

УДК 616.98:578.834.1]-08

<https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-22>

COVID-19: пошаговые стратегии лечения

© Д. П. Саливончик

Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность использования антикоагулянтной и глюкокортикостероидной терапии у пациентов с инфекцией COVID-19, определить пошаговые решения в назначении лекарственной терапии на стационарном этапе.

Материалы и методы. Выполнено два рандомизированных сплошных проспективных сравнительных исследования, включающих 1801 пациента с доказанным диагнозом коронавирусной пневмонии, находящихся на стационарном лечении в ноябре-декабре 2020 года (1004 пациента) в учреждении «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отечественной войны» и в феврале 2021 года (797 пациентов) — в государственном учреждении здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3».

Результаты. Пошаговая стратегия лечения пациентов с пневмонией на фоне инфекции COVID-19 заключается в разделении пациентов на группы высокого и умеренного риска неблагоприятного прогноза (на основании разработанных предикторов) в первые сутки при госпитализации. У пациентов умеренного риска «протокольная» терапия стабилизирует состояние, высокого риска — не эффективна. Ранняя упреждающая антикоагулянтная терапия (АКТ) и индивидуальная гормональная терапия (до пульс-терапии) позволяют стабилизировать состояние пациентов, увеличить выживаемость с 82,1 до 96,8 %, $p = 0,0001$. Дополнительными шагами рассматриваются целевое использование тоцилизумаба в соматическом отделении до реанимационного (70 % выживаемости, $p = 0,031$), кислородотерапия, проналоксон, катетеризация пациента, использование отечественного гепатопротектора, мембраностабилизирующего, антиишемического препарата «Тиотриазолин» у пациентов с высоким уровнем лактата (лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови, стабилизирующего метаболические процессы в пораженных органах (в динамике на $342,7 \pm 92,8$ Ед/л за 5 дней использования по сравнению с контрольной группой, $p = 0,0001$). При стабилизации состояния использование дыхательной и физической реабилитации является заключительными шагами стратегии восстановления пациента на стационарном этапе.

Заключение. Лечебная антикоагулянтная и индивидуальная глюкокортикостероидная терапия в сочетании с кислородотерапией, использованием в ряде случаев тиотриазолина у пациентов высокого риска неблагоприятного исхода с инфекцией COVID-19 позволила увеличить выживаемость с 82,1 до 96,8 % на госпитальном этапе, $p = 0,0001$.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, антикоагулянтная терапия, глюкокортикостероидная терапия, тиотриазолин, стратификация риска неблагоприятного прогноза, выживаемость.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Саливончик Д.П. COVID-19: пошаговые стратегии лечения. *Проблемы здоровья и экологии.* 2021;18(2):155-162. <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-22>

COVID-19: step-by-step treatment strategies

© Dmitry P. Salivonchik

Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

ABSTRACT

Objective: to evaluate the effectiveness and safety of anticoagulant and glucocorticosteroid therapy in patients with COVID-19, to determine step-by-step solutions in the prescription of drug therapy at the inpatient stage.

Materials and methods. We performed two randomized continuous prospective comparative studies including 1,801 patients diagnosed with COVID-19 pneumonia who were undergoing inpatient treatment in November-December 2020 (1,004 patients) in Gomel Regional Clinical Hospital for the Disabled of World War II and in February 2021 (797 patients) in Gomel City Clinical Hospital No. 3.

Results. The step-by-step strategy for treating patients with pneumonia associated with COVID-19 is to divide the patients into groups of high and moderate risks of adverse outcomes (based on the developed predictors) on the first day of hospitalization. In moderate-risk patients, the “protocol” therapy stabilizes the condition; in high-risk patients, it is not effective. Early preemptive anticoagulant therapy (ACT) and individual hormone therapy (prior to pulse therapy) may stabilize the condition of the patients, increase the survival rate from 82.1 % to 96.8 %, $p = 0.0001$. The additional steps are: targeted use of tocilizumab in the Somatic Department before the Intensive Care Department (70 % survival, $p = 0.031$), oxygen therapy, pronation, catheterization of patients, use of the domestic hepatoprotector, membrane-stabilizing anti-ischemic drug “Thiotriazoline” in patients with high blood lactate levels (lactate dehydrogenase (LDH)), which stabilizes metabolic processes in the affected organs (in dynamics by 342.7 ± 92.8 units/l for 5 days compared to the control group, $p=0.0001$). When the patient’s condition gets stabilized, the use of respiratory and physical rehabilitation are the final steps of the recovery strategy at the inpatient stage.

Conclusion. Therapeutic anticoagulant and individual glucocorticosteroid therapy in combination with oxygen therapy, the use of thiotriazoline in some COVID-19 patients being at a high risk of adverse outcomes have led to an increased survival rate — from 82.1 % to 96.8 % at the hospital stage, $p = 0.0001$.

Key words: COVID-19, pneumonia, anticoagulant therapy, glucocorticosteroid therapy, thiotriazoline, stratification of the risk of adverse outcomes, survival rate.

Conflict of interest: author declares no conflict of interest.

Sources of funding: study conducted without sponsorship.

For citation: Salivonchik DP. COVID-19: step-by-step treatment strategies. *Health and Ecology Issues*. 2021;18(2):155-162. (In Russ.). <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2021-18-2-22>

Введение

Заболеемость и смертность от инфекции COVID-19 сохраняется на высоком уровне, несмотря на поиск и внедрение в лечебный процесс большого числа инновационных методик [1, 2]. Неэффективность одних лекарственных препаратов (антибиотики, гидроксихлорохин, ремдесивир, иммуномодуляторы), поиск новых (лечебные дозы антикоагулянтной терапии, глюкокортикоидная терапия в высоких дозах, пульс-терапия, использование тиотриазолина – антиишемического препарата, мембранокорректора, антиоксиданта, гепатопротектора, метаболита, препятствующего росту повреждения в клетках (увеличению лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), изменчивость вируса, многообразие клинических форм заболевания требовали проведения рандомизированных международных, локальных исследований с учетом требований доказательной медицины с дальнейшим всесторонним анализом полученных результатов. Изучение накопленного опыта, стартовавшее в феврале 2021 года вакцинирование населения всех стран мира позволяют прогнозировать падение заболеваемости к осени текущего года, прерывание пандемии в целом.

Профессорско-преподавательский состав учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» поступательно инициировал организацию

нескольких сплошных рандомизированных проспективных исследований на клинических базах вуза совместно с руководством практического здравоохранения области с целью снижения смертности населения Гомельской области на стационарном этапе. Детальный анализ полученных результатов, безопасность и эффективность предложенной терапии, дальнейшая разработка и утверждение в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению, возможное включение эффективных схем диагностики и лечения пациентов позволит скорректировать существующие протоколы диагностики и лечения пациентов с инфекцией COVID-19.

Цель исследования

Оценить эффективность и безопасность использования антикоагулянтной и глюкокортикоидной терапии у пациентов с инфекцией COVID-19, определить пошаговые решения в назначении лекарственной терапии на стационарном этапе.

Материалы и методы

Организовано открытое проспективное рандомизированное сплошное сравнительное исследование 1004 пациентов с доказанным диагнозом коронавирусной пневмонии на базе учреждения «Гомельский областной клинический госпиталь инвалидов Отече-

ственной войны» (У«ГОКГ ИОВ», **исследование 1**) за ноябрь и декабрь 2020 года и проспективное сплошное сравнительное исследование 797 пациентов на базе государственного учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 3» в феврале 2021 года (ГУЗ «ГКБ № 3», **исследование 2**). Этическими комитетами учреждений У «ГОКГ ИОВ» и ГУЗ «ГКБ № 3» не найдено нарушений, противоречащих этике и морали в проведении исследований. Лечение пациентов, оценка тяжести состояния осуществлялись согласно временным протоколам диагностики и лечения инфекции COVID-19, утвержденным МЗ РБ [3]. Дополнительно проводилась стратификация риска неблагоприятного исхода течения коронавирусной инфекции по комбинированному показателю: по шкале ШОКС-COVID (> 10 баллов), кислородозависимости ($SpO_2 < 92\%$), уровню iH/Λ (> 6,7), абсолютному уровню лимфоцитов ($< 0,8 \times 10^9$), уровню АДГ (> 800 Ед/л), индексу коморбидности (> 3), длительности лихорадки (> 5 дней), данным КТ (2–4-я степень поражения), уровню интерлейкина-6 (> 40 нг/мл), уровню D-димера (> 1000 нг/мл), после чего в обеих группах пациенты делились на высокий (КТ2 и выше плюс превышение указанного в скобках одного из значений) и умеренный риски неблагоприятного исхода. Подтверждение диагноза проводилось путем проведения полимеразной цепной реакции на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в мазке со слизистой носа.

Пациентов включали в исследование при соблюдении всех правил GCP – GOOD Clinical Practice (качественной клинической практики), если они добровольно подписали информированное согласие, соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Исследование проводилось в полном соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный диагноз COVID-19-пневмонии, информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерием исключения из исследования являлось нежелание участвовать в исследовании.

Рандомизация с использованием таблицы случайных чисел проводилась в день госпитализации. Анализ данных в группах высокого риска неблагоприятного исхода проводился с дважды заслепленными конечными точками: на следующий день после го-

спитализации и на этапе статистической обработки, что полностью исключает влияние субъективных факторов на оценку полученных результатов исследования.

При стратификации пациентов основной группы в высокий риск неблагоприятного прогноза доза антикоагулянта менялась на 7500 МЕ дальтепарина натрия подкожно 2 раза в день при весе до 100 кг и 10000 МЕ подкожно 2 раза в день при весе более 100 кг и отсутствии противопоказаний. При невозможности введения (отсутствии) НМГ пациентам высокого риска неблагоприятного исхода в основной группе назначался нефракционированный гепарин (НФГ) 7500 Ед через 6 часов подкожно либо 10000 Ед внутривенно на дозаторе с учетом массы тела и контролем АЧТВ через каждые 6 часов с последующей коррекцией вводимой дозы препарата. В контрольной группе при определении высокого либо умеренного риска неблагоприятного прогноза назначался нефракционированный гепарин 5000 Ед через 8 часов пациентам весом до 100 кг, 7500 Ед — весом более 100 кг либо НМГ 0,3 и 0,6 мл 1 раз в день.

Глюкокортикостероидная терапия (ГКС) назначалась исходя из тяжести клинического состояния, риска неблагоприятного прогноза, сохранения лихорадки, падения сатурации менее 92 % [3]. Ряду пациентов ($n = 23$), подписавших информированное согласие, имеющих высокий уровень повреждения легочной ткани ($АДГ > 800$ Ед/л), консилиумом назначался отечественный антиоксидант, мембранокорректор, противоишемический препарат, гепатопротектор, препарат метаболического действия «Тиотриазолин» 2,5 % — 4,0 в/венно на 150 мл физраствора 1 раз в день в течение 10 дней, снижающий уровень АДГ в основной группе, связывающий протоны водорода, снижающий явления ацидоза, возобновляющий энергетический баланс клетки в условиях ишемии [4]. По данным КТ все 1004 пациента имели признаки двухсторонней вирусной пневмонии, характерные для COVID-19. Компьютерная томография выполнялась на 16-рядном компьютерном томографе General Electric (США).

В качестве первичной конечной точки исследования использовалась оценка эффективности (выживаемость) и безопасности (частота кровотечений, в том числе фатальных, по рекомендациям международного общества по тромбозам и гемостазу (ITSH) использования лечебной дозы антико-

агулянтной терапии у пациентов высокого риска неблагоприятного исхода в основной группе). Средний возраст пациентов в **исследовании 1** составил 60,4 (51,0;69,0) года в основной группе, 47,9 % мужчин в основной группе, 60,3 (51,0;69,0) года, 38,7 % — в контрольной, $p > 0,05$. В **исследовании 2** средний возраст пациентов составил 65,1 (56,0;72,0) года в основной группе, 47,4 % мужчин в основной группе; 64,6 (55,0;72,0) года, 43,0 % — в контрольной, $p > 0,05$. Описание количественных данных представлено в виде медианы и интерквартильного размаха (медиана и 25 %, 75 % процентиля). При обработке качественных признаков использованы критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность либо двухсторонний вариант точного критерия Фишера с применением при необходимости поправки Бонферрони. Количественные данные между группами сравнивались с использованием критерия Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$. Для расчета выживаемости использовалось построение кривой Каплан — Мейера. В работе использовался статистический пакет SPSS 17,5.

В качестве вторичной конечной точки исследования оценивали эффективность различных доз гормональной терапии в зависимости от индекса нейтрофилы/лимфоциты и абсолютного числа лимфоцитов в общем анализе крови на фоне инфекции COVID-19.

Результаты и обсуждение

Учитывая большой объем данных (истории болезни 1801 пациента), предпринята попытка сформировать пошаговую стратегию лечения пациентов с пневмониями на фоне инфекции COVID-19 в стационаре.

Шаг первый. Снижение смертности — главная задача любого исследования. Все последующие шаги направлены на реализацию этой задачи. Для ее решения необходимо **одновременно** выполнить два условия: восстановить микроциркуляцию артериального и венозного русла альвеол и остановить распространение вируса, уменьшить воспалительный «отек» альвеол с потерей их функции. Многочисленные зарубежные источники свидетельствовали об отсутствии преимущества лечебной дозы антикоагулянтов над профилактической [5–8]. Российские исследователи предполагали эффективность лечебных доз антикоагулянтной терапии (АКТ) и большого числа тромбозов при аутопсии на профилактических дозах [9–10].

Шаг второй. Деление пациентов по рискам неблагоприятного прогноза. Данный шаг важен также с позиции двух составляющих. Во-первых, возможность прогнозирования утяжеления состояния пациентов в течение нескольких ближайших дней предопределяет изменение стратегии и тактики медикаментозной терапии для упреждения развития такого состояния. Во-вторых, наибольший процент смертности формируется именно в этой группе пациентов (высокий риск неблагоприятного прогноза). Сочетание клинических и лабораторно-инструментальных данных позволило разработать предикторы неблагоприятного прогноза (приведены в разделе «Материал и методы»).

Исследование 1 позволило сделать собственные выводы и, в итоге, оценить выживаемость пациентов с пневмонией на фоне инфекции COVID-19 при назначении упреждающей осложнения лечебной дозы АКТ у пациентов высокого риска неблагоприятного исхода (рисунок 1).

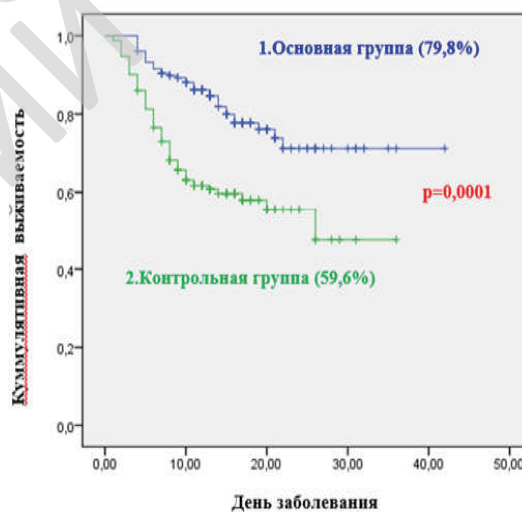


Рисунок 1. Выживаемость у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода с пневмонией при инфекции COVID-19 между основной и контрольной группами заболевания:

1 — основная группа ($n = 178$), 36 неблагоприятных событий (20,2 %); 2 — контрольная группа ($n = 171$), 69 неблагоприятных событий (40,4 %)

Анализ выживаемости пациентов с пневмонией на фоне инфекции COVID-19 (рисунок 1) свидетельствует о достоверном увеличении выживаемости в основной группе (79,8 %) при назначении лечебной дозы антикоагулянтов над профилактической в контрольной группе (59,6 %, $p = 0,0001$). Однако воздействие лишь на звено антикоагуляции

без адекватного купирования воспалительного, в том числе иммунного процесса не может привести к высокому проценту выживаемости в целом. В группах умеренного риска неблагоприятного прогноза достоверности различий по выживаемости между группами не получено, $p > 0,05$.

Шаг третий. Выбор противовоспалительной терапии. Важным пунктом пошаговой стратегии является не попытка лечения осложнений COVID-19, а упреждение их развития [11–12]. Уникальность прогрессирования заболевания заключается в неэффективности у кислородзависимых пациентов «протокольной» ГКС-терапии [13]. Доза 16 мг по дексаметазону в соматическом отделении

не всегда приносила пользу при сатурации пациентов 88–92 %, при падении сатурации ниже 88 % ни 16, ни 32 мг не приносили стабилизации общего состояния.

В ходе **исследования 2** были разработаны подходы к назначению «адекватной» ГКС-терапии: при падении абсолютного числа лимфоцитов менее $0,8 \times 10^9$ необходимая доза дексаметазона более 16 мг — 32 мг либо 32/16 мг (по решению консилиума) при числе лимфоцитов менее $0,6 \times 10^9$ (пульс-терапии 0,5 г метилпреднизолона). Решение консилиумов с назначением пульс-терапии 500 мг позволило стабилизировать процесс и увеличить выживаемость в **исследовании 2** (рисунок 2).



Рисунок 2. Выживаемость в стационаре пациентов с инфекцией COVID-19 с пневмонией среди основной и контрольной групп при высоком риске неблагоприятного исхода

При адекватном сочетании лечебной дозы антикоагулянтной терапии и подборе индивидуальной гормональной терапии выживаемость пациентов с инфекцией COVID-19 увеличилась с 82,1 до 96,8 %, в 5,59 раза, $p = 0,0001$. За время **исследования 2** зарегистрирован лишь один тромбоз глубоких вен голени и три гематомы, не требующих хирургической коррекции. Применение антибактериальной терапии после 10–14 дня заболевания основывалось на клиническом неблагополучии пациента, появлении гнойной мокроты, на основании значимого повышения лабораторных маркеров (прокальцитонина). Анализ значения индекса нейтрофилы/лимфоциты и абсолютное зна-

чение лимфоцитов позволяли своевременно ранжировать пациентов в группы высокого риска и корректировать «текущую» терапию, похожие данные отмечены зарубежными авторами [14–15]. Подготовка и утверждение инструкции на метод в отношении адекватной АКТ и ГКС-терапии может позволить адаптировать изменение терапии у пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза. В группах умеренного риска неблагоприятного прогноза достоверности различий по выживаемости между группами не получено, $p > 0,05$.

Шаг четвертый. Использование тоцилизумаба. В **исследовании 2** выживаемость пациентов в отделении интенсивной тера-

пии при использовании данного препарата составила 30 % (вводился чаще при значении ИЛ-6 > 150 нг/мл). При смещении назначения тоцилизумаба в соматические отделения при значениях ИЛ-6 40–50 нг/мл и наличии других показаний эффективность данной терапии в плане выживаемости составила 70 % ($n = 31$, $p = 0,031$).

Шаг пятый. Кислородотерапия. Использование «гипоксического» теста ежедневно позволяет узнать истинную сатурацию и определить с коррекцией необходимую дозу АКТ и ГКС-терапии. Соблюдение пациентами prone-позиции. В отделении реанимации зарекомендовала себя SPAP терапия как стабилизирующая общее состояние эффективная методика.

Шаг шестой. Купирование повреждения в легочной ткани (снижение АДГ). Инфекция COVID-19 протекает с выраженным нарушением оксигенации крови, повреждением альвеол, митохондрий и разобщением окислительного фосфорилирования. Единственным путем выработки энергии для жизненно важных процессов при тяжелом течении заболевания является анаэробное окисление глюкозы, которое с трудом восполняет потребности организма в энергии. Ценой такому пути выработки энергии является выраженный ацидоз со стремительным ростом лактатдегидрогеназы венозной крови, протонов водорода в цитоплазме либо лактата в артериальной крови, напрямую коррелируя с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Итог — гибель клетки. Своевременная АКТ, снижение вероятности тромбоза снижает уровень АДГ в крови. Из известных препаратов, напрямую снижающих уровень лактата (АДГ) в крови, возможно использование *тиотриазолина*, позволяющего развернуть реакцию образования пировиноградной кислоты из лактата, активирующего малатаспартатный шунт в митохондриях, работу цикла Кребса [4]. Использование *тиотриазолина* у ряда пациентов в **исследовании 2** ($n = 23$) позволило стабилизировать их состояние, уменьшить повреждение клеток, достоверно снизить уровень АДГ в основной группе в динамике на $342,7 \pm 92,8$ Ед/л (с $495,7 \pm 136,8$ Ед/л

до $153,0 \pm 26,5$ Ед/л за 5 дней использования по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$), значимо улучшить качество жизни пациентов.

Шаг седьмой. Дыхательная и физическая реабилитация. Постепенные дыхательные упражнения. Дозированная физическая тренировка лежа, сидя в кислородной маске, стоя, в дальнейшем использование ходьбы позволяет ускорить выписку в среднем на 4–5 дней по сравнению с контрольной группой.

Шаг восьмой. Катетеризация мочевого пузыря. Ограничение физической активности, снижение энергозатрат организма. Данный шаг позволил исключить развитие неблагоприятных исходов при движении в туалет и невозможности энергообеспечения данного процесса с дальнейшим резким падением сатурации, увеличением одышки, декомпенсацией общего состояния.

Таким образом, пошаговая стратегия с выделением пациентов высокого риска неблагоприятного прогноза позволяет предупредить развитие осложнений инфекции COVID-19 на госпитальном этапе и увеличить выживаемость в целом посредством использования лечебной дозы антикоагулянтной и индивидуальной глюкокортикостероидной терапии, подачи достаточного потока кислорода, прекращения двигательной нагрузки в момент клинического неблагополучия, катетеризации мочевого пузыря, снижения уровня образования лактата, восстановления функции печени, стабилизации энергообразования в критически пораженных органах при использовании тиотриазолина, обучения дыхательной и физической реабилитации.

Заключение

Лечебная антикоагулянтная и индивидуальная глюкокортикостероидная терапия в сочетании с кислородотерапией, использованием в ряде случаев тиотриазолина у пациентов высокого риска неблагоприятного исхода с инфекцией COVID-19 позволила увеличить выживаемость с 82,1 до 96,8 % на госпитальном этапе, $p = 0,0001$.

Список литературы

1. Pericàs JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E, et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal*. 2020;41(22):2092–2112. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa462>

2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

3. Временные рекомендации по лечению COVID-19. Приказ МЗ РБ № 615 от 05.06.2020 г., в ред. приказов МЗ РБ № 1195 от 11.11.2020 г., № 1355 от 17.12.2020 г.

4. Саливончик ДП, Саливончик ЕИ. Энергетический коллапс при COVID-19: диагностика и лечение. *Рецент.* 2020;23(5):680-693.

5. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Surgeons.* 2020;231(2):193–203.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>

6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(4):844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

7. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(5):1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>

8. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;76(1):122–124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>

9. Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Акопян ЖА, Маткеплишвили СТ, Плисюк АГ и др. Упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия в лечении продвинутых стадий новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Разбор клинических случаев и дизайн исследования: кохлицин против руксолитиниба и секукинумаба в открытом проспективном

рандомизируемом исследовании у пациентов с COVID-19 (КОЛОРИТ). *Кардиология.* 2020;60(9):4–21. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338>

10. Зайратьянц ОВ, ред. *Патологическая анатомия COVID-19:* Атлас. Москва, РФ: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020. 140 с.

11. Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Маткеплишвили СТ, Краснова ТН, Малахов ПС и др. Пульс-терапия стероидными гормонами больных с коронавирусной пневмонией (COVID-19), системным воспалением и риском венозных тромбозов и тромбоемболией (исследование ПУТНИК). *Кардиология.* 2020;60(6):15–29. <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>

12. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

13. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2020;34(6):1503–1511. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0848-3>

14. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine.* 2020;18(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>

15. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine.* 2012;5(1):2. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>

References

1. Pericàs JM, Hernandez-Meneses M, Sheahan TP, Quintana E, Ambrosioni J, Sandoval E, et al. COVID-19: from epidemiology to treatment. *European Heart Journal.* 2020;41(22):2092–2112. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa462>

2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

3. Временные рекомендации по лечению COVID-19. Приказ МЗ РБ № 615 от 05.06.2020 г., в ред. приказов МЗ РБ № 1195 от 11.11.2020 г., № 1355 от 17.12.2020 г. (In Russ.)

4. Саливончик ДП, Саливончик ЕИ. Энергетический коллапс при COVID-19: диагностика и лечение. *Retsept.* 2020;23(5):680-693. (In Russ.)

5. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlates to Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Surgeons.* 2020;231(2):193–203.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007>

6. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(4):844–847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>

7. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18(5):1023–1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>

8. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020;76(1):122–124. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>

9. Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Акопян ЖА, Маткеплишвили СТ, Плисюк АГ, et al. Proactive anti-inflammatory and anticoagulant therapy in the treatment of advanced stages of novel coronavirus infection (COVID-19). Case Series and Study Design: COLchicine versus ruxolitinib and secukinumab in open prospective randomized trial (COLORIT). *Kardiologija.* 2020;60(9):4–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n1338>

10. Zayrat'yants OV, red. *Patologicheskaya anatomiya COVID-19:* Atlas. Moskva, RF: GBU «NIOZMM DZM»; 2020. 140 p. (In Russ.)

11. Мареев ВЮ, Орлова ЯА, Павликова ЕП, Маткеплишвили СТ, Краснова ТН, Малахов ПС, et al. Steroid pulse -therapy in patients with coronavirus pneumonia (COVID-19), systemic inflammation and risk of venous thrombosis and thromboembolism (WAYFARER Study). *Kardiologija.* 2020;60(6):15-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n1226>

12. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

13. Li H, Chen C, Hu F, Wang J, Zhao Q, Gale RP, et al. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.*

2020;34(6):1503–1511. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0848-3>

14. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):206. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>

15. Imtiaz F, Shafique K, Mirza S, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine*. 2012;5(1):2. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>

Информация об авторе / Information about author

Саливончик Дмитрий Павлович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3 с курсом функциональной диагностики, УО «Гомельский государственный медицинский университет»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-2166>; e-mail: barol@rambler.ru

Dmitry P. Salivonchik, DMedSc, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases No.3 with the course of Functional Diagnostics, Gomel State Medical University; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8347-2166>; e-mail: barol@rambler.ru

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Саливончик Дмитрий Павлович
e-mail: barol@rambler.ru

Dmitry P. Salivonchik
e-mail: barol@rambler.ru

Received / Поступила в редакцию 01.06.2021

Revised / Поступила после рецензирования 08.06.2021

Accepted / Принята к публикации 16.06.2021