление факторов, влияющих на исходы этютозаболевания, посредством ретроспективного анализа клинических наблюдений. **Материал и методы.** Представлен анализ состояния 92 пациентов с COVID-19 (коды МКБ-10 U07.1 и U07.2), проходивших лечение во временном инфекционном госпитале, развернутом на базе многопрофильной больницы. Для сбора информации была написана программа COVIZ с последующим экспортом обезличенных данных в статистический пакет SPSS-18. У 64 пациентов наступило выздоровление и у 28 — исход был летальным. **Результаты.** Результаты работы показали изменение маршрутизации пациентов, с преобладанием в стационаре пациентов только с тяжёлым течением. Более частое назначение глюкокортикостероидов и антицитокинных препаратов изменило и результаты обработки данных, ввиду малочисленности «контрольных» групп, не получавших эти препараты в стационаре. Применение антицитокинной терапии (левилимаб или опоклизумаб) было эффективнее у пациентов моложе 60 лет, но в целом среди выздоровевших эти препараты получали 89,1%, а среди умерших — 75%. Полученные данные подтвердили высокую эффективность раннего применения подкожно вводимых антикоагулянтов и низкую эффективность антибактериальной терапии на этапах до отделения интенсивной терапии. Частота назначения антибактериальных препаратов у умерших составляла 76,8%, а у выздоровевших - 57,8%, при этом позднее 8 дня от начала болезни они были назначены в 81,8% и 45,9% случаев, соответственно ( $\chi^2 = 7,357$ ; d.f.=1;  $p < 0,01$ . Ткф=0,006. ОШ = 5,294 ДИ 1,499-18,695). **Заключение.** Был сделан вывод о том, что клиническая картина и эффективность проводимой терапии требуют постоянного мониторинга и анализа для оптимизации обновленных схем лечения COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19, диагностика, лечения, антикоагулянты, антибиотики, глюкокортикостероиды, антицитокинная терапия.

**Для ссылки.** Анализ диагностики и лечения пациентов с COVID-19 во временном инфекционном госпитале, развернутом в многопрофильной городской больнице/ А.А. Визель, В.З. Хадеева, Л.Ф. Нуриева и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.3. – С. 7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(3).7-14.

**ANALYSIS OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH COVID-19  
AT A TEMPORARY INFECTION HOSPITAL DEPLOYED  
IN A MULTIDISCIPLINARY CITY HOSPITAL**

**VIZEL ALEXANDER A.**, ORCID: 0000-0001-5028-5276; SPIN code: 5918-5465; Author ID: 195447, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Phthisiopulmonology Department of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7 987 296-25-99, e-mail: lordara@inbox.ru

**KHADEEVA VASILY Z.**, Deputy General Director for medical work of the City Clinical Hospital № 12 Kazan, 420036, Russia, Kazan, Lechebnaya str., 7, tel.: +7 917 263-73-43, e-mail: hadeeva.vasilya@yandex.ru  
**NURIYEVA LANDYSH F.**, general practitioner, pulmonologist at the City Clinical Hospital № 12 Kazan, 420036, Russia, Kazan, Lechebnaya str., 7, tel.: +7 927 441-83-68, e-mail: landishnurieva@mail.ru  
**VIZEL IRINA YU.**, ORCID: 0000-0002-8855-8177; SPIN code: 6000-3813, Author ID: 246946, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Natural Sciences, Associate Professor of the Department of Phthiopulmonology of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49; researcher of the Central Research Institute of Tuberculosis, 107564, Moscow, Yauzskaya alley, 2, tel.: +7 917 903-91-13, e-mail: tatpulmo@mail.ru  
**AMIROV NAIL B.**, ORCID ID:0000-0003-0009-9103; SCOPUS Author ID: 7005357664; Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: namirov@mail.ru  
**SAUBANOVA KARINA O.**, clinical resident of the Phthiopulmonology Department of the Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7 937 152-41-72, e-mail: ksaubanovak@gmail.com  
**VIZEL LEONID A.**, student of the Kazan (Volga Region) Federal University, 420008, Russia, Kazan, Kremlin str., 18, tel.: +7 917 279-09-03, e-mail: laskaleo2004@mail.ru

**Abstract. Introduction.** The novel coronavirus infection COVID-19, caused by SARS-COV-2, has been a global health problem for three years now. A new challenge is virus mutations that change clinical manifestations and response to therapy. **Aim.** The aim of the work was to assess the condition of patients with COVID-19 treated in a temporary infectious diseases hospital deployed in a non-infectious multidisciplinary hospital and to identify factors influencing the outcomes of this disease through a retrospective analysis of clinical observations. **Material and methods.** An analysis of the condition of 92 patients with COVID-19 (ICD-10 codes U07.1 and U07.2) treated in a temporary infectious diseases hospital deployed on the basis of a multidisciplinary hospital is presented. To collect information, the COVIZ program was designed with subsequent export of depersonalized data to the SPSS-18 statistical package. 64 patients recovered and 28 had a fatal outcome. **Results and discussion.** The work results showed a change in the routing of patients, with a predominance of only patients with a severe course in the hospital. The more frequent prescription of glucocorticosteroids and anti-cytokine drugs also changed the data processing results due to the small number of «control» groups that did not receive these drugs in the hospital. The use of anti-cytokine therapy (levilimab or olokizumab) was more effective in patients younger than 60 years, but in general, 89.1% of those who recovered received these drugs, and 75% of those who died. The data obtained confirmed the high efficiency of early use of subcutaneous anticoagulants and the low efficiency of antibiotic therapy at the stages before the intensive care unit. The frequency of prescribing antibacterial drugs in the dead was 76.8%, and in those who recovered - 57.8%, while later than 8 days from the onset of the disease they were prescribed in 81.8% and 45.9% of cases, respectively ( $\chi^2 = 7.357$ ; d.f.=1,  $p < 0.01$ , TcF=0.006, OR=5.294 CI 1.499-18.695). **Conclusion.** It was concluded that the clinical picture and the effectiveness of ongoing therapy require constant monitoring and analysis to optimize the updated treatment regimens for COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, diagnosis, treatment, anticoagulants, antibiotics, glucocorticosteroids, anticytokine therapy

**For reference.** Vizel AA, Khadeeva VZ, Nurieva LF, Vizel IYu, Amirov NB, Saubanova KO, Vizel LA. Analysis of the diagnosis and treatment of patients with COVID-19 at a temporary infection hospital deployed in a multidisciplinary city hospital. The Bulletin of contemporary clinical medicine. 2022; 15(3): 7-14. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(3)7-14.

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-COV-2, поставила перед системой здравоохранения множество сложных задач — от раннего и точного выявления до реабилитации после тяжёлых форм заболевания [1]. Оперативное создание и тиражирование временных методических рекомендаций Минздрава России позволило быстро реагировать на вызовы COVID-19 [2]. Коллектив учёных Казанского медицинского университета начал анализ ведения этих больных с первых дней открытия временных инфекционных госпиталей (ВИГ) и начала работы телемедицинского консилиума (ТМК) и до настоящего времени продолжает эту работу. Итоги первых пяти месяцев показали высокую прогностическую информативность компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения, оценки количества лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови и уровня С-реактивного белка. Отмечена перспективность раннего применения интерферона- $\alpha 2b$  и его сочетания с умифеновиром, раннего применения антикоагулянтов и назначения глюкокортикостероидов только при прогрессировании процесса. В то же время применение антибиотиков и их комбинаций, лопинавира/ритонавира, интерферона бета1b не улучшали прогноза течения новой инфекции COVID-19 [3]. Спустя полгода коллектив расширился до 9 городов. На этом этапе подтвердилась прогностическая роль объёма поражения по данным КТ, десатурации и отсутствия ресатурации при оксигенотерапии, повышение уровня С-реактивного белка на этапе выявления. Благоприятными факторами были раннее применение

умифеновира и интерферона-альфа, отсутствие раннего применения антибиотиков. Назначение глюкокортикостероидов и антицитоклиновых препаратов позднее 7-го дня от начала заболевания и раннее назначение антикоагулянтов значительно улучшали выживаемость [4]. Публикации последних месяцев свидетельствуют о мутациях SARS-COV-2, которые меняют клинику заболевания и прогноз течения заболевания. Установлено, что частота мутаций сопоставима с таковой у вируса гриппа H1N1, вызывающего повторяющиеся сезонные эпидемии. Угроза, создаваемая SARS-CoV-2, состоит в том, что ежегодно могут появляться новые варианты с разными клиническими проявлениями, препятствующие коллективному иммунитету [5,6,7]. Это стало причиной анализа новой серии наблюдений ведения больных COVID-19, наблюдавшихся в ВИГе одной из городских многопрофильных больниц г. Казани.

**Целью работы** была оценка состояния пациентов с COVID-19, проходивших лечение во временном инфекционном госпитале, развёрнутом в неинфекционной многопрофильной больнице, и выявление факторов, влияющих на исходы у пациентов с COVID-19, посредством ретроспективного анализа клинических наблюдений.

**Критерии включения пациентов и методы исследований.** Был проведён анализ медицинских карт стационарных больных и карт пациентов, направленных на виртуальный телемедицинский консилиум, проходивших лечение в ВИГ на базе многопрофильной неинфекционной больницы в течение последних

трёх месяцев 2021 года. Было включено 92 случая COVID-19, диагноз у которых был подтверждён при направлении и во время госпитализации (коды МКБ-10 U07.1 и U07.2). Этот критерий был единственным при занесении данных в диалоговую программу COVIZ, разработанную для анализа ведения пациентов с COVID-19 одним из авторов работы. После ввода данных в программу и исключения персональных данных параметры были экспортированы в базу программы SPSS-18 (IBM, США) для последующей статистической обработки. Оценивали частоты значений параметров в процентах, нормальность распределения посредством статистики Колмогорова-Смирнова (ZK-C), при нормальном распределении определяли средние значения и ошибку средней, а при отклонении от нормального распределения — медиану и 95% доверительный интервал (ДИ). Непараметрические методы включали в себя расчёт критерия сопряжённости хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона, точного критерия Фишера (ТкФ) и отношение шансов (ОШ). Статистическим значимым принималось значение  $p < 0,05$ .

#### **Общая характеристика пациентов и их терапии.**

Было обследовано 92 пациента (50 женщин и 42 мужчины, 54,3%/45,7%), в возрасте от 25 до 88 лет (средний возраст  $60,5 \pm 1,35$  года, ZK-C=1,17;  $p > 0,1$ ). 11 пациентов (12%) были в возрасте 18-44 года, 27 пациентов (29,3%) — 45-59 лет, 44 пациента (47,8%) — 60-74 года, 10 пациентов (10,9%) — 75-90 лет. 81,5% пациентов имели избыточный вес (индекс массы тела (ИМТ)  $25 \text{ кг/м}^2$  и более), 16,3% — нормальный ИМТ и 2,2% — сниженный. 82,6% пациентов были не привитыми, 15 были вакцинированы Спутником V (16,3%) и 1 (1,1%) — Спутником Лайт.

Только 38% пациентов не имели сопутствующих заболеваний, у остальных были гипертоническая болезнь (53,3%), сахарный диабет 2-го типа (18,5%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (10,9%), онкологические заболевания (4,3%), бронхиальная астма (2,2%) и по 1 пациенту страдали хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и хронической болезнью почек. Положительный результат полимеразная цепная реакция (ПЦР) был у 43 (46,7%) пациентов.

Клиника COVID-19 в 89,1% проявлялась ознобом (температура тела у 39,1% была  $37-38,5^\circ\text{C}$  и у 59,8% — выше  $38,5^\circ\text{C}$ ), послаблением стула в 16,3%, ринитом в 15,2%, болью в горле — в 3,3%.

При поступлении в стационар у 20 пациентов (21,7%) было КТ-1, у 60 (65,2%) — КТ-2, у 11 (12,0%) — КТ3 и у 1 (1,1%) — КТ4. При этом значения С-реактивного белка не имели нормального распределения (ZK-C=1,62;  $p < 0,001$ ), медиана составила  $77,45 [25,85, 129,42]$  мг/л, в 70,7% случаев С-РБ был выше 30 мг/л. Распределение значений фибриногена от нормального не отличалось (ZK-C=1,19;  $p > 0,1$ ), среднее значение составило  $5,96 \pm 0,26$  г/л, у 72,8% он был выше 4 г/л.

Уровень прокальцитонина при поступлении в стационар не имел нормального распределения значений (ZK-C=4,09;  $p < 0,001$ ,  $n=91$ ), медиана составила  $0,3 [0,3, 0,3]$  нг/л, его значения  $0,5$  нг/мл и выше были у 16,5% пациентов.

Значения уровня ферритина крови имели нормальное распределение (ZK-C=1,24;  $p > 0,05$ ), у 82 (89,1%) пациентов они были выше нормы (более 120 мкг/л для женщин и более 250 мкг/л для мужчин) и составили в среднем  $487,38 \pm 23,45$  мкг/л.

Значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) также имели нормальное распределение (ZK-C=0,83;  $p > 0,1$ ), у 62 (67,4%) оно было до 40 сек, а у 32 (32,6%) — выше 40 секунд; в среднем —  $38,08 \pm 0,53$  сек.

Значения сахара крови не имели нормального распределения (ZK-C=1,85;  $p < 0,01$ ;  $n=91$ ), медиана  $7,1 [6,1, 9,3]$  ммоль/л. У 67 (73,6%) уровень сахара был выше  $6,1$  ммоль/л и у 24 был нормальным (26,3%), гипогликемии при поступлении в стационар не встретилось.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) при поступлении была измерена только у 50 пациентов из 93. Распределение значений было нормальным (ZK-C=1,85;  $p > 0,1$ ), его средние значения составили  $30,5 \pm 1,7$  мм/час. У 40 пациентов (80%) СОЭ была выше 20 мм/час.

Значения лейкоцитов периферической крови не имели нормального распределения (медиана  $6,02 [4,42, 8,08]$  Гига/л). Лейкоцитоз (более 9 Гига/л) был у 21 пациента (22,8%), лейкопения (менее 4 Гига/л) у 16 (17,4%), и нормальное количество — у 55 (59,8%).

Палочкоядерный сдвиг нейтрофилов (более 6%) при поступлении был только у 1 пациента (1,1%); лимфопения — у 68 (73,9%) и у 24 (26,1%) — нормальное количество; моноциты были в пределах нормы у 83 пациентов (90,2%) и у 9 (9,8%) был моноцитоз.

Тромбоциты были определены у 91 пациента, их значения не имели нормального распределения, медиана составила  $203,0 [157,0; 247,0]$  тыс. клеток в 1 мкл. У 12 (13,2%) была тромбоцитопения, у 3 (3,3%) тромбоцитоз, у 76 (83,5%) количество тромбоцитов было в пределах нормы (150-400 тыс. клеток в 1 мкл).

Средние значения лактатдегидрогеназы (ЛДГ) составили  $373,91 \pm 12,73$  ед/л, у 76 (82,6%) ЛДГ была выше 250 ед/л, у 8 (8,7%) — выше 550 ед/л, и ни в одном случае не была выше 1125 ед/л (5 норм ЛДГ).

Значения сатурации не имели нормального распределения, медиана  $92 [92, 93]$  %, нормальная сатурация (95% и более) была у 1 пациента (1,1%), у 81 (88%) — 90-94% и у 10 (10,9%) — 75-89%. При оксигенации в стационаре значения сатурации стали 96 [96,97]%, 91 (98,9%) пациент имел сатурацию 95% и выше и 1 пациент — 90-94%.

Систолическое давление (СД) имело нормальное распределение значений и составляло  $132,95 \pm 2,41$  мм рт.ст., гипотония (менее 90 мм рт.ст.) была у 3 (3,3%) пациентов, нормальные значения (90-140 мм рт.ст.) были у 57 (62%) и повышенные значения (выше 140 мм рт.ст.) были у 32 (34,8%).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) имела нормальное распределение и составляла  $90,3 \pm 1,6$  в 1 минуту, менее 60 в 1 мин у 3 (3,3%) пациентов, 60-90 в 1 мин — у 42 (45,7%) пациентов и более 90 в 1 мин — у 47 (51,1%).

Лечение пациентов характеризовалось следующими назначениями. До госпитализации 50% получали парацетамол, 27,2% — умифеновир, 10,9% — фавипиравир, 21,8% — интерферон-альфа-2-бета. Комбинацию интраназального интерферона-альфа с противовирусными препаратами получили 19,6%.

Антикоагулянтная терапия характеризовалась применением подкожных инъекций эноксапарина у 21,7% пациентов и гепарина — у 53,2%. Внутривенно гепарин получали 52,2%. Оральный препарат апиксабан получали только 2 пациента до госпитализации.

Антицитокиновая терапия у 13% была проведена олокизумабом и у 71,7% — левелимабом, путь введения был внутривенным.

Системные глюкокортикостероиды (ГКС) получали 90 из 92 пациентов (97,8%). Чаще всего применяли внутривенное введение преднизолона (83,7%), дексаметазона (21,7%). Применение одного ГКС и одного пути введения в течение периода госпитализации было отмечено в 64,1% случаев, тогда как в остальных препараты варьировали как по веществу, так и по пути введения.

63% пациентам были назначены антибактериальные препараты, чаще всего — внутривенное введение цефтриаксона (51,1%) и левофлоксацина (15,2%).

9 пациентам (9,8%) была введена антиковидная плазма. Перевод пациентов в prone-позицию был описан в 67,4% случаев, перевод пациентов на неинвазивную вентиляцию лёгких (НИВЛ) — в 43,5%, на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) — в 9,8%.

**Сопоставление пациентов с различным исходом COVID-19.** Среди 92 проанализированных пациентов с COVID-19 у 64 наступило выздоровление и у 28 — исход был летальным. Был выявлен ряд статистически значимых различий между этими подгруппами.

Вакцинация от COVID-19 имела сопряжённость с благополучным исходом заболевания. Среди вакцинированных были излечены 93,8% пациентов, а среди не вакцинированных — 64,5%. Среди излеченных ранее были вакцинированы 23,4%, а среди умерших — 3,6% ( $\chi^2=5,351$ ; d.f.=1;  $p < 0,05$ ; ТкФ = 0,016; ОШ = 0,12; ДИ 0,015-0,967).

Среди пациентов с летальным исходом было больше пациентов с положительным результатом ПЦР на SARS-COV-2 (64,3% против 39,1%,  $p < 0,05$ ), при обращении чаще была жалоба на озноб (100% против 84,4%,  $p < 0,05$ ). Объем поражения лёгких согласно компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) не имел различий при выявлении, госпитализации и вынесении на консилиум, но в конечной точке наблюдения при летальных исходах КТ 3-4 было в 80%, тогда как у выздоровевших — в 30% ( $p < 0,01$ ). Плохой прогноз на этапе врачебного консилиума был сопряжен с десатурацией до 90% и ниже как при дыхании воздухом (60,9% против 29,1%;  $\chi^2=6,920$ ; d.f.=1;  $p < 0,01$ ), так при оксигенотерапии (20,8% против 1,8%;  $\chi^2=10,082$ ; d.f.=1;  $p < 0,01$ ; ТкФ=0,06).

Уровень С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови был оценен и сопоставлен во всех точках исследования при разных степенях повышения этого по-

казателя. СРБ имел прогностическое значение только в конечной точке исследования — повышение более 5 мг/л у 90% против 30% ( $\chi^2=11,823$ ; d.f.=1;  $p < 0,01$ ; ТкФ = 0,001; ОШ=21,00; ДИ 2,389-184,633), более 10 мг/л — 70% против 2,5% ( $\chi^2=27,121$ ; d.f.=1;  $p < 0,001$ ; ТкФ < 0,001; ОШ=91,000; ДИ 8,239-1005,038), более 40 мг/л — 50% против 2,5% ( $\chi^2=17,093$ ; d.f.=1;  $p < 0,001$ ; ТкФ = 0,001; ОШ=39,000; ДИ 3,756-404,950).

Значимые различия в уровне фибриногена (более 4 г/л) были при поступлении в стационар — у 50% умерших и у 82,8% выздоровевших ( $p < 0,01$ ).

Лейкоцитоз значимо чаще был у пациентов с плохим исходом как при направлении на консилиум (62,5% против 32,8%,  $p < 0,05$ ), и в конечной точке наблюдения (90% против 48,7%,  $p < 0,05$ ). По данным лейкоцитарной формулы только лимфопения была значимой — в 100% на момент обращения на консилиум против 85,5% у выздоровевших ( $p < 0,05$ ).

Тромбоцитопения имела тенденцию к более частому выявлению в конечной точке наблюдения (20,0% против 2,6%,  $p=0,064$ ).

В конечной точке наблюдения у умерших значимо чаще был повышен уровень лактатдегидрогеназы более 550 ед/л — 44,4% против 5,1% ( $p < 0,001$ ).

Среди сопутствующих заболеваний неблагоприятный исход чаще был среди страдавших ишемической болезнью сердца (21,4% против 6,3%,  $p < 0,05$ ) и онкологическими заболеваниями (10,7% против 1,6%;  $p < 0,05$ ).

**Сопоставление лечения пациентов с различным исходом COVID-19.** До поступления в ВИГ только 18 пациентов (19,6%) получали начальную противовирусную терапию (умифеновир или фавипиравир в сочетании с интерфероном-альфа), соответствовавшую методическим рекомендациям МЗ РФ (версия 14 на момент работы данного ВИГа). Сопряжённости исходов с их применением отмечено не было, равно как и с их назначением до 4-го и 6-го дня от начала заболевания.

Применение антикоагулянтов в данном ВИГе было одним наиболее значимых факторов выживания пациентов. Среди получавших антикоагулянты подкожно (эноксапарин, гепарин) выздоровели 81,2% и только 21,4% среди умерших. При этом хороший исход был лучше, среди получавших эти препараты позднее 10-го дня заболевания (44,2% против 11,8%,  $p < 0,05$ ). Переход на внутривенное введение гепарина значимо чаще встретился среди умерших (75% против 42,2%,  $p < 0,01$ ). Значимая сопряжённость была между исходами и путём введения гепарина, что отражено на рисунке 1.

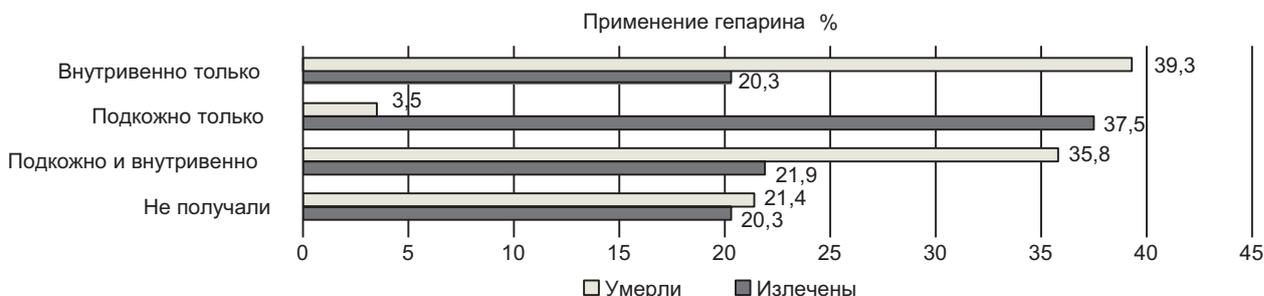


Рисунок 1. Сопоставление исходов COVID-19 с применением и путем применения гепарина ( $\chi^2= 12,381$ ; d.f.=3;  $p < 0,01$ )  
 Figure 1. Comparison of COVID-19 outcomes with and by heparin administration ( $\chi^2=12.381$ ; d.f.=3;  $p < 0,01$ )

Частота применения различных ГКС, последовательности и путей их введения представлены на рисунке 2. Частота внутривенного введения дексаметазона не различалась между выздоровевшими и умершими (21,95 против 21,4%,  $p>0,1$ ). Частота внутривенного введения преднизолона, метилпреднизолона также не имела различий при разных исходах, однако время начала внутривенного введения преднизолона было значимым. Среди умерших этот глюкокортикостероид до 11 дня от начала заболевания был назначен в 88% случаев, а среди выздоровевших — в 65,4% ( $p<0,05$ ).

При объединении всех случаев внутривенного введения ГКС не было выявлено различий в частоте их применения у выздоровевших (96,9%) и умерших (96,4%,  $p>0,1$ ), средние значения дня от начала заболевания также не имели различий ( $8,89\pm 0,55$  и  $8,81\pm 0,43$ ,  $p>0,1$ ). Среди получавших ГКС только 8 пациентов с сатурацией на ТМК ниже 90% получали

оксигенотерапию (9%), 22,2% — среди умерших и 3,2% — среди выздоровевших.

У получавших в течение госпитализации ГКС при поступлении СРБ был выше 40 мг/л у 61,3% выздоровевших и у 55,6% умерших ( $p>0,1$ ). При вынесении на консилиум также не было различий в повышении выше 40 мг/л — 83,3% и 79,2%, соответственно ( $p>0,1$ ). Зато в конечной точке наблюдения такое повышение СРБ у выживших было только в 2,6%, а у умерших — в 55,6% ( $\chi^2 = 18,302$ ;  $d.f.=1$ ;  $p<0,001$ ;  $T_k\Phi=0,0001$ ;  $OШ = 46,250$ ;  $ДИ 4,272-500,729$ ).

Среди получавших внутривенные ГКС сатурация на воздухе не различалась между выздоровевшими и умершими. Значения сатурации при поступлении в стационар были ниже 93% - у 75,8% и 74,1%, а при направлении на консилиум — у 88,7% и 87,0%, соответственно ( $p>0,1$ ). Сопоставить данные в конечной точке не представилось возможным ввиду отсутствия данных в большинстве случаев.

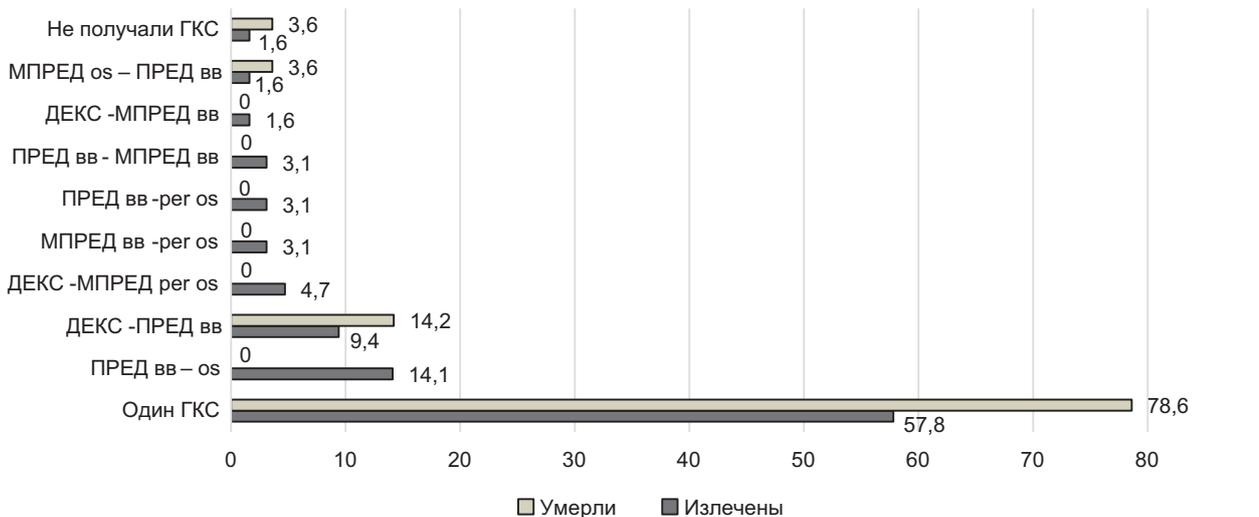


Рисунок 2. Частота применения, последовательность и путь введения различных глюкокортикостероидов (где ПРЕД – преднизолон, МПРЕД – метилпреднизолон, ДЕКС – дексаметазон, ГКС — глюкокортикостероид; вв – внутривенно; os и рег os - внутрь).

Figure 2. Frequency of application, sequence and route of administration of various glucocorticosteroids (where PRED is prednisolone, MPRED is methylprednisolone, DEX is dexamethasone, GCS is a glucocorticosteroid; вв - intravenously).

Были проанализированы пациенты, получавшие антицитотоксическую терапию (АЦТ). АЦТ (левилимаб или олокизумаб) применялась у 89,1% выздоровевших и у 75% умерших пациентов ( $p>0,1$ ), до 11 дня от начала заболевания — у 52,6% и 66,7%, соответственно ( $p>0,1$ ). Излечение наступило у 74,2% пациентов, получавших левелимаб, против 50% — не получавших АЦТ % ( $\chi^2 = 3,232$ ;  $d.f.=1$ ;  $p>0,1$ ;  $T_k\Phi=0,073$ ;  $OШ = 0,347$ ;  $ДИ 0,106-1,134$ ). Среди получавших олокизумаб выздоровели 66,7%, а среди не получавших — 50% ( $p>0,1$ ).

Среди получавших АЦТ пол не имел различий между пациентами с разным исходом, тогда как возраст 60 лет и старше чаще имели умершие — 76,2% против 50,9% ( $p<0,05$ ). Однако, среди не получавших АЦТ распределение по возрасту было сходным — 71,4% против 57,1%, хотя не достигало значимого различия ( $p>0,1$ ).

Объем поражения по КТ при вынесении на консилиум и принятии решения об изменении лечения также различий не имел — КТ 3-4 была у 24,1% у выз-

доровевших и у 27,8% — у умерших. Но в конечной точке наблюдения КТ 3-4 была у 80% умерших, а у выздоровевших только у 35,3% ( $p<0,05$ ). Примерно с равной частотой был повышен СРБ при вынесении на консилиум — выше 40 мг/л 85,5% и 85,7%, соответственно. Однако, в конечной точке наблюдения СРБ был выше 40 мг/л у 2,9% и 40,0% ( $p<0,05$ ). Иначе говоря, умерли те, у кого, несмотря на применение АЦТ, сохранялось воспаление и не уменьшился объем поражения лёгких по КТ.

Интересен тот факт, что среди получавших АЦТ 80,7% выздоровевших получали антикоагулянты подкожно, против 28,6% среди умерших ( $p<0,01$ ). Частота внутривенного введения гепарина имела обратную картину — 45,6% среди выживших и 66,7% среди умерших ( $p=0,099$ ).

При отборе пациентов, которые получали антикоагулянты подкожно, 100% умерших получали АЦТ, а среди излеченных — 88,5% ( $p>0,1$ ). То есть роль п/к вводимых антикоагулянтов оказалась не менее значимой, чем введение АЦТ.

Среди получавших АЦТ не было различий в частоте применения системных ГКС — 100% среди умерших и 96,5% среди выздоровевших.

Среди пациентов, которым была назначена АЦТ, умершие пациенты изначально получали противовирусные препараты в сочетании с интерфероном-альфа в 38,1%, а выздоровевшие — в 15,8% ( $p < 0,05$ ).

**Анализ применения антибактериальных препаратов.** Среди выздоровевших и умерших частота применения аминопенициллинов (5 пациентов) не имела значимых различий (6,2% против 3,6%,  $p > 0,1$ ). Между внутривенным применением цефалоспоринов (50 пациентов) и летальными исходами имелась сопряженность — 75% у умерших против 45,3% у выздоровевших ( $\chi^2 = 6,919$ ;  $d.f.=1$ ;  $p < 0,01$ ;  $Tk\Phi=0,07$ ;  $O\Phi = 3,621$ ; ДИ 1,35-9,714), то есть вероятность летального исхода была почти в 4 раза выше среди получавших эти антибиотики. Все препараты группы бета-лактамов получали 75% умерших и 50% выздоровевших ( $\chi^2 = 4,985$ ;  $d.f.=1$ ;  $p < 0,05$ ;  $Tk\Phi=0,021$ ;  $O\Phi = 3,000$ ; ДИ 1,119-8,040). Меропенем получали только пациенты с неблагоприятным исходом в 10,7% случаев. Респираторные фторхинолоны также значимо чаще были назначены пациентам с летальным исходом — 35,7% против 14,1% ( $\chi^2 = 5,572$ ;  $d.f.=1$ ;  $p < 0,05$ ;  $Tk\Phi=0,021$ ;  $O\Phi = 3,395$ ; ДИ 1,193-9,664). Среди умерших эти препараты применялись позже 8 дня от начала болезни в 90% случаев, а у выживших в 33,3% случаев ( $\chi^2 = 6,537$ ;  $d.f.=1$ ;  $p < 0,05$ ;  $Tk\Phi=0,017$ ;  $O\Phi = 18,000$ ; ДИ 1,496-216,620). При объединении всех антибактериальных препаратов частота их назначения у умерших составляла 76,8%, а у выздоровевших в 57,8%, при этом позднее 8 дня от начала болезни они были назначены в 81,8% и 45,9% случаев, соответственно ( $\chi^2 = 7,357$ ;  $d.f.=1$ ;  $p < 0,01$ ;  $Tk\Phi=0,006$ ;  $O\Phi = 5,294$ ; ДИ 1,499-18,695). При этом среди всех получавших антибиотики бактериальная пневмония в медицинской карте была указана только в 5 случаях (8,5%).

Следует отметить, что среди пациентов, получавших антибактериальные препараты, повышение уровня прокальцитонина выше 0,5 нг/мл при обращении было у 23,7% пациентов, при направлении на ТМК — у 20% и в конечной точке — 20,8%.

Среди 15 пациентов с уровнем прокальцитонина (ПКТ) более 0,5 нг/мл при поступлении в стационар 93,3% получали антибиотики, 40% из них умерли и только в одном случае в диагноз была вынесена бактериальная пневмония.

Среди 10 пациентов с ПКТ более 0,5 нг/мл при обращении на ТМК в 90% случаев были назначены антибиотики, только в 2 случаях в диагноз была вынесена бактериальная пневмония, 40% пациентов скончались. При этом среди пациентов, которые имели повышенный ПКТ и им были назначены антибиотики, умерли 44,4%.

В конечной точке наблюдения ПКТ был выше 0,5 нг/мл у 9 пациентов, им всем были назначены антибиотики, бактериальная пневмония была вынесена в диагноз в 22,2% случаев, исходы были летальными в 55,6%.

У 8 пациентов была диагностирована бактериальная пневмония (8,6%). Все они скончались. ПЦР (+) был у 4 (50%), вакцинирован от COVID-19 был только 1 (12,5%). В 75% они были старше 60 лет. Антибактериальную терапию успели получить 5 пациентов (62,5%), 1 пациент в течение первой недели болезни

и 4 (75% получавших) — позже 8-го дня заболевания. Только 3 пациента получали антикоагулянты подкожно, 1 в течение первых 5 дней, 1 — с 6 по 10-й день и 1 позже 10 дней от начала заболевания. Только 3 из них (37,6%) были в ОРПТ, 2 (25%) получали кислородотерапию. Антицитокиновую терапию получали 5 пациентов (62,5%) — все только левелимаб.

**Обсуждение.** Результаты анализа ведения больных в ВИГе многопрофильного стационара во второй половине 2021 года дополняли ранее полученную информацию, но частично отличались от аналогичного анализа, проведенного в 2020 году [4,5]. Прежде всего был накоплен опыт по вакцинации населения, среди выздоровевших пациентов доля вакцинированных вакциной Спутник-V была в 8 раз выше, чем среди умерших. Влияние вакцинации на смертность от COVID-19 была также доказана в Китае при применении вакцины Sinovac в первые месяцы 2022 года, где риск смерти от COVID-19 среди непривитых лиц в возрасте старше 60 лет был в 21,3 раза выше, чем среди вакцинированных в этой возрастной группе [8].

Наличие лейкоцитоза и лимфопении при направлении на ТМК были значимым негативным прогностическим признаком, что было полностью созвучно двум нашим предшествующим анализам [4,5]. Оба эти показателя также были подтверждены исследователями из Греции, как надёжные компоненты комплексной лабораторной оценки неблагоприятного течения COVID-19 [9].

Оценка показателей свертываемости крови и своевременное начало подкожного введения антикоагулянтов были ведущими по значимости факторами выживания в исследованной группе пациентов — среди получавших подкожно эноксапарин и гепарин было в 4 раза больше выживших. Это было полностью созвучно результатам работы, проведенной в Индии, в которой доказано, что инфекция COVID-19 оказывает сильное влияние на каскад свертывания крови и может приводить к повышению смертности пациентов [10] и было идентично данным наших двух предшествующих публикаций [4,5]. Интересен тот факт, что последующее внутривенное введение гепарина не имело положительного влияния на выживание и чаще встречалось среди умерших.

В данном исследовании, как и в двух предыдущих, не удалось выявить позитивного влияния антибиотиков на исход заболевания как в целом по группе, так и по типам антибактериальных препаратов. Не было выявлено преимуществ ни при раннем, ни при позднем назначении препаратов. У 8 пациентов с диагнозом «бактериальная пневмония», все из которых скончались, только 5 при жизни успели назначить антибактериальные препараты. Более того, результаты оказались созвучны работе из США, в которой на основании обследования 185 пациентов с тяжелой формой COVID-19 с культуральным исследованием мокроты на бактериальную флору был сделан вывод о том, что оценка значений ПКТ не позволяет диагностировать суперинфекции при тяжелом течении COVID-19 [11]. В нашей работе между повышением уровня ПКТ, назначением антибиотиков и выживаемостью связи установлено не было. В Испании наблюдали пациентов с сочетанием COVID-19 и ВИЧ-инфекцией, у которых при поступлении в 13% было повышение уровня прокальцитонина, 60% получали антибактериальную

терапию, но сопутствующей бактериальной инфекции у них не диагностировали. Был сделан вывод, что даже при сочетании COVID-19 с ВИЧ-инфекцией бактериальная коинфекция встречается не часто [12]. Показательны и два наблюдения образования полостных образований у пациентов с COVID-19 вызванных метициллин-чувствительным *S. aureus*. В обоих случаях эффективной оказалась терапия цефазолином, без привлечения антибиотиков резерва [13].

Результаты оценки влияния системных ГКС отличались от наших предшествующих наблюдений, на это повлиял высокий процент (97,8%) их назначения практически всем больным, то есть сравнить случаи без применения гормонов не представилось возможным. Парадоксально, но среди получавших ГКС повышение СРБ до 40 мг/л и выше при госпитализации и на ТМК не имело различий у пациентов с разным исходом. Однако, как и предшествующих наших наблюдениях [4,5], раннее (до 11-го дня болезни) назначение внутривенного преднизолона ухудшало прогноз. Уровень сатурации у умерших и выживших среди получавших ГКС не различался при поступлении и при вынесении на консилиум. Среди получавших системные ГКС дополнительно кислород получали 9% пациентов, сатурация у которых была ниже 90%.

Эти результаты находят объяснение в публикациях из реальной практики. Метаанализ 23 клинических исследований показал, что дексаметазон снижает смертность на 10% с относительным риском 0,90 [14]. После исследования RECOVERY стероиды были одобрены всеми руководствами по лечению COVID-19 средней и тяжелой степени. Назначенная доза составляла 6 мг дексаметазона или его эквивалентов в течение 10 дней. Однако в клинической практике есть множество случаев и ситуаций, когда роль стероидов не может быть экстраполирована на основании имеющихся данных: пациенты с иммуносупрессией, пациенты с постоянной потребностью в кислороде после десяти дней терапии, возможности систем здравоохранения и т. д. [15]. Так в Великобритании частота назначения ГКС в стационарах увеличилась с 27,5% в июне 2020 г. до 75-80% в январе 2021 г., что согласуется и с нашими данными. Но в этой стране применение ГКС определялось неравным доступом пациентов к жизненно важной помощи, и пациенты 50 лет и старше (и особенно – старше 70 лет) значительно реже получали кортикостероиды, чем пациенты моложе 50 лет, независимо от демографических данных пациентов и тяжести заболевания [16]. Исследователи из США также отметили, что расовые/этнические меньшинства подвергаются более высокому риску тяжелого течения COVID-19. Сопоставление 38 белых, 102 чернокожих, 61 пациента из Азии показало, что между этими группами прогностическая информативность лабораторных критериев была различной, а также различалась эффективность высоких и низких доз ГКС [17]. Мексиканские исследователи провели ретроспективный анализ данных 737 пациентов с тяжелым течением COVID-19 и установили, что применение ГКС снижало смертность у более молодых пациентов, и не отметили преимуществ от применения стероидов у пациентов пожилого возраста или с большим количеством сопутствующих заболеваний [18].

Применение антицитокиновой терапии (левилимаб или олокизумаб) было эффективнее у пациентов мо-

ложе 60 лет, но в целом среди выздоровевших АЦТ получали 89,1%, а среди умерших — 75% (различие не значимо).

Статистически значимые различия в уровне СРБ были при его измерении в конечной точке наблюдения. Среди получавших ГКС умерли те, у кого СРБ оставался выше 40 мг/л. Аналогичная картина по значениям СРБ в конечной точке была и у получавших антицитокиновую терапию. При этом при проведении АЦТ в конечной точке значим был и сохранявшийся объем поражения по КТ на уровне КТ 3-4. Было также установлено, что среди получавших АЦТ благоприятное влияние на прогноз оказывало ранее применение подкожных антикоагулянтов, тогда как ранее применение противовирусных препаратов этой подгруппе не способствовало благоприятному исходу. Одновременное применение ГКС и АЦТ также не улучшало прогноз (но тут высокий процент получавших ГКС мог внести серьезную ошибку в оценку результатов). Наши результаты по оценке влияния левелимаба на исходы COVID-19 были очень близки с результатами рандомизированного исследования CORONA, в котором эффективность этого препарата составила 63,1% [19].

**Заключение.** Проведённое исследование и сопоставление результатов с данными литературы показали, что новая инфекция COVID-19 создала прецедент «игры по новым правилам», когда рутинные критерии диагностики и лечения бактериальных инфекций нижних дыхательных путей срабатывают далеко не всегда, а проявления вирусной инфекции мы лечим ревматологическими препаратами и антикоагулянтами. Широкое назначение ГКС и АЦТ изменило и результаты обработки данных, ввиду малочисленности «контрольных» групп, не получавших эти препараты в стационаре. Отличие полученных результатов от предшествующих за прошлые годы можно связать с двумя факторами — пациенты с легким и средне-тяжёлым течением стали проходить лечение амбулаторно, а госпитализированные с прогрессированием в ВИГ получали более интенсивную терапию. С другой стороны, происходящие в последние месяцы мутации вируса меняют его клинику и, вероятно, ответ на терапию.

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

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

#### Литература / References

1. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.94-104. [Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, Fatykhov RG. Postkovidnyy syndrom: mul'tisistemnyy «defitsity» [Postcovid syndrome: multisystem «deficits»]. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]. 2021; 14 (6): 94-104. (in Russ.)]. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104

2. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV). Версия 15 (07.05.2021). [Vremennye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (2019-nCoV). Versiya 15 (07.05.2021)] [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (2019-nCoV). Version 15 (07.05.2021)]. (in Russ.)] [https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1301/attach/vmr\\_COVID-19\\_V15.pdf](https://cdn.stopcoronavirus.ru/ai/doc/1301/attach/vmr_COVID-19_V15.pdf)
3. Визель А.А., Абдулганиева Д.И., Баялиева А.Д., и др. Анализ ведения больных с новой инфекцией COVID-19: опыт первых 5 мес // Практическая пульмонология. 2020; 3: 61-72. [Vizel AA, Abdulganieva DI, Bayalieva AD, et al. Analiz vedeniya bol'nyh s novoj infekciej COVID-19: opyt pervyh 5 mes [Analysis of the management of patients with new COVID-19 infection: the experience of the first 5 mon]. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical pulmonology]. 2020; 3: 61-72 (in Russ.)].
4. Визель А.А., Абдулганиева Д.И., Федотов В.Д., и др. Оценка прогностической значимости отдельных показателей у пациентов с COVID-19 на различных этапах наблюдения // Практическая пульмонология. 2021; 2: 29-41. [Vizel AA, Abdulganieva DI, Fedotov VD, et al. Ocenka prognosticheskoy znachimosti otdel'nyh pokazatelej u pacientov s COVID-19 na razlichnyh etapah nablyudeniya [Evaluation of the prognostic significance of individual indicators in patients with COVID-19 at various stages of follow-up]. *Prakticheskaya pul'monologiya* [Practical Pulmonology]. 2021; 2: 29-41. (in Russ.)]. DOI 10.24412/2409-6636-2021-12689
5. Konishi T. Continuous mutation of SARS-CoV-2 during migration via three routes at the beginning of the pandemic. *PeerJ*. 2022; Mar 30; 10: e12681. DOI: 10.7717/peerj.12681
6. Maurya R, Mishra P, Swaminathan A, Ravi V, et al. SARS-CoV-2 Mutations and COVID-19 Clinical outcome: mutation global frequency dynamics and structural modulation hold the key. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; Mar 21; 12:868414. DOI: 10.3389/fcimb.2022.868414
7. Meo SA, Meo AS, Al-Jassir FF, Klonoff DC. Omicron SARS-CoV-2 new variant: global prevalence and biological and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; Dec 25(24): 8012-8018. DOI: 10.26355/eur-rev\_202112\_27652
8. Smith DJ, Hakim AJ, Leung GM, et al. COVID-19 Mortality and vaccine coverage - hong kong special administrative region, china, January 6, 2022-March 21, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71(15): 545-548. DOI: 10.15585/mmwr.mm7115e1
9. Georgakopoulou VE, Vlachogiannis NI, Basoulis D, et al. A Simple Prognostic Score for Critical COVID-19 Derived from Patients without Comorbidities Performs Well in Unselected Patients. *J Clin Med.* 2022; Mar 25; 11(7): 1810. DOI: 10.3390/jcm11071810
10. Srivastava S, Garg I, Dogra V, et al. Implications of COVID-19 on Thrombotic Profile of Severely Affected Patients. *Pathobiology.* 2022; Mar 28: 1-11. DOI: 10.1159/000522543. Epub ahead of print.
11. Cohen AJ., Glick LR, Lee S, et al. Nonutility of procalcitonin for diagnosing bacterial pneumonia in COVID-19. *medRxiv* [Preprint]. 2022; Apr 5:2022.03.29.22272960. DOI: 10.1101/2022.03.29.22272960
12. Casado JL, Vizcarra P, Vivancos MJ, et al. Low risk of bacterial co-infection, opportunistic diseases, and persistent immunosuppression in people living with HIV and COVID-19. *Infection.* 2022; Mar 31: 1-5. DOI: 10.1007/s15010-022-01811-0. Epub ahead of print.
13. Tanaka S, Yamamoto K, Hagiya H, et al. Threat of *Staphylococcus aureus* pneumonia in severe COVID-19 patients. *Cureus.* 2022; Feb 22; 14(2): e22486. DOI: 10.7759/cureus.22486
14. Selvarajan S, Anandaradje A, Shivabasappa S, et al. Efficacy of pharmacological interventions in COVID-19: A network meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2022; Mar 31. DOI: 10.1111/bcp.15338. Epub ahead of print.
15. Goel A, Ray A. Steroids in COVID-19: Tailor-made or «one size fits all»? *Adv Respir Med.* 2022; Jan 27. DOI: 10.5603/ARM.a2022.0005. Epub ahead of print.
16. Närhi F, Moonesinghe SR, Shenkin SD, et al. ISARIC4C investigators. Implementation of corticosteroids in treatment of COVID-19 in the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK: prospective, cohort study. *Lancet Digit Health.* 2022; Apr; 4(4): e220-e234. DOI: 10.1016/S2589-7500(22)00018-8
17. Go RC, Nyirenda T, Bojarian M, et al. Racial/ethnic disparities on inflammation and response to methylprednisolone in severe COVID-19 pneumonia. *BMC Infect. Dis.* 2022; 22(1): 254. DOI: 10.1186/s12879-022-07237-1
18. Albarrán-Sánchez A., Ramírez-Rentería C., Mercado M., et al. Real-world evidence of the use of glucocorticoids for severe COVID-19. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022; Jan 19; 13:20420188211072704. DOI: 10.1177/20420188211072704
19. Lomakin NV, Bakirov BA, Protsenko DN, et al. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study. *Inflamm. Res.* 2021; 70(10-12): 1233-1246. DOI: 10.1007/s00011-021-01507-5